

de normalidad; esto puede ser resultado de la aplicación de PANT, ya que este libera radicales libres que estimulan las angiogénesis y los fibroblastos, dando lugar a un proceso de reparación tisular organizado<sup>6,7,10</sup>.

En conclusión, con los casos presentados el PANT mostró ser una alternativa útil y segura para los pacientes, ya que la regeneración tisular se observó en un máximo de 72 h después de la toma de biopsia, evitando de esta forma complicaciones posquirúrgicas.

## Bibliografía

- Caraba A, Babalic FC, Iurciuc S, Iurciuc M. The utility of major salivary gland ultrasonographic parameters in the diagnosis of Sjögren syndrome. *Dis Markers*. 2019;2019:1716848, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/1716848>.
- Chiu Y-H, Lee T, Chao E, Chen I-F, Liu F-Ch, Chiu Ch-H, et al. Application of classification criteria of Sjogren syndrome in patients with sicca symptoms: Real-world experience at a medical center. *J Formosan Med Assoc*. 2019;119:480–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2019.06.012>.
- Lacombe V, Lacout C, Lozac'h P, Ghali A, Gury A, Lavigne Ch, et al. Unstimulated whole saliva flow for diagnosis of primary Sjögren's syndrome: Time to revisit the threshold? *Arthritis Res Ther*. 2020;22:38, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-020-2132-3>.
- Trevisani VFM, Posoto SG, Fernandes M, Lopes M, Fialho S. Recommendations from the Brazilian society of rheumatology for the diagnosis of Sjögren's syndrome (Part I): Glandular manifestations (systematic review). *Adv Rheumatol*. 2019;59:58, <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-019-0102-8>.
- Vinke J, Kaper HJ, Vissink A, Sharma PK. Dry mouth: Saliva substitutes which adsorb and modify existing salivary condition films improve oral lubrication. *Clin Oral Invest*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-020-03272-x>.
- López-Callejas R, Peña-Eguiluz R, Valencia-Alvarado R, Mercado-Cabrera A, Rodríguez-Méndez BG, Serment-Guerrero JH, et al. Alternative method for healing the diabetic foot by means of a plasma needle. *Clin Plasma Med*. 2018;9:19–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpm.2018.01.001>.

- Betancourt-Ángeles M, Peña-Eguiluz R, López-Callejas R, Domínguez-Cadena NA, Mercado-Cabrera A, Muñoz-Infante J, et al. Treatment in the healing of burns with a cold plasma source. *Int J Burn Trauma*. 2017;7:142–6. PMID: 29348977; PMID: PMC5768930.
- Derikvand N, Chinipardaz Z, Ghasemi S, Chiniforush N. The versatility of 980 nm diode laser in dentistry: A case series. *J Lasers Med Sci*. 2016;7:205–8, <http://dx.doi.org/10.15171/jlms.2016.36>.
- Delli K, Dagal EF, Bootmas H, Vissink A, Spijkervet FK. Patient-reported change of sensibility and pain after parotid and labial gland biopsy applied for primary Sjögren's syndrome diagnostics: One-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;112 36 Suppl:S173–6. PMID: 30156543.
- Brun P, Pathak S, Castagliuolo I, Palú G, Brun P, Zuin M, et al. Helium generated cold plasma finely regulates activation of human fibroblast-like primary cells. *PLoS One*. 2014;9:e104397, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104397>.

Norma Guadalupe Ibáñez-Mancera<sup>a,b,\*</sup>,  
 Víctor Hugo Toral-Rizo<sup>a</sup>, Edith Lara-Carrillo<sup>a</sup>  
 y Régulo López-Callejas<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Clínica Orocentro, Facultad de Odontología, UAEMex, Toluca de Lerdo, México

<sup>b</sup> CICS-UST del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

<sup>c</sup> Plasma Physics Laboratory, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Ocoyoacac, México

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nibanezm951@profesor.uaemex.mx](mailto:nibanezm951@profesor.uaemex.mx)  
 (N.G. Ibáñez-Mancera).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2021.01.004>

1699-258X/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Respuesta a la carta al editor: Metotrexato en la neumopatía intersticial asociada a la artritis reumatoide



### Answer to the Letter to the Editor: Methotrexate in Interstitial Lung Disease Associated With Rheumatoid Arthritis

Sr. Editor:

Agradecemos el interés mostrado por Arboleya-Rodríguez<sup>1</sup>, en nuestro original: «Revisión sistemática sobre el impacto de los fármacos en la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a Artritis Reumatoide (EPID-AR)»<sup>2</sup> y su comentario crítico sobre una de las conclusiones mostradas en nuestro artículo: «No es necesario retirar metotrexato (MTX) en pacientes con EPID-AR, ya que existe evidencia de que no aumenta la incidencia ni las exacerbaciones de EPID y mejora la supervivencia».

La neumonitis aguda por MTX (reacción idiosincrásica por hipersensibilidad) no se incluyó en nuestra pregunta PICO<sup>2</sup>. Consideramos que no se puede afirmar que la EPID asociada a AR predispone al desarrollo de neumonitis aguda por MTX en base a un único estudio retrospectivo realizado en la década de los 80<sup>3</sup>. Por el contrario, destacamos el valor de las revisiones sistemáticas (RS) frente a estudios individuales en la búsqueda de evidencias útiles para la práctica clínica. La evidencia encontrada en nuestra RS<sup>2</sup> señala que MTX no aumenta la incidencia ni las exacerbaciones de EPID-AR.

El objetivo del tratamiento debe ser controlar la AR sin empeorar la evolución de la EPID. Cuando MTX forma parte del tratamiento, se

debe individualizar la decisión de continuarlo o suspenderlo. Pero, existe una evidencia creciente de que, lejos de ser retirado, MTX tiene un papel importante en el tratamiento de pacientes con AR-EPID<sup>2,4-6</sup>.

Respecto a los otros dos artículos mencionados por Arboleya para aconsejar suspender MTX en los pacientes con AR y EPID, uno es un estudio retrospectivo<sup>7</sup>, sin grupo control, de una serie de casos de un solo centro que fue incluido en nuestra RS<sup>2</sup> y puede consultar allí nuestro análisis. El otro es el estudio CIRT<sup>8</sup> (publicado posteriormente a nuestra RS<sup>2</sup>), realizado en pacientes con enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico o diabetes para investigar los efectos secundarios de MTX frente a placebo. Los pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas y/o con alteraciones pulmonares intersticiales fueron excluidos de este ensayo clínico. Encontraron episodios compatibles con neumonitis aguda en 6 de los 3.291 pacientes asignados a MTX y en uno de los 2.080 asignados a placebo (HR 6,94 [IC 95%: 0,85-56,0]), pero en ningún caso pudo considerarse probable o definitivo en la adjudicación. Por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones de este estudio sobre el comportamiento del MTX en EPID-AR.

En conclusión, pensamos que es muy importante controlar la actividad inflamatoria de la AR sin empeorar la evolución de la EPID. Cuando estos pacientes necesitan una terapia biológica, es preferible utilizar abatacept o rituximab antes que anti-TNF (con más riesgo potencial) o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos (FAMEsd), por falta de evidencia. El tratamiento siempre debe ser individualizado. En este contexto, no parece necesario retirar MTX en los pacientes con

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

## Bibliografía

- 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>.
- Carrasco Cubero C, Chamizo Carmona E, Vela Casasepere 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>.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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>.
- 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.
- 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<sup>a,\*</sup> y Eugenio Chamizo Carmona<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital General de Mérida, Mérida, Badajoz, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mcarrascocubero@gmail.com](mailto: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 al<sup>1</sup>, 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 trial<sup>2</sup> (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 España<sup>3</sup>, el MTX asociado a abatacept no provocaba deterioro pulmonar, en otro estudio reciente, realizado en Japón<sup>4</sup>, 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 monoterapia<sup>5</sup>. 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<sup>6,7</sup>. 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-Neum<sup>8</sup>, 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.