

EPID-AR, ya que existe evidencia de que no aumenta la incidencia ni las exacerbaciones de EPID y mejora la supervivencia.

Bibliografía

1. Arbolea-Rodríguez L, Arias-Gillén M. Metotrexato en la neumopatía intersticial asociada a la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2020.10.011>.
2. Carrasco Cubero C, Chamizo Carmona E, Vela Casasempere P. Revisión sistemática sobre el impacto de los fármacos en la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a Artritis Reumatoide. *Reumatol Clin*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2020.04.015>.
3. Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:1043–7.
4. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, Mateos-Toledo H, Mejía M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1493–500.
5. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero R, Loricera R, Ortiz-Sanjuán F, Jun-Mas A, et al. Interstitial lung disease: national multicenter study of 263 patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;79 Suppl. 1:968.
6. Nokhatha SA, Harrington R, Conway R. Is methotrexate contra-indicated in lung involvement of rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.06.007>.
7. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Sato M, Okazaki K. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Mod Rheumatol*. 2019;29:413–7.
8. Solomon D, Glynn RJ, Karlson E, Lu F, Corrigan C, Colls J, et al. Adverse effects of low-dose methotrexate: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;172:369–80.

Carmen Carrasco Cubero^{a,*} y Eugenio Chamizo Carmona^b

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital General de Mérida, Mérida, Badajoz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcarrascocubero@gmail.com (C. Carrasco Cubero).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.12.001>

1699-258X/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Metotrexato en la neumopatía intersticial asociada a la artritis reumatoide



Methotrexate in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis

Sr. Editor:

Tras leer con interés el artículo de Carrasco Cubero C, et al¹, que-remos destacar el notable trabajo realizado, necesario para mejorar la comprensión de un aspecto clínico relevante como es la relación de diferentes fármacos, entre ellos, el metotrexato (MTX) y la neumopatía intersticial asociada a la artritis reumatoide (EPID-AR). Aunque estamos de acuerdo en la mayor parte de los resultados de la revisión, y en la opinión de los autores acerca de los mismos, consideramos necesario realizar unos comentarios acerca de una recomendación que figura en las conclusiones: «No es necesario retirar el MTX en pacientes con la EPID-AR, ya que existe evidencia de que no aumenta la incidencia ni las exacerbaciones de la EPID y mejora la supervivencia...».

La implicación del MTX en la comorbilidad pulmonar que sufren algunos pacientes con AR es un problema clínico aún no resuelto. En un subanálisis del CIRT trial² (ensayo clínico controlado que analizó el efecto del MTX en dosis bajas semanales en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en una población con riesgo basal elevado), los pacientes tratados con MTX a dosis bajas (15–20 mg/semanales) tenían un riesgo superior a los del grupo placebo de desarrollar eventos adversos pulmonares (HR: 1,42; IC 95%: 1,14–1,77), un riesgo que se triplicaba en cuanto a eventos adversos pulmonares graves (HR: 2,99; IC 95%: 1,34–6,65). Aunque, en el estudio realizado en España³, el MTX asociado a abatacept no provocaba deterioro pulmonar, en otro estudio reciente, realizado en Japón⁴, en el que se examinaron 131 pacientes con EPID-AR tratados con abatacept, los autores observaron que el principal factor de riesgo de deterioro de la neumopatía era el uso de MTX asociado al abatacept.

La neumonitis aguda asociada a MTX (MTX-Neum) fue descrita hace más de 30 años, y se manifiesta como un cuadro agudo

o subagudo que cursa con disnea, tos e infiltrados pulmonares; es más frecuente durante los primeros meses de tratamiento, y se produce por un mecanismo de hipersensibilidad, independiente de la dosis. La neumopatía intersticial asociada a la AR (EPID-AR), en cambio, suele presentarse de forma insidiosa y tiene unas características clínicas y evolutivas diferentes. Es importante tener en cuenta que la EPID-AR es una enfermedad grave que, en muchos casos, acorta drásticamente la esperanza de vida de estos pacientes y cuyo manejo clínico es muy complejo. Su presencia hace improbable que la enfermedad, en su conjunto, pueda ser controlada con MTX en monoterapia⁵. Según nuestra opinión, la mayoría de pacientes va a requerir tratamiento biológico, que pueda controlar tanto el proceso inflamatorio articular como la progresión de la neumopatía. Además, en este momento, se están llevando a cabo ensayos clínicos en relación con EPID-AR que se basan en el uso de fármacos antifibróticos que ya han demostrado su eficacia en la fibrosis pulmonar idiopática, con resultados prometedores.

Aunque la implicación del MTX en la aparición o progresión de la EPID-AR quedara descartada definitivamente, su prescripción o mantenimiento en pacientes con este proceso, es una decisión clínica que debe ser analizada con precaución. Existen pruebas científicas que indican que la EPID-AR preexistente es un factor de riesgo para MTX-Neum^{6,7}. Por otro lado, en los pacientes con neumopatía conocida que presentan un cuadro pulmonar agudo, puede ser muy difícil diferenciar una reagudización o progresión rápida del proceso crónico de base de una MTX-Neum⁸, sin realizar pruebas invasivas, como el BAL o la criobiopsia, si la situación lo permite, que pueden retrasar el diagnóstico y la toma de decisiones terapéuticas apropiadas. Además, los pacientes con formas severas de EPID-AR, sobre todos los clasificados dentro del subtipo más frecuente, el correspondiente a la neumonía intersticial usual, aquellos con fenotipo fibrosante progresivo o con patología de la vía aérea inferior asociada, van a presentar una reserva pulmonar limitada, lo que incrementaría la mortalidad si, por desgracia, sufrieran una MTX-Neum intercurrente.

En conclusión, consideramos que, en pacientes con EPID-AR, sobre todo, si tras el correspondiente estudio multidisciplinar, son clasificados entre los fenotipos de peor pronóstico, no se debe prescribir MTX y, en el supuesto de que sigan tratamiento con este fármaco, nuestro consejo es retirarlo y optar por otras alternativas terapéuticas, al menos mientras no se disponga de evidencias científicas suficientes que impliquen un cambio de actitud terapéutica.

Bibliografía

1. Carrasco Cubero C, Chamizo Carmona E, Vela Casasempere P. Revisión sistemática sobre el impacto de los fármacos en la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2021;17:504–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2020.04.015>.
2. Solomon D, Glynn RJ, Karlson E, Lu F, Corrigan C, Colls J, et al. Adverse effects of low-dose methotrexate: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;172:369–80.
3. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero R, Loricera R, Ortiz-Sanjuán F, Jun-Mas A, et al. Interstitial lung disease: National multicenter study of 263 patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;79 Suppl 1:968.
4. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Sato M, Ozakaki K. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Modern Rheumatol*. 2017;29:413–7.
5. Nokhatha SA, Harrington R, Conway R. Is methotrexate contra-indicated in lung involvement of rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine*. 2020;87:535–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.06.007>.
6. Methotrexate-Lung Study Group Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon W, Palmer WR. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Ann Intern Med*. 1997;127:356–64.

7. Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:1043–7.
8. Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, Sumikawa H, Colby T, Kono M, et al. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A retrospective case control study. *BMJ Open*. 2013;3:e003132.

Luis Arboleya-Rodríguez^{a,*}, Miguel Arias-Guillén^{b,c,d}
y Comité de Neumopatías Intersticiales del HUCA

^a Comité multidisciplinar de Neumopatías intersticiales, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Central de Asturias, Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

^c Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^d CIBER-Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arboleya@ser.es (L. Arboleya-Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.10.011>

1699-258X/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Neurobehçet's. Comment: "Neuro-Behçet Disease in the Central University Hospital of Asturias"



Neurobehçet's. Comentario: "La enfermedad de Neuro-Behçet en el Hospital Universitario Central de Asturias"

Dear Editor,

We read with great interest the manuscript by Charca-Benavente et al., about a frequency and profile of patients with neuro-Behçet's disease at the Central University Hospital of Asturias over a period of 37 years.¹ We have the following comments.

Neurological manifestations, found in 10–30% of the patients with Behçet disease, are recognized in the medical literature as Neurobehçet (NB), were described for the first time in 1941 by Knapp, and in 1954 Cavara & D'Érmo coined the term NB, and include migraine-like headache, aseptic meningoencephalitis, encephalopathy, dementia, seizures, cranial nerve and bulbar palsy, movement disorders, cerebellar ataxia, myelopathy, neuromuscular hearing loss, stroke, psychiatric disturbances, and a multiple sclerosis-like picture.² They usually manifest within 5 years of onset. Neurological complications progress to severe disability, with a high mortality rate.³ Although this broad spectrum of manifestations is widely recognized, myositis is rare.

However, in the study by Charca-Benavente et al., despite a considerable period of analysis, it strikes us that there were no cases of muscle involvement, so we would like to know to what the authors attribute this data.

The authors should have addressed the neuromuscular manifestations of NB.BD must be considered as a differential diagnosis of localized or generalized inflammatory muscle disorders especially

when findings of multiple tissue and organ lesions or any symptom of the characteristic triad are present. Given the multisystemic nature of the syndrome, it's not surprising the report of "unusual" manifestations that will further expand the wide spectrum of NB.²

We are grateful to the authors for the excellent article addressing a relevant topic within BD, allowing discussion to contribute with knowledge.

Bibliografía

1. Charca-Benavente LC, Gómez de la Torre R, Caminal-Montero L, Coto-Hernández R, Colunga-Argüelles D. Neuro-Behçet Disease in the Central University Hospital of Asturias. *Reumatol Clin*. 2021;17:32–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2019.03.005>.
2. Rodríguez CA, Fustes OJH, Munhoz RP, Fustes OJH. Polymyositis in Adamantiades-Behçet's disease. *Int J Neurol Neurother*. 2020;7:094. <http://dx.doi.org/10.23937/2378-3001/1410094>.
3. Pearce JMS. Neurological symptoms of Adamantiades-Behçet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:956–7. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.093971>.

Otto J. Hernandez Fustes^{a,*}, Carlos Arteaga Rodriguez^b

^a Complexo Hospital de Clinicas-Universidade Federal do Paraná, Serviço de Neurologia, Serviço de Doenças Neuromusculares, Curitiba, PR, Brazil

^b Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brazil

* Corresponding author.

E-mail address: Otto.fustes@hc.ufpr.br (O.J. Hernandez Fustes).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2021.02.001>

1699-258X/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.