



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO  
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ÚLCEROSA

# Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

[www.elsevier.es/eii](http://www.elsevier.es/eii)



## REVISIÓN

# Metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica



V.M. Navas-López<sup>a,b,\*</sup>, N. Ramos-Rueda<sup>b,c</sup>, G. Pujol-Muncunill<sup>d</sup> y J. Martín de Carpi<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil, Hospital Materno Infantil, Málaga, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>d</sup> 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

Disponible en Internet el 26 de enero de 2017

### PALABRAS CLAVE

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

### KEYWORDS

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

**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.

### 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](mailto:victor.navas@gmail.com) (V.M. Navas-López).

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 ósea<sup>1</sup>. 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<sup>2,3</sup>. 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 aguda<sup>4</sup>. 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 sesenta<sup>5</sup>. Kozarek et al.<sup>6</sup> 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 niños<sup>7</sup>. 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<sup>8,9</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 $\alpha$  (expresado en células tumorales), FR $\beta$  (expresado en macrófagos activados) y FR $\gamma$  (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<sup>5,9-11</sup>.

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).

**Tabla 1** Efectos de las vías relacionadas con la adenosina sobre la respuesta inmune adaptativa

Incremento de IL-10
Incremento de IL-2
Inhibición de quimiotaxis de neutrófilos
Disminución de moléculas de adhesión
Disminución de la síntesis de leucotrienos B <sub>4</sub>
Reducción de síntesis de TNF $\alpha$
Disminución de síntesis de citoquinas proinflamatorias: IL6 e IL8

IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.  
Adaptado de Rosh<sup>12</sup>.

## Estudios clínicos: enfermedad de Crohn

La primera referencia del uso de MTX en EC pediátrica llega de la mano de Mack et al.<sup>7</sup>, que recopilan la experiencia clínica en un grupo heterogéneo de 14 pacientes corticoides dependientes en los que el tratamiento de mantenimiento con 6-mercaptopurina (6MP) o no había sido eficaz (11 casos) o tuvo que ser retirado por intolerancia (3 casos de pancreatitis). Todos los pacientes habían recibido numerosos tratamientos durante los  $4,3 \pm 4,0$  años de evolución de la enfermedad y un caso requirió tratamiento quirúrgico por obstrucción intestinal. El protocolo del centro incluía la reducción de un 20% de la dosis de MTX después de 3-6 meses de tratamiento si había respuesta clínica y descenso de dosis de esteroides y una reducción adicional del 20% a los 3-6 meses de la primera si la evolución era satisfactoria. Tras 4 semanas de tratamiento se constató una reducción significativa del *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI)<sup>13</sup> ( $31 \pm 12$  a  $8 \pm 7$ ,  $p < 0,001$ ), alcanzando 8 pacientes la remisión clínica. A las 12 semanas, 7 pacientes se encontraban en remisión y 6 con enfermedad activa. En este punto, 2 pacientes suspendieron el tratamiento por empeoramiento, 3 continuaron (2 por mejoría y otro por negativa a probar otros tratamientos) y el sexto falleció de forma inesperada, sin dilucidar la causa en la necropsia. El tratamiento se prolongó más allá de 6 meses en 8 pacientes y más de 15 meses en 3 de ellos. Durante el tiempo de estudio se redujo considerablemente la dosis de esteroides. Las limitaciones del estudio radican en el pequeño tamaño muestral, en la heterogeneidad de la muestra y en la falta de datos acerca de la extensión, el fenotipo y la gravedad de la enfermedad en el momento de comenzar el tratamiento con MTX. No obstante, este primer trabajo de Mack sirvió como inicio de la experiencia de MTX en niños (tabla 2).

Casi una década después ve la luz un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en 3 hospitales franceses<sup>14</sup> donde se incluyen 61 pacientes no respondedores (42/61;69%) o intolerantes a azatioprina (19/61; 31%), 17 de los cuales (28%) habían requerido tratamiento quirúrgico. El 82% de los pacientes estaba recibiendo esteroides en el momento de iniciar MTX, con un tiempo de evolución de la enfermedad de  $3,1 \pm 2,2$  años. De forma conjunta, la tasa de respuesta (descenso de dosis de esteroides, disminución del drenaje de fístula o disminución de al menos 2 puntos en el índice de Harvey-Bradshaw) o remisión (Harvey-Bradshaw  $\leq 4$ , retirada de esteroides y cierre de la fístula) fue del 80,3%, con una tasa de recaída global del 29,5%

(19 pacientes) después de  $13 \pm 10$  meses de tratamiento. Un total de 11 pacientes continuaban en remisión completa a los 24 meses de tratamiento. No hubo diferencias en cuanto a respuesta en función del fenotipo de la EC, presencia de granulomas en biopsia o positividad de ASCA. Mención especial requieren los 20 pacientes con B2, B3 y afectación perianal; 17 mejoraron, alcanzando la remisión clínica 7 (35%), 8 (40%) y 7 (35%) a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. Un efecto beneficioso adicional observado también en esta serie fue la reducción de la dosis de esteroides. En los 49 pacientes que mostraron una respuesta inicial satisfactoria al tratamiento con MTX, el descenso de esteroides fue posible en 29 niños (59,2%) y su suspensión en 24 (49%) en los primeros 3 meses. Otros 12 pacientes suspendieron el tratamiento esteroideo en los siguientes 3 meses, lo que supone una retirada de tratamiento esteroideo en 36 niños (74,3%) durante los 6 primeros meses de tratamiento. Constatan los autores que la suplementación con ácido fólico disminuye la probabilidad de aparición de náuseas y vómitos.

Ravikumara et al.<sup>15</sup> publican una serie de 10 pacientes tratados con MTX, con una tasa de remisión del 70% a las 12 semanas (rango 8-14) con una duración media de la misma de 21 meses (rango 18-32).

Weiss et al.<sup>16</sup> incluyen de forma retrospectiva a 25 pacientes que habían sido tratados previamente con tiopurínicos, 14 de los cuales también habían o estaban recibiendo tratamiento con infliximab (IFX). Fueron necesarias 8 semanas (rango 6-10) para alcanzar la remisión clínica (PCDAI  $\leq 10$ ) en el 64% de los pacientes, respondiendo favorablemente un 24% más. La duración de la remisión y de la respuesta fue de  $10,8 \pm 8,8$  meses. De los 25 pacientes, 19 recibieron MTX s.c. y 6 v.o. No hubo diferencias entre grupos en relación a dosis utilizada (mg/m<sup>2</sup>), actividad de la enfermedad pretratamiento, extensión de la enfermedad ni en la tasa de remisión/respuesta. No obstante, la duración del tratamiento ( $11,0 \pm 6,9$  vs  $19,8 \pm 11,1$  meses;  $p = 0,03$ ) y de la remisión/respuesta ( $8,7 \pm 6,7$  vs  $18,5 \pm 11,8$  meses;  $p = 0,002$ ) fueron significativamente superiores en el grupo que recibió MTX v.o.

Turner et al.<sup>17</sup> incluyen de forma retrospectiva a 60 pacientes, todos *naïve* a IFX, que no habían respondido a 6MP/AZA (32 pacientes) o eran intolerantes (28 pacientes) tratados con MTX s.c. (43 pacientes) u oral (17 pacientes). Previo a considerar fracaso de 6MP/AZA, se determinaron niveles de 6-TGN en 25 pacientes: 18 tenían niveles terapéuticos. Una de las hipótesis de trabajo de este grupo era que la eficacia de MTX en los pacientes refractarios a tiopurínicos era menor. Esta hipótesis no pudo ser aceptada, ya que no hubo diferencias en cuanto a remisión libre de esteroides a los 6 meses (62% RIQ 49-73%) y a los 12 meses (53% RIQ 41-65%) entre ambos grupos ni tampoco en función de la vía de administración (s.c. vs v.o.). Un total de 35 pacientes (42%) estaban en remisión clínica libre de esteroides a los 6 y 12 meses. Este es el primer estudio donde se evalúa de forma específica la velocidad de crecimiento durante el tratamiento. Los autores observan una mejoría significativa en la velocidad de crecimiento en todos los pacientes, siendo esta mayor en aquellos con buena respuesta al tratamiento. En el análisis multivariante, los factores que condicionaron la mejoría en la velocidad de crecimiento fueron la respuesta al tratamiento y la disminución de la dosis de

esteroides, especulando que la mejoría en la velocidad de crecimiento era el resultado de la curación mucosa inducida por MTX y la ausencia de los efectos indeseables de los esteroides. En este sentido, el efecto ahorrador de esteroides fue mejor cuando el MTX se utilizó por vía s.c., y esto sin duda pudo influir en el crecimiento, que fue mejor en este subgrupo de pacientes.

Boyle et al.<sup>18</sup> encuentran una tasa de remisión libre de esteroides e IFX a los 6 y 12 meses del 48,1 y del 33,3%, respectivamente, en un grupo de 27 pacientes no respondedores o con efectos adversos secundarios a tiopurínicos tratados con MTX.

En serie, Willot et al.<sup>19</sup> incluyen 63 pacientes con EC y 16 con CU o EII no clasificada que se analizan por separado en esta revisión. En EC, la tasa de remisión a los 3, 6, 12 y 24 meses fue del 29,37, 25 y 16% respectivamente. A diferencia de lo observado en otros estudios, los pacientes con afectación exclusivamente colónica responden mejor que aquellos con localización ileocolónica o exclusivamente de intestino delgado (50% vs 9%,  $p < 0,0003$ ).

Sunseri et al.<sup>20</sup> analizan de forma retrospectiva los datos de 172 pacientes incluidos en la base de datos de un grupo colaborativo multicéntrico norteamericano. El 31,5% de los pacientes alcanzan 12 meses de remisión clínica libre de esteroides, cirugía y anti-TNF, el 27% (22/81) de los que recibieron MTX como inmunomodulador (IMM) de primera línea y el 35% (32/91) de los que lo recibieron como segunda línea, no existiendo diferencias significativas entre ambas.

Un total de 113 pacientes fueron incluidos en un estudio multicéntrico holandés<sup>21</sup>: el 93% de los pacientes recibió MTX por vía s.c. y el 7% restante por v.o. A los 12 meses el 52% (IC 95%: 42-62%) se mantenían en remisión libre de esteroides, anti-TNF y nutrición enteral exclusiva (NEE). El 66% de los pacientes había fracasado al tratamiento con tiopurínicos y el 34% restante fueron intolerantes. Un 24% había desarrollado pancreatitis asociada a tiopurínicos. La tasa de remisión fue superior, aunque no de forma significativa, en el grupo que había sido intolerante a tiopurínicos. Los autores identificaron la falta de eficacia a tiopurínicos antes de iniciar MTX como un factor de riesgo para el fallo precoz de MTX, odds ratio 2,6 (IC 95%: 1,1-6,5),  $p = 0,036$ .

Hojsak et al.<sup>22</sup> tratan 32 pacientes con MTX; a los 12 meses, 22 (68,7%) estaban en remisión. Un total de 14 pacientes (43,7%) estuvieron en remisión durante todo el seguimiento (2,9 años, rango: 1-4,8 años), en 8 de ellos se realizó endoscopia (a los 2,3 años [rango 1,4-4,5] de seguimiento) constatándose en 7 remisión endoscópica (SES-CD de 0 puntos) e histológica. Los autores no pudieron identificar factores predictivos responsables de la recaída durante el seguimiento.

El estudio con mayor número de pacientes es el publicado por Turner et al.<sup>23</sup>. Estudio multicéntrico retrospectivo que incluye los datos de 226 pacientes que reciben MTX v.o. o s.c. y compara la eficacia y la seguridad de ambas rutas de administración mediante análisis de propensiones. Las dosis empleadas en los diferentes grupos están recogidas en la [tabla 2](#). De los 226 pacientes, 38 (17%) comenzaron tratamiento por v.o. (grupo v.o.), 98 (43%) por vía s.c. y cambiaron a v.o. durante el primer año (grupo s.c./v.o.) y 90 (40%) solo por vía s.c. En total 136 pacientes (60%) fueron tratados con MTX por v.o. durante parte del primer año

de tratamiento. El grupo tratado por v.o. de forma basal tenían un PCDAI menor; también era menor el tiempo de evolución de la enfermedad, menor la dosis de MTX y menor la tasa de tratamiento previo con tiopurinas, diferencias que fueron salvadas en el posterior análisis de propensiones. De forma global, al año de tratamiento, 76 pacientes (34%) estaban en remisión libre de esteroides. Durante el primer año de tratamiento 91 pacientes (40%) requirieron nuevo curso de esteroides o intensificación terapéutica. Se constató un incremento leve de la velocidad de crecimiento ( $z = 0,19 \pm 3$ ) que fue significativamente más alta en los 76 niños con remisión libre de esteroides ( $z = 1,76 \pm 3$ ). En un análisis no estratificado, no hubo diferencias significativas entre los grupos v.o. y s.c. No obstante, el grupo s.c./v.o. parecía tener mayor tasa de remisión libre de esteroides y también de efectos secundarios. Tras el análisis de propensión no hubo diferencias significativas, en cuanto a la remisión libre de esteroides, entre los grupos v.o. y s.c. (OR: 1,72 [IC 95%: 0,5-5,8],  $p = 0,39$ ) a favor del grupo s.c. No obstante, el grupo s.c./v.o. fue superior al grupo s.c. (OR: 0,29 [IC 95%: 0,15-0,58],  $p = 0,0004$ ) y al grupo v.o. (OR: 5,8 [IC 95%: 1,7-19,6],  $p = 0,004$ ). Con relación a la velocidad de crecimiento, el grupo v.o. mostró una menor velocidad de crecimiento en el año siguiente después de comenzar el tratamiento comparado con el grupo s.c. ( $p = 0,006$ ) y el grupo s.c./v.o. ( $p = 0,0004$ ). No hubo diferencias entre los 3 grupos en cuanto a la necesidad de escalada terapéutica a biológicos, cirugía, nuevo ciclo de tratamiento esteroideo, cambio de MTX oral a parenteral o dosis esteroidea acumulada durante el primer año. El tiempo hasta la remisión fue significativamente menor en el grupo tratado por vía s.c. ( $p = 0,036$ ). Los autores concluyen que la ruta s.c. es más efectiva que la v.o. en la EC pediátrica, pero que la v.o. puede ser efectiva en un grupo específico de pacientes. Asimismo parece razonable considerar el paso a v.o. tras un periodo inicial de tratamiento subcutáneo.

Colman RJ et al.<sup>26</sup> llevan a cabo una revisión sistemática y metaanálisis que analiza 14 estudios que incluyen al menos 10 pacientes con EII tratados con MTX en mono o en comboterapia. Los autores realizan una búsqueda en PUBMED revisando asimismo los abstracts aceptados en congresos. La tasa agrupada de respuesta dentro de los primeros 12 meses de tratamiento fue del 54% (IC 95%, 45,2-63,2%) con un riesgo moderado de heterogeneidad ( $p = 0,08$ ;  $I^2 = 44\%$ ). Cuando se excluyen los casos de colitis ulcerosa la tasa agrupada de respuesta para EC fue más alta y la consistencia entre estudios fue mayor, 56,9% (IC 95%, 50,1-63,5%), ( $p = 0,46$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Un subanálisis de los datos publicados no pudo identificar diferencias en las tasas de remisión clínica en función de la vía de administración de metotrexato, exposición previa o naïve a tiopurínicos (1,43 (IC 95%, 0,72-2,49);  $p = 0,35$ ); fallo o intolerancia a tiopurínicos (1,03 (IC 95%, 0,51-2,06);  $p = 0,31$ ). Cuando estudian el mantenimiento de la remisión, la tasa de remisión clínica disminuye hasta el 35,4% (IC 95%, 30,5-40,1%),  $p = 0,41$ ;  $I^2 = 0\%$ ) a los 12 meses de tratamiento. Los autores concluyen que el presente metaanálisis demuestra que aproximadamente el 50% de los pacientes que reciben metotrexato alcanzan la remisión clínica. Las tasas de remisión en la población pediátrica son muy consistentes y demuestran una tasa de inducción a la remisión del 57% y del 37% a los 12 meses de tratamiento de mantenimiento.

## Estudios clínicos: colitis ulcerosa

Solo dos referencias (tabla 2) del empleo de MTX en niños con CU<sup>19,27</sup>. Aloï et al.<sup>27</sup> analizan de forma retrospectiva 32 pacientes: 24 de ellos con pancolitis, 5 con colitis izquierda y 3 con proctitis ulcerosa. Observaron un descenso significativo del PUCAL a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento. La mejoría clínica (remisión o respuesta) se observó en el 72, el 63 y el 50% a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. Al inicio del tratamiento con MTX, 16 pacientes estaban en tratamiento con esteroides a una dosis de 1,24 mg/kg/día, en 14 pacientes pudo reducirse la dosis de esteroides en los primeros 3 meses de tratamiento con interrupción en 11 pacientes; a los 6 meses, 13 pacientes habían suspendido el tratamiento con esteroides.

Willot et al.<sup>19</sup> reportan su experiencia en 16 pacientes con CU o EII no clasificada, aunque con las limitaciones propias de analizar conjuntamente estas dos entidades; los autores comprueban que el 19, el 25, el 13 y el 7% de los pacientes alcanzan la remisión y el 44, el 38, el 13 y el 7%, respectivamente, responden a los 3, 6, 12 y 24 meses de tratamiento.

## Indicaciones y dosificación

En la EC pediátrica, el MTX se recomienda como una opción para el mantenimiento de la remisión libre de esteroides en niños con riesgo de mala evolución. Puede ser utilizado como primera opción de tratamiento de mantenimiento de la remisión o tras el fracaso de los tiopurínicos<sup>28</sup>. En la CU, los pocos datos disponibles hacen que el MTX deba considerarse solo en casos con fallo de respuesta o intolerantes a tiopurínicos (azatioprina [AZA]; mercaptopurina [6MP]) cuando no estén disponibles otras alternativas<sup>29</sup>. MTX podría considerarse como IMM de primera línea si existe contraindicación o toxicidad a tiopurínicos, en varones o en pacientes seronegativos al VEB. Las dosis utilizadas difieren en los diferentes estudios analizados. Los esquemas basados en el peso del paciente oscilan entre 0,35-0,5 mg/kg/semana con un máximo de 25 mg/semana, mientras que aquellos que emplean la superficie corporal varían entre 9 y 22,5 mg/m<sup>2</sup>, siendo las dosis más frecuentemente empleadas 12,5-17,5 mg/m<sup>2</sup>. No hay estudios publicados que hayan demostrado cuál de las dosis utilizadas es la más eficaz. La guía de consenso ECCO-ESPGHAN recomienda una dosis inicial de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana (máximo 25 mg). Asimismo recomienda que tras un periodo de varios meses en remisión con normalización de marcadores inflamatorios puede intentarse un descenso de dosis a 10 mg/m<sup>2</sup>/semana (máximo 15 mg).

## Metotrexato: eficacia en la pérdida de respuesta a tratamiento biológico

La pérdida de respuesta al tratamiento biológico varía en función de las fuentes consultadas, y se estima que entre el 20 y el 50% de los pacientes tratados con IFX perderán respuesta al mismo a los 5 años de tratamiento<sup>30-32</sup>. Church et al.<sup>31</sup> encontraron que el tratamiento IMM precoz (MTX o AZA) durante al menos 30 semanas en terapia combinada

disminuía el riesgo de pérdida secundaria de respuesta (HR: 0,25 [0,08-0,76], p=0,014), siendo las tasas de pérdida de respuesta secundaria menor en este grupo comparada con la serie multicéntrica de De Bie<sup>30</sup>. Una de las estrategias para recuperar la pérdida de respuesta a tratamiento biológico en presencia de anticuerpos anti TNF es añadir un fármaco IMM<sup>33</sup>. En este sentido, Absah et al.<sup>25</sup> añadieron MTX s.c. a 14 pacientes con EC que estaban con actividad pese a recibir 13 de ellos adalimumab (40 mg/semanales) y el otro IFX (10 mg/kg/4 semanas). Siete de los 14 (50%) alcanzaron la remisión (PCDAI < 15) a las 6,1 semanas (rango 4-10) y se mantuvieron en remisión en los siguientes 14 ± 4,1 meses de seguimiento.

## Precauciones previas

Es mandatorio revisar el calendario vacunal del paciente, actualizándolo antes y durante el tratamiento siempre que sea posible. No hay datos que demuestren que el MTX per se aumente el riesgo de infecciones graves en los pacientes con EII, pero sí es bastante frecuente que sea administrado con esteroides o anti-TNF, por lo que se recomienda seguir las directrices creadas para tal efecto<sup>34,35</sup>.

Antes de iniciar el tratamiento con MTX se recomienda siempre realizar hemograma con recuento leucocitario, transaminasas, albúmina y creatinina séricas. En función de los factores de riesgo existentes, la condición del paciente y las pruebas diagnósticas previas, se considerará realizar serología de virus de hepatitis B y C (VHB y VHC). En mujeres adolescentes se debe descartar la posibilidad de embarazo mediante el test adecuado. Se recomienda la descartar infección tuberculosa activa o latente (Mantoux o Quantiferon)<sup>36</sup>.

## Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones con el tratamiento con metotrexato. Contraindicaciones. Efectos secundarios

Los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones con el tratamiento con MTX incluyen la obesidad, la esteatohepatitis, el abuso de alcohol y la diabetes mellitus. El MTX está contraindicado en casos de insuficiencia hepática, abuso de alcohol, insuficiencia renal, discrasias sanguíneas, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa, infecciones graves, agudas o crónicas tales como la tuberculosis y el VIH, úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida, embarazo, lactancia o vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos o atenuadas<sup>36</sup>.

Los efectos secundarios del tratamiento con MTX son en la actualidad el factor que más ha condicionado el empleo generalizado del MTX en la EII pediátrica. Los efectos secundarios más frecuentes están recogidos en la tabla 3; entre ellos destacan náuseas/vómitos, hipertransaminasemia y citopenias (neutropenia y trombocitopenia)<sup>28</sup>. La pancitopenia grave se ha asociado a bajos niveles de folatos, hipoalbuminemia (< 2,6 g/dl) e insuficiencia renal; estos últimos incrementan los niveles de MTX y sus metabolitos, con el consiguiente riesgo de toxicidad<sup>5</sup>. La aparición de efectos

**Tabla 2** Resumen de estudios publicados sobre eficacia del metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

Autor, año de publicación, ref.	Población edad (años)	Tiempo de evolución hasta el comienzo de MTX	Dosis semanal	Criterio de remisión	Tratamiento concomitante	Duración del tratamiento	Remisión
<i>Enfermedad de Crohn</i>							
Mack, 1998 <sup>7</sup>	14 15,1 ± 3,1	4,3 ± 4,0 años	15 mg/m <sup>2</sup> (máx 25 mg), s.c.	PCDAI < 10	Prednisona, metronidazol, 5-ASA, nutrición parenteral, ácido fólico	8,1 ± 5,4 meses	1 m: 8/14 (57%) <sup>a,b</sup> 3 m: 7/14 (50%) <sup>a</sup> ; 7/13 (53%) <sup>b</sup>
Uhlen 2006 <sup>14</sup>	61 ND	3,1 ± 2,2 años	17 mg/m <sup>2</sup> (rango 11,9-22,5); s.c. = 10; i.m. = 51	Índice de Harvey-Bradshaw ≤ 4	Prednisona, ácido fólico	52 (3-159) semanas	3 m: 24/61 (39,3%) <sup>a,b</sup> 6 m: 30/61 (49,2%) <sup>a</sup> ; 30/49 (61,2%) <sup>b</sup> 12 m: 28/61 (45,9%) <sup>a</sup> ; 28/42 (66,7%) <sup>b</sup>
Ravikumara 2007 <sup>15</sup>	10 15,8 (12-16,9)	2,8 (1,7-5,7) años	15 mg/m <sup>2</sup> (máx 25 mg), s.c. (9) y oral (1)	PCDAI < 10	Ácido fólico	ND	7/10 (70%), tiempo hasta remisión 12 (8-14) semanas
Turner 2007 <sup>17</sup>	60 13,8 ± 2,7 años	2,8 (1,2-4,1) años	15 mg/m <sup>2</sup> (máx 25 mg), s.c. (43) y oral (17)	PCDAI ≤ 10	Ácido fólico, esteroides	ND	Basal: 8% (IC 95% 3-18%) <sup>a</sup> 6 meses: 62% (IC 95% 49-73%) <sup>a</sup> 12 meses: 53% (IC 95% 41-65%) <sup>a</sup> 6 y 12 meses: 42% <sup>a</sup>
Boyle 2010 <sup>18</sup>	27 13,8 ± 0,7 años	1,49 ± 0,3 años	13,8 ± 2,7 mg/m <sup>2</sup> , s.c. (26), oral (1)	Remisión libre de esteroides e IFX: PGA	Esteroides	ND	Basal: 1/27 (3,7%) 6 m: 13/27 (48%) <sup>a</sup> ; 13/24 (54%) <sup>b</sup> 12 m: 9/27 (33%) <sup>a</sup> ; 9/22 (40,9%) <sup>b</sup>
Weiss 2011 <sup>16</sup>	25 14,5 ± 3,1	3,4 años	12,5 mg/m <sup>2</sup> (rango 9,0-21,5)	Índice de Harvey-Bradshaw ≤ 4 PCDAI ≤ 10	IFX, prednisona, ácido fólico	13,1 ± 8,7 meses 12 m (RIQ 0,5-36)	3 m: 18/25 (72%) <sup>a</sup> ; 18/24 (75%) <sup>b</sup> 6 m: 15/25 (60%) <sup>a</sup> ; 15/18 (83%) <sup>b</sup> 9 m: 14/25 (56%) <sup>a</sup> ; 14/16 (87,5%) <sup>b</sup> 12 m: 12/25 (48%) <sup>a</sup> ; 12/15 (80%) <sup>b</sup> 15 m: 6/25 (24%) <sup>a</sup> ; 6/8 (75%) <sup>b</sup> 18 m: 6/25 (24%) <sup>a</sup> ; 6/7 (85,7%) <sup>b</sup>
Willot 2011 <sup>24</sup>	63 14,5 (1-18,8)	2,8 (0,4-11,1)	15,2 mg/m <sup>2</sup> (9,4-22,1), s.c. (61), i.m. (1), oral (1)	Índice de Harvey-Bradshaw ≤ 4 libre de esteroides y cierre de fístula	IFX, esteroides	ND	3m: 18/63 (28,5%) <sup>a</sup> ; 18/63 (28,5%) <sup>b</sup> 6m: 22/63 (35%) <sup>a</sup> ; 22/60 (37%) <sup>b</sup> 12 m: 13/63 (20,6%) <sup>a</sup> ; 13/53 (25%) <sup>b</sup> 24 m: 8/63 (12,7%) <sup>a</sup> ; 8/51 (16%) <sup>b</sup>
Absah 2012 <sup>25</sup>	14 15 (6-20)	3,3 (1-6)	15 mg/m <sup>2</sup> (s.c.) 17,5 (15-25) mg/m <sup>2</sup>	PCDAI < 15	IFX (1): 10 mg/kg/4 s Adalimumab (13): 40 mg/s	8,2 meses (1-16)	7/14 (50%) a las 6,1 (4-10) semanas de tratamiento

Tabla 2 (continuación)

Autor, año de publicación, ref.	Población edad (años)	Tiempo de evolución hasta el comienzo de MTX	Dosis semanal	Criterio de remisión	Tratamiento concomitante	Duración del tratamiento	Remisión
Sunseri 2014 <sup>20</sup>	172 ND	ND	12,7 mg/m <sup>2</sup> en los que alcanzan la remisión 12,4 mg/m <sup>2</sup> en los que no alcanzan la remisión	PGA = 1 libre de esteroides, anti-TNF, tiopurinas y cirugía	Esteroides	ND	12 m: 54/172 (31,4%) <sup>a</sup>
Haisma 2015 <sup>21</sup>	113 14,0 (7-17)	2,0 (1 m-11 a)	11-15 mg/m <sup>2</sup> semanal. s.c. (105), oral (8)	Remisión (PCDAI < 10) libre de esteroides, anti-TNF o NEE	Esteroides, ácido fólico	3 m: 94% (IC 95%, 89-98) 6 m: 83% (IC 95%, 76-90) 12 m: 65% (IC 95%, 56-73) 24 m: 44% (IC 95% 35-54)	12 m: 52% (IC 95%, 42-62%) <sup>a</sup>
Hojesak 2015 <sup>22</sup>	32 ND	1,5 (0,6-6,9 a)	15 mg/m <sup>2</sup> (máx 25 mg), i.m.	Remisión (PCDAI ≤ 10) libre de esteroides o NEE	Esteroides, NEE, ácido fólico <sup>d</sup>	2,9 a (rango 1-4,8 años)	12 m: 22/32 (68,7%) <sup>a</sup>
Turner 2015 <sup>23</sup>	226 13,8 ± 2,8		Toda la serie: 13,5 ± 2,9 mg/m <sup>2</sup> s.c.: 13,7 ± 3,2 mg/m <sup>2</sup> s.c./oral: 13,7 ± 2,6 mg/m <sup>2</sup> oral: 12,6 ± 3,1 mg/m <sup>2</sup>	Remisión libre de esteroides (PCDAI ≤ 10), no necesidad de escalada terapéutica	Prednisona, ácido fólico	12 meses	12 meses: 76/226 (33,6%) <sup>a</sup> s.c. (38 pacientes): 12/38 (32%) <sup>a,c</sup> v.o. (38 pacientes): 10/38 (26%) <sup>a,c</sup>
<i>Colitis ulcerosa</i>							
Aloi 2010 <sup>27</sup>	32 14,0 (8,3-19,8)	1,95 ± 1,02	15 mg/m <sup>2</sup> , im 13,7 ± 3,6 mg/m <sup>2</sup>	PUCAI < 10	Prednisona, 5-ASA, ácido fólico	12 meses	3 m: 10/32 (31,2%) <sup>a</sup> 6 m: 9/32 (28,1%) <sup>a</sup> 12 m: 9/32 (28,1%) <sup>a</sup>
Willot 2011 <sup>24</sup>	16 14,5 (1-18,8)	1,9 (0,1-5,8) <sup>a</sup>	13,9 mg/m <sup>2</sup> (10,2-16,9), s.c.	Remisión (PCDAI < 10) libre de esteroides	Prednisona	ND	3m: 3/16 (18,7%) <sup>a</sup> ; 3/16 (18,7%) <sup>b</sup> 6m: 4/16 (25%) <sup>a</sup> ; 4/16 (25%) <sup>b</sup> 12 m: 2/16 (12,5%) <sup>a</sup> ; 2/15 (13,3%) <sup>b</sup> 24 m: 1/16 (6,2%) <sup>a</sup> ; 1/14 (7,1%) <sup>b</sup>

IC: intervalo de confianza; IFX: infliximab; i.m.: intramuscular; ND: no disponible; NEE: nutrición enteral exclusiva; PCDAI: *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*; PUCAI: *Pediatric Ulcerative Colitis Index*; s: semana; s.c.: subcutáneo; v.o.: vía oral.

<sup>a</sup> Análisis por intención de tratar.

<sup>b</sup> Análisis por protocolo.

<sup>c</sup> Pacientes tras el análisis de propensión.

<sup>d</sup> Información facilitada por el autor.

**Tabla 3** Resumen de los efectos secundarios acontecidos en los estudios publicados

Autor, año de publicación, ref.	n	% pacientes con efectos adversos	Abandono del tratamiento/ cambio dosis	Náuseas ± vómitos	Elevación transaminasas	Citopenias	Otros	Cefalea	Dolor abdominal	Dolor local
Mack 1998 <sup>7</sup>	14	2 (14%)	2 (14%)/0 (0%)	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
Deslandres 1999 <sup>39</sup>	10	1 (10%)	1 (10%)/ND	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Rosh 2003 <sup>40</sup>	23	4 (17%)	1 (4,3%)/3 (13%)	0 (0%)	1 (4,3%)	3 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Uhlen 2006 <sup>14</sup>	61	14 (23%)	6 (10%)/ND	7 (11,4%)	2 (3,3%)	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Benkov 2006 <sup>41</sup>	39	7 (18%)	2 (5%)/ND	6 (15,4%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	3 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Rogers 2006 <sup>42</sup>	27	ND	ND	9 (33,3%)	13 (48%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ravikumara 2007 <sup>15</sup>	10	3 (30%)	0 (0%)/1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Turner 2007 <sup>17</sup>	60	35 (58%)	8 (13%)/2 (3%)	10 (16,7%)	25 (41,7%)	3 (5%)	3 (5%)	1 (1,7%)	0 (0%)	2 (3,4%)
Boyle 2010 <sup>18</sup>	25	ND	1 (4%)/4 (16%)	7 (28%)	4 (16%)	2 (8%)	2 (8%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Aloi 2010 <sup>27</sup>	32	8 (25%)	4 (12,5%)/4 (12,5%)	4 (12,5%)	4 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Kempinska 2011 <sup>43</sup>	60	ND	ND	7 (11,7%)	3 (5%)	1 (1,7%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Weiss 2011 <sup>16</sup>	27	6 (22%)	4 (6,5%)/ND	3 (11,1%)	2 (7,4%)	0 (0%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	0 (0%)
Willot 2011 <sup>24</sup>	93	46(49%)	13 (14%)/33 (35%)	21 (22%)	10 (10,7%)	11 (12%)	4 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Absah 2012 <sup>25</sup>	14	5 (35,7%)	1 (7%)/2 (14%)	2 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (28,6%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Sunseri 2014 <sup>20</sup>	172	57 (33%)	10 (6%)/15 (9%)	ND	26 (15%)	21 (12,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Haisma 2015 <sup>21</sup>	113	68 (60%)	ND	48 (42%)	4 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (9,7%)	13 (11,5%)	9 (7,9%)
Hojesak 2015 <sup>22</sup>	32	6 (19%)	1 (3%)/ND	3 (9%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Turner 2015 <sup>23</sup>	226	ND	ND	101 (44,7%)	89 (39,4%)	ND	ND	ND	ND	ND
% IC 95%	1.038	37,4% (33,9-41,1)	8,8% (6,8-11,3)/ 14,4% (11,5-18)	26,7% (23,8-29,7)	17,9% (15,7-20,4)	5,3% (3,9-7,0)	2,9% (2,0-4,3)	2,3% (1,5-3,6)	1,7% (1-2,8)	1,3% (0,7-2,4)

IC: intervalo de confianza; ND: no disponible.

Otros efectos secundarios incluyen: parálisis de Bell (1); neumonitis (1); diarrea (1); dolor abdominal (2); pancreatitis (1); sepsis (1); reacción alérgica (1); fatiga (4); varicela (1); infección respiratoria (1), colitis por *Clostridium difficile* (4 casos, estudio de Absah<sup>25</sup>); fiebre (3).



secundarios es la responsable del abandono del tratamiento en aproximadamente el 8% de los casos y del cambio de dosis hasta en el 14% de los pacientes durante el tratamiento. Las náuseas y vómitos pueden prevenirse con el empleo de ondansetrón. Kempinska et al.<sup>37</sup> compararon el efecto del ondansetrón profiláctico en una serie de 50 pacientes tratados con MTX frente a una serie de 10 que no lo recibieron. Solo el 2% de los tratados frente al 60% de los que no recibieron ondansetrón ( $p < 0,001$ ) presentaron náuseas. La toxicidad pulmonar es un efecto secundario grave y una complicación excepcional del tratamiento con MTX, nunca reportada en niños. La elevación de transaminasas ocurre en el 18% de los pacientes y generalmente responden a la suspensión transitoria del tratamiento o a la reducción de la dosis. El desarrollo de fibrosis y/o cirrosis en niños es extremadamente rara, por lo que no se recomienda la realización de biopsias hepáticas de forma rutinaria si las transaminasas son normales<sup>38</sup>.

### Seguimiento y controles durante el tratamiento

Se recomienda la suplementación diaria con 1 mg (5 días a la semana) o semanal con 5 mg de ácido fólico o folínico tras el tratamiento con MTX. El ácido fólico disminuye la toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos o aftas orales) y hepática e incrementa el cumplimiento terapéutico<sup>44</sup>.

Pese a que las recomendaciones sobre la monitorización del tratamiento con MTX no están basadas en guías de práctica clínica, parece razonable el siguiente esquema en función de la literatura disponible<sup>5,36</sup>:

- Se recomienda la realización de nuevas determinaciones analíticas de los parámetros basales al mes de iniciado el MTX o después de 1-2 meses de cualquier incremento de dosis.
- En pacientes con dosis estables y sin alteraciones analíticas previas se recomienda el seguimiento analítico cada 3-4 meses.
- Con relación a la monitorización de la hepatotoxicidad, previamente es necesario investigar otras causas de hipertransaminasemia ajenas al MTX. La pauta sugerida es:
  - o Si las transaminasas se encuentran entre 1-2 veces en el límite superior de la normalidad: no realizar ninguna medida específica salvo controles analíticos con mayor frecuencia.
  - o Si las transaminasas superan 2 veces el límite superior de la normalidad: disminuir la dosis o suspender temporalmente el MTX.
  - o Si las transaminasas se mantienen  $> 3$  veces del límite superior de la normalidad después de disminuir la dosis de MTX, se recomienda suspender el tratamiento con MTX.

### Tendencia en la prescripción de metotrexato

Sunseri et al.<sup>20</sup> describen la tendencia ascendente de la prescripción de MTX en la EII pediátrica que se hace más notable a partir de la notificación por parte de la FDA del riesgo de linfoma hepatoesplénico de células T con el uso de tiopurínicos, pasando de ser el IMM de primera línea en

el 14% de los casos en 2002 al 60% en el 2010 ( $p = 0,005$ ). El 55% de los gastroenterólogos pediátricos frente al 22% de los gastroenterólogos de adultos ( $p < 0,001$ ) consideran el MTX como una opción similar a los tiopurínicos; además, el 55% de los pediatras, frente al 22% de los especialistas de adultos ( $p = 0,04$ ), también como una opción válida para terapia combo con anti-TNF<sup>45</sup>.

### Resumen y consideraciones prácticas<sup>28</sup>

1. El MTX debe prescribirse a una dosis semanal de 15 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 25 mg).
2. Después de un periodo de varios meses en remisión completa con normalización de los marcadores inflamatorios puede disminuirse la dosis a 10 mg/m<sup>2</sup>/semana (máximo 15 mg).
3. La vía de administración recomendada es la s.c., ya que resulta más efectiva que la v.o. en la EII pediátrica, aunque parece razonable considerar un cambio a v.o. tras un periodo inicial por vía s.c. Tras el cambio de vía de administración los pacientes deben ser monitorizados de forma estrecha, con especial hincapié en la remisión clínica y biología, así como en la velocidad de crecimiento.
4. Se recomienda la administración oral de folatos (5 mg/semana, 24-72 h tras MTX o 1 mg/día, 5 días a la semana).
5. Se recomienda la realización periódica de hemograma, transaminasas, albúmina y creatinina. No se requiere realización de biopsia hepática en ausencia de hipertransaminasemia.
6. El MTX está contraindicado en el embarazo y la lactancia; se recomienda suspender el MTX 3 meses antes de la planificación de embarazo.
7. La administración de ondansetrón una hora antes de la inyección puede reducir la aparición de náuseas y mejorar la tolerancia y la adherencia terapéutica.

### Recursos para pacientes

INSTRUCCIONES USO JERINGA Metotrexato subcutáneo (Geteccu): <https://youtu.be/SPBibQL9Ulc>  
<http://www.todosobremtx.com/Metotrexato/InstruccionesAdministraci%C3%B3n.aspx>

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Research*. 2008;68:8643–53.
- Hoffbrand AV, Weir DG. The history of folic acid. *Br J Haematol*. 2001;113:579–89.
- Wills L. Nutrition Classics. *British Medical Journal*. 1931;1:1059–64. Treatment of pernicious anaemia of pregnancy and tropical anaemia with special reference to yeast extract as a curative agent. By Lucy Wills. *Nutr Rev*. 1978 May;36(5):149–51.
- Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RFJ, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med*. 1948;238:787–93.
- Herfarth HH, Kappelmann MD, Long MD, Isaacs KL. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:224–33.
- 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.
- Mack DR, Young R, Kaufman SS, Ramey L, Vanderhoof JA. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr*. 1998;132:830–5.
- Calvo-Alén J. Metotrexato en artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2016;1:22–8.
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:729–35.
- Scherkenbach LA, Stumpf JL. Methotrexate for the management of Crohn's disease in children. *Ann Pharmacother*. 2016;50:60–9.
- Visentin M, Diop-Bove N, Zhao R, Goldman ID. The intestinal absorption of folates. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:251–74.
- Rosh JR. Methotrexate. En: Mamula P, Markowitz J, Baldassano RN, editores. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. 2nd ed. Londres: Springer; 2013. p. 339–43.
- Turner D, Levine A, Walters TD, Focht G, Otle A, López VN, et al. Which PCDAI version best reflects intestinal inflammation in pediatric Crohn's disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 [consultado 19 Sep 2016].
- Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cezard JP, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: A French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1053–7.
- Ravikumara M, Hinsberger A, Spray CH. Role of methotrexate in the management of Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:427–30.
- 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.
- Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2804–12.
- 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.
- 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.
- Sunseri W, Hyams JS, Lerer T, Mack DR, Griffiths AM, Otle A, et al. Retrospective cohort study of methotrexate use in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1341–5.
- Haisma SM, Lijftogt T, Kindermann A, Damen G, de Ridder L, Escher JC, et al. Methotrexate for maintaining remission in paediatric Crohn's patients with prior failure or intolerance to thiopurines: A multicenter cohort study. *J Crohns Colitis*. 2015;9:305–11.
- Hojsak I, Misak Z, Jadresin O, Mocić Pavić A, Kolacek S. Methotrexate is an efficient therapeutic alternative in children with thiopurine-resistant Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:1208–13.
- Turner D, Doveh E, Cohen A, Wilson ML, Grossman AB, Rosh JR, et al. Efficacy of oral methotrexate in paediatric Crohn's disease: A multicentre propensity score study. *Gut*. 2014;1–7.
- 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.
- Absah I, Faubion WA Jr. Concomitant therapy with methotrexate and anti-TNF- $\alpha$  in pediatric patients with refractory Crohn's colitis: A case series. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1488–92.
- Colman RJ, Lawton R, Dubinsky MC, Rubin DT. Methotrexate induction and maintenance of remission in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63 Suppl 2:S85.
- Aloi M, di Nardo G, Conte F, Mazzeo L, Cavallari N, Nuti F, et al. Methotrexate in paediatric ulcerative colitis: A retrospective survey at a single tertiary referral centre. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1017–22.
- Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2014;8:1179–207.
- Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:340–61.
- De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, Kokke FTM, Damen GM, Kneepkens CMF, et al. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:243–50.
- Church PC, Guan J, Walters TD, Frost K, Assa A, Muise AM, et al. Infliximab maintains durable response and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1177–86.
- Swaminath A, Taunk R, Lawlor G. Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5:113–21.
- Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:24–30.
- Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:830–7.
- Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Muñoz F, Gisbert JP, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol y Hepatol*. 2015;38:24–30.
- Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr*. 2016;84:177.e1–8.
- 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.
38. 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.
  39. Deslandres C. Methotrexate: An alternative treatment in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29:520.
  40. Rosh JR, Youssef N, Schuckalo S, Rawat D, Murch S, Thompson M, et al. Efficacy of methotrexate as a maintenance agent in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:392.
  41. Benkov K, Thal K, Pittman N, Breglio K, Ceballos C. Utilization of methotrexate in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:E53.
  42. Rogers P, Tybulewicz A, Pieterse L, Hoole D, Gillett P, Satsangi J, et al. Use of methotrexate to induce and maintain remission in Crohn's disease: A regional cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43 Suppl 2:S26.
  43. 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.
  44. Shea B. Folic acid or folinic acid for reducing side effects of methotrexate for people with rheumatoid arthritis. *J Evid Based Med.* 2013;6:202–3.
  45. Assa A, Avni I, Ben-Bassat O, Niv Y, Shamir R. Practice variations in the management of inflammatory bowel disease between pediatric and adult gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:372–7.