



ORIGINAL

Metotrexato en artritis idiopática juvenil: efectos adversos y factores asociados

Estefanía Barral Mena^a, Luis Miguel García Cárdbaba^{b,*}, Anna Canet Tarrés^b, Eugenia Enríquez Merayo^c, Alejandro Cruz Utrilla^d y Jaime de Inocencio Arocena^{b,e}

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^b Unidad de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c Servicio de Reumatología, Clínica Universitaria de Navarra, Madrid, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^e Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Madrid, España

Recibido el 19 de febrero de 2019; aceptado el 21 de mayo de 2019

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Artritis juvenil;
Efectos adversos;
Intolerancia;
Metotrexato;
Hipertransaminasemia

Resumen

Introducción: El metotrexato (MTX) es el fármaco sistémico más utilizado en el tratamiento de pacientes con artritis idiopática juvenil. Su efectividad viene limitada por el desarrollo de efectos adversos (EA).

Pacientes y métodos: Estudio observacional descriptivo retrospectivo de la frecuencia y tipo de EA asociados a MTX en pacientes con artritis idiopática juvenil seguidos en un hospital terciario en el periodo 2008-2016.

Resultados: Se estudió a 107 pacientes, 71/107 mujeres (66,3%) con edad al diagnóstico de 6,4 años (RIC 3,1-12,4) durante una mediana de seguimiento de 45,7 meses (RIC 28,8-92,4). El 44,9% (48 pacientes) tenía oligoartritis y el 24,3% (n = 26) poliartritis factor-reumatoide negativo. El 48,6% (52/107) desarrolló EA, siendo los más frecuentes los síntomas gastrointestinales y los trastornos conductuales (35,6% cada uno). La edad mayor de 6 años al inicio del tratamiento aumentaba el riesgo de desarrollar EA, tanto en el estudio univariable (OR=3,5; IC95% 1,5-7,3) como en el multivariable (aumento del riesgo del 12% por año). La dosis, vía de administración o forma clínica no presentaban relación con el desarrollo de EA. Veinte niños precisaron cambio de dosis o vía de administración, resolviéndose el EA en 11 (55%). MTX se suspendió en 37/107 pacientes (34,6%) por EA, principalmente por hipertransaminasemia (n = 14; 37,8%), síntomas gastrointestinales (n = 9; 24,3%) y trastornos conductuales (n = 6; 16,3%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luismi1229@gmail.com (L.M. García Cárdbaba).

Conclusiones: MTX es el tratamiento de elección de niños con artritis idiopática juvenil pero produce EA en prácticamente el 50% de los pacientes. Aunque estos EA no son graves, obligan a interrumpir el tratamiento en el 35%.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Juvenile arthritis;
Adverse effects;
Methotrexate;
Vomiting

Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. Adverse effects and associated factors

Abstract

Introduction: Methotrexate (MTX) is the drug of choice for juvenile idiopathic arthritis. Its clinical efficacy is limited due to the development of adverse effects (AEs).

Patients and methods: A retrospective observational study was conducted on the AEs associated with MTX therapy in children diagnosed with juvenile idiopathic arthritis followed-up in a tertiary hospital between 2008 and 2016.

Results: The study included a total of 107 patients, of whom 71 (66.3%) were girls (66.3%). The median age at diagnosis was 6.4 years (IQR 3.1-12.4), with a median follow-up of 45.7 months (IQR 28.8-92.4). There were 48 patients (44.9%) with oligoarthritis, and 26 children (24.3%) with rheumatoid-factor negative polyarthritis. Of these, 52/107 (48.6%) developed AEs, with the most frequent being gastrointestinal symptoms (35.6%) and behavioural problems (35.6%). An age older than 6 years at the beginning of therapy increased the risk of developing AEs, both in the univariate (OR=3.5; 95% ci: 1.5-7.3) and multivariate (12% increase per year) analyses. The doses used, administration route, or International League of Associations for Rheumatology (ILAR) classification, were not associated with the development of AEs. Twenty children required a dosage or route of administration modification, which resolved the AE in 11 (55%) cases. MTX was interrupted due to the development of AEs in 37/107 patients (34.6%), mainly due to increased plasma transaminases (n=14, 37.8%), gastrointestinal symptoms (n=9, 24.3%) and behavioural problems (n=6, 16.3%).

Conclusions: MTX is the therapy of choice for patients with juvenile idiopathic arthritis, but 50% of the children develop some form of AE. Although the AEs are not severe, they lead to interruption of therapy in 35% of the children.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ) tiene una prevalencia de 40-150/100.000 niños constituyendo la enfermedad reumatológica crónica más frecuente en pediatría. La AIJ es heterogénea y comprende 7 formas clínicas¹ de acuerdo a los criterios de clasificación de la *International League Against Rheumatism* (ILAR). Esta clasificación se basa en las características clínicas y analíticas de la enfermedad. Cuando el síntoma dominante es la artritis periférica se clasifica en función del número de articulaciones afectadas en «oligoarticular» (hasta 4) o «poliarticular» (5 o más); esta última puede ser factor reumatoide positivo o negativo. La cuarta categoría, la forma «sistémica», viene determinada por la presencia de síntomas sistémicos (fiebre, exantema, serositis, adenopatías generalizadas u organomegalias), independientemente del número de articulaciones afectadas. La categoría «artritis relacionada con entesitis» se caracteriza por la afectación articular axial y/o la inflamación de las entesis. La sexta categoría es la «artritis psoriásica», denominándose «artritis indiferenciada» aquella que no puede ser incluida en ninguna de las anteriores.

La enfermedad puede producir discapacidad a largo plazo².

El metotrexato (MTX) es el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad de elección para la mayoría de las formas clínicas de la enfermedad^{3,4} y tiene un buen perfil de seguridad⁵. En monoterapia induce la remisión de la enfermedad en el 60-70% de pacientes, mientras que combinado con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos disminuye su inmunogenicidad^{3,6}.

Los efectos adversos (EA) más frecuentes de MTX no son graves, aunque pueden determinar la adherencia al tratamiento⁷ y su interrupción.

El objetivo del estudio es determinar la frecuencia y tipo de EA de MTX en pacientes con AIJ, los factores de riesgo relacionados con su aparición y las diferentes intervenciones realizadas.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de cohorte retrospectiva, que incluyó a todos los pacientes de 0 a 16 años diagnosticados de AIJ seguidos en la consulta de

Reumatología Pediátrica de un hospital terciario tratados con MTX entre 2008 y 2016.

La información clínico-analítica se obtuvo de las historias electrónicas del hospital, incluyendo el sexo, edad al diagnóstico, forma clínica de AIJ según la clasificación ILAR¹ y la presencia o no de EA. Todos los pacientes recibieron una dosis de 5 mg a la semana de ácido fólico.

Los EA se clasificaron como gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas/vómitos, anorexia), hepáticos (hipertransaminasemia), mucocutáneos (aftas orales, alopecia), hematológicos (citopenias), conductuales (conducta de anticipación con aparición de dolor abdominal, síntomas digestivos o nerviosismo significativo previos a su administración), infecciosos y otros.

Dada la frecuencia e inespecificidad de los síntomas digestivos, solo se consideraron aquellos asociados a la administración de MTX que no eran transitorios o cuya frecuencia y/o intensidad interferían con el tratamiento.

Se definió hipertransaminasemia como elevación de GPT/ALT y de GOT/AST superior al doble del límite superior del valor de referencia de nuestro centro (45 UI/ml). A todos los pacientes se les realizó hemograma y función hepática al mes del inicio del tratamiento y cada 3-4 meses posteriormente. Cuando existía hipertransaminasemia se interrumpía el tratamiento; al mes se repetía la determinación de transaminasas, reintroduciendo MTX si estas eran normales o suspendiéndolo definitivamente si persistían elevadas.

Se recogió la fecha, vía y dosis de MTX al inicio del tratamiento y en el momento de aparición de EA, la necesidad o no de cambio de dosis o de vía de administración de MTX a causa de estos, y si hubo o no resolución posterior. También se registró si hubo que suspender MTX, el motivo de la interrupción y el fármaco elegido para su sustitución (biológico o no biológico). Por último, en los pacientes a quienes se reintrodujo MTX tras la resolución del EA se recogió la fecha, dosis, vía de administración y reaparición o no de EA. En todos se evaluó la presencia de artritis o uveítis activa al finalizar el estudio y los últimos valores de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular registrados. La remisión de la enfermedad se evaluó de acuerdo a los criterios de Wallace et al.⁸.

Las variables cuantitativas se describieron usando medias o medianas como medidas de tendencia central y desviación estándar o rango intercuartílico (RIC) como medidas de dispersión, en función de que la distribución fuera paramétrica o no paramétrica respectivamente. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias.

La asociación entre variables categóricas se estudió utilizando el test de χ^2 de Pearson. La comparación de medias/medianas se realizó mediante las pruebas de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, dependiendo del tipo de distribución. El análisis multivariable se llevó a cabo mediante regresión logística. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

La relación temporal entre la utilización de MTX y el desarrollo de EA se estudió mediante un análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier, siendo el evento de interés la suspensión de MTX y expresando el tiempo en meses.

La base de datos se creó en Microsoft Access 2003 (Redmond, WA, EE. UU.) mientras que para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata versión 4 (College Station, TX, EE. UU.)

Resultados

Características epidemiológicas de la población estudiada

Se estudiaron 107 pacientes con AIJ, 71 de los cuales (66,3%) eran mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue 6,4 años (RIC 3,1-12,4) mientras que la mediana de tiempo de seguimiento fue 45,7 meses (RIC 28,8-92,4).

Los pacientes fueron clasificados según los criterios de la ILAR¹ (tabla 1), siendo las formas clínicas más frecuentes la oligoarticular persistente (48 pacientes, 44,9%) y la poliarticular factor reumatoide negativo (26 niños, 24,3%).

La dosis media de metotrexato fue de 15 mg/m²/semana ($\pm 2,3$) siendo la mediana de tiempo del tratamiento de 17,9 meses (RIC 12,8-36,6). En cuanto a la vía de administración, 63 pacientes (59,4%) recibieron MTX vía subcutánea. En todos los casos se administraron suplementos semanales de ácido fólico.

Frecuencia y tipo de efectos adversos

De los 107 pacientes estudiados, 52 (48,6%) desarrollaron EA (tabla 2). Seis niños (11,5%) presentaron más de un tipo de EA. La mediana de tiempo de tratamiento hasta la aparición de EA fue de 11,6 meses (RIC 4,3-17,9).

Los EA más frecuentes fueron la aparición de trastornos conductuales y de alteraciones gastrointestinales, presentes en 21/107 (19,6%) y 20/107 (18,7%), respectivamente. El tercer EA fue el desarrollo de hipertransaminasemia, presente en 14 niños (13%); con un valor medio obtenido para ALT/GPT de 212 UI/ml y para AST/GOT de 143 UI/ml.

Los más infrecuentes, presentes en solo un paciente cada uno, fueron los EA mucocutáneos (alopecia), los hematológicos (neutropenia transitoria) y los infecciosos (varicela no complicada).

Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de efectos adversos

Analizando la influencia de variables demográficas como el sexo y la edad se objetivó que una proporción similar de niñas (50,7%) y niños (44,4%) desarrollaron EA. Sin embargo, la mediana de edad al inicio del tratamiento de los pacientes que presentaron alguna forma de intolerancia a MTX fue mayor (8,7 años; RIC, 5,2-13,6) que la de los niños que no presentaron EA (4,9 años; RIC 2,6-10,9), siendo esta diferencia significativa ($p = 0,014$). Al estratificar a los niños por edad se observó que la edad superior a los 6 años aumentaba significativamente el riesgo de desarrollar EA con el tratamiento (OR = 3,5; IC95% 1,5-7,3).

Esta observación no se relacionaba con la duración del tratamiento. Los pacientes menores de 6 años recibieron MTX durante más tiempo, (23,3 meses [RIC 16-41]), que los mayores de 6 años (15,9 meses [RIC 10,4-25,4]) ($p = 0,01$).

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes estudiados con artritis idiopática juvenil

Forma clínica	Frecuencia	Edad al diagnóstico (mediana, RIC)	Sexo (M/V)	Desarrollo de EA (%)
Oligoarticular persistente	48 (44,9%)	5,4 (3,1-10)	33/15	22/48 (45,8)
Oligoarticular extendida	12 (11,2%)	5 (3-7,5)	9/3	4/12 (33,3)
Poliarticular factor reumatoide negativo	26 (24,3%)	10 (2,4-12,9)	20/6	15/26 (57,7)
Artritis relacionada con entesitis	10 (9,3%)	13,6 (8,4-14,4)	4/6	8/10 (80)
Artritis psoriásica	2 (1,9%)	12 (11-13)	1/1	0/2 (0)
Artritis sistémica	8 (7,5%)	5 (2,1-15)	3/5	2/8 (25)
Artritis indiferenciada	1 (0,9%)	9,9	1/0	1/1 (100)
Total	107 (100%)	6,4 (3,1-12,4)	71/36	52/107 (48,6)

Tabla 2 Tipo de efectos adversos registrados en la serie incluyendo su frecuencia, edad de aparición y tiempo transcurrido de tratamiento con metotrexato

Efecto adverso	Frecuencia (%)	Edad en años (mediana, RIC)	Meses de tratamiento con MTX
<i>EA gastrointestinales</i>	20 (34,4)	8,4 (5,2-14)	7 (4,2-13)
Vómitos	11 (55)	11,4 (6,3-14)	11,2 (4,4-13,2)
Náuseas	5 (25)	14,8 (8-15)	8,7 (3,2-14,1)
Dolor abdominal	4 (20)	2,8 (2,3-5,6)	4,7 (4,2-6)
<i>EA conductuales</i>	21 (36,2)	8,3 (3,8-12,1)	12 (3,2-35,5)
Inquietud/nerviosismo	8 (38,1)	8,1 (3,4-14,1)	15,4 (3,5-33,6)
Vómitos anticipatorios	7 (33,3)	8,4 (3,8-11,4)	12 (5-42,5)
Náuseas anticipatorias	3 (14,3)	10,5 (1,8-15,5)	2 (1,4-39,3)
Llanto	2 (9,5)	4,5 (2,4-6,5)	21,5 (3,2-39,9)
Irritabilidad	1 (4,8)	13,9	17,1
<i>EA hepáticos</i>	14 (24,1)	9,5 (5,4-12,9)	16,4 (10,4-22,2)
Hipertransaminasemia	14 (100)		
<i>EA mucocutáneas</i>	1 (1,7)	1	12
Alopecia	1 (100)		
<i>EA hematológicos</i>	1 (1,7)	6,3	47,3
Neutropenia	1 (100)		
<i>EA infecciosos</i>	1 (1,7)	9	18
Varicela leve	1 (100)		

El porcentaje indicado de cada categoría se refiere al total de pacientes que desarrollaron algún efecto adverso (EA) y no al total de la serie. Asimismo, el porcentaje representado de cada efecto adverso («vómitos» o «llanto») hace referencia a la proporción de pacientes que han presentado ese efecto dentro de la categoría correspondiente («EA gastrointestinales») y no del total de la serie.

El análisis de las formas clínicas de AIJ no demostró diferencias en la frecuencia de EA.

A continuación, se analizaron variables relacionadas con el tratamiento, incluyendo la dosis empleada y la vía de administración. Las dosis de MTX no parecen guardar relación con el desarrollo de EA, ya que la dosis semanal utilizada en los pacientes que no presentaron intolerancia (15,8 mg/m²) fue superior en aquellos que desarrollaron EA (13,9 mg/m²), sin ser esta diferencia significativa. Tampoco se objetivaron diferencias en función de la vía de administración, ya que el 44,2% de los que recibieron tratamiento vía oral presentaron EA frente a un 52,4% de los que lo recibieron por vía subcutánea (p=0,41).

Se evaluaron diferentes modelos de regresión logística para analizar la asociación entre el desarrollo de EA y las variables mencionadas anteriormente (sexo, edad, clase ILAR de AIJ, dosis de MTX y vía de administración). El mejor modelo multivariable resultó ser aquel que incluía también la variable sexo, a pesar de que esta no alcanzó significación estadística en el análisis univariable. De acuerdo con

el análisis multivariable, por cada año de incremento de la edad aumentaba el riesgo de desarrollar EA un 12% (OR 1,12; IC95% 1,02-1,21); el sexo masculino también asociaba un aumento del riesgo, aunque no alcanzaba niveles de significación estadística (OR 1,40; IC95% 0,6-3,2).

Por último, se estudió la relación existente entre el tiempo de administración de MTX y el desarrollo de EA (fig. 1). El análisis de supervivencia indicó que la probabilidad de suspender el tratamiento en pacientes que desarrollaban EA aumentaba con el tiempo, un 15% a los 6 meses, un 24% a los 12 meses y un 50% a los 18.

Modificaciones de tratamiento realizadas y/o suspensión de metotrexato por la aparición de efectos adversos

Muchos pacientes presentaron EA con MTX y precisaron cambios en el tratamiento. Veinte niños con enfermedad inactiva presentaron intolerancia digestiva o conducta

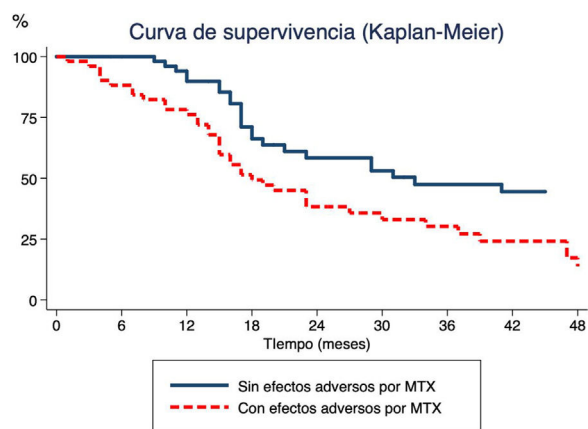


Figura 1 Tiempo desde inicio de terapia con metotrexato (MTX) hasta suspensión del MTX mediante el método Kaplan-Meier. La línea continua muestra el tiempo hasta la suspensión de MTX por enfermedad inactiva en pacientes que no han presentado efectos adversos en contraposición a la línea discontinua, que muestra el momento de suspensión del MTX en pacientes que han experimentado efectos adversos.

Tabla 3 Motivos de suspensión del tratamiento con metotrexato

Motivos	Frecuencia (%)
Remisión de la enfermedad	27 (42,2)
Recaída de la enfermedad	3 (4,7)
Desarrollo de efectos adversos	34 (53,1)
Hipertransaminasemia	14 (41,2)
Síntomas gastrointestinales	9 (26,5)
Síntomas conductuales/anticipatorios	6 (17,7)
Infecciosos	1 (2,9)
Mucocutáneos	1 (2,9)
Hematológicos	1 (2,9)
Otros	2 (5,9)

El porcentaje indicado de cada categoría se refiere al total de pacientes que suspendieron el tratamiento con metotrexato y no al total de la serie.

anticipatoria. Al 85% (17/20) se les cambió la vía de administración de subcutánea a oral, con resolución del EA en 12/17 (70%). Los otros 3 pacientes (15%) recibían MTX vía oral por lo que se redujo la dosis, siendo esta medida eficaz en solo 1/3 (33,3%). Por tanto, las modificaciones resolvieron el EA en 13 niños (65%), suspendiéndose MTX en los 7 restantes. En la evolución, 2 de los 13 pacientes que respondieron al cambio de la vía de administración de MTX presentaron un nuevo EA (hipertransaminasemia) que motivó la suspensión definitiva del fármaco.

En 34/107 pacientes (31,8%) se suspendió MTX por EA (tabla 3). En este grupo se incluyen los 9 pacientes mencionados anteriormente y otros 25 niños. Los 3 principales EA que motivaron la suspensión fueron hipertransaminasemia (14/34; 41,2%), síntomas gastrointestinales (9/34; 26,5%) y síntomas conductuales (6/34; 17,7%).

En los 34 pacientes a quienes hubo de suspender MTX por EA se aplicaron 4 estrategias, dependiendo de su situación clínica. En los pacientes que estaban en remisión con tratamiento de corta evolución (13/34, 38,2%) se inició un

fármaco antirreumático modificador de la enfermedad no biológico, leflunomida en todos los casos. En pacientes con respuesta parcial a MTX antes del desarrollo de EA (9/34, 26,5%) se optó por introducir un fármaco biológico. En 6/34 (17,6%) se suspendió el tratamiento definitivamente por mantener una remisión prolongada, mientras que en los otros 6/34 se reintrodujo MTX una vez resuelto el EA.

En 3/107 (2,8%) se suspendió MTX por recaída de la enfermedad y no por EA, introduciendo en todos un fármaco biológico. En total 12 pacientes lo recibieron, 9 por EA y 3 por recaída, siendo el más utilizado cuando no existía afectación oftalmológica etanercept (83,3%); en 2 niños con uveítis se introdujo adalimumab.

En 27/107 (25,2%) se suspendió el MTX por remisión de la enfermedad.

Reintroducción de metotrexato tras la desaparición de efectos adversos. Evolución

Durante el periodo de estudio se reintrodujo MTX en 10 pacientes a quienes se había suspendido (6/34 por EA, 4/27 por remisión). La dosis media utilizada fue 14,6 mg/m²/semana (\pm 4,5 mg), similar a la empleada anteriormente, y la vía de administración fue mayoritariamente la subcutánea (70%).

La mitad de los pacientes (5/10, 50%) toleraron el MTX sin complicaciones mientras que el restante 50% presentó EA que motivaron su suspensión definitiva.

Suspensión del tratamiento y actividad de la enfermedad

Al final del periodo de observación se suspendió MTX en un total de 64 pacientes (59,8%) después de una mediana de tratamiento de 21,6 meses (RIC 9,9-46,6). En el 42,2% (27/64) se hizo por remisión de la enfermedad, en el 4,7% (3/64) por recaída de la enfermedad, mientras que en el 53,1% restante (34/64) se realizó por EA.

Al finalizar el estudio, se evaluó la actividad de la enfermedad en los pacientes que recibían MTX en monoterapia. El 60% de los niños (65/107) cumplía los criterios de remisión propuestos por Wallace. El resto no cumplía estos criterios, bien por la presencia de actividad clínica (artritis o uveítis activas en el 15% y 7% respectivamente), bien por continuar presentando elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular elevadas en el 19% y el 15% respectivamente).

Discusión

Este estudio representa el primer análisis de la frecuencia y tipo de EA asociados al tratamiento con MTX en pacientes españoles diagnosticados de AIJ. Desde que en 1992 se demostró la eficacia de MTX en el tratamiento de la enfermedad⁹ representa el tratamiento sistémico de elección para la misma¹⁰. Su eficacia¹¹ se observa no solo en la disminución del número de articulaciones inflamadas, sino también en una significativa mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes¹². A pesar de

Tabla 4 Frecuencia de los distintos tipos de efectos adversos asociados al tratamiento con metotrexato en pacientes con AIJ

Autores y año	Frecuencia (%)	Gastrointestinales (%)	Hepáticos (%)	Hematológicos (%)	Mucocutáneos (%)	Infecciosos (%)	Conductuales (%)
Becker et al., 2010 ¹³	MTX dosis altas (> 0,5 mg/kg/sem)	NC	56/126 (44)	NC	NC	NC	NC
	MTX dosis bajas (≤ 0,5 mg/kg/sem)	NC	16/94 (17)	NC	NC	NC	NC
Bulatovic et al., 2011 ¹⁴	Validación MISS	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Aplicación MISS 25/86 (29) 150/297 (51)	Dolor 152/297 (51) Náuseas 191/297 (64) Vómitos 81/297 (27)	NC	NC	NC	NC	172/297 (58)
Fráňová et al., 2016 ⁵	15/49 (31)	16/49 (33)	0/49	0/49	0/49	0/49	9/49 (18)
Klein et al., 2012 ¹⁵	MTX oral 58/259 (22)	39/58 (67)	7/58 (12)	2/58 (3)	0/58	10/58 (17)	1/58 (2)
	MTX sc 41/152 (33)	26/41 (63)	8/41 (20)	1/41 (2)	0/41	12/41 (29)	0/41
Kocharla et al., 2009 ¹⁶	30/198 (15)	NC	NC	10/198 (5)	NC	NC	NC
Minden et al., 2015 ¹⁷	323/828 (39)	204/323 (63)	29/323 (9)	NC	NC	68/323 (21)	NC
Ortiz-Alvarez et al., 2004 ¹⁸	37/89 (42)	NC	13/89 (15)	24/89 (27)	NC	NC	NC
Patil P et al., 2014 ¹⁹	36/49 (73)	Náuseas 21/49 (43) Vómitos 36/49 (73)	NC	NC	NC	NC	NC
Van Dijkhuizen et al., 2016 ²⁰	73/179 (41)	Dolor 78/179 (44) Náuseas 103/179 (58) Vómitos 37/179 (21)	NC	NC	NC	NC	110/179 (61)
Hosp 12 de Octubre	52/107 (49)	Dolor 4/107 (4) Náuseas 5/107 (5) Vómitos 11/107 (10)	14/107 (13)	1/107 (1)	1/107 (1)	1/107 (1)	21/107 (20)

MISS: *Methotrexate Intolerance Severity Score* o Baremo de la severidad de la intolerancia a MTX; NC: no comunicado.

ello, el número de publicaciones que han abordado los EA de MTX en pacientes con AIJ^{5,13-21} es escaso (tabla 4).

La frecuencia global de EA observados en pacientes españoles es comparable a la registrada en otras series. Entre un tercio y la mitad de los pacientes con AIJ que reciben MTX desarrollan EA^{5,13-21}. El tipo de EA es también similar a lo publicado, siendo los más frecuentes las alteraciones conductuales, los gastrointestinales y, en tercer lugar, la hipertransaminasemia. En nuestro estudio se observó que la intolerancia digestiva (dolor abdominal, náuseas y vómitos), presente en el 20% de los pacientes, era menos frecuente que en otras series (21-73%). Estas diferencias se podrían explicar por la metodología utilizada, ya que solo se consideraron aquellos persistentemente asociados a la administración de MTX o cuya frecuencia y/o intensidad era significativa.

Otros EA como citopenias, alteraciones mucocutáneas e infecciones, son mucho menos frecuentes. Solo el 1% de los pacientes estudiados desarrollaron alopecia significativa o neutropenia, y ninguno tuvo una infección grave. Las complicaciones mucocutáneas y/o hematológicas del tratamiento son de las más conocidas, aunque todos los estudios coinciden en señalar su baja frecuencia^{5,15,18}. En lo relativo a las infecciones, 2 series han determinado una frecuencia más elevada^{15,17} que la observada en nuestro centro; ambos estudios se basaron en registros alemanes que categorizaban los EA de acuerdo con medDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), por lo que se registraban todas las infecciones incluyendo las banales. Un estudio basado en registros del seguro médico estadounidense Medicaid ha establecido que la tasa de infecciones que requieren hospitalización asociadas al tratamiento con MTX en pacientes con AIJ es 1,46 por 100 personas-año²².

Distintas variables pueden relacionarse con el desarrollo de EA, incluyendo la edad, el sexo, la forma clínica de AIJ, la dosis de MTX, su vía de administración, la suplementación con ácido fólico y factores culturales. Con respecto a la edad, nuestros datos indican que los mayores de 6 años al inicio del tratamiento desarrollaban intolerancia con una frecuencia significativamente mayor que pacientes más pequeños, independientemente de la dosis de MTX y del tiempo de tratamiento, lo que corroboran observaciones previas^{5,21}. El sexo no parece contribuir al desarrollo de EA, excepto en un estudio que comunicó que la hipertransaminasemia era más frecuente en mujeres¹³. La forma clínica tampoco parece tener un papel determinante, aparte de la mayor frecuencia de alteraciones analíticas en pacientes con la forma sistémica¹⁶, lo que probablemente se debe a la enfermedad de base. La dosis utilizada genera más debate en la literatura. Fráñová et al.⁵ comunicaron una proporción similar de intolerancia a la registrada por otros autores²⁰, a pesar de utilizar dosis de MTX un 40% superiores. Nuestra serie tampoco encontró relación entre el desarrollo de EA y la dosis usada. Otros autores, sin embargo, han comunicado una mayor frecuencia de intolerancia en pacientes con dosis más altas^{13,21}. El efecto de la vía de administración también es objeto de debate. Factores como el dolor asociado a la inyección subcutánea no parecen contribuir significativamente²³. Varios autores han comunicado una mayor frecuencia de intolerancia con la administración parenteral de MTX^{15,20,21}, mientras que otros no encontraron diferencias²⁴, como esta serie, o incluso observaron menos

EA que con su administración oral²⁵. Nuestro estudio no pudo abordar el impacto de la suplementación con ácido fólico/folínico vía oral porque se administró al 100% de los pacientes. Aunque algunos estudios pediátricos han observado que reduce la frecuencia de EA²⁶, otros autores no lo han confirmado^{15,20}. En cualquier caso, existe evidencia de práctica clínica y en adultos de que estos suplementos pueden disminuir los EA asociados a MTX, por lo que se recomienda administrarlos^{3,4}. Finalmente, no cabe duda de que factores culturales pueden influir en la tolerancia a un tratamiento crónico. Así, es destacable que la alta frecuencia de alteraciones conductuales en estudios realizados en Holanda, que afectan hasta a un 60% de los enfermos^{14,20}, no se observa en estudios realizados en otros países, incluido el nuestro, donde no supera el 20%^{3,15}. Una revisión sistemática reciente analizó los posibles predictores asociados al desarrollo de EA, incluyendo variables clínicas, de laboratorio y genéticas, no encontrando ninguna que fuera aplicable en la práctica diaria²⁷.

Una vez que los pacientes desarrollan EA se plantean distintas intervenciones, como la asociación de antieméticos, la terapia conductual, el cambio de la dosis o vía de administración, y la suspensión del tratamiento. La utilidad de la asociación de antieméticos para las náuseas/vómitos, particularmente ondansetrón, ha sido revisada recientemente²⁸, no habiéndose evidenciado que sea efectivo. La terapia conductual ha demostrado menor eficacia que la administración subcutánea de MTX²⁹. Ninguna de estas opciones se aplicó en nuestro centro. La tercera alternativa, la modificación del tratamiento, fue la más utilizada en nuestros pacientes y en otros estudios^{5,25}, con resolución del EA en el 65% de los casos en nuestra serie. A la hora de tomar una decisión hay que considerar la situación clínica del paciente (remisión con tratamiento, refractariedad a MTX) y la gravedad o persistencia (recurrencia de hipertransaminasemia) del EA. Finalmente, los EA motivaron que hubiera que suspender MTX en el 35% de nuestros pacientes, destacando por su frecuencia la hipertransaminasemia y la clínica gastrointestinal.

En conclusión, MTX es un fármaco muy útil en el tratamiento de la AIJ cuyo uso viene limitado por la elevada frecuencia de EA asociados que, aunque no sean graves, determinan su interrupción.

Conflicto de intereses

Los 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. Rypdal V, Arnstad ED, Aalto K, Berntson L, Ekelund M, Fasth A, et al., Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Predicting unfavorable long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis: Results from the Nordic cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:91.
3. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recomendaciones para el uso de metotrexato

- en pacientes con artritis idiopática juvenil. *An Pediatr Barc.* 2016;84:177.e1-8.
4. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, la Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al., Rheumatology Italian Study Group. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: Advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16:46.
 5. Fráňová J, Fingerhutová Š, Kobrová K, Srp R, Němcová D, Hoza J, et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:36.
 6. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: A systematic review. *Bio Drugs.* 2017;31:299-316.
 7. Pelajo CF, Sgarlat CM, Lopez-Benitez JM, Oliveira SKF, Rodrigues MCF, Sztajnbok FR, et al. Adherence to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32:497-500.
 8. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N, Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011;63:929-36.
 9. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al., The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1992;326:1043-9.
 10. Ravelli A, Martini A. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: Answers and questions. *J Rheumatol.* 2000;27:1830-3.
 11. 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.
 12. Céspedes-Cruz A, Gutiérrez-Suárez 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.
 13. Becker ML, Rosé CD, Cron RQ, Sherry DD, Bilker WB, Lautenbach E. Effectiveness and toxicity of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: Comparison of 2 initial dosing regimens. *J Rheumatol.* 2010;37:870-5.
 14. Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EHP, Armbrust W, Hoppenreijns EPA, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: Development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2007-13.
 15. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: An observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1349-56.
 16. 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.
 17. Minden K, Klotsche J, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Haas JP, et al. How tolerable is methotrexate in the long-term use in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)? *Ann Rheum Dis.* 2015;74 Suppl 2:609, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.5173>.
 18. 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.
 19. Patil P, Parker RA, Rawcliffe C, Olaleye A, Moore S, Daly N, et al. Methotrexate-induced nausea and vomiting in adolescent and young adult patients. *Clin Rheumatol.* 2014;33:403-7.
 20. van Dijkhuizen EHP, Pouw JN, Scheuern A, Hüggle B, Hardt S, Ganser G, et al. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional, observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:148-54.
 21. Mulligan K, Kassoumeri L, Etheridge A, Moncrieffe H, Wedderburn LR, Newman S. Mothers' reports of the difficulties that their children experience in taking methotrexate for juvenile idiopathic arthritis and how these impact on quality of life. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:23.
 22. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Mannion ML, Saag KG, et al. The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:210.
 23. Bechard MA, Lemieux JR, Roth J, Watanabe Duffy K, Duffy CM, Aglipay MO, et al. Procedural pain and patient-reported side effects with weekly injections of subcutaneous methotrexate in children with rheumatic disorders. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:54.
 24. Ravelli A, Gerloni V, Corona F, Falcini F, Lepore L, De Sanctis R, et al. Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16:181-3.
 25. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE, Malleon 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.
 26. Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. Efficacy of folinic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:625-7.
 27. Van Dijkhuizen EHP, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: A systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:51.
 28. Schoemaker CG, van Dijkhuizen EHP, Vastert SJ. Contradictory and weak evidence on the effectiveness of anti-emetics for MTX-intolerance in JIA-patients. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16:13.
 29. Verkaaik M, Bulatović M, Sinnema G, Rademaker C, Wulffraat NM. Treatment of methotrexate (MTX) intolerance: Behavioural therapy, versus switch to parenteral MTX versus oral MTX. *Pediatric Rheumatology.* 2011;9 Suppl 1:O23, <http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-9-S1-O23>.