

## **Uso concomitante de bajas dosis de Metotrexato y Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y riesgo de eventos adversos en pacientes con Artritis Reumatoidea**

Svanström H, Lund M, Melbye M, Pasternak B.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018;27:885-93

En Artritis Reumatoidea (AR), el Metotrexato (MTX) es recomendado como primera línea de tratamiento, y muchas veces es utilizado asociado a AINES. MTX es metabolizado en el hígado y excretado en un 80% sin cambios a nivel renal. Sus principales efectos tóxicos, dosis dependiente, son hepatotoxicidad, falla renal y citopenias. Los AINES pueden inhibir la eliminación renal de MTX llevando a mayores concentraciones sistémicas y mayor toxicidad.

Objetivo y método: investigar el riesgo de eventos adversos serios en pacientes que reciben bajas dosis de MTX asociado a AINES versus MTX solo. Se incluyeron prospectivamente los pacientes con AR que iniciaron estas medicaciones; los datos se extrajeron del registro Danés (2004 a 2015).

Resultados: se identificaron 17.200 pacientes con AR que iniciaron MTX. Hubo 21.536 episodios de uso concomitante de MTX más AINES y 21.725 controles (MTX solo).

Se encontraron 268 Eventos Serios:

- MTX más AINES: 110 eventos; incidencia 12.1/1000 pers./año, días (mediana) al evento 87 [RIC 37-196]. 29 pacientes tuvieron uso de AINES reciente (0-29 días) o pasado (30-89 días) y el riesgo no fue significativo.

- MTX solo: 129 eventos; incidencia 11/1000 pers./año; días (mediana) al evento 147 [RIC 66-243].

El uso concomitante de AINES (no reciente ni pasado) se asoció con incremento significativo de riesgo de cualquier evento serio (wHR 1.40; IC95%: 1.07-1.82). Comparado con MTX solo, MTX más AINES incrementó significativamente el riesgo de falla renal aguda (wHR 2.04; IC95%: 1.14-3.66) y citopenia (wHR 1.35; IC95%: 1.01-1.81); no así de toxicidad hepática (wHR 0.46; IC95%: 0.11-1.82).

No hubo diferencias en MTX más AINES según edad, dosis acumulativa de MTX o uso o no de Ácido Fólico; el riesgo relativo fue mayor si la dosis semanal de MTX era igual o mayor a 20 mg.

Si bien los AINES pueden aumentar la concentración de MTX, sea por desplazamiento de su unión a proteínas, por competición con la secreción renal o por disminución de la perfusión renal al inhibir prostaglandinas, la citopenia y nefrotoxicidad pueden ser efectos adversos de los AINES, o ser el reflejo aditivo de la farmacodinamia de ambos. La observación de que el riesgo desaparece al cesar AINES (uso pasado) permite considerar esta última observación.

Limitaciones: las prescripciones de los medicamentos en el registro no expresan necesariamente el uso de la medicación.

