



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



LECTURA CRÍTICA

Metotrexato no es superior a placebo para inducir remisión libre de esteroides, pero induce remisión clínica libre de esteroides en un mayor número de pacientes con colitis ulcerosa

Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis.

Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation and the Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2016;150:380-388.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.050

El metotrexato (MTX) es un fármaco antagonista del folato utilizado como quimioterápico desde hace más de 70 años. Comenzó a utilizarse en enfermedades autoinmunes como la psoriasis y la artritis reumatoide, pero no empieza a emplearse en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) hasta finales de los años 80, tras el primer estudio dirigido expresamente a pacientes con EII, de Kozarek¹. Sin embargo, su uso no se ha generalizado en estas enfermedades, en parte por el miedo a sus posibles efectos secundarios y en parte por la eficacia limitada demostrada en los escasos estudios que se han publicado.

En enfermedad de Crohn (EC) la guía de consenso de la Organización Europea de Crohn y Colitis sitúa al MTX como alternativa a los tiopurínicos, aunque reconoce que se reserva su uso para pacientes intolerantes o refractarios a los primeros. La guía de uso de fármacos inmunosupresores y biológicos en EC de la Asociación Americana de Gastroenterología lo recomienda para el mantenimiento de la remisión inducida con corticoides, aunque no para la inducción. Los estudios comparativos no han demostrado eficacia del fár-

maco en el caso de la colitis ulcerosa (CU), y recientemente se han realizado 2 revisiones sistemáticas por la colaboración Cochrane que recogen esta falta de evidencia, tanto en inducción como en mantenimiento^{2,3}. El grupo español para el estudio de la enfermedad de Crohn y Colitis (GETECCU) publicó en 2015 unas recomendaciones para el uso del MTX en EII. En ellas no establece claramente la posición del medicamento en el algoritmo terapéutico de la CU, manteniendo la opción de que existe un grupo de pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento⁴.

Sin embargo, debido a que los escasos estudios controlados sobre la eficacia de MTX en CU utilizan dosis orales o más bajas a las que demostraron eficacia en los estudios previos con EC, se hace necesario determinar de manera más consistente la ausencia de eficacia de este fármaco en pacientes con CU con dependencia a corticoides. Por este motivo se diseñó el estudio METEOR, estudio multicéntrico internacional, aunque con mayoría de componentes del grupo francés para trabajo en EII (GETAID). Los investigadores en este ensayo compararon la eficacia y seguridad de MTX parenteral (sc o im) a dosis de 25 mg/semana frente a placebo en pacientes con CU con criterios de corticodependencia.

Para la evaluación crítica del artículo seguiremos las preguntas de la plantilla para entender ensayos clínicos publicada por el Programa de Habilidades de Lectura Crítica Español perteneciente a la red CASP. Esta plantilla se organiza en torno a 3 grandes epígrafes que intentaremos responder.

¿Son válidos los resultados del ensayo?

¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?

La respuesta es no.

El objetivo principal del estudio fue la evaluación de la eficacia y seguridad de MTX en pacientes con CU corticodependiente. Los tratamientos para la EII tienen como objetivo inducir la remisión en pacientes con enfermedad activa y/o mantener la remisión inducida con el mismo fármaco o con un fármaco distinto. El estudio se diseña como un estudio de inducción, con una valoración del objetivo principal (remisión libre de esteroides determinado por un índice de Mayo ≤ 2 sin ninguna variable > 1) a las 16 semanas. Pese a ser un estudio de inducción, en el diseño inicial

los pacientes debían estar en remisión clínica como criterio principal de inclusión, aunque finalmente, y por el bajo reclutamiento, según explican los mismos autores, se incluyeron pacientes que podían tener actividad en el momento de la evaluación inicial. Consistente con ello, los pacientes incluidos tenían basalmente de media un subíndice endoscópico de 1: es decir, la mayoría de los pacientes incluidos en el ensayo estaban en remisión endoscópica. En este grupo de pacientes sería más lógico pensar en un diseño con el objetivo de valorar la eficacia del fármaco para mantener una remisión inducida por corticoides, consiguiendo retirar por completo el tratamiento corticoideo. La pregunta a la que quieren contestar los autores queda por lo tanto algo confusa. Aun así seguiremos con la evaluación del estudio, pues si bien la primera pregunta fue negativa, es importante valorar lo que puede aportar el fármaco cuando se utiliza a las dosis y vía de administración que han demostrado eficacia en el caso de la EC.

¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?

La respuesta es sí.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir MTX a dosis de 25 mg sc o im de forma semanal o placebo en una presentación similar, en una proporción 1:1, siendo el proceso centralizado y balanceado por cada centro participante.

¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

La respuesta es sí.

Los pacientes recibieron la medicación o el placebo durante 24 semanas. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar y los pacientes retirados antes de la semana 16 (momento en el que se determinó el objetivo principal del estudio) se consideraron como fracaso de tratamiento.

¿Se mantuvo el cegamiento a pacientes/clínicos/personal del estudio?

La respuesta es sí.

Un acierto del estudio fue realizar en cada centro un seguimiento de los pacientes por 2 médicos diferenciados, uno para la valoración de aspectos clínicos y endoscópicos y otro para ajustar la dosis de fármaco según alteraciones analíticas, desconociendo cada uno las decisiones y valoraciones del otro.

¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?

La respuesta es sí.

Los pacientes en ambos grupos fueron similares en cuanto a actividad de la enfermedad medida por el índice de Mayo, índice endoscópico o valores de proteína C reactiva. En ambos, el uso de antiTNF previo fue ligeramente superior al 20% y el de tiopurínicos de un 60%. Se ajustó la dosis de

corticoides para que en los 2 grupos el descenso se realizase con la misma pauta.

¿Cuáles son los resultados?

¿Es muy grande el efecto del tratamiento?

La respuesta es no.

El objetivo principal del estudio fue la remisión libre de esteroides en la semana 16 determinada por un índice de Mayo ≤ 2 con ninguna variable > 1 con la retirada completa de esteroides, y sin necesidad de ningún tratamiento inmunosupresor o antiTNF o colectomía. Aunque este evento se dio más en los pacientes tratados con MTX (31,7% frente a 19,6%), la diferencia no fue significativa. Sin embargo, los autores inciden en que sí hubo diferencias en la remisión clínica sin esteroides en la semana 16, uno de los objetivos secundarios del estudio. No hubo diferencias en ninguno de los otros objetivos secundarios del estudio, entre ellos de especial importancia la ausencia de diferencias en la remisión endoscópica, que explica la falta de eficacia encontrada en el objetivo principal frente al secundario de la remisión clínica.

¿Cuál es la precisión de este efecto?

Si nos fijamos en el único punto donde MTX se muestra superior a placebo, el 41,7% de los pacientes tratados con MTX frente al 23,5% de los pacientes tratados con placebo presentaron remisión clínica libre de esteroides a las 16 semanas. La diferencia es significativa ($p=0,04$), con una reducción absoluta del riesgo del 18,1%, pero presenta un amplio intervalo de confianza (IC 95%: 1,1-35,2%), lo que indica una menor precisión de este efecto. Además, destacar que esta eficacia se pierde con el tiempo, pues en la semana 24 la remisión clínica libre de esteroides era similar en ambos grupos. El NNT calculado para el objetivo secundario de remisión clínica libre de esteroides es de 6 (habría que tratar a 6 pacientes con MTX para conseguir una remisión clínica libre de esteroides adicional), aunque aquí de nuevo la precisión es escasa siendo muy amplio el IC para este cálculo (IC 95%: 3-94).

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?

La respuesta es sí. Los pacientes incluidos en el estudio son representativos del grupo de pacientes en los que necesitamos evaluar la necesidad de MTX: pacientes con corticodependencia demostrada que muestran ineficacia o efectos adversos a los tiopurínicos o a los fármacos antiTNF (habían sido utilizados por el 60% y el 22% de los pacientes del estudio, respectivamente).

¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

La respuesta es sí.

Además de los objetivos secundarios (remisión libre de esteroides en la semana 24, remisión clínica en las semanas 16 y 24, curación mucosa en las mismas semanas, PCR < 5 mg/l sin esteroides en la semana 16 e índice de calidad de vida en la semana 16), se analizó la respuesta en distintos subgrupos del estudio, según las variables clínicas de importancia, como el comportamiento en pacientes con inmunosupresores previos, enfermedad activa o no al inicio del tratamiento o curación mucosa o no al principio del tratamiento. En ninguno de estos análisis el MTX demostró superioridad frente al placebo.

¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

La respuesta es no.

El coste de MTX inyectable no es alto (aproximadamente 500 euros por una inducción de 16 semanas), sobre todo si lo comparamos con los fármacos biológicos. En el estudio tampoco se demuestra que los efectos adversos sean mayores que placebo: los pacientes con efectos adversos graves fueron los mismos en ambos grupos, y aunque hubo más casos de náuseas y vómitos con MTX, esto no obligó a suspender el fármaco. Sin embargo, el presente ensayo no termina de consolidar la eficacia del fármaco en la CU. Es cierto que más pacientes consiguieron estar a las 16 semanas de tratamiento sin síntomas, como demuestra un subanálisis realizado de las variables individuales del índice de Mayo, donde se aprecia que la ausencia de sangrado y diarrea fue mayor significativamente en los pacientes tratados con MTX. Sin embargo, no se alcanza el objetivo primario de remisión libre de esteroides ni se obtienen diferencias en la remisión endoscópica, aunque la correlación entre la ausencia de síntomas mencionados y la curación endoscópica sea alta en CU. Algunos autores apuntan a que esta disparidad (remisión clínica vs endoscópica) se puede deber bien a la incapacidad de MTX para producir curación mucosa, ya intuida en el estudio de Kozarek al menos a un corto-medio plazo, bien a un defecto metodológico del estudio, al no haber diseñado el mismo con una lectura centralizada de las imágenes endoscópicas, que pudiese haber evitado sesgos y errores en la interpretación de esta variable⁵. Aunque todavía poco extendida y pendiente de validación formal, la lectura centralizada de las imágenes endoscópicas se empieza a considerar clave en la selección objetiva de pacientes con actividad de enfermedad⁶.

Por otro lado, el estudio, en cuanto a la elección de un diseño de inducción en pacientes ya en remisión clínica y endoscópica, tampoco aclara la posición del MTX en el

algoritmo terapéutico de la CU. El objetivo en pacientes corticodependientes en los que se inicia un inmunosupresor es poder retirar los corticoides manteniendo la remisión a largo plazo. Si esta remisión es además endoscópica es cuestión de debate clásico, aunque las recomendaciones de la Organización Internacional para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en su implementación de la estrategia *treat to target* son claras en este sentido, y considera que la resolución de los síntomas de forma aislada no es un objetivo suficiente⁷. Habrá que esperar a 2017 y a la conclusión y resultados del estudio MERIT-UC, realizado también comparando MTX con placebo en pacientes con CU. Este estudio se realiza con financiación del Instituto Nacional de Salud estadounidense y el objetivo primario es la supervivencia sin recidiva a las 48 semanas (clinicaltrials.gov; NCT01393405).

Bibliografía

1. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 1989;110:353–6.
2. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD007560.
3. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD006618.
4. Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Muñoz F, Gisbert JP, et al., en representación de GETECCU. [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease] [Article in Spanish]. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38:24–30.
5. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:224–33.
6. Kane SV, Ananthakrishnan AN. Toward reducing bias in clinical trials: Central readers for endoscopic endpoints. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:198–200.
7. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1324–38.

J.L. Pérez-Calle* y P. López-Serrano

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario
Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlpercz@fhalcorcon.es
(J.L. Pérez-Calle).