

## Réplica al artículo «Comparación de datos demográficos, presentación clínica, tratamiento y desenlace de pacientes lúpicos tratados en un centro público y otro privado de salud en Santa Fe, Argentina»



### Reply to the article "Comparing demographics, clinical presentation, treatments and outcome between sle patients treated in a public and private health system in Santa Fe, Argentina"

Sr. Editor:

Agradecemos los comentarios vertidos y las sugerencias realizadas. Hemos leído cuidadosamente los comentarios y agregamos que:

1. En el apartado «Resultados» se definió el tiempo de evolución de los pacientes hasta la primera consulta (tanto de la parte pública como de la privada) y se aclara que se tomaron datos demográficos, actividad por SLEDAI, examen físico y datos de laboratorio en la primera consulta. Estos datos vuelven a aclararse en las tablas 1 y 2. Igualmente se dejó claro que los datos de desenlace de los pacientes se tomaron (obviamente) en la última consulta.
2. En el apartado «Resultados» se aclara que 116 pacientes se atendieron en el sistema público de salud y 43 en la parte privada. También se relata que ambos grupos fueron atendidos por el mismo equipo de especialistas, por lo cual no tiene lugar la suposición de variabilidad en los tratamientos, superposición o períodos de tratamiento diferentes.

Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.10.012>

3. En ninguna sección del artículo se menciona que se requirió consentimiento informado. Por el contrario, se aclara que el mismo no fue necesario por la naturaleza anónima y retrospectiva del estudio.
4. Los colegas confunden cuando cuestionan la etnia, ya que este tópico no está en el apartado «Resultados» sino en el apartado «Discusión» y son citas de otros autores. Y también confunden cuando aseveran que es un dato de nuestro estudio, ya que estamos comentando un dato de Reveille et al.

Sugerimos una mejor lectura de este trabajo para poder realizar mejores sugerencias.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a Elena Carrera y Liliana Contini por la asistencia estadística (Unidad de Biometría, Departamento de Matemática, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, UNL).

María Marcela Schmid, Susana Graciela Roverano\* y Sergio Oscar Paira

Sección Reumatología, Hospital Provincial José María Cullen, Santa Fe, Argentina

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [susanarove@yahoo.com.ar](mailto:susanarove@yahoo.com.ar)

(S.G. Roverano).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.12.011>

## Consenso sobre el uso de metotrexato más allá de la recomendación clínica: dosis ajustada y farmacogenética



### Consensus on the use of methotrexate beyond the clinical recommendation: Adjusted dose and pharmacogenetics

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el original titulado «Recomendaciones para el uso de metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración», publicado por Tornero Molina et al. en *Reumatología Clínica*<sup>1</sup>. Ante todo, queremos felicitar a los autores de este consenso eminentemente práctico, dado que nos permite conocer en profundidad la práctica clínica de expertos en el manejo de fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad (FARME) en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR).

EULAR recomienda el inicio del tratamiento con FARME tan pronto como se establece el diagnóstico de AR<sup>2</sup>. La piedra angular del tratamiento es el metotrexato (MTX), el cual tiene 2 vías de administración diferenciadas. El consenso recomienda la vía subcutánea de inicio en pacientes polimedcados, con sobrepeso u obesidad, ante la sospecha de baja adherencia, según preferencias del paciente, con el fin de reducir dosis para evitar efectos adversos gastrointestinales y en enfermedad activa (DAS28 > 4). Asimismo, se plantea el paso de la vía oral a subcutánea en casos de ineficacia, mejor perfil coste-efectividad y mal cumplimiento del tratamiento oral. El consenso aconseja incrementos de 2,5-5 mg

cada 2-6 semanas dependiendo de la severidad clínica, alcanzando una dosis máxima de 25 mg.

A pesar de la utilidad del documento, nos gustaría aportar 2 observaciones que consideramos que podrían ser de especial interés.

En primer lugar, la dosis media habitual de MTX empleada en la mayoría de estudios es de 15 mg/semana; no obstante, nos planteamos calcular la dosis de MTX acorde con el peso del paciente a tratar. El peso del paciente, entre otras variables, interviene de forma indirecta en la concentración plasmática del fármaco, por lo que no puede ser la misma en pacientes de 60 kg que en pacientes que pesan 90 kg. Posiblemente una buena aproximación podría ser ajustarlo a dosis de 0,2-0,3 mg/kg.

Otro tema que nos parece de interés mencionar es la introducción de la farmacogenética del MTX en la práctica clínica de la AR. Se han definido múltiples polimorfismos que pueden predecir toxicidad y respuesta favorable al fármaco, aproximándonos al concepto de una medicina personalizada en el tratamiento con MTX<sup>3</sup>. En la última década se han descrito variantes alélicas de genes que participan en la vía metabólica de los folatos, ya sea a nivel del transporte transmembrana, como a nivel intracelular, que se asocian a la falta de respuesta o toxicidad a MTX<sup>4</sup>. Experiencias previas de nuestro grupo de colaboración con otros fármacos, como la azatioprina, nos han permitido ajustar la dosis de fármaco según el nivel de enzima existente<sup>5,6</sup>. Más recientemente, después de analizar 27 variantes genéticas en los genes de la dihidrofolato reductasa (DHFR), timidilato sintasa (TYMS), metilentetrahidroflato reductasa (MTHFR), 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido formiltransferasa/IMP ciclohidrolasa

(ATIC) y ciclina D1 (CCND1), podemos concluir que variantes en los genes MTHFR, DHFR podrían ser consideradas como marcadores farmacogenéticos de respuesta en pacientes con AR, y variantes del gen ATIC, como marcadores de toxicidad<sup>7</sup>.

No obstante, es debido mencionar que la farmacogenética ha abordado de una manera dispar la búsqueda de predictores de respuesta y toxicidad a MTX. Los diferentes estudios publicados no muestran resultados congruentes, ya sea por la heterogeneidad clínica de la muestra, por las diferencias en el modo de definir eficacia y toxicidad, o por el pequeño tamaño muestral<sup>8</sup>.

De esta manera nos planteamos que, una vez confirmadas las variables más frecuentes que permitan predecir de antemano la respuesta favorable o la posible toxicidad al fármaco, el estudio farmacogenético debería ser de rutina para optimizar la dosis y la vía de administración más eficiente. Este planteamiento abre la puerta, en un futuro no tan lejano, a una medicina personalizada para cada paciente que podría extenderse con el estudio de diferentes dianas terapéuticas<sup>9</sup>.

## Bibliografía

1. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MA, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatol Clin*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.012>
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509.
3. Toffoli G, de Mattia E. Pharmacogenetic relevance of MTHFR polymorphisms. *Pharmacogenomics*. 2008;9:1195-206.

4. Cáliz R. The C677T polymorphism in the MTHFR gene is associated with the toxicity of methotrexate in a Spanish rheumatoid arthritis population. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:10-4.
5. Corominas H, Domènech M, Laíz A, Gich I, Geli C, Díaz C, et al. Is thiopurine methyltransferase genetic polymorphism a major factor for withdrawal of azathioprine in rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:40-5.
6. Corominas H, Baiget M. Clinical utility of thiopurine s-methyltransferase genotyping. *Am J Pharmacogenomics*. 2004;4:1-8.
7. Salazar J, Moya P, Altés A, Díaz-Torné C, Casademont J, Cerdà-Gabarro D, et al. Polymorphisms in genes involved in the mechanism of action of methotrexate: Are they associated with outcome in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*. 2014;15:1079-90.
8. Ranganathan P, Culverhouse R, Marsh S, Mody A, Scott-Horton TJ, Brasington R, et al. Methotrexate (MTX) pathway gene polymorphisms and their effects on MTX toxicity in Caucasian and African American patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:572-9.
9. Verweij CL. Pharmacogenetics: Anti-TNF therapy in RA – towards personalized medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:136-8.

Patricia Moya<sup>a,\*</sup>, Hèctor Corominas<sup>b</sup>, Juliana Salazar<sup>c</sup> y Montserrat Baiget<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unitat de Reumatologia, Servei de Medicina Interna, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servei de Reumatologia, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servei de Genètica, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Pmoyaa@santpau.cat](mailto:Pmoyaa@santpau.cat) (P. Moya).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.12.010>

## Rabdomiólisis secundaria a la realización de actividad física y electroestimulación simultánea: reporte de un caso



### *Rhabdomyolysis secondary to physical activity and simultaneous electrostimulation. A case report*

Sr. Editor:

Recientemente valoramos a una mujer de 33 años, deportista aeróbica que practica 180 min de natación y 30 km de trote a la semana, quien consultó por dolor y debilidad proximal en miembros inferiores asociado a un notable aumento de volumen de ambos muslos, de un día de evolución. La paciente no tenía antecedentes de interés ni tomaba medicación alguna. El día previo había utilizado, por primera vez, un dispositivo de electroestimulación sobre el territorio dolorido al tiempo que realizaba sus ejercicios habituales consistentes en correr sobre una banda sin fin durante 30 min. El dispositivo consistía en una pantaloneta con electrodos para la estimulación de los músculos de ambos glúteos. El programa utilizado por la paciente tenía una frecuencia de 50 Hz según ficha técnica del fabricante. La paciente presentaba dolor a la palpación de los cuádriceps y vastos externos, y mostraba debilidad proximal que condicionaba la marcha. Desde el punto de vista analítico presentaba una función renal normal, creatinfosfoquinasa (CPK) de 64.150 U/l, lactato-deshidrogenasa (LDH) 616 mg/dl, glutamato piruvato transaminasa (GPT) 640 U/l, glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT) 1.050 U/l y mioglobulinuria ++/+++. Fue tratada con sobrehidratación y reposo a lo largo de 3 días, tras lo cual mejoró significativamente del dolor, redujo el volumen de los muslos, la mioglobulinuria desapareció y la cifra de CPK descendió a 1.222 U/l. Dos meses más tarde todos los analitos se normalizaron y la paciente volvió a su actividad deportiva habi-

tual sin presentar nuevos síntomas hasta pasados 6 meses desde el episodio. Aproximadamente 3 meses después del episodio se le practicó un electromiograma que no identificó patrón compatible con neuro o miopatía. Se realizó la prueba de lactato que fue normal.

La rabdomiólisis postejercicio es un proceso que se puede presentar en sujetos sanos o en pacientes con enfermedades musculares metabólicas. Se caracteriza por una lisis de la fibra estriada musculoesquelética tras un esfuerzo físico que clínicamente se manifiesta como la tríada de mialgia, debilidad y coluria<sup>1-3</sup>. Su manejo es fundamentalmente de soporte, procurando el reposo deportivo y sobrehidratando para evitar la insuficiencia renal secundaria a la mioglobinemia<sup>4,5</sup>. En la literatura científica existe un único caso de rabdomiólisis asociada al uso de un dispositivo de electroestimulación en un paciente varón joven que se expuso durante varias semanas a dicho aparato<sup>6</sup>. Los dispositivos de electroestimulación permiten la realización de gimnasia pasiva por medio de electrodos que generan contracciones isométricas en territorios musculares específicos<sup>7</sup>. Estos dispositivos están disponibles para su uso doméstico y en gimnasios debido a que su popularidad radica en prometer acondicionamiento físico sin necesidad de realizar esfuerzos físicos voluntarios. Nuestra paciente se expuso una sola vez a la electroestimulación, hecho que destaca al comparar su caso con el descrito en 2004 por Guarascio et al.<sup>6</sup>. Sin embargo, nuestra paciente realizó su rutina aeróbica habitual mientras portaba el dispositivo de electroestimulación en ambos muslos. La normalización completa analítica, el estudio electromiográfico, la normalidad de la prueba de lactato y la reincorporación a la actividad física habitual descartan razonablemente que la paciente padezca cualquier enfermedad metabólica muscular. Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de rabdomiólisis son la falta de acondicionamiento físico y el desarrollo de esfuerzos musculares extremos<sup>8</sup>. Nuestra paciente era una joven acostumbrada a la actividad física deportiva, sin embargo