



ARTÍCULO ESPECIAL

## Recomendaciones para el uso de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil<sup>☆</sup>



I. Calvo<sup>a,\*</sup>, J. Antón<sup>b</sup>, J.C. López Robledillo<sup>c</sup>, J. de Inocencio<sup>d</sup>, M.L. Gamir<sup>e</sup>, R. Merino<sup>f</sup>, L. Lacruz<sup>g</sup>, M. Camacho<sup>h</sup>, M.J. Rúa<sup>i</sup>, S. Bustabad<sup>j</sup> y G. Díaz Cordovés-Rego<sup>k</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

<sup>d</sup> Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>e</sup> Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>f</sup> Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>g</sup> Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España

<sup>h</sup> Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>i</sup> Hospital Universitario Cruces, San Vicente de Barakaldo, España

<sup>j</sup> Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>k</sup> Hospital Materno Infantil del Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

Recibido el 2 de marzo de 2015; aceptado el 5 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 12 de junio de 2015

### PALABRAS CLAVE

Metotrexato;  
Artritis idiopática  
juvenil;  
Consenso

### Resumen

**Objetivos:** Elaborar un documento de recomendaciones consensuadas para el uso de metotrexato (MTX) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ).

**Material y método:** Un grupo de 11 expertos planteó diversos interrogantes clínicos en el uso de MTX en pacientes con AIJ. Se realizó una revisión sistemática y se extrajeron las evidencias y recomendaciones para cada pregunta. Los resultados fueron valorados y consensuados por los expertos en una sesión presencial para establecer las recomendaciones finales.

**Resultados:** Se recomienda el MTX como primer fármaco inductor de remisión en AIJ, cuya indicación se realizará según la categoría clínica del paciente. Previo al tratamiento se recomienda evaluar un hemograma que incluya recuento leucocitario, niveles de enzimas hepáticas y creatinina sérica, así como otros parámetros analíticos conforme a factores de riesgo específicos. El tratamiento se iniciará con dosis de 10-15 mg/m<sup>2</sup>/semana. En casos de uveítis o poliartritis se valorará una dosis inicial de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana. Para una mejor biodisponibilidad y tolerabilidad, se administrará preferentemente por vía parenteral si la dosis es  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup>/semana. Se deberá realizar un seguimiento analítico del paciente periódicamente y evaluar posibles

<sup>☆</sup> Presentación previa a congresos: en el 10.º Congreso de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, Granada, 14 de noviembre de 2013.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [calvo.inm@gva.es](mailto:calvo.inm@gva.es), [inmaculadacalvopenades@gmail.com](mailto:inmaculadacalvopenades@gmail.com) (I. Calvo).

**KEYWORDS**

Methotrexate;  
Juvenile idiopathic  
arthritis;  
Consensus

alteraciones en enzimas hepáticas para realizar cambios si fuera preciso. La combinación con biológicos puede ser necesaria, además del uso concomitante de ácido fólico o folínico.

*Conclusiones:* Este documento recoge las principales recomendaciones para el empleo adecuado de MTX en pacientes con AIJ, de acuerdo a la evidencia científica y a la experiencia clínica.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis

**Abstract**

*Objectives:* To develop a consensus document of recommendations for the use of methotrexate (MTX) in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

*Material and method:* A group of eleven experts proposed several clinical questions on the use of MTX in patients with JIA. A systematic review was conducted and the evidence and recommendations for each question were extracted. The results were discussed and validated by the experts in a work session to establish the final recommendations.

*Results:* MTX is recommended as the first drug for inducing remission in JIA, and its indication should be made according to the clinical category of the patient. Prior to treatment, it is recommended to perform a complete blood count, including white cells, levels of liver enzymes, serum creatinine, and other analytical parameters according to specific risk factors. Treatment should be initiated with a dose of 10-15 mg/m<sup>2</sup>/week. In cases of uveitis or polyarthritis, an initial dose of 15 mg/m<sup>2</sup>/week should be considered. For a better bioavailability and tolerability, it is preferable to administer MTX parenterally if the dose is  $\geq$  15 mg/m<sup>2</sup>/week. It is necessary to periodically perform an analytical monitoring of the patient and to assess possible alterations in liver enzymes to make changes if necessary. Combinations with biological agents may be necessary, as well as the concomitant addition of folic or folinic acid.

*Conclusions:* This document describes the main recommendations for the appropriate use of MTX in JIA patients, according to scientific evidence and clinical experience.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad inflamatoria articular que incluye 7 subtipos según la *International League of Association for Rheumatology* (ILAR)<sup>1</sup>. Estos subtipos se diferencian en la fisiopatología, en las características clínicas y en el tratamiento.

La AIJ es una enfermedad crónica que compromete la capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes, por lo que el diagnóstico y el tratamiento precoz son importantes.

El tratamiento farmacológico de la AIJ depende del subtipo y la gravedad del proceso, siendo importante el empleo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), asociados o no a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides (GC) orales e intraarticulares. La introducción precoz de los FAME —entre ellos, el metotrexato (MTX)— puede evitar la progresión de la enfermedad.

El uso de MTX está recomendado en AIJ por su eficacia y su perfil de seguridad demostrados<sup>2</sup>. Sin embargo, a pesar de ser el FAME más usado en AIJ<sup>3</sup>, y estar disponible desde hace muchos años, todavía persisten ciertos interrogantes sobre

su manejo en la práctica clínica. Por ello, el objetivo de este trabajo fue consensuar un conjunto de recomendaciones clínicas y terapéuticas para el manejo del MTX en la AIJ.

**Métodos**

Se estableció un grupo elaborador de recomendaciones (GER) formado por 3 coordinadores y 8 especialistas en reumatología pediátrica pertenecientes a la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE). El GER definió las preguntas clínicas sobre el manejo del MTX, aplicando la metodología PICO (pacientes, intervenciones, controles y resultados).

**Estrategia de búsqueda y selección de artículos**

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline y Biblioteca Cochrane, con una perspectiva temporal de 15 años, en inglés y castellano, estudios en humanos y con resumen disponible. Las palabras clave utilizadas fueron «artritis idiopática juvenil», «metotrexato», «vías de administración»,

«dosis», «desescalado», «retirada» y otras más específicas según cada pregunta clínica. Finalmente, se completó la búsqueda con artículos proporcionados directamente por el GER y las fichas técnicas de metotrexato.

Del listado de publicaciones obtenidas se seleccionaron artículos de revisión, consensos, guías de sociedades científicas de referencia y los artículos que de manera explícita abordaban aspectos concretos de las consultas planteadas y se realizó la síntesis de la literatura.

### Proceso de consenso

La técnica de consenso utilizada fue el «grupo nominal». Los expertos discutieron de forma estructurada los contenidos de la síntesis en una reunión participativa. A partir de las conclusiones de la reunión se elaboró un documento con las recomendaciones acordadas y se categorizó el nivel de evidencia (NE) y grado de recomendación (GR) de cada una de ellas, respetando el sistema utilizado en la publicación fuente (si la había) o mediante el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)<sup>4</sup>. Por último, se presentó el documento obtenido al grupo de expertos para su valoración final.

### Resultados

#### Búsqueda bibliográfica

El resultado de la búsqueda bibliográfica proporcionó 344 citas bibliográficas. En el cribado posterior se seleccionaron 67 artículos, 6 guías de práctica clínica y 9 fichas técnicas para realizar la lectura crítica. Tras la valoración de los miembros del GER, y tras la aplicación de la metodología de consenso estructurada y participativa, se validaron 16 recomendaciones (tabla 1).

#### Inicio del tratamiento con metotrexato

##### Eficacia de metotrexato en artritis idiopática juvenil

La mayoría de los ensayos clínicos y los estudios de cohortes prospectivos demuestran que el MTX es un fármaco eficaz en el tratamiento de la AIJ activa<sup>8-13</sup>.

El impacto del MTX en la calidad de vida de los pacientes con AIJ se ha demostrado en múltiples estudios, independientemente de la dosis utilizada. Según la forma clínica y la gravedad de la enfermedad, el tratamiento con MTX se asocia a AINE y GC en régimen local y/o sistémico o, incluso, a fármacos biológicos<sup>9,12-14</sup>. Dada la amplia experiencia de uso en AIJ, el MTX es considerado el FAME de referencia y constituye la terapia eje a largo plazo en estos pacientes<sup>2</sup>.

- Recomendación 1: se recomienda el MTX como primer fármaco inductor de remisión de la AIJ, por su eficacia y perfil de seguridad demostrados<sup>2</sup> (IA; Feldman<sup>5</sup>).

##### Indicación de metotrexato

Existen publicaciones internacionales que han establecido recomendaciones del uso de MTX<sup>1,7,8</sup>, a partir de las cuales se elaboraron recomendaciones propias. Se constató diversidad de criterios en algunos puntos, tal como sucede en

el entorno asistencial habitual. Por ello, se acordaron unos criterios mínimos que permitan homogeneizar la toma de decisiones respecto a la indicación de MTX (tabla 2).

- Recomendación 2: se indicará MTX en función de la categoría clínica de AIJ como sigue en la tabla 2 (4D√; SIGN<sup>4</sup>).

#### Evaluación previa del paciente que va a recibir metotrexato

Ante la indicación de MTX la evaluación clínica de los pacientes con AIJ debe incluir unos mínimos en el estudio diagnóstico y otros parámetros según factores de riesgo.

- Recomendación 3: antes de iniciar el tratamiento con MTX se recomienda siempre obtener un hemograma, recuento leucocitario, niveles de enzimas hepáticas y creatinina sérica<sup>7</sup> (D; Oxford<sup>6</sup>).
- Recomendación 4: en función de los factores de riesgo existentes, condiciones del paciente y pruebas diagnósticas previas, se considerará obtener un reactante de fase aguda (VSG-PCR), 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 constatación de una intradermorreacción de Mantoux negativa en los últimos 6 meses (4D√; SIGN<sup>4</sup>).

#### Dosis de inicio y dosis máxima

El trabajo de Giannini et al.<sup>16</sup> mostró que a una dosis inicial de MTX de 5 mg/m<sup>2</sup> no se han observado diferencias de eficacia respecto a placebo. En un estudio realizado por PRINTO<sup>10</sup>, los pacientes con AIJ poliarticular respondieron a MTX dentro de los 9 meses de tratamiento con dosis estándar de inicio entre 8-12,5 mg/m<sup>2</sup> (oral, subcutánea e intramuscular). Por ello, se establece:

- Recomendación 5: se recomiendan las siguientes dosis<sup>8</sup>: dosis de inicio: 10-15 mg/m<sup>2</sup>/semana; dosis total máxima: 25 mg/semana (IA; Niehues<sup>8</sup>).

Aunque serían necesarios más estudios controlados aleatorizados, diversos trabajos sugieren que el MTX es útil en el tratamiento de la uveítis crónica de los pacientes con AIJ, previene su desarrollo<sup>17</sup> y mejora la actividad de la enfermedad en un porcentaje importante<sup>18</sup>. Por ello, se acordó la siguiente dosis inicial:

- Recomendación 6: en el caso de pacientes con uveítis o poliartritis se recomienda considerar una dosis inicial de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana (4D; SIGN<sup>4</sup>).

#### Vía de administración

En el trabajo de Niehues et al.<sup>8</sup> se recoge la revisión de varios estudios<sup>19-22</sup> sobre la biodisponibilidad del MTX. Se concluye que para dosis de hasta 15 mg/m<sup>2</sup>/semana, la biodisponibilidad oral y subcutánea es similar; a dosis superiores ( $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup>/semana) se recomienda la administración parenteral por una mayor biodisponibilidad y tolerabilidad.

**Tabla 1** Recomendaciones sobre el uso de metotrexato (MTX) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ)

N.º	Recomendación	NE	GR	Sistema gradación	Ref.
1	Se recomienda el MTX como primer fármaco inductor de remisión de la AIJ, por su eficacia y perfil de seguridad demostrados	I	A	Feldman <sup>5</sup>	Dueckers et al. <sup>2</sup>
2	Se indicará MTX en función de la categoría clínica de AIJ como sigue en la <a href="#">tabla 2</a>	4	D√	SIGN <sup>4</sup>	
3	Antes de iniciar el tratamiento con MTX se recomienda siempre obtener un hemograma, recuento leucocitario, niveles de enzimas hepáticas y creatinina sérica	ND	D	Oxford <sup>6</sup>	Beukelman et al. <sup>7</sup>
4	En función de los factores de riesgo existentes, condiciones del paciente y pruebas diagnósticas previas, se considerará obtener un reactante de fase aguda (VSG-PCR), 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 constatación de una intradermorreacción de Mantoux negativa en los últimos 6 meses	4	D√	SIGN <sup>4</sup>	
5	Se recomiendan las siguientes dosis: Dosis de inicio: 10-15 mg/m <sup>2</sup> /semana Dosis total máxima: 25 mg/semana	I	A	Niehues <sup>8</sup>	Niehues et al. <sup>8</sup>
6	En el caso de pacientes con uveítis o poliartritis, se recomienda considerar una dosis inicial de 15 mg/m <sup>2</sup> /semana	4	D	SIGN <sup>4</sup>	
7	A dosis ≥ 15 mg/m <sup>2</sup> /semana se recomienda la administración parenteral debido a una mayor biodisponibilidad y tolerabilidad.	III	C	Niehues <sup>8</sup>	Niehues et al. <sup>8</sup>
8	Para dosis de inicio de 10 mg/m <sup>2</sup> /semana se escogerá entre vía oral o vía subcutánea; la más aconsejable en función de las circunstancias del paciente	4	D√	SIGN <sup>4</sup>	
9	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	2+	D√	SIGN <sup>4</sup>	
10	En pacientes con dosis estables y sin alteraciones analíticas previas se recomienda el seguimiento analítico cada 3-4 meses	4	D	SIGN <sup>4</sup>	
11	Si las enzimas hepáticas se encuentran entre 1-2 veces en el límite superior de lo normal, no se considerará ninguna medida específica salvo realizar controles analíticos con mayor frecuencia hasta su normalización	ND	C	Oxford <sup>6</sup>	Beukelman et al. <sup>7</sup>
12	Si las enzimas hepáticas superan en 2 veces el límite superior de lo normal, se recomienda disminuir la dosis o suspender temporalmente el MTX	ND	C	Oxford <sup>6</sup>	Beukelman et al. <sup>7</sup>
13	Si las enzimas hepáticas se mantienen > 3 veces del límite superior de lo normal después de una disminución en la dosis del MTX, se recomienda suspender el tratamiento con MTX	ND	C	Oxford <sup>6</sup>	Beukelman et al. <sup>7</sup>
14	Se recomienda valorar el empleo de MTX en pacientes tratados con fármacos biológicos para mejorar la respuesta y/o disminuir la aparición de anticuerpos en algunos fármacos biológicos	4	D	SIGN <sup>4</sup>	
15	Para prevenir efectos secundarios, por ejemplo, dispepsia y náuseas, se recomienda añadir indistintamente ácido fólico o folínico de forma concomitante a la terapia con MTX. El ácido fólico o folínico se tomará en un comprimido de 5 mg/semana, separado al menos un día de la administración de MTX o, alternativamente, 1 mg/día, excepto el día de la administración de MTX	4	D	SIGN <sup>4</sup>	

GR: grado de recomendación; ND: no disponible; NE: nivel de evidencia; Ref.: referencia fuente.

**Tabla 2** Indicación del MTX en función de la categoría clínica de AIJ

Categoría clínica	Criterios de indicación de MTX	Excepciones
Oligoarticular	Se recomienda el uso en 1. <sup>a</sup> línea de MTX	Presentaciones clínicas monoarticulares de fácil abordaje y valoración que respondan bien a GC intraarticulares
Poliarticular (FR+ y -)	Se recomienda el uso de MTX en todos los casos. Pueden estar asociados o no, otros tratamientos como AINE, GC orales o intraarticulares	
Psoriásica	Oligoarticular: se recomienda el uso en 1. <sup>a</sup> línea de MTX	Presentaciones clínicas monoarticulares de fácil abordaje y valoración que respondan bien a GC intraarticulares
Artritis relacionada con entesitis (ERA)	Poliarticular: se recomienda el uso de MTX en todos los casos asociado a GC orales y/o intraarticulares con o sin AINE Periférica: se recomienda el uso de MTX o salazopirina junto a GC orales y/o intraarticulares.	
Sistémica	Axial: se considerará ensayo terapéutico con MTX o salazopirina cuando hayan fallado AINE a dosis plenas durante las primeras 4 semanas En pacientes con afectación articular activa sin componente sistémico puede considerarse el uso de MTX	
Presencia de uveítis	Ante una uveítis asociada a AIJ no respondedora a la primera línea de tratamiento tópico, se recomienda el uso de MTX <sup>15</sup>	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FR: factor reumatoide; GC: glucocorticoides; MTX: metotrexato.

- **Recomendación 7:** a dosis  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup>/semana se recomienda la administración parenteral debido a una mayor biodisponibilidad y tolerabilidad<sup>8</sup> (IIIC; Niehues<sup>8</sup>).

Los criterios respecto a la toma de decisiones en la dosis inicial y vía de administración son variables y están condicionados a las preferencias del paciente y/o familiar y a las dosis requeridas.

- **Recomendación 8:** para dosis de inicio de 10 mg/m<sup>2</sup>/semana se escogerá entre vía oral o vía subcutánea; la más aconsejable en función de las circunstancias del paciente (4D<sub>v</sub>; SIGN<sup>4</sup>).

### Desescalado y retirada de metotrexato

No se han encontrado suficientes evidencias para elaborar alguna recomendación. Sin embargo, los datos de un ensayo clínico<sup>23</sup> muestran resultados similares si se suspende el MTX a los 6 o a los 12 meses, una vez alcanzada la remisión. Por ello, en principio se podría suspender el MTX a los 6 meses tras haber alcanzado la remisión.

El panel de expertos pone de manifiesto una amplia variabilidad en el desescalado y retirada de dosis en la práctica clínica habitual: desde la supresión del tratamiento hasta la reducción en escalones de 2,5 mg en cada visita (cada 6-8 semanas). Otras estrategias espacian los intervalos sin variar

la dosis; es decir, por ejemplo, misma dosis pero en vez de semanalmente, cada 15 días, y así hasta la suspensión.

Se admite que en las estrategias de desescalado paulatino de la dosis, al llegar a dosis de 10 mg se podrá optar por administración oral, aplicando los mismos criterios comentados previamente sobre la vía de administración.

### Seguridad del metotrexato

A partir de la revisión de las fichas técnicas, las reacciones adversas más relevantes del MTX son la supresión del sistema hematopoyético y trastornos gastrointestinales. Concretamente, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1/10$ ) son las gastrointestinales (estomatitis, dispepsia, náuseas y pérdida de apetito) y las hepatobiliares (aumento de las transaminasas); no siendo tan frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) la afectación gastrointestinal (úlceras bucales y diarrea), de la piel y tejido subcutáneo (exantema, eritema y prurito), del sistema nervioso (cefaleas, cansancio y somnolencia), respiratorio, torácico y mediastínico (neumonía y alveolitis/neumonitis intersticial a menudo asociadas a eosinofilia), y sangre y sistema linfático (leucopenia, anemia y trombocitopenia). Además, la caída de pelo, aunque es poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), suele generar preocupación a las familias<sup>24</sup>.

La aparición y el grado de severidad de las reacciones adversas dependerán de la dosis y de la frecuencia de



administración. Puesto que pueden ocurrir reacciones adversas graves, incluso con las dosis más bajas, es indispensable que el médico controle periódicamente a los pacientes (cada 3-4 meses).

Se recomienda la administración subcutánea de MTX por tolerarse bien a nivel local. Únicamente se han observado reacciones cutáneas locales leves que disminuyen durante el tratamiento. Con la administración intramuscular se ha descrito la aparición de reacciones adversas locales (sensación de quemazón) o lesiones (formación de abscesos estériles, o destrucción del tejido graso) en el lugar de administración<sup>24</sup>.

También se valorarán las contraindicaciones de uso de MTX<sup>24</sup>: hipersensibilidad al MTX o a cualquiera de los excipientes, insuficiencia hepática, abuso de alcohol, insuficiencia renal; discrasias sanguíneas preexistentes tales como hipoplasia de la médula ósea, 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 y lactancia, y vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos o atenuadas, aunque las recomendaciones basadas en la evidencia de un panel de expertos del EULAR<sup>25</sup> recomiendan la vacuna atenuada si la dosis utilizada es < 15 mg/m<sup>2</sup>.

### Seguimiento y monitorización del paciente en tratamiento con metotrexato

El trabajo de Ortiz-Álvarez et al.<sup>26</sup> evaluó la utilidad de las directrices ACR en el seguimiento de pacientes con AIJ, y estableció una probabilidad de desarrollar una alteración del recuento hemático en un 11% a los 3 meses, en contraste con el 10% de probabilidad de tener una prueba anormal al azar. En consecuencia, se consideró innecesario realizar periódicamente analíticas de rutina. Las conclusiones de otro estudio<sup>27</sup> sugieren que el estándar de control analítico cada 4-8 semanas de adultos puede no ser necesario en los niños tratados con MTX, especialmente si no hay ciertos factores de riesgo. Otras experiencias apuntan la necesidad de controlar las posibles alteraciones analíticas en el perfil hepático, normalmente reversibles, especialmente si se requiere aumentar la dosis o manejar dosis altas de MTX<sup>28</sup>. No parece haber duda en la necesidad de corroborar la normalidad analítica al mes de iniciado el tratamiento con MTX.

- Recomendación 9: 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 (2+D.√; SIGN<sup>4</sup>).
- Recomendación 10: en pacientes con dosis estables y sin alteraciones analíticas previas se recomienda el seguimiento analítico cada 3-4 meses (4D; SIGN<sup>4</sup>).

Hashkes et al.<sup>29</sup> analizaron la relación entre los factores de riesgo hepatotóxicos y la histopatología del hígado en pacientes con AIJ tratados con MTX. Se constató que las anormalidades bioquímicas se asocian con afectación según la clasificación de Roenigk y la presencia de fibrosis hepática, coincidiendo con estudios de pacientes con artritis reumatoide (AR). Ello sugiere que las directrices para el seguimiento de hepatotoxicidad del MTX en AR pueden ser

aplicables en AIJ. Estas evidencias y otras extrapoladas de adultos con AR<sup>27-30</sup> justificaron las recomendaciones de la ACR<sup>7</sup>:

- Recomendación 11: si las enzimas hepáticas se encuentran entre 1-2 veces en el límite superior de lo normal, no se considerará ninguna medida específica salvo realizar controles analíticos con mayor frecuencia hasta su normalización<sup>7</sup> (C; Oxford<sup>6</sup>).
- Recomendación 12: si las enzimas hepáticas superan en 2 veces el límite superior de lo normal, se recomienda disminuir la dosis o suspender temporalmente el MTX<sup>7</sup> (C; Oxford<sup>6</sup>).
- Recomendación 13: si las enzimas hepáticas se mantienen > 3 veces del límite superior de lo normal después de una disminución en la dosis del MTX, se recomienda suspender el tratamiento con MTX<sup>7</sup> (C; Oxford<sup>6</sup>).

Es necesario investigar otras causas de elevación de las enzimas hepáticas que puedan ser ajenas a la administración de MTX y considerar el desescalado en caso de alteración de estas enzimas o si aparecen aftas.

### Terapia combinada

Las indicaciones de la terapia combinada con MTX, ya sea con FAME convencionales o biológicos, requiere mayores evidencias que consoliden la toma de decisiones.

En las recomendaciones de la ACR<sup>7</sup> se propone añadir un inhibidor de los anti-TNF alfa en los pacientes en monoterapia con MTX y persistencia de actividad de la AIJ, recomendando mantener o no el MTX en función de la respuesta que el paciente tuvo previamente a este. Otros autores inciden en la idoneidad de agotar el tiempo de observación de respuesta en el tratamiento con MTX y alcanzar las dosis máximas eficaces de MTX por vía parenteral, antes de considerar el inicio de las terapias de combinación<sup>31,32</sup>.

En los últimos años, diversos trabajos han mostrado cómo en algunos pacientes el empeoramiento clínico y la disminución de la respuesta al tratamiento con algunos fármacos anti-TNF se asocia con la aparición de anticuerpos anti-fármaco<sup>33,34</sup>. Por otra parte, algunos trabajos han mostrado cómo el uso de MTX concomitante reduce la inmunogenicidad a estos fármacos<sup>35,36</sup>. Por todo ello, se recomienda valorar el empleo de MTX en pacientes tratados con fármacos biológicos para mejorar la respuesta y/o disminuir la aparición de anticuerpos en algunos fármacos biológicos.

- Recomendación 14: se recomienda valorar el empleo de MTX en pacientes tratados con fármacos biológicos para mejorar la respuesta y/o disminuir la aparición de anticuerpos en algunos fármacos biológicos (4D; SIGN<sup>4</sup>).

### Uso complementario con ácido fólico o folínico

El MTX reduce la inflamación por un mecanismo relacionado con el metabolismo del ácido fólico. La prescripción de ácido fólico o folínico puede mejorar la tolerancia y seguridad del MTX (úlceras orales, molestias gastrointestinales, diarreas, trastornos hematológicos, elevación de

transaminasas, etc.). El ácido fólico o folínico se toma separado al menos un día de la administración del MTX<sup>8,12</sup>.

Algunos consensos de expertos apuntan la necesidad de complementar la administración de MTX con ácido fólico<sup>37</sup>.

- **Recomendación 15:** para prevenir efectos secundarios, por ejemplo, dispepsia y náuseas, se recomienda añadir indistintamente ácido fólico o folínico de forma concomitante a la terapia con MTX. El ácido fólico o folínico se tomará en un comprimido de 5 mg/semana, separado al menos un día de la administración de MTX o, alternativamente, 1 mg/día, excepto el día de la administración de MTX (NE: 4, GR: D; SIGN<sup>4</sup>).

## Discusión

En estos últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la AIJ, tanto en los criterios de clasificación, mejoría, remisión y enfermedad inactiva como en herramientas para medir la actividad (JADAS)<sup>38</sup> y la calidad de vida (JAMAR<sup>39</sup> y CHAQ<sup>40</sup>). Esto ha facilitado el seguimiento de los pacientes con AIJ.

A pesar de que el MTX está considerado actualmente el fármaco inductor de remisión no biológico más eficaz en pacientes con AIJ, existe gran variabilidad clínica en el manejo de este fármaco. Por ello, surgió la necesidad de elaborar un consenso que implicara a un grupo de expertos en reumatología pediátrica y que, a su vez, estuvieran implicados en el manejo del paciente con AIJ tratado con MTX. De su contribución ha resultado un conjunto de recomendaciones que permitirán mejorar el perfil de utilización clínica de este fármaco en niños y adolescentes con AIJ mediante la integración de la evidencia científica y la experiencia clínica. Las recomendaciones consensuadas están orientadas a optimizar la salud y la calidad de vida de pacientes diagnosticados de AIJ, independientemente del estadio y evolución de la enfermedad.

A partir de los aspectos clínicos que han sido considerados fundamentales, se encontraron evidencias científicas disponibles relativas a la elección e indicación del MTX<sup>1,7,8</sup>, elección de dosis<sup>8,10,16</sup> y vía de administración<sup>8</sup>, criterios de reducción y retirada de dosis<sup>23</sup>, seguridad<sup>24</sup>, monitorización<sup>7,26-30</sup>, terapia combinada<sup>7,31,32</sup> y aporte de ácido fólico<sup>8,12</sup>.

El conjunto de recomendaciones aquí presentadas incide en aspectos como el uso de MTX según las formas clínicas de AIJ, el inicio de MTX a dosis plenas y el escalado de dosis para conseguir de forma rápida frenar la actividad de la enfermedad, la importancia de la vía de administración subcutánea, sobre todo en las formas poliarticulares y en casos de uveítis, y adaptándolo, en cada momento, a las características del paciente y su situación clínica. Los expertos destacaron la importancia de realizar un seguimiento analítico de los pacientes tratados con MTX y realizar un control de los acontecimientos adversos y del cumplimiento terapéutico, lo cual requiere una atención especial por parte de los padres o tutores del paciente. En contrapartida, la amplia variabilidad de criterios clínicos en la suspensión del MTX (con o sin desescalado) suscitó debates que no fructificaron en recomendaciones específicas.

En conclusión, se ha constatado una evidente variabilidad en el manejo terapéutico de la AIJ con MTX. Los autores de este documento consideran que estas recomendaciones sobre el manejo de MTX en pacientes con AIJ facilitarán la toma de decisiones y una mayor homogeneidad en el seguimiento de estos pacientes.

## Financiación

El presente trabajo ha recibido financiación de laboratorios Gebro Pharma, S.A.

## Conflicto de intereses

J. Antón declara haber recibido honorarios por conferencias realizadas por Gebro Pharma. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-2.
2. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2012;142:176-93.
3. Beresford MW. Juvenile idiopathic arthritis: New insights into classification, measures of outcome, and pharmacotherapy. *Paediatric Drugs.* 2011;13:161-73.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
5. Feldman W. *Evidence-based Pediatrics.* 1st ed BC Deckers: Hamilton; 2000.
6. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence. 2009 [consultado 9 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicinerevels-evidence-march-2009/>
7. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:465-82.
8. Niehues T, Horneff G, Michels H, Hock MS, Schuchmann L, Working Groups Pediatric Rheumatology. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: A consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria. *Rheumatol Int.* 2005;25:169-78.
9. Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1017-25.
10. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2191-201.
11. Cespedes-Cruz A, Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, Ravelli A, Loy A, Murray KJ, et al. Methotrexate improves the health-related

- quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:309–14.
12. Gao JS, Wu H, Tian J. [Treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis with combination of leflunomide and methotrexate]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2003;41:435–8.
  13. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3096–106.
  14. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. J Rheumatol.* 1995;22:218–23.
  15. Bou R, Adan A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, de Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: Interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int.* 2015;35:777–8.
  16. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1043–9.
  17. Papadopoulou C, Kostik M, Bohm M, Nieto-Gonzalez JC, Gonzalez-Fernandez MI, Pistorio A, et al. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2013;163:879–84.
  18. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: A systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:825–31.
  19. Balis FM, Mirro J Jr, Reaman GH, Evans WE, McCully C, Doherty KM, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J Clin Oncol.* 1988;6:1882–6.
  20. Balis FM, Savitch JL, Bleyer WA. Pharmacokinetics of oral methotrexate in children. *Cancer Res.* 1983;43:2342–5.
  21. Oguey D, Kolliker F, Gerber NJ, Reichen J. Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:611–4.
  22. Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1998;41:381–91.
  23. Hasiya R, Pistorio A, Ravelli A, Demirkaya E, Khubchandani R, Guseinova D, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: An international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142–52.
  24. Ficha técnica de Metoject. [consultado 3 Abr 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71109&formato=pdf&formulario=FICHAS>
  25. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1704–12.
  26. Ortiz-Alvarez O, Morishita K, Avery G, Green J, Petty RE, Tucker LB, et al. Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2501–6.
  27. Kocharla L, Taylor J, Weiler T, Ting TV, Luggen M, Brunner HI. Monitoring methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:2813–8.
  28. Lahdenne P, Rapola J, Ylijoki H, Haapasaari J. Hepatotoxicity in patients with juvenile idiopathic arthritis receiving longterm methotrexate therapy. *J Rheumatol.* 2002;29:2442–5.
  29. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1999;134:47–52.
  30. Wallace CA, Bleyer WA, Sherry DD, Salmonson KL, Wedgwood RJ. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989;32:677–81.
  31. Albers HM, Wessels JA, van der Straaten RJ, Brinkman DM, Suijlekom-Smit LW, Kamphuis SS, et al. Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:46–51.
  32. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE, Malleson PN. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol.* 2004;31:179–82.
  33. Kosmac M, Toplak N, Simonini G, Pagnini I, Cimaz R, Serbec VC, et al. Anti-drug antibodies are associated with diminished drug levels and treatment failure (abstract). *Arthritis Rheum.* 2012;64 Suppl 10:2598.
  34. Murias S, Alcobendas R, Pascual-Salcedo D, Remesal A, Peralta J, Merino R. Anti-adalimumab antibodies in paediatric rheumatology patients: A pilot experience. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2124–6.
  35. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1914–5.
  36. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008;359:810–20.
  37. Pavy S, Constantin A, Pham T, Gossec L, Maillefert JF, Cantagrel A, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: Clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2006;73:388–95.
  38. Consolaro A, Ruperto N, Bazzo A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:658–66.
  39. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Dalpra S, Lattanzi B, Magni-Manzoni S, et al. A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: The Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. *J Rheumatol.* 2011;38:938–53.
  40. De Inocencio J, Garcia-Consuegra J, Merino R, Calvo I, Garcia JJ, Ruperto N, et al. The European Spanish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:5141–5.