



Reumatología clínica

www.reumatologiaclinica.org



Metotrexato: novedades sobre un clásico

El médico de familia en el control y seguimiento del paciente en tratamiento con metotrexato

Alejandro Tejedor Varillas y Juan Carlos Hermosa Hernán*

Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Las Ciudades, Getafe, Madrid, España
Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas de la SemFYC

RESUMEN

Palabras clave:

Metotrexato
Recomendaciones
Seguimiento por el médico de familia

Ante un paciente en tratamiento con metotrexato, desde la consulta del médico de familia se debe contemplar no solo una atención puntual frente a un problema aislado con su medicación o con su enfermedad, sino que se deben desarrollar actividades que abarquen e integren dimensiones como la promoción de la salud, la educación sanitaria, la prevención de la enfermedad y la atención sanitaria accesible y continuada. Se podrían resumir de una forma esquemática cuáles serían las actividades básicas a desarrollar desde la consulta del médico de familia: 1) detección y registro codificado de los pacientes en tratamiento con metotrexato; 2) administración de la medicación según protocolos establecidos; 3) seguimiento del paciente con un plan de carácter individualizado, adaptado a las necesidades de cada caso, con 3 objetivos fundamentales: detección precoz de complicaciones, control del tratamiento (pauta de administración, grado de adherencia, educación, información, autocuidados), y actividades de seguimiento y control planificadas.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The family physician in the follow-up patients treated with methotrexate

ABSTRACT

Keywords:

Methotrexate
Recommendations
Follow-up by family physician

In patients receiving methotrexate, the activities carried out by family physicians should not only include the provision of periodic attention when there is a problem with their medication or disease but should also include dimensions such as health promotion and education, disease prevention, and continued and accessible healthcare. The basic activities that should be provided by family physicians can be summarised as follows: 1) detection and anonymised registration of patients under methotrexate therapy; 2) drug administration following established protocols; 3) individualised follow-up adapted to the needs of each patient. The latter activity has three main goals: early detection of complications, treatment monitoring (dosing schedule, degree of adherence, education, information, self-care) and scheduled follow-up.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Dado que tanto las indicaciones actualizadas del tratamiento con metotrexato (MTX) como las dosis, las pautas de utilización y otras características del tratamiento ya se han abordado de forma exhaustiva en los capítulos anteriores, en este capítulo nos centraremos en revisar y desarrollar lo que refleja el título: ¿cuál es o debe ser el papel del equipo de atención primaria (AP) y, específicamente, del médico de familia en el control y seguimiento del paciente en tratamiento con MTX?

El conocimiento de los aspectos relacionados con su manejo, la posible aparición de efectos secundarios, la presencia de comorbilidades y la exposición profesional, fundamentalmente por su administración por parte del personal de enfermería de AP y la derivada de la atención domiciliar que precisan estos pacientes en muchas ocasiones, conforman un escenario donde el papel del médico de familia se torna fundamental, sin olvidar la importancia de su participación en el proceso diagnóstico.

Ante un paciente en tratamiento con MTX, desde la consulta de AP se debe contemplar no solo una atención puntual o a demanda del paciente ante un problema aislado con su medicación o con su enfermedad, sino que se deben desarrollar actividades que abarquen e integren dimensiones tales como la promoción de la salud, la educa-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcarlos_hermosa@hotmail.com (J.C. Hermosa Hernán).

ción sanitaria, la prevención de la enfermedad, la asistencia sanitaria accesible y continuada, el mantenimiento y recuperación de la salud, así como su rehabilitación física, la restauración funcional y la reinserción social o laboral¹⁻³.

Se podría resumir de forma esquemática cuáles serían las actividades básicas a desarrollar desde la consulta del médico de familia:

1. Detección y registro codificado de los pacientes en tratamiento con MTX, incluyendo un mínimo de datos: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), enfermedad que origina el tratamiento con MTX, tiempo de tratamiento, dosis, pauta de tratamiento, comorbilidades asociadas, tolerancia, etc.
2. Administración de la medicación según protocolos establecidos.
3. Seguimiento del paciente en la consulta de AP. El médico de familia debe diseñar un plan de seguimiento de carácter individualizado, adaptado a las necesidades de cada caso, que contemple y se adapte a las comorbilidades que presenta el paciente y a las interacciones con otros fármacos y siempre en coordinación con el resto de especialistas de referencia, que incluya tanto controles clínicos y analíticos como una estrategia de seguimiento y control evolutivo en el tiempo, con 3 objetivos fundamentales:
 - A. Detección precoz de complicaciones:
 - Derivadas de la propia enfermedad.
 - Por efecto del propio tratamiento: efectos secundarios, interacciones, etc.
 - Por las comorbilidades asociadas con la enfermedad principal.
 - Seguridad del responsable de la administración del fármaco (paciente, familiar, enfermera de AP o atención especializada).
 - B. Control del tratamiento:
 - Pauta de administración.
 - Grado de cumplimentación. Adherencia al tratamiento.
 - Educación. Información. Autocuidados.
 - C. Actividades de seguimiento y control de pacientes en tratamiento con MTX.

Detección precoz de complicaciones derivadas de la propia enfermedad

Resulta muy variable debido a que el MTX se utiliza en procesos etiológicos distintos, pero en general el médico de familia tiene que poner especial atención ante la posible aparición de síntomas y signos que orienten a una complicación de la enfermedad, ya sea reumatológica, dermatológica o digestiva^{4,5} (tabla 1).

Tabla 1
Complicaciones derivadas de la enfermedad de base

Complicaciones hematológicas	Anemia de proceso crónico que responde solo en un porcentaje al tratamiento con suplementos orales de hierro. Se relaciona con la velocidad de sedimentación y con la actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide Leucopenia y trombocitopenia
Cáncer	Las leucemias y linfomas y algunos tumores sólidos pueden ser más frecuentes en pacientes con enfermedades reumatológicas
Complicaciones cardíacas	Pericarditis y derrame pericárdico Miocarditis
Complicaciones oculares	Uveítis, queratitis y epiescleritis
Complicaciones pulmonares	Neumonía, derrame pleural y fibrosis intersticial
Factores de riesgo cardiovascular	Obesidad, diabetes, tabaquismo, sedentarismo, etc.
Trastornos del ánimo	Depresión y ansiedad

Tabla 2
Efectos secundarios más frecuentes del tratamiento con metotrexato

Efectos secundarios gastrointestinales	Náuseas y vómitos, diarrea, dispepsia y dolor abdominal Más evidente en pacientes que presentan además diabetes mellitus, obesidad, consumo elevado de alcohol, esteatosis hepática, hepatopatías B o C e insuficiencia renal
Efectos secundarios hepáticos	Desde elevación de transaminasas hasta fibrosis Obliga a reducir la dosis de metotrexato si se incrementa más de 3 veces los valores altos de la normalidad e incluso a suspenderlo si esta elevación se mantiene
Efectos secundarios hematológicos	Anemia, leucopenia y trombocitopenia. Son dependientes de la dosis, mejoran al reducir las dosis y responden a la administración de folatos ^{4,7,9}
Efectos secundarios neurológicos	Cefalea, alteraciones de la memoria, somnolencia, depresión y confusión
Efectos secundarios pulmonares	El más frecuente es la neumonitis intersticial aguda, con una mortalidad cercana al 20%, y más frecuente en los 2 primeros años de tratamiento y en pacientes con enfermedad pulmonar previa, pero también hiperreactividad bronquial, fibrosis pulmonar, pleuritis y derrame pleural

Detección de complicaciones derivadas del propio tratamiento

Es importante señalar que a los pacientes en tratamiento con MTX se les debe administrar ácido fólico 24 h después del MTX (5-10 mg) para prevenir la toxicidad medular, las náuseas o la estomatitis^{4,6-11}.

- Se debe estar alerta ante la posible aparición de efectos secundarios derivados del uso de MTX^{4,8} (tabla 2).
- Se valorarán las posibles interacciones con fármacos que el paciente consume o bien ante los posibles nuevos tratamientos por otros procesos intercurrentes que pueden alterar el efecto de MTX (tabla 3)¹². La asociación con trimetoprim-sulfametoxazol incrementa la toxicidad hematológica⁹. En pacientes que toman acecumarol hay que monitorizarlo más estrechamente¹³. Entre los macrólidos es de elección la azitromicina¹³. Entre las estatinas se recomienda la pravastatina o en su defecto rosuvastatina o pitavastatina¹³ y entre los antiepilépticos el levetiracetam es el más indicado¹³. La combinación de MTX y COXIB (inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2) puede ser segura¹²; con otros AINE (antiinflamatorios no esteroideos) se potencia la toxicidad hepática.
- También es importante tener en cuenta las interacciones alimentos/medicamentos^{14,15}. Así, el MTX induce déficit de folatos así como malabsorción de grasas y calcio y está contraindicado en personas con consumo elevado de alcohol. La ingestión concomitante de alimentos puede influir en su absorción^{8,14-16}, aunque parece poco relevante⁹. Se debe prestar especial atención en poblaciones más susceptibles como ancianos, pacientes con IMC bajo o con insuficiencia renal¹⁵.
- Valoración de reacciones adversas graves derivadas de problemas en el manejo de MTX como confusión en la dosis administrada, complicaciones locales en el lugar de inyección, dificultad en la comprensión de las indicaciones por parte de los pacientes o sus cuidadores, etc.
- Valoración de las contraindicaciones absolutas como embarazo, alcoholismo, hepatopatías B o C (pueden reactivarlas)^{7,17} o cirrosis hepática, neoplasias malignas, citopenias graves o alteraciones importantes de la función renal^{4,7,8}.

Tabla 3
Principales interacciones del metotrexato

AINE	Antibióticos	Otros
AAS	Trimetoprim/sulfametoxazol	Colchicina
Naproxeno	Sulfamidas	Ciclosporina
Indometacina	Tetraciclinas	Fenitoína
Ibuprofeno	Quinolonas	Sulfonilureas
Diclofenaco	Penicilina G	Gemfibrozilo
Metamizol	Aminoglucósidos	Diuréticos: furosemida, triamterene, tiazidas
	Imidazoles (antifúngicos)	Barbitúricos
	Antirretrovirales	Omeprazol
		Litio
		Carbamazepina
		Corticoides sistémicos
		Tamoxifeno
		Acenocumarol

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Valoración integral del paciente, especialmente de las comorbilidades asociadas a los procesos reumatológicos, dermatológicos o digestivos por los que se administra metotrexato^{4,5,18,19}

La coexistencia de otros procesos con la enfermedad principal puede influir tanto en la propia enfermedad como en su evolución y en la selección de los tratamientos más adecuados. Las comorbilidades pueden acortar la supervivencia y favorecer un mayor deterioro funcional. El papel del médico de familia junto a otros especialistas es fundamental en el seguimiento, control y promoción de acciones preventivas adecuadas para el manejo óptimo de las comorbilidades⁴. Por su frecuencia destacan la depresión, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus, sin olvidar la presencia concomitante de infecciones, la cardiopatía isquémica, las hepatopatías, la enfermedad renal crónica, la enfermedad péptica o el accidente cerebrovascular¹⁹. Además, los tratamientos farmacológicos recomendados en estas patologías pueden interferir con el MTX disminuyendo su eficacia o potenciando su toxicidad, por lo que se debe valorar adecuadamente¹².

Seguridad en el manejo del metotrexato en atención primaria^{13,20-23}

Está relacionada con la manipulación y administración de MTX y sus residuos, ya sea en el centro de salud o en el domicilio del paciente debido al riesgo, aunque mínimo, de carcinogénesis y, por lo tanto, se deben tomar todas las medidas de seguridad convenientes y seguir concienzudamente unas premisas (tabla 4).

Igualmente es conveniente entregarle información al paciente que incluya consejos de manejo de la medicación^{13,21}:

- Comprobar que la dosis pautaada por su médico corresponde con la que le dan en la farmacia.
- La pauta de administración es 1 vez a la semana coincidiendo el mismo día y hora.
- Conservar el fármaco en sitio fresco (temperatura < 25°) y oscuro. No congelar.
- Beber abundantes líquidos. Evitar alcohol, café y té.
- Informar a su médico si aparece tos seca o fiebre, disnea o hematomas.

Tabla 4
Diez medidas de seguridad encaminadas a evitar la exposición al fármaco

1. Evitar la preparación y manipulación del fármaco. Utilizar soluciones ya reconstituidas (jeringas precargadas)
2. Utilizar guantes de látex sin polvo y desechables. No es necesario en la autoadministración
3. Lavado de manos, tanto antes como después de colocarse los guantes
4. No manipular innecesariamente los comprimidos o cápsulas. De ser necesario partir los comprimidos, realizarlo en el interior de una bolsa de plástico cerrada
5. No quitar ni separar la aguja de la jeringa. No encapuchar la aguja
6. Desechar las jeringas y agujas en un contenedor rígido sin cerrarlo herméticamente. Cuando esté lleno en las tres cuartas partes, cerrarlo herméticamente y entregar en el centro de salud
7. Evitar contacto con las excretas (heces y orina) del paciente en las 48-72 h siguientes a la administración del fármaco
8. Evitar la formación de aerosoles. No sacar el aire del interior de la jeringa
9. Evitar los derrames accidentales
10. No es preciso el uso de mascarilla

- Los lugares de inyección son: cara anterior del abdomen, cara externa de los muslos (tercio medio) y cara externa de los brazos (tercio medio).

Control del tratamiento. Pauta de administración

Recordemos que la administración de MTX, sea la que fuere la vía de administración elegida, es semanal. El ácido fólico se administra 24 h después.

El MTX se puede administrar bien por vía oral, bien por vía parenteral (subcutánea, intramuscular o intravenosa). Se recomienda iniciar el tratamiento por vía oral, que por otra parte generalmente es la preferida por los pacientes^{10,24}.

Parece que la administración subcutánea presenta ventajas sobre el resto de las vías, es bien tolerada y provoca escasa toxicidad local y dolor en comparación con la vía intramuscular y alcanza concentraciones pico mejores que la vía oral, siendo más eficaz^{10,23,24}.

Grado de cumplimiento. Adherencia al tratamiento

Se habla de grado de adherencia terapéutica según la clásica definición de Haynes y Sackett cuando se refiere a en qué medida la conducta del paciente con la toma de medicación, el seguimiento de la dieta recomendada o la modificación de su estilo de vida, coinciden con las indicaciones dadas por su médico, siendo el grado de incumplimiento la medida en que no se realizan dichas indicaciones. Son muchos los estudios, tanto de carácter internacional como nacional, que sitúan el grado de incumplimiento farmacológico en cifras que varían entre el 30 y el 70%²⁵⁻²⁸. Se pueden considerar como los principales predictores de falta de adherencia a los tratamientos los recogidos en la tabla 5²⁹.

Se han propuesto muchas y variadas intervenciones de los profesionales sanitarios para mejorar este alto grado de incumplimiento terapéutico, especialmente ante enfermedades o tratamientos complejos como es el caso de los pacientes en tratamiento con MTX, cuyas características comunes se pueden agrupar y resumir en³⁰⁻³²:

- Intervenciones simplificadoras del tratamiento.
- Intervenciones informativas/educativas.
- Intervenciones de apoyo familiar/social.
- Intervenciones con dinámica de grupos.
- Intervenciones de refuerzo conductual.
- Combinación de dichas intervenciones.

Tabla 5
Principales predictores de falta de adherencia a los tratamientos

Complejidad del tratamiento
Efectos adversos de la medicación
Inadecuada relación médico-paciente
Atención fragmentada: falta de coordinación entre distintos prescriptores
Enfermedad asintomática
Seguimiento inadecuado o ausencia de plan terapéutico al alta
Inasistencia a las citas programadas
Falta de confianza en el beneficio del tratamiento por parte del paciente
Falta de conocimiento de la enfermedad por parte del paciente
Deterioro cognitivo
Presencia de problemas psicológicos, particularmente depresión
Dificultades para acceder a la asistencia o a los medicamentos
Coste de la medicación

Adaptada de referencia 29.

En la tabla 6 se recoge un conjunto de recomendaciones sobre las intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica que se han propuesto por distintas instituciones y asociaciones³³⁻³⁷.

Educación. Autocuidados. Paciente activo

La teoría de la educación en autocuidado tiene como fundamento la autoeficacia, la creencia del paciente en su propia capacidad para llevar a cabo una determinada conducta o alcanzar una reducción de los síntomas, y conduce a mejores resultados clínicos.

Los pacientes con enfermedades crónicas y con tratamientos complejos, como es el caso de los pacientes en tratamiento con MTX, requieren aprender y adquirir determinadas destrezas o habilidades básicas, transformándose en “pacientes expertos o activos”, para poder hacer frente a sus problemas del día a día, como son³⁸⁻⁴⁰:

- Aprender a resolver problemas en el transcurso de la enfermedad.
- Aprender y desarrollar un programa de ejercicio.
- Aprender y desarrollar un programa de nutrición saludable. Consegir un peso saludable.
- Aprender a manejar síntomas (dolor, inflamación, fatiga, etc.).
- Aprender a tomar decisiones y acerca de cuándo pedir ayuda.
- Aprender a trabajar de forma efectiva con el profesional sanitario que le atiende.
- Aprender a usar los medicamentos.
- Aprender a buscar y usar los recursos comunitarios.

Tabla 6
Recomendaciones de intervenciones para aumentar la adherencia terapéutica

Promover una buena relación médico-paciente
Simplificar el tratamiento lo más posible
Informar al paciente sobre la enfermedad y el tratamiento a seguir
Hacer partícipe al paciente del plan terapéutico y de seguimiento
Dar información escrita. Utilizar métodos de recordatorio
Involucrar a la familia o cuidadores
Reforzar periódicamente las pautas y recomendaciones y fijar las metas
Investigar en cada visita el grado de cumplimiento
Incentivar al paciente
Llamar al paciente si no acude a revisión

Modificada de referencia 35.

- Aprender a comunicarse y hablar con un familiar o amigo acerca de su enfermedad.
- Aprender a cambiar o modificar sus hábitos y actividades sociales.

Seguimiento y control de pacientes en tratamiento con metotrexato

La monitorización por el médico de familia en el seguimiento de los pacientes en tratamiento con MTX puede ser una actividad compartida con el reumatólogo, el dermatólogo, el digestólogo u otros especialistas^{4,41}. El médico de familia puede participar en el control y seguimiento en varios aspectos:

1. Solicitud y valoración de pruebas complementarias⁴⁻⁸. En la valoración inicial es preciso la realización de:
 - Radiografía de tórax.
 - Mantoux.
 - Análítica que incluya funciones renal y hepática, hemograma completo y reactantes de fase aguda: VSG (velocidad de sedimentación globular) y PCR (proteína C reactiva). También debe incluir determinación de albúmina sérica.
 - Serología hepatitis B y C.
 - Serología virus de la inmunodeficiencia humana^{6,8}.

Las recomendaciones posteriores incluyen una solicitud de analítica cada mes hasta lograr la estabilidad terapéutica y cada 1-3 meses una vez lograda^{4,6-8,10,24,41}.
2. Control de aspectos relacionados con el tratamiento con MTX:
 - Búsqueda activa de posibles síntomas y signos que puedan deberse a efectos secundarios del MTX.
 - Posibles interacciones con otros fármacos.
 - Conciliación terapéutica. Actividad encaminada a evitar errores de medicación en la prescripción, dosis, vías de administración, interacciones, contraindicaciones, etc. Por ejemplo, los errores en la dosificación de MTX en comprimidos (administración diaria en lugar de semanal) llevó a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a emitir una nota informativa alertando de esta sobredosificación⁴².
 - Seguimiento y control de factores de riesgo cardiovascular^{4,5}. El tabaquismo está presente en un gran número de pacientes^{4,19}.
 - Información al paciente sobre aspectos relacionados con la vía de administración, posibles complicaciones, interacciones, hábitos saludables, mediante el establecimiento de mecanismos de comunicación fluidos y razonables.
3. Actividades preventivas centradas fundamentalmente en:
 - Hábitos tóxicos. Cribado del consumo de alcohol y tabaco, por su relación con el propio tratamiento, y por otro lado como factores de riesgo cardiovascular⁴.
 - Cribado de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad, etc.⁴.
 - Vacunación. Los pacientes con artritis reumatoide, además de tener un aumento del riesgo de primoinfecciones, tienen mayor probabilidad de sufrir reactivaciones de infecciones crónicas latentes, por lo que está recomendada la profilaxis con determinadas vacunas (tabla 7)^{4,8,43,44}.

Seguimiento coordinado con el especialista de referencia que ha indicado el tratamiento con metotrexato: reumatólogo, dermatólogo, digestólogo, etc.

El médico de familia debe ser el profesional que integre y evite la fragmentación de los cuidados del paciente asegurando su continuidad, especialmente en las transiciones entre los distintos profesionales y escenarios: hospital, consulta ambulatoria, centro de salud, urgencias, domicilio, etc., y se necesitan recursos, instrumentos y estrategias de participación y coordinación entre los servicios sanitarios que garanticen una atención integral del enfermo.

Tabla 7
Recomendaciones de vacunación para pacientes en tratamiento con metotrexato

<i>Vacunas indicadas</i>
Hepatitis B (en pacientes seronegativos) ¹⁷
Gripe (alto nivel de evidencia)
Neumococo (trecevalente)
<i>Vacunas contraindicadas o no indicadas</i>
Vacunas con virus vivos
Varicela/herpes zóster (altas dosis de metotrexato)

Esta coordinación requiere del desarrollo de modelos de “gestión de cuidados compartidos” que permitan un adecuado nivel de comunicación e interrelación y que faciliten el intercambio de información, la participación en la toma de decisiones y poder establecer un consenso que defina el marco de las competencias de cada profesional de manera flexible y orientado a la optimización de intervenciones, que eviten duplicidades de servicios y maximicen los resultados en salud en beneficio de todos, y muy especialmente de los pacientes^{45,46}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención Primaria de Salud. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF, editores. Atención Primaria: Conceptos, organización y práctica clínica. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008
- Contel i Segura JC, Ledesma i Castelltort A, Blay i Pueyo C. Abordaje de la cronicidad. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF, Gené Badía J, editores. Atención Primaria. Principios, organización y métodos en Medicina de Familia. 7.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
- Morera J, Pérez JE. Concepto funciones y actividades en atención primaria. Organización asistencial. En: Gil VF, Merino J, Orozco D, Quirce F, editores. Manual de Metodología de Trabajo en Atención Primaria. Madrid: Jarpay Editores S.A.; 1997.
- Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide en España 2011. Disponible en: http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Metodologia/Menu1_
- Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Phys. 2011;84:1245-52.
- Visser K, Katchamart W, Loza E, Martínez-López JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus in rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. Ann Rheum Dis. 2009;68:1086-93.
- Todoerti M, Maglione W, Bernero E, Bortoluzzi A, Colaci M, Galuppi E, et al. Systematic review of 2008-2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases with a focus on rheumatoid arthritis. Reumatismo. 2013;65:207-18.
- Hernández-Baldizón S. ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide? Reumatol Clin. 2012;8:42-5.
- Steiner M, Muñoz-Fernández S. Artritis reumatoide: fármacos modificadores de la enfermedad. JANO. 2010;1760:66-72.
- Tornero J, Ballina FJ, Calvo J, Caracuel MA, Carbonell J, López A, 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.
- Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2014;41:1049-60.
- Bourré-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. J Rheumatol. 2010;37:1416-21.
- Citostáticos orales: ¿qué debemos saber? INFAC. 2014;22:44-52.
- Interacciones entre medicamentos y alimentos. Boletín de Información Farmacoterapéutica INSALUD. 1999;8:1-8.
- San Miguel MT, Sánchez JL. Interacciones alimento/medicamento. Inf Ter Sist Nac Salud. 2011;35:3-12.
- Martín JJ, Guerrero J. Recomendaciones para el manejo del metotrexato en Atención Primaria. SESCOAM; 2007.
- Reactivación de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. 2014;12:233-41
- Maese J, García de Yébenes MJ, Carmona L, Hernández-García C y Grupo de Estudio emAR II. Estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide en España (emAR II). Características clínicas de los pacientes. Reumatol Clin. 2012;8:236-42.
- Dougados M, Soubrier M, Antúnez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis. 2014;73:62-8.
- Barbón R. Manual para el manejo seguro de metotrexate en Atención Primaria. Oviedo: Servicio de Salud del Principado de Asturias; 2005 (rev. 2010).
- Recomendaciones para mejorar la seguridad en la utilización de metotrexato con jeringas precargadas en Atención Primaria. Madrid: Servicio Madrileño de Salud; 2009.
- Martínez TC. Normas de prevención de riesgos laborales en la manipulación de metotrexato precargado vía subcutánea en centros de Atención Primaria del Servicio Murciano de Salud 2014.
- Pérez T, Nieves D, Crespo C, Galván J. El papel del metotrexato subcutáneo en jeringas precargadas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Archivos de Medicina 2010;6:doi: 10.3823/058
- Ortega R, Escudero A, Calvo J, Castro MC, Collantes E. Óptima utilización del metotrexato. Semin Fund Esp Reumatol. 2013;14:24-7.
- Dunbar-Jacob J, Erlen JA, Schlenk EA, Ryan CM, Sereika SM, Doswell WM. Adherence in chronic disease. Ann Rev Nurs Res 2000;18:48-90.
- Donnan PT, McDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabet Med 2002; 19:279-284
- García MD, Orozco D, Gil V. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemia. Med Clin (Barc). 2001;116:141-6.
- Rigueira AI. Cumplimiento terapéutico: ¿qué conocemos en España? Atención Primaria. 2001;27:559-68.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353:487-97.
- Sackett D. Cumplimiento. En: Sackett D, Haynes B, editores. Epidemiología clínica. Madrid: Ed. Diaz de Santos; 1989.
- Borrel F. Estrategias para aumentar la observancia de regímenes terapéuticos. En: Borrel F, editor. Manual de entrevista clínica. Barcelona: Ed. Doyma; 1989, p. 157-61.
- Márquez E, Casado JJ, Márquez JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. FMC. 2001;8:558-73.
- Sabate E. WHO. Adherence Meeting Report. Geneva: World Health Organization; 2001.
- Houston N, Hill M, Kottke T; Expert Panel on Compliance. The multilevel compliance challenge; recommendations for a call to action. Circulation. 1997;95:1085-90.
- Orueta I. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. Inf Ter Sist Nac Salud. 2005;29:40-8.
- Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Clinical guideline 76. National Institute for Health and Clinical Excellence 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11766/43042/43042.pdf>
- Adherencia terapéutica: estrategias prácticas de mejora. Notas Farmacoterapéuticas. Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud 2006;13. Disponible en: <http://www.infodoctor.org/notas/NF-2006-8.pdf>
- González V, Hernández-Marín M, Lorig K, Holman H, Sobel D, Laurent D, et al. Tomando control de su salud: Una guía para el manejo de las enfermedades del corazón, diabetes, asma, bronquitis, enfisema y otros problemas crónicos [Programa del Paciente Experto]. Madrid: Editorial CEP y Fundación Educación Salud y Sociedad; 2008.
- Jovell AJ, Navarro MD, Fernández L, Blancafort S. La participación del paciente: el nuevo papel de los pacientes en el sistema de salud. Aten Primaria. 2006;38:234-7.
- González A. Paciente experto: “Fomentando la autorresponsabilidad y el autocuidado en el paciente crónico”. FMC. 2013;20:1-3.
- Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for rheumatology for managing rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2014;81:287-97.
- Metotrexato por vía oral: reacciones adversas graves derivadas de una confusión en la dosis administrada. Nota informativa AEMPS. 2011:1-3.
- Garrido BC, Navarro MV, Navarro F. Vacunas y quimioprofilaxis en artritis reumatoide: ¿podría plantearse un calendario de vacunación? Reumatol Clin. 2011;7:412-6.
- Ranjan P, Chakraborty A, Kumari A, Kumar J. Immunization in patients with rheumatic diseases: a practical guide for general practitioners. J Clin Diag Res. 2015;9:OE01-4.
- Estrategia para el abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
- Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.