

solicitará a todos los enfermos, asumiéndose, en muchos casos, una metástasis del tumor de base.

En conclusión, la aparición de adenopatías mediastínicas en pacientes con tumores extrapulmonares no debe asumirse como recurrencia de los tumores, sino que deben considerarse otras causas, entre ellas la sarcoïdosis. El diagnóstico histológico es de elección en estos casos. Aunque no se conocen con exactitud la relación existente entre cáncer y sarcoïdosis y, por consiguiente, los mecanismos patogénicos que los relacionarían, es posible que bien el propio tumor, bien la terapia antitumoral, favorezcan el desarrollo de sarcoïdosis en individuos con predisposición genética. Se necesitan más estudios para aclarar esta asociación, así como su valor clínico y pronóstico.

## Bibliografía

- Xaubert A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morrell F, Rodríguez Becerra E, et al. [Diagnosis and treatment of diffuse interstitial lung diseases]. Arch Bronconeumol. 2003;39:580–600.
- Ji, Shu X, Li X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Cancer risk in hospitalized sarcoïdosis patients: A follow-up study in Sweden. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2009;20:1121–6.
- Alexandrescu DT, Kaufman CL, Ichim TE, Riordan NH, Kabigting F, Dasanu CA. Cutaneous sarcoïdosis and malignancy: An association between sarcoïdosis with skin manifestations and systemic neoplasia. Dermatol Online J. 2011; 17:2.
- Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, la Vecchia C, Gabrielli A, Welis AU, et al. Sarcoïdosis and cancer risk: Systematic review and meta-analysis of observational studies. Chest. 2015;147:778–91.
- Ungprasert P, Srivall N, Wijnampreecha K, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Knight EL. Is the incidence of malignancy increased in patients with sarcoïdosis? A systematic review and meta-analysis. Respirology. 2014;4:19: 993–8.
- Statement on sarcoïdosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoïdosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160:736–55.
- Long NM, Smith CS. Causes and imaging features of false positives and false negatives on 18F-PET/CT in oncologic imaging. Insights Imaging. 2011; 2:679–98.
- Asztes E, Szasz N, Tamasi L, Losonczy G, Csékeo A, Somorji, et al. Sarcoïdosis lymphoma syndrome - the value of PET-CT in the diagnosis. World J Surg Oncol. 2013;11:235.
- Grados A, Ebbó M, Bernit E, Veit V, Mazdoler K, Jean R, et al. Sarcoïdosis occurring after solid cancer: A nonfortuitous association. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2015;94 [consultado 30 Jul 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4617083/>
- London J, Grados A, Fermé C, Charmillon A, Maurier F, Deau B, et al. Sarcoïdosis occurring after lymphoma. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2014;93 [consultado 9 Ago 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616278/>
- A tuberculosis en Galicia. 1996-2015.pdf [Internet] [citado 28 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.segogas.es/Saude-publica/Documentos/4154/AS%20tuberculosis%20en%20Galicia.%201996-2015.pdf>
- Hunt BM, Vallières E, Buduhan G, Aye R, Louie B. Sarcoïdosis as a benign cause of lymphadenopathy in cancer patients. Am J Surg. 2009;197:629–32, discussion 632.
- Danlos F-X, Pagès C, Baroudjian B, Vercellino L, Battistella M, Mimoun M, et al. Nivolumab-induced sarcoïd-like granulomatous reaction in a patient with advanced melanoma. Chest. 2016;149:e133–6.
- Tara Pereiro <sup>a,\*</sup>, Antonio Golpe <sup>a,b</sup>, Tamara Lourido <sup>a</sup> y Luis Valdés <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España  
<sup>b</sup> Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [tpereirobrea@gmail.com](mailto:tpereirobrea@gmail.com) (T. Pereiro).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.01.036>

0300-2896/

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



## Estratificación de riesgo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿Se puede mejorar la propuesta de la guía española?

### Risk Stratification in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Can the Spanish Guidelines be Improved?

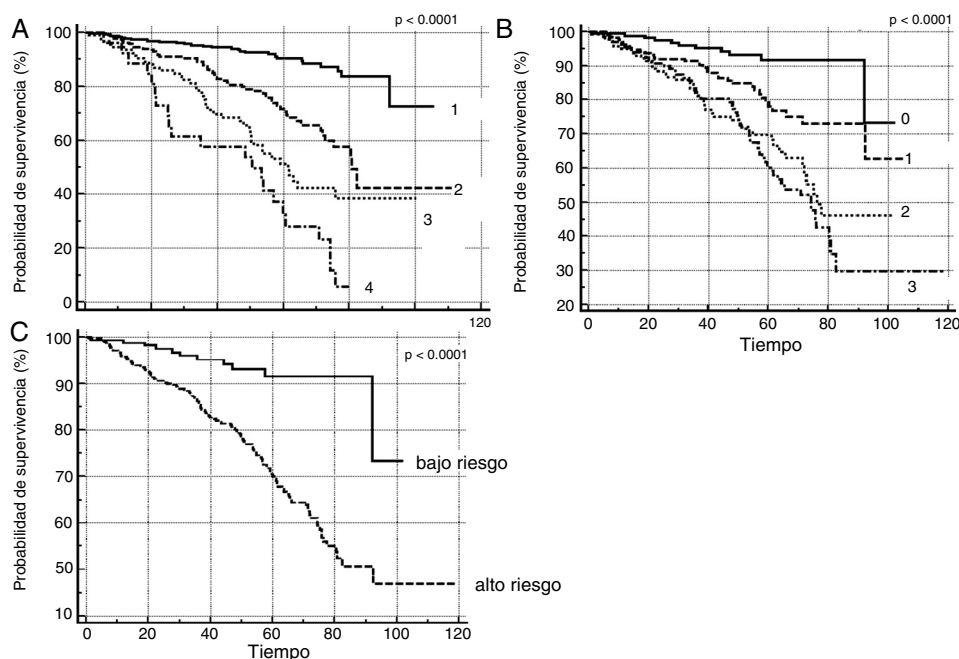
Estimado Director:

La Guía española de la EPOC (GesEPOC), edición de 2017<sup>1</sup> simplifica la estratificación del riesgo de los pacientes, con respecto a su primera edición<sup>2</sup>. Aunque los índices multidimensionales (BODE/BODEx) han demostrado buena capacidad para predecir mortalidad, su implantación en la práctica asistencial ha sido escasa. Por ello, se ha propuesto en la nueva edición una estratificación dicotómica en alto y bajo riesgo, atendiendo a la presencia o no de alguno de los 3 factores de riesgo: FEV<sub>1</sub> < 50%, disnea grado funcional > 2 mMRC (o igual a 2, en pacientes ya tratados con broncodilatadores), e historial de exacerbaciones. Planteamos la posibilidad de que una clasificación cuantitativa, que tenga en cuenta el número de estos factores de riesgo presentes en cada paciente, podría ofrecer ventajas respecto a la clasificación dicotómica, permitiendo clasificar a los pacientes en categorías de riesgo creciente, de forma similar a los índices BODE/BODEx, al tiempo que sería más fácil de aplicar en la práctica asistencial que la estratificación basada en índices multidimensionales.

Con el objetivo de verificar esta hipótesis, realizamos un estudio retrospectivo de los pacientes seguidos en la consulta monográfica

de EPOC en un hospital universitario. La población de muestreo la constituyó el conjunto de todos los pacientes consecutivos diagnosticados de EPOC según los criterios de la iniciativa GOLD<sup>3</sup> y con historia de tabaquismo (consumo acumulado > 10 paquetes-año) entre enero de 2008 y abril de 2017 (726 sujetos). Se seleccionó a los pacientes a partir de una base de datos asistencial en la que se registran sistemáticamente el índice de masa corporal, las variables de función pulmonar, el grado funcional según la escala de mMRC (con y sin tratamiento) y el historial de exacerbaciones el año anterior a la fecha índice (fecha de la primera valoración en consulta), considerando las exacerbaciones moderadas (que requirieran tratamiento con antibióticos o esteroides) o graves (que requirieran atención en urgencias o ingreso). Se clasificó a los pacientes en 1) una escala cuantitativa según los cuartiles del índice BODEx<sup>2</sup>, 2) en la escala dicotómica de alto y bajo riesgo recomendada por GesEPOC-2017<sup>1</sup>, y 3) en una escala cuantitativa en cuatro niveles, atendiendo al número de factores de riesgo presentes en cada paciente (0, 1, 2 o 3). Se realizó un análisis de supervivencia para las 3 escalas según el método de Kaplan-Meier, utilizando el test de log-rank para la comparación de curvas de supervivencia. Se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox, empleando la edad y la comorbilidad –medida por el índice de Charlson– como covariables. Se comparó la capacidad de las dos escalas cuantitativas para predecir mortalidad global utilizando curvas receptor-operador (ROC), cuyas áreas se compararon con el método de DeLong et al.<sup>4</sup>.

Se excluyeron 59 casos por: no disponer de todas las variables de estudio o perderse el seguimiento (30 pacientes), seguimiento < 6 meses (25), o haberse realizado trasplante pulmonar (4).



**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier para las escalas de gravedad. A) Cuartiles del índice BODEx. B) Número de criterios de riesgo GesEPOC-2017. C) Clasificación dicotómica bajo riesgo/alto riesgo según GesEPOC 2017.

Población de estudio: 667 sujetos, 597 varones (89,5%); edad:  $68,3 \pm 9,5$  años; FEV1%:  $49,9 \pm 17,2$ . SpO<sub>2</sub>:  $93,1 \pm 4,6$ %. Pacientes con SpO<sub>2</sub> < 90%: 115 (17,2%). IMC:  $28,2 \pm 15,1$  kg/m<sup>2</sup>. Clasificación por gravedad de la obstrucción al flujo aéreo: GOLD 1, 36 (5,3%); GOLD 2, 292 (43,7%); GOLD 3, 246 (36,8%); GOLD 4, 93 (13,9%). BODEx:  $2,6 \pm 1,9$ . Pacientes con Charlson > 1: 319 (47,8%). Tiempo de seguimiento:  $47,9 \pm 23,8$  meses. Cuatrocientos noventa sujetos (73,4%) se clasificaban como alto riesgo según GesEPOC-2017 (215 sujetos tenían un único factor de riesgo, 143 tenían 2, y en 132 casos coexistían 3 factores de riesgo). Se produjeron 149 fallecimientos (22,3%), una media de  $39,0 \pm 22,4$  meses tras la primera visita.

La **figura 1** muestra las curvas de Kaplan-Meier para las 3 escalas de gravedad. En todos los casos, los diferentes valores de las escalas permitieron discriminar grupos con diferente riesgo de mortalidad ( $p < 0,0001$  para comparación de curvas de supervivencia). La **tabla 1** muestra los resultados del análisis de Cox para la escala por número de factores de riesgo, que conservó su valor predictivo al corregir por potenciales factores de confusión. El área bajo la curva ROC para la clasificación por cuartiles del índice BODEX (0,78, IC95%: 0,75 - 0,81) resultó mayor que para la clasificación cuantitativa por número de factores de riesgo (0,71, IC95%: 0,68 - 0,75) (diferencia: 0,07, IC95%: 0,03 - 0,09,  $p < 0,0001$ ).

El trabajo actual tiene limitaciones, y sirve esencialmente para generar hipótesis y como estímulo para el debate científico. Es un estudio retrospectivo, y el riesgo de sesgo de selección es evidente, al haberse llevado a cabo en una consulta monográfica hospitalaria. En efecto, el número de pacientes de alto riesgo fue muy elevado. Por otra parte, el estudio no se ha validado externamente, en un grupo independiente. Pese a ello, los resultados sugieren que una clasificación cuantitativa, de acuerdo al número de factores de riesgo presentes en cada paciente, podría aportar ventajas respecto a la clasificación dicotómica propuesta por GesEPOC-2017, al ordenar a los sujetos en varias categorías de riesgo creciente de mortalidad, que podrían suponer una intensificación de tratamiento. Esta clasificación es más intuitiva, y fácil de realizar en todos los ámbitos asistenciales y podría, por ello, conseguir una mejor implantación que la basada en índices

**Tabla 1**

Resultados del análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox para la escala por número de factores de riesgo de GesEPOC 2017, ajustada por edad y comorbilidad

Variable	HR (IC 95%)	P
Edad	1,03 (1,01 a 1,05)	0,0001
Índice de Charlson	1,32 (1,20 a 1,45)	< 0,0001
Un factor de riesgo*	2,35 (1,19 a 4,61)	0,01
Dos factores de riesgo*	4,03 (2,09 a 7,80)	< 0,0001
Tres factores de riesgo*	4,39 (2,29 a 8,42)	< 0,0001

HR: hazard ratio.

\* El grupo sin ningún factor de riesgo es la referencia.

multidimensionales de gravedad. Debemos reconocer que no está demostrado que establecer varios niveles de riesgo tenga implicaciones terapéuticas que se traduzcan en resultados clínicos. Por otra parte, el estudio muestra que una clasificación de gravedad basada en los índices multidimensionales es más útil para predecir mortalidad, por lo que sigue siendo recomendable su empleo, en los ámbitos en que ello sea realista. Comunicamos estos resultados con la esperanza de que sean de interés para los especialistas que manejen pacientes con EPOC, aunque la eventual aplicación de la escala de gravedad propuesta, o de otras alternativas, a la toma de decisiones, requeriría de una adecuada validación externa prospectiva, llevada a cabo en todo el espectro de gravedad de la enfermedad.

## Bibliografía

- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017 Tratamiento farmacológico en fase estable. Arch Bronconeumol. 2017;53:324-5.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2012;48:247-57.
- Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2017. [consultado 15 Sep 2017]. Disponible en: <http://goldcopd.org/>.

4. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837–45.

Rafael Golpe\*, María Suárez-Valor, Olalla Castro-Añón  
y Luis A. Pérez-de-Llano

*Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo,  
España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rafael.golpe.gomez@sergas.es](mailto:rafael.golpe.gomez@sergas.es) (R. Golpe).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.01.035>

0300-2896/

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Methotrexate Pneumonitis in Crohn's Disease: A Rare Case Report and Review of Literature



### Neumonitis por metotrexato en la enfermedad de Crohn: un caso clínico inusual y revisión de la literatura

Dear Editor:

Methotrexate (MTX) is an analog of folic acid with antiproliferative and immunomodulating effects.<sup>1</sup> Low-dose MTX therapy is a well-recognized treatment for various inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, psoriasis, and inflammatory bowel disease.<sup>2</sup> More than 20 years ago, the clinical efficacy of MTX was also established for steroid-dependent Crohn's disease (CD).<sup>3</sup> Pulmonary toxicity is a rare side effect of MTX, which clinically is characterized by the new onset of dyspnea, dry cough, and fever and usually presents radiologically as an acute interstitial pneumonitis.<sup>4</sup> Pneumonitis is a serious and unpredictable adverse event of treatment with MTX that may become life-threatening.<sup>5</sup> Since the first description in 1969,<sup>6</sup> Imokawa et al.<sup>7</sup> collected 123 cases of MTX-induced pneumonitis published in the English language literature and added the description of 9 further cases. Cancer and leukemia were the underlying diseases in most patients (64.4%) followed by psoriasis (7.6%) and rheumatoid arthritis (6.1%). However, no case of pneumonitis associated with MTX therapy in patients with CD was identified in this clinical series. We here describe the case of a woman with ileocecal CD who presented with pneumonitis after 10 months of treatment with MTX. In a review of the literature, we were able to collect only three cases of MTX-induced pneumonitis in patients with CD,<sup>8–10</sup> although one of these cases has been published twice.<sup>8,11</sup> A review of salient clinical findings of CD patients with MTX-induced pneumonitis is also presented.

A 79-year-old woman was followed up at the Gastroenterology Service of our hospital since 2011 when CD was diagnosed. The patient presented with an acute episode of intestinal occlusion and underwent diagnostic and therapeutic laparotomy. An inflammatory stenosing mass of 4 cm in diameter, located at 25 cm of the ileocecal valve was found and excised. Histological examination of the surgical specimen confirmed the diagnosis of CD. Postoperatively, the patient started treatment with azathioprine but it was withdrawn shortly after because of symptoms of intolerance. Therapeutic options were discussed with the patient, and treatment with MTX at doses of 25 mg per week subcutaneously was initiated. The drug was well tolerated and complete remission of the disease was achieved. Ten months after starting treatment with MTX, she was admitted to the hospital because of persistent dry cough and dyspnea, which have been present for one month. There was no history of fever or alteration of her general condition. Physical examination was unrevealing and routine laboratory studies including blood cell count, liver and renal function tests, and biochemical profile with serological tests and antibodies against main pulmonary pathogens were in the normal range. The

sputum was negative including bacteria, mycobacteria, viruses, and fungi. Chest roentgenogram did not disclose abnormal findings. A high-resolution chest CT scan showed diffuse parenchymal ground-glass opacities with subpleural reticulation, predominantly in the upper lobe of the right lung (Fig. 1). Bronchoscopy was negative, with absence of malignant cells in the cytological examination and no evidence of bacterial, viral, mycobacterial, or fungal infections in cultures. MTX-related toxicity was suspected, and treatment was discontinued. High dose oral steroids were given and clinical symptoms promptly improved. At 3 months after MTX withdrawal, a high-resolution CT scan was normal. The patient was then treated with 6-mercaptopurine and budesonide for 3 months. Budesonide was then discontinued and the patient is currently maintained on clinical remission with 6-mercaptopurine monotherapy.

Since preliminary data published in 1989<sup>6</sup> showing that MTX had some efficacy for the treatment of patients with refractory inflammatory bowel disease,<sup>12</sup> evidence supports the view that MTX is a useful alternative in patients with active CD unresponsive to standard immunosuppressive drug treatment.<sup>13</sup> MTX at dose of 25 mg/week is effective at inducing remission and in allowing steroid tapering for steroid-refractory or steroid-dependent patients with CD.<sup>14</sup> Bone marrow suppression, nausea, vomiting, hepatic fibrosis, and lung toxicity are potential adverse effects associated with low dose MTX therapy, and have been mostly documented in patients with rheumatoid arthritis.

Lung toxicity due to MTX in patients with CD treated with this drug has been exceptionally reported, with only three previous cases published in the literature.<sup>8–10</sup> All patients were women, aged between 36 and 69 years, and presented with dyspnea and non-productive cough, with restrictive respiratory insufficiency in one patient.<sup>8</sup> Also, treatment with MTX was indicated in the context of severe colitis, ileo-colitis or ileo-pancolitis in steroid-dependence or intolerance to infliximab or azathioprine. The time elapsed between the initial dose of MTX and presenting symptoms was short (2 and 10 days) in two cases<sup>8,10</sup> after 18 months of drug administration in one case<sup>9</sup> and after 10 months in our patient. Diagnosis was made by the presence of ground-glass opacities on chest CT. Elevated cell counts (lymphocytes, eosinophils) were noted on bronchoalveolar lavage in two cases.<sup>8,10</sup> Alarcon et al.<sup>15</sup> identified risk factors for MTX pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis, including older age, diabetes, rheumatoid pleuropulmonary involvement previous use of disease-modifying antirheumatic drugs, and hypoalbuminemia. Older age represents the strongest predictor of lung injury, the risk being double in 50–59 year-old patients and six-fold in patients over 60 years-old.<sup>15</sup> The patient reported by Trivedi et al.<sup>10</sup> was 64 years-old, and our patient was 69 years-old. However, neither diabetes nor hypoalbuminemia or pre-existing pulmonary diseases were presented in CD patients with MTX pneumonitis. All these cases met diagnostic criteria for MTX pneumonitis.<sup>11</sup> In our patient, the diagnosis of MTX-induced pneumonitis can be considered unequivocal according to the radiologic evidence of pulmonary interstitial infiltrates, the negative blood cultures (major criteria