Condicionantes demográficos y clínicos para la elección inicial de la vía de administración de metotrexato y motivos para un posterior cambio de vía (Estudio MOTICAR)

Francisco Blanco¹,
Jordi Carbonell²,
Jesús Tornero³,
Oriol Molà⁴,
Jordi Galván⁴

- 1 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario A Coruña. A Coruña. España
- 2 Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona. España
- 3 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España
- 4 Departamento Médico. Laboratorios Gebro Pharma S.A. Barcelona. España

Resumen

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico que analizó los condicionantes demográficos y clínicos para la elección de la vía oral (VO) o inyectable (VI) en la administración de metotrexato al paciente con artritis reumatoide y los motivos de los cambios posteriores. Se incluyeron 386 pacientes: 57,3% VO y 42,7% VI. El grupo VI presentaba una mayor actividad de la enfermedad y recibió inicialmente dosis más altas. El principal motivo de elección de VO por el reumatólogo fue la preferencia del paciente (63,3%) y para VI, su mayor eficacia (39,4%). De los que cambiaron de vía, el 92,4% pasó de oral a inyectable y el 7,6% de inyectable a oral. Los principales motivos de cambio a inyectable fueron: falta de eficacia del oral (35,7%) y efectos adversos (12,7%). Se observaron diferencias en las características analizadas de los pacientes. Aquellos tratados por VI, presentaban una mayor actividad de la enfermedad, pero cambiaron menos de vía, tanto por razones de eficacia como de tolerabilidad.

Abstract

This observational, retrospective, multicenter study aimed to determine the demographic and clinical determinants for choosing oral administration or injection for treatment with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis, and reasons for subsequent switches. Were

Correspondencia:

Jordi Galván, MD

✉ jordi.galvan@gebro.es

included 386 patients, 57.3% received oral methotrexate and 42.7% injected form.

The patients on injected treatment had a higher activity of the disease and initially received higher doses. The main reason for choosing oral route by rheumatologists was patient preference (63.3%), and injection was preferred for higher efficacy (39.4%). Of those patients who switched administration route, 92.4% changed from oral to injection, and 7.6% did the contrary. The most common reasons for switching to injection were the lack of efficacy of oral treatment (35.7%) and adverse events (12.7%).

Differences between groups in the characteristics analyzed were observed. Those treated with injection switched less often the route of administration, despite having a higher disease activity, for reasons of both efficacy and tolerability.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) se caracteriza por inflamación sinovial, artritis y destrucción articular, lo que da lugar a discapacidad grave y a muerte prematura [1]. El objetivo del tratamiento es disminuir al máximo la actividad inflamatoria y evitar la progresión de la lesión estructural articular y sus consecuencias. Aunque no se dispone actualmente de ningún tratamiento curativo, los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) son hoy en día los fármacos recomendados en el inicio de la enfermedad para retrasar o detener la progresión, y el metotrexato es el fármaco de elección por su seguridad y eficacia demostradas. Se administra tanto en monoterapia como en combinación [2-5].

En el último documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Reumatología (SER) se recomienda un tratamiento intenso y precoz [6] que inicialmente incluya uno de los FAME relevantes para controlar con la mejor probabilidad el proceso inflamatorio y las complicaciones sistémicas [7]. Para mejorar el pronóstico de estos pacientes se recomienda iniciar el tratamiento en el momento en que se establezca el diagnóstico clínico [8, 9].

Aunque el tratamiento con metotrexato se inicia habitualmente por vía oral, se aconseja cambiar a la vía de administración subcutánea para conseguir el objetivo terapéutico en el caso de pacientes con bajo cumplimiento, los que no toleren la forma oral o ante una eficacia reducida [10-12]. En estos casos, existe también un motivo económico, de coste-efectividad, ya que la evidencia demuestra que, en estos pacientes, el cambio a la vía parenteral evita o retrasa la posterior terapia con agentes biológicos [12]. Por otro lado, se ha observado mayor eficacia del metotrexato subcutáneo frente al oral en el tratamiento inicial de los pacientes con AR [4], probablemente debida a la mayor biodisponibilidad del metotrexato por esta vía [3, 11, 13-15], lo que ha llevado a proponer la vía subcutánea desde el comienzo del tratamiento [16].

Las sociedades científicas recomiendan una valoración objetiva de la respuesta al tratamiento para el manejo del paciente con AR [10] pero, en la práctica habitual, como criterio de respuesta al tratamiento con frecuencia priman la valoración y la opinión del médico sobre cuestiones que influyen en la elección del tratamiento [17]. El objetivo principal del estudio fue conocer los condicionantes clínicos y demo-

gráficos que influyen en la elección de la vía oral (VO) o inyectable (VI) para administrar inicialmente metotrexato al paciente candidato con artritis reumatoide. Como objetivo secundario, se analizaron los motivos subyacentes a un cambio de vía de administración, en caso de haberse producido.

Materiales y método

Se recogieron retrospectivamente los datos de las historias clínicas de pacientes con AR que hubieran iniciado tratamiento con metotrexato durante el primer semestre del año 2009. El estudio se realizó en 129 consultas hospitalarias de reumatología de 13 Comunidades Autónomas, que abarcaron la gran mayoría del territorio español. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: pacientes de ambos sexos con edad ≥ 18 años, con diagnóstico de AR, que hubieran iniciado tratamiento con metotrexato oral en comprimidos (Metotrexato Wyeth®, Pfizer) o con metotrexato solución inyectable en jeringas precargadas (Me-toject®, Gebro Pharma) y que llevaran un mínimo de 6 meses en tratamiento en el momento de la revisión de la historia clínica.

Los pacientes debían haber sido evaluados mediante el índice DAS28, al menos al inicio del tratamiento, en el momento del cambio de vía de administración de metotrexato (si se producía) y en la visita previa a la revisión de la historia clínica. Fueron excluidos aquellos pacientes que habían iniciado tratamiento con algún FAME antes del inicio de metotrexato, incluidos los llamados agentes biológicos. Se permitió la adición de fármacos concomitantes para el tratamiento una vez iniciado el metotrexato.

Diseño y protocolo del estudio

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, en las condiciones de la práctica clínica habitual.

Los investigadores recogieron consecutivamente los datos de seis historias clínicas: tres de pacientes con AR que iniciaron tratamiento con metotrexato oral y otras tres de pacientes que iniciaron tratamiento con metotrexato en solución inyectable. La decisión de prescribir los fármacos del estudio fue previa e independiente de la decisión del investigador de participar en él y la prescripción estuvo únicamente determinada por la práctica habitual del médico. El estudio fue realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki [18] y fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Se recogieron los datos clínicos y demográficos del paciente (edad, IMC, situación laboral y hábitos [consumo de alcohol, tabaco, sedentarismo], patologías concomitantes, tiempo de la evolución de la enfermedad, sexo, antecedentes de AR, tratamientos previos o coadyuvantes). En cuanto al tratamiento con metotrexato, se registraron la vía, dosis y razones de la elección en forma de lista cerrada, cambios de la vía de administración de metotrexato y razones, también en forma de lista cerrada, tiempo medio transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el momento del cambio. Así mismo, se recogieron datos de tratamientos previos o coadyuvantes para controlar los criterios de exclusión. Para valorar la actividad de la enfermedad, se utilizó la puntuación media del índice DAS28 en el momento de inicio del tratamiento y, en la visita previa a la revisión de la historia clínica, se cuantificaron el cambio en la puntuación DAS28 y la respuesta EULAR. Los datos de actividad se recogieron también en el momento del cambio de vía de administración, si es que este se realizaba.

Se valoró el grado de actividad de la AR a partir de la puntuación del DAS28 obtenida, tal y como se resume en la **Tabla 1**. La respuesta EULAR se determinó a partir de los datos del DAS28 actual y la diferencia de éste respecto al último valor existente, estableciéndose tres categorías de respuesta.

Tabla 1. A) Grado de actividad de la artritis reumatoide según DAS28 y B) Categorías de Respuesta EULAR según disminución de DAS28

A) Actividad de la artritis reumatoide		DAS28	
Remisión		< 2,6	
Actividad baja		2,6 a < 3,2	
Actividad moderada		3,2 a < 5,1	
Actividad alta		≥ 5,1	
B) Respuesta EULAR			
DAS28 actual	Disminución del DAS28		
	> 1,2	> 0,6 y ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2	Buena	Moderada	Sin respuesta
> 3,2 ≤ 5,1	Moderada	Moderada	Sin respuesta
≥ 5,1	Moderada	Sin respuesta	Sin respuesta

DAS28, *disease activity score 28*.

Análisis estadístico

El cálculo del tamaño muestral fue establecido según el objetivo secundario, al no disponerse de bibliografía suficiente para poder calcular el objetivo primario. Se estimó el cálculo basándose en los datos de un estudio previo donde el porcentaje de pacientes que cambió de metotrexato oral a inyectable fue del 16%. En este estudio se cambiaba la vía de administración cuando el paciente no respondía al tratamiento según los criterios ACR20 [4]. Se asumió que el porcentaje obtenido en el estudio MOTICAR podía ser ligeramente superior por la influencia de otros factores y porque se incluía también a los pacientes que cambiaron de inyectable a oral. Un tamaño muestral de 450 pacientes proporcionaría una precisión de $\pm 3,5\%$, con una amplitud del 7% y un intervalo de confianza del 95%. Con un margen del 5% de posibles pacientes no válidos, el número ascendió hasta aproximadamente 474. Las variables categóricas se describieron

mediante frecuencias absolutas y relativas. Para la descripción de las variables continuas se utilizó la media y la desviación típica. Se utilizaron para las variables cuantitativas pruebas paramétricas (t de Student) o no paramétricas (Mann-Whitney). Para las variables cualitativas se realizó la prueba χ^2 . Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SAS versión 9.1.3.

Resultados

Se reclutaron un total de 510 pacientes, de los cuales 124 (24,3%) no fueron valorables para el estudio (el 12,9% llevaba menos de 6 meses en tratamiento; el 7,5% había recibido tratamiento con otro FAME antes del metotrexato; del 4,7% faltaban datos en las variables principales). La muestra valorable de 386 pacientes permitió detectar el porcentaje de pacientes que habían cambiado de vía de administración de metotrexato desde el inicio del tratamiento con una amplitud del 7,6%.

Datos demográficos

En la **Tabla 2** se recogen las características biodemográficas de los pacientes. Al comparar los pacientes según la vía de administración inicial, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, tampoco en cuanto a la situación laboral ni al estilo de vida de los pacientes (prueba de χ^2 ; $p > 0,05$).

Tabla 2. Características biodemográficas según la vía de administración

	N ¹	Media (DE)	Valor p ²
Edad (años)	367	53,2 (14,0)	
Oral	212	53,9 (13,2)	0,2143
Inyectable	155	52,2 (15,1)	
Peso (kg)	347	69,0 (11,2)	
Oral	197	69,4 (10,9)	0,3450
Inyectable	150	68,6 (11,6)	
Talla (cm)	345	164,1 (7,4)	
Oral	197	164,3 (7,0)	0,4816
Inyectable	148	163,8 (8,0)	
IMC (kg/m²)	345	25,6 (3,5)	
Oral	197	25,7 (3,4)	0,5900
Inyectable	148	25,6 (3,6)	

¹Pacientes de los que se disponía del dato

²Prueba U de Mann-Whitney

IMC, índice de masa corporal; DE, desviación estándar

Las patologías concomitantes más frecuentes en ambos grupos, sin diferencias estadísticas entre ellos, fueron las alteraciones cardiovasculares (21,3% en oral y 14,5% en inyectable) y las alteraciones digestivas (9,5% y 13,3%, respectivamente). Solamente el 11,5% de los pacientes con vía oral y el 14,5% de los pacientes con vía inyectable tenían antecedentes familiares de AR, sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos.

Los tratamientos más utilizados antes de iniciar

metotrexato según la vía inicial fueron los AINE (86% oral y 88,5% inyectable), seguidos de los corticoides (67,9% y 62,4%, respectivamente) y los analgésicos (60,2% y 55,2%, respectivamente) para ambos grupos de tratamiento.

En el momento del inicio del tratamiento con metotrexato, fueron recogidos los fármacos que el paciente recibió para la AR, siendo el más utilizado el ácido fólico (88,7% en el grupo de vía oral y 93,9% en el grupo de vía inyectable).

Inicio del tratamiento con metotrexato

El tiempo medio desde el diagnóstico de la AR hasta el inicio del tratamiento con metotrexato fue de 7,1 meses (DE = 23,1), con diferencias significativas según la vía, siendo de 7,9 meses para la oral y de 6,2 meses para la inyectable ($P < 0,05$).

El 57,3% de los pacientes recibió metotrexato por vía oral y el 42,7% restante por vía inyectable. Entre los pacientes con vía inyectable, la mayoría utilizaban la vía subcutánea, representando estos el 36,8% de la muestra, mientras que el 2,3% usaba la vía intramuscular y el 3,6% no lo especificaron. En ambos grupos la dosis semanal de inicio más frecuente fue de 10 mg, seguida de 7,5 mg en los pacientes con vía oral y 15 mg en los pacientes con vía inyectable, lo cual supone una diferencia significativa ($p < 0,001$). Las dosis máximas iniciales de 20 mg ($n = 2$) y de 25 mg ($n = 1$) sólo se administraron por vía subcutánea (**Figura 1**).

Entre los pacientes tratados por vía oral se observó que el motivo principal de elección de esta vía por parte del reumatólogo fue por preferencia del propio paciente (63,3%). En cambio, en el 39,4% de los pacientes con vía inyectable se señaló la mayor eficacia como el motivo más frecuente para la elección (**Figura 2**).

En cuanto a la puntuación inicial en el DAS28 y los parámetros relacionados con la vía de administración (**Tabla 3**), los pacientes mostraron un valor

Figura 1. Dosis semanales iniciales de metotrexato, clasificadas según la vía de administración al inicio del tratamiento. Porcentajes calculados sobre el total de pacientes valorables para cada grupo (oral = 221; inyectable = 165).

Figura 2. Motivo de elección de la vía de administración inicial y posteriores cambios. A) Vía inicial. Porcentajes calculados sobre el total de pacientes valorables para cada grupo (oral = 221/ inyectable = 165). Un mismo paciente podía tener más de un motivo. B) Cambios de vía de administración, clasificados según vía inicial. Porcentajes calculados sobre el total de pacientes valorables para cada grupo (oral = 221/ inyectable = 165). Un mismo paciente podía tener más de un motivo.

medio inicial de DAS28 de 5,3. Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) según la vía en todos los parámetros relacionados con la puntuación inicial del DAS28, excepto para el NAD28, y dichas puntuaciones fueron siempre superiores en los pacientes tratados con metotrexato inyectable.

Cambio de vía de administración

En el 31,1% de los pacientes del estudio ($n = 120$) se realizó algún cambio en la vía de administración, si bien fue un solo cambio en la mayoría de ellos (30,8%) y sólo el 0,3% habían realizado más de uno. De los que cambiaron, el 92,4% lo hizo de oral a inyectable y el 7,6% de inyectable a oral (**Tabla 4**). Como se muestra en la **Figura 2**, el motivo para el cambio de vía más referido en aquellos que inicialmente recibían metotrexato oral fue la falta de eficacia del tratamiento (35,7%), seguido de efectos adversos o toxicidad (12,7%). Sólo hubo un paciente que había iniciado metotrexato por vía oral con más de un cambio. El motivo referido fue la falta de eficacia del tratamiento.

Visita previa a la revisión de la historia clínica

En esta visita, la totalidad de los pacientes seguían en tratamiento con metotrexato, el 69,7% por vía inyectable y el 30,3% por vía oral. En los pacientes que tomaban la formulación oral, la dosis administrada más frecuente fue de 15 mg (42,6%) seguida de 10 mg (23,5%) y de 7,5 mg (10,4%). En los pacientes que recibieron formulación inyectable, la dosis más frecuente también fue 15 mg (39,4%) seguida de 20 mg (27,3%) y de 10 mg (18,9%). En la visita previa a la revisión de la historia clínica, los valores medios de los parámetros evaluados, teniendo en cuenta la muestra global, fueron los siguientes: DAS28 (índice de la actividad en 28 articulaciones): 3,2 (DE = 1,1), NAD28 (recuento de dolor en 28 articulaciones): 2,3 articulaciones dolorosas (DE = 2,8), NAT28 (recuento de tumefacciones en 28 articulaciones): 1,3 articulaciones tumefactas (DE = 2,2), velocidad de sedimentación globular: 19,4 mm/h (DE = 12,2) y EVA (escala visual analógica): 26,7 (DE = 19,9). Se observaron diferencias significativas en la puntuación DAS28 y en la puntuación NAD28 ($p < 0,05$) y estas puntuaciones fueron superiores

Tabla 3. Puntuación DAS28 inicial y parámetros relacionados según la vía de administración

	n	Media	DE	Mediana	Valor p ¹
DAS28	386	5,3	1,1	5,4	0,0024
Oral	221	5,2	1,2	5,2	
Inyectable	165	5,6	1,1	5,6	
Subcutáneo	142	5,6	1,0	5,6	
Intramuscular	9	5,7	0,8	5,9	
NAD28	385	7,6	4,7	7,0	0,0655
Oral	221	7,2	4,5	6,0	
Inyectable	164	8,1	4,9	7,0	
Subcutáneo	141	8,3	4,8	7,0	
Intramuscular	9	4,7	2,2	5,0	
NAT28	385	5,8	4,3	5,0	0,0083
Oral	221	5,3	3,9	5,0	
Inyectable	164	6,5	4,6	6,0	
Subcutáneo	141	6,6	4,5	6,0	
Intramuscular	9	8,2	6,4	8,0	
VSG (mm)	384	40,8	21,7	38,0	0,0013
Oral	221	37,9	20,7	35,0	
Inyectable	163	44,8	22,4	45,0	
Subcutáneo	140	44,4	22,1	45,0	
Intramuscular	9	53,6	22,1	49,0	
EVA paciente	382	57,1	25,1	62,0	0,0435
Oral	219	55,2	24,9	60,0	
Inyectable	163	59,6	25,2	70,0	
Subcutáneo	140	59,1	25,1	70,0	
Intramuscular	9	78,6	15,3	85,0	

¹Prueba de U de Mann-Whitney.

EVA, escala visual analógica; DAS28, *disease activity score* 28; NAD28, número de articulaciones dolorosas; NAT28, número de articulaciones tumefactas; VSG, velocidad de sedimentación globular; DE, desviación estándar.

Pacientes con datos no especificados: EVA = 4, VSG = 2, NAD28 = 1, NAT28 = 1. Fueron valorables porque se conocía el dato de DAS28.

Tabla 4. Pacientes con cambio de vía de administración

	n	%
Pacientes con cambio de vía de administración	386	100,0
No	266	68,9
Sí	120	31,1
Pacientes con 1 cambio de vía de administración	119	30,8
Pacientes con cambio de oral a inyectable	110	92,4 ¹
Pacientes con cambio de inyectable a oral	9	7,6 ¹
Pacientes con > 1 cambio de vía	1	0,3

¹ Porcentajes calculados sobre el total de pacientes con un cambio de vía (n = 119).

en los pacientes con metotrexato inyectable (3,0 y 1,9 para oral y 3,3 y 2,5 para inyectable, respectivamente).

Grado de actividad de la AR

En conjunto, el 60,1% de los pacientes presentaba al inicio del estudio actividad alta de la AR, el 36% actividad moderada, el 2,8% actividad baja y el 1% restante estaba en remisión. Tal como se muestra en la **Figura 3**, se observó que el 55,2% de los pacientes que inicialmente estaban con vía oral y el 66,7% de los pacientes que inicialmente usaban metotrexato inyectable presentaba una actividad alta de la AR (DAS28 > 5,1). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el grado de actividad de la AR.

Cambio medio en la puntuación DAS28 y respuesta EULAR

En la **Tabla 5** se pueden observar los cambios medios en la puntuación DAS28 entre la visita de

Figura 3. A) Grado de actividad de la AR según vía de administración inicial. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para el grado de actividad de la artritis reumatoide (prueba de χ^2 , $p > 0,05$). B) Respuesta EULAR en el momento del cambio según vía de administración inicial. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el momento del cambio (prueba de χ^2 , $p < 0,05$)

inicio del tratamiento con metotrexato y el momento del cambio de la vía de administración, así como entre la visita inicial y la visita previa a la revisión de la historia clínica. En ambos casos, los pacientes tratados con metotrexato inyectable presentaron un mayor descenso en la puntuación del DAS28. En lo referente a la respuesta EULAR en la visita previa a la revisión de la historia clínica, el 85,5% de los pacientes que estaban con vía oral y el 86,7% de aquellos con vía inyectable obtuvieron una respuesta moderada respecto a la visita inicial y no se observaron diferencias significativas entre las dos vías de administración.

Sin embargo, en el momento de cambio de vía de administración, el 32,7% de los pacientes que pasaron de vía oral a vía inyectable y el 66,7% de los pacientes que hicieron lo contrario presentaban respuesta EULAR moderada respecto al inicio. Se observaron diferencias estadísticamente significativas según la vía de administración inicial ($p < 0,05$) (Figura 3).

Discusión

El objetivo principal de este estudio pretendía determinar aquellos condicionantes que influyen en

la elección de la vía de administración en el momento de iniciar tratamiento con metotrexato en los pacientes con AR. El 57,3% de los participantes en este estudio iniciaron tratamiento por vía oral y el 42,7% por vía inyectable (36,8% por vía subcutánea), lo cual es una distribución relativamente homogénea. Destaca considerablemente que el primer motivo de elección de la vía oral por parte del reumatólogo fue la preferencia del propio paciente (63,3%), mientras que la elección de la vía inyectable como primera opción fue motivada por la mayor eficacia del tratamiento, seguido de un mejor cumplimiento y un alto grado de actividad de la enfermedad. Estas cuestiones ligadas a la elección de la vía inyectable concuerdan con la bibliografía reciente que destaca la gran eficacia de la vía inyectable, asociada a la mayor biodisponibilidad de metotrexato [5, 11, 14, 15, 19, 20]. En este sentido, los pacientes que en este estudio comenzaron el tratamiento con metotrexato inyectable presentaban de inicio una mayor actividad de la enfermedad según el índice DAS28 (5,6 frente a 5,2 con oral). Esto explicaría, a su vez, el uso de dosis iniciales de metotrexato más elevadas por esta vía al comenzar el tratamiento (7,5 mg/semana para VO y 10 mg/semana para VI). Estos resultados son similares a los obtenidos en otro estudio epidemiológico transversal realizado en España [2].

Aunque al inicio había cierta homogeneidad de distribución de los participantes entre las diferentes vías de administración, en la visita previa a la revisión de la historia clínica al final del estudio, el 30,3% de los pacientes recibían tratamiento oral, mientras que el 69,7% estaba tratado por vía subcutánea. En el análisis sobre el cambio de vía, es de destacar que significativamente menos pacientes que iniciaron tratamiento por vía parenteral necesitaron cambiar la vía de administración de metotrexato, mientras que la mayoría de los que cambiaron (92,4%) lo hizo de oral a inyectable. Este resultado no es particularmente sorprendente a la luz de las evidencias de la mejor eficacia, pues la administración subcu-

Tabla 5. Cambio medio en la puntuación DAS28

	n	Media	DE	Mediana	Valor p ¹
Visita inicial – momento cambio DAS28					0,057
Oral a inyectable	111	–0,6	0,9	–0,7	
Inyectable a oral	9	–1,5	1,2	–1,3	
Visita inicial – visita previa DAS28					0,036
Oral	221	–2,0	1,1	–2,1	
Inyectable	165	–2,3	1,2	–2,4	
-Subcutánea	142	–2,3	1,1	–2,3	
-Intramuscular	9	–2,4	1,5	–2,6	

¹ Prueba U de Mann-Whitney; DAS28, disease activity score 28; DE, desviación estándar

tánea de metotrexato se asocia a una mayor proporción de pacientes con respuesta ACR20[4, 19]. Así mismo, el estudio de Braun et al. constató que un 30% adicional de pacientes a los que se cambió a la vía subcutánea por no presentar respuesta con el tratamiento oral, consiguió respuesta según el ACR20[4]. La permanencia con la vía inyectable puede haberse visto influida además por una buena tolerabilidad, pues no aumentan los efectos adversos con respecto al tratamiento oral [4, 14] o incluso disminuyen según algunos estudios[5, 15, 19, 21, 22]. De forma coherente con la literatura, la razón más importante para el cambio de vía de administración en este estudio fue la falta de eficacia del tratamiento (35,7%) seguida, a distancia, de la toxicidad del tratamiento (12,7%). Sin embargo, en el grupo que cambió de inyectable a oral (7,6%), las causas referidas fueron por igual la falta de eficacia y la toxicidad, aunque en un porcentaje mucho menor de pacientes (3,6%). Por lo tanto, a pesar de que los pacientes con metotrexato oral presentaban una actividad menor de su AR, un porcentaje muy elevado de ellos tuvo que cambiar a metotrexato

subcutáneo por falta de eficacia.

Hay que reseñar que nuestro estudio no evaluaba el cumplimiento del tratamiento en la población estudiada, pero diversos autores proponen el cambio a la forma inyectable para pacientes con bajo cumplimiento y/o efectos gastrointestinales del metotrexato oral [11, 14, 15, 23-28]. Estos trabajos ponen de relieve una mayor probabilidad de eficacia con metotrexato inyectable y un mejor perfil de efectos adversos gastrointestinales que con metotrexato oral.

Otros estudios recientes también indican que el cambio de metotrexato oral a subcutáneo comporta beneficios farmacoeconómicos de coste-efectividad, ya que la administración de metotrexato subcutáneo se asocia a un retraso en la instauración de tratamiento con agentes biológicos [27, 29-31]. En nuestro país, un estudio farmacoeconómico comparativo entre metotrexato subcutáneo (Metoject®) y metotrexato oral, ha mostrado que los costes adicionales de Metoject® respecto a los del metotrexato oral se ven compensados por su mejora en la efectividad, expresada en términos de años de vida

ajustados por calidad (AVAC). Esto revela que Me-toject® es coste-efectivo para el tratamiento de la AR en el Sistema Nacional de Salud, según el umbral asumido en España [32].

Los resultados de este estudio deben interpretarse teniendo en cuenta ciertas limitaciones, entre las que se encuentran el hecho de que se trata de un estudio retrospectivo con un tamaño muestral no muy grande y que fue necesario efectuar el cálculo de la muestra según el objetivo secundario, al no ser posible calcularlo según el objetivo primario. Además, no se recogieron datos de cumplimiento del tratamiento con metotrexato y no se solicitaron datos específicos sobre tratamientos concomitantes.

En conclusión, el estudio MOTICAR constató diferencias en los condicionantes clínicos, pero no demográficos, de los pacientes con AR que iniciaban tratamiento con metotrexato por vía oral o inyectable. Por un lado, aquellos pacientes con AR

en los que se escogió la vía inyectable presentaban mayor actividad de la enfermedad al instaurarse el tratamiento, lo que explicaría el uso de dosis iniciales de metotrexato más altas en este grupo de pacientes. Pero también se observaron diferencias en los motivos de elección de una vía de administración u otra por parte del reumatólogo. Finalmente los pacientes que iniciaron tratamiento con metotrexato inyectable, cambiaron menos de vía de administración, tanto por razones de eficacia como de tolerabilidad.

Agradecimientos y financiación

Los autores agradecen su inestimable colaboración a todo el grupo de investigadores del estudio MOTICAR. Este trabajo ha sido financiado por Laboratorios Gebro Pharma, S.A.

Bibliografía

1. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2005;72:1037-47.
2. Blanco FJ, Ballina J, Carbonell J, et al. Estudio descriptivo de la utilización de los FAMES en los pacientes con artritis reumatoide o artritis persistente que inician tratamiento farmacológico en España. *Reumatol Clin* 2011;7:88-93.
3. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:645-8.
4. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81.
5. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* (2013) 2013;71 Suppl 1:46-8.
6. Tornero Molina J, Sanmarti Sala R, Rodriguez Valverde V, et al. Actualización del documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010;6:23-36.
7. Rodriguez-Valverde V, Caliz Caliz R, Alvaro-Gracia Alvaro JM, et al. III actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2006;2 Suppl 2:S52-9.
8. Vázquez-Mellado J, Rojas-Serrano J. Tratamiento de la artritis de inicio reciente. *Reumatol Clin* 2005;1:16-23.
9. Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis in 2003: where are we now with treatment? *Ann Rheum Dis* 2003;62 Suppl 2:ii94-6.
10. Ortiz García A, Abad Hernández MA, Loza Santamaría E, Gobbo Montoya M, Rosario Lozano MP. Actualización de la guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. 2011(enero 2014). http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR_2011_V7.pdf.
11. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther* 2014;36:427-35.
12. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatol Clin* 2015;11:3-8.
13. Tukova J, Chladek J, Nemcova D, Chladkova J, Dolezalova P. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:1047-53.
14. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1549-51.
15. Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:563-71.
16. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3299-308.
17. Villaverde V, Hernández-García C, González-Álvaro I, et al. Evaluación clínica de los pacientes con artritis reumatoide en España. *Rev Esp Reumatol* 2005;32:112-20.
18. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191-4.
19. Islam MS, Haq SA, Islam MN, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J* 2013;22:483-8.
20. Jay R. Methotrexate revisited: considerations for subcutaneous administration in RA. *Clin Rheumatol* 2014;10.1007/s10067-014-2830-9.
21. Hameed B, Jones H, Hunt K. Subcutaneous methotrexate is superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *SAT0129. Ann Rheum Dis* 2009;68:584.
22. Keidel SM, Chan A. Parenteral methotrexate use in patients with chronic rheumatoid arthritis is effective and produces a lasting response. *SAT151. Ann Rheum Dis* 2009;68:592.
23. Striesow F, Brandt A. Preference, satisfaction and usability of subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: results of a postmarketing surveillance study with a high-concentration formulation. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:3-9.
24. Freundlich B, Kivitz A, Jaffe JS. Nearly pain-free self-administration of subcutaneous methotrexate with an autoinjector: results of a phase 2 clinical trial in patients with rheumatoid arthritis who have functional limitations. *J Clin Rheumatol* 2014;20:256-60.
25. Borman P, Demir G, Kaygisiz F, Okumus M. LETTER TO THE EDITOR Subcutaneous (SC) Methotrexate (MTX) is Better and

Well-Tolerable than Oral MTX in Rheumatoid Arthritis Patients, Switched from Oral to SC Administration Due to Gastrointestinal Side Effects. *Open Rheumatol J* 2014;8:18-9.

26. Rozin A, Schapira D, Balbir-Gurman A, et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parenteral administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2002;61:756-7.
27. Bingham SJ, Buch MH, Lindsay S, Pollard A, White J, Emery P. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1009-10.
28. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1232-4.
29. 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.
30. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1424-32.
31. Hassanzadeh R, Mangan C, France J, Bawa S. Subcutaneous methotrexate to cut costs? *J Rheumatol* 2012;39:1764-5.
32. Crespo C, Brosa M, Galván J, et al. Análisis farmacoeconómico de Metoject® en el tratamiento de la artritis reumatoide en España. *Reumatol Clin* 2010;6:203-11.

Opina sobre este artículo:

<http://medicalia.org.es/>

Los médicos disponen de una red social para intercambiar experiencias clínicas, comentar casos y compartir conocimiento. También proporciona acceso gratuito a numerosas publicaciones. **¡Únase ahora!**

Publish with iMedPub

<http://www.imed.pub>

Acta Reumatológica es una revista que tiene por fin la difusión de estudios clínicos relacionados con aspectos prácticos del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con patología reumatológica, de estudios epidemiológicos relacionados con patología inflamatoria y musculoesquelética de presentación común o infrecuente en la práctica clínica tanto en población adulta como pediátrica, de casos clínicos de patología poco habitual o de presentaciones inhabituales de patología frecuente, de imágenes didácticas e ilustrativas en reumatología y del estado actual e innovación en la formación especializada en reumatología.