



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Metotrexato para la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn refractaria (Revisión)

McDonald JWD, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG

McDonald JWD, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG.
Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease
(Metotrexato para la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn refractaria).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD003459.
DOI: [10.1002/14651858.CD003459.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003459.pub3).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Metotrexato para la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn refractaria

John WD McDonald¹, David J Tsoulis¹, John K MacDonald¹, Brian G Feagan¹

¹Robarts Clinical Trials, Robarts Research Institute, London, Canada

Dirección de contacto: John WD McDonald, Robarts Clinical Trials, Robarts Research Institute, P.O. Box 5015, 100 Perth Drive, London, Ontario, N6A 5K8, Canada. jmcdonald@robarts.ca.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de EII.

Estado y fecha de publicación: Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (con cambios en las conclusiones), publicada en el número 12, 2012.

Referencia: McDonald JWD, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease (Metotrexato para la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn refractaria). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD003459. DOI: [10.1002/14651858.CD003459.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003459.pub3).

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Si bien los corticosteroides son efectivos para inducir la remisión de la enfermedad de Crohn, cuando se suspenden muchos de los pacientes tienen una recaída o se vuelven dependientes de los esteroides. Además, los corticosteroides mostraron efectos adversos significativos. El éxito del metotrexato como tratamiento para la artritis reumatoide llevó a evaluar su uso en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria. Se estudió el uso del metotrexato para inducir la remisión de la enfermedad de Crohn refractaria y se adoptó como alternativa principal del tratamiento con azatioprina o con 6-mercaptopurina. Esta revisión sistemática es una actualización de una revisión Cochrane publicada anteriormente.

Objetivos

El objetivo primario fue evaluar la eficacia y la seguridad del metotrexato para la inducción de la remisión en los pacientes con enfermedad de Crohn activa con o sin tratamiento con esteroides concomitantes.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y en el registro especializado del Grupo Cochrane de IBD/FBD desde su inicio hasta el 27 de junio de 2012 para los estudios relevantes. También se realizaron búsquedas en actas de congresos y listas de referencias para identificar estudios adicionales.

Criterios de selección

Los ensayos controlados aleatorios del metotrexato comparado con placebo o un comparador activo para el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria activa en pacientes adultos (> 17 años de edad) se consideraron para la inclusión.

Obtención y análisis de los datos

El resultado primario fue el fracaso en la inducción de la fase de remisión y la interrupción de los esteroides. Los resultados secundarios incluyeron los eventos adversos, los retiros debido a los eventos adversos, los eventos adversos graves y la calidad de vida. Se calculó el riesgo relativo (RR) y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para cada resultado. Los datos se analizaron por intención de tratar (intention-to-treat analysis). La herramienta Cochrane de riesgo de sesgo se utilizó para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos. El abordaje GRADE se usó para evaluar la calidad general de las pruebas que apoyaban el resultado primario.

Resultados principales

Se incluyeron siete estudios (495 pacientes). Cuatro estudios se clasificaron como bajos de riesgo de sesgo. Tres estudios se calificaron como en riesgo alto de sesgo debido a los diseños no enmascarados o con cegamiento simple. Los siete estudios diferían con respecto a los participantes, la intervención y los resultados, hasta el punto que se consideró inadecuada la combinación estadística de los datos para el metanálisis. Tres estudios pequeños que emplearon dosis bajas de metotrexato oral no mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa en el fracaso en la inducción de la remisión entre el metotrexato y el placebo o entre el metotrexato y la 6-mercaptopurina. Para el estudio que utilizó 15 mg/semana de metotrexato oral, el 33% (5/15) de los pacientes que recibieron metotrexato no logró entrar en la fase de remisión en comparación con el 11% (2/18) de los pacientes que recibieron placebo (RR 3,00; IC del 95%: 0,68 a 13,31). Para el estudio que utilizó 12,5 mg/semana de metotrexato oral, el 81% (21/26) de los pacientes que recibieron metotrexato no logró entrar en la fase de remisión en comparación con el 77% (20/26) de los pacientes que recibieron placebo (RR 1,05; IC del 95%: 0,79 a 1,39). Este estudio también tuvo un brazo de comparación activo, y el 81% (21/26) de los pacientes que recibieron metotrexato no logró entrar en la fase de remisión en comparación con el 59% (19/32) de los pacientes que recibieron 6-mercaptopurina (RR 1,36; IC del 95%: 0,97 a 1,92). Para el estudio del comparador activo que utilizó 15 mg/semana de metotrexato oral, el 20% (3/15) de los pacientes que recibieron metotrexato no logró entrar en la fase de remisión en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron 6-mercaptopurina (RR 3,20; IC del 95%: 0,37 a 27,49). Este estudio también tuvo un brazo de 5 ASA y halló que los pacientes que recibieron metotrexato presentaron significativamente más probabilidades de entrar en la fase de remisión que los pacientes que recibieron 5 ASA. El 20% (3/15) de los pacientes que recibieron metotrexato no logró entrar en la fase de remisión en comparación con el 86% (6/7) de los pacientes que recibieron 5 ASA (RR 0,23; IC del 95%: 0,08 a 0,67). Un estudio pequeño que utilizó una dosis mayor de metotrexato intravenoso u oral (25 mg/semana) no reveló ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el metotrexato y la azatioprina. El 44% (12/27) de los pacientes que recibieron metotrexato no logró entrar en la fase de remisión en comparación con el 37% de los pacientes que recibieron azatioprina (RR 1,20; IC del 95%: 0,63 a 2,29). Dos estudios no encontraron ninguna diferencia estadísticamente significativa en el fracaso en la inducción de la remisión entre la combinación de infliximab y metotrexato y la monoterapia con infliximab. Un estudio pequeño utilizó metotrexato intravenoso (20 mg/semana) durante cinco semanas y luego cambió al metotrexato oral (20 mg/semana). El 45% (5/11) de los pacientes en el grupo de combinación no logró entrar en la fase de remisión en comparación con el 62% de los pacientes que recibieron infliximab (RR 0,73; IC del 95%: 0,31 a 1,69). El otro estudio que evaluó el tratamiento combinado utilizó metotrexato subcutáneo (dosis máxima 25 mg/semana). El 24% (15/63) de los pacientes en el grupo de combinación no logró entrar en la fase de remisión en comparación con el 22% (14/63) de los pacientes que recibieron infliximab (RR 1,07; IC del 95%: 0,57 a 2,03). Un estudio amplio controlado con placebo que empleó una dosis alta de metotrexato por vía intramuscular reveló un beneficio estadísticamente significativo en relación con el placebo. El 61% de los pacientes que recibieron metotrexato no logró entrar en la fase de remisión en comparación con el 81% de los pacientes que recibieron placebo (RR 0,75; IC del 95%: 0,61 a 0,93; número necesario a tratar, NNT = 5). Los retiros debido a los eventos adversos fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que recibieron metotrexato en comparación con placebo en este estudio. El 17% de los pacientes que recibieron metotrexato se retiró debido a los eventos adversos en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo (RR 8,00; IC del 95%: 1,09 a 58,51). La incidencia de eventos adversos fue significativamente más común en los pacientes que recibieron metotrexato (63%, 17/27) que en los pacientes que recibieron azatioprina (26%, 7/27) en un estudio pequeño (RR 2,42; IC del 95%: 1,21 a 4,89). No se informaron otras diferencias estadísticamente significativas en los eventos adversos, los retiros debido a los eventos adversos o los eventos adversos graves en ninguno de los otros estudios controlados con placebo o con comparador activo. Los eventos adversos comunes incluyeron náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea y cefalea.

Conclusiones de los autores

Hay pruebas de un único ensayo aleatorio amplio que indican que el metotrexato intramuscular (25 mg/semana) proporciona un beneficio en cuanto a la inducción de la remisión y la interrupción completa de los esteroides en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria. La dosis más baja de metotrexato oral no parece proporcionar beneficios significativos en relación con el placebo o el comparador activo. Sin embargo, estos ensayos fueron pequeños y puede justificarse la realización de estudios adicionales del metotrexato oral. Los estudios comparativos del metotrexato con fármacos como azatioprina / 6-mercaptopurina necesitarían la asignación al azar de un gran número de pacientes. El agregado de metotrexato al tratamiento con infliximab no parece proporcionar beneficios adicionales sobre la monoterapia con infliximab. Sin embargo estos estudios fueron relativamente pequeños y se necesita investigación adicional para determinar la función del metotrexato cuando se utiliza en combinación con infliximab u otros tratamientos biológicos.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Metotrexato para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa resistente al tratamiento

Si bien los corticosteroides son efectivos para inducir la remisión de la enfermedad de Crohn, cuando se suspenden, muchos de los pacientes tienen una recaída o se vuelven dependientes de los esteroides. Además, los corticosteroides causan efectos adversos significativos. El metotrexato es un fármaco inmunosupresor que se usa para tratar la enfermedad de Crohn activa resistente al tratamiento. Esta revisión incluye siete ensayos aleatorios, con un total de 1461 participantes. Hay pruebas de un estudio amplio que indican que el metotrexato (25 mg/semana) inyectado por vía intramuscular durante 16 semanas en los pacientes con enfermedad de Crohn activa resistente al tratamiento puede proporcionar un beneficio en cuanto a la inducción de la remisión y la interrupción completa de los esteroides. Esta reducción en el uso de esteroides podría reducir los efectos secundarios inducidos por esteroides en los pacientes con enfermedad de Crohn crónica. Aunque los efectos secundarios son más frecuentes con el tratamiento con metotrexato de dosis alta, no se han observado efectos secundarios graves. Los efectos secundarios comunes asociados con el tratamiento con metotrexato incluyen

náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea y cefalea. Los estudios que comparan el metotrexato oral de dosis más baja (12,5 a 15 mg/semana) con placebo (p.ej. comprimido de azúcar) u otros fármacos activos (p.ej. azatioprina / 6-mercaptopurina) indican que el metotrexato oral de dosis más baja no parece proporcionar beneficios en cuanto al tratamiento de la enfermedad de Crohn activa resistente al tratamiento. Sin embargo, estos ensayos fueron pequeños y puede justificarse la realización de estudios adicionales del metotrexato oral. Dos estudios consideraron la combinación de metotrexato e infliximab (un fármaco biológico) en comparación con el tratamiento con infliximab solo. Estos estudios indicaron que el agregado de metotrexato al tratamiento con infliximab no parece proporcionar beneficios adicionales sobre el infliximab. Sin embargo estos estudios fueron relativamente pequeños y se necesita investigación adicional para determinar la función del metotrexato cuando se lo utiliza en combinación con infliximab u otros tratamientos biológicos.