

(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 compararlo con el 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

en nuestra opinión, el uso de un electroestimulador muscular mientras se realiza actividad física puede generar fuerzas de tensión capaces de provocar la disrupción de la integridad de la fibra muscular con sus consabidas consecuencias. Debido a la falta de más casos no se puede establecer una recomendación universal de desaconsejar el uso de electroestimuladores, no obstante el sentido común sugiere que su uso no debería hacerse mientras se realizan ejercicios activos.

### Bibliografía

1. Walsworth M, Kessler T. Diagnosing exertional rhabdomyolysis: A brief review and report of two cases. *Mil Med.* 2001;166:275-7.
2. Parmar S, Chauhan B, DuBose J, Blake L. Rhabdomyolysis after spin class? *J Fam Pract.* 2012;61:584-6.
3. Peña Irún A, Pérez del Molino Castellanos A, González Santamaría AR, Santiago Ruiz G. Rhabdomyolysis after a spinning session. Tests to rule out metabolic myopathy [Article in Spanish]. *Semergen.* 2014;40:109-10.
4. Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S. *Kelley's Textbook of Rheumatology. 2-Volume Set, Expert Consult: Online and Print. 8th edition.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008.
5. Macdonald R, Rosner Z, Venters H. Case series of exercise-induced rhabdomyolysis in the New York City jail system. *Am J Emerg Med.* 2014;32:466-7.

6. Guarascio P, Lusi EA, Soccorsi F. Electronic muscular stimulators: A novel unsuspected cause of rhabdomyolysis. *Br J Sports Med.* 2004;38:505, discussion 505.
7. D'Orazi L. Passive gymnastics. *Med Secoli.* 1990;2:269-92.
8. Lin H, Chie W, Lien H. Epidemiological analysis of factors influencing an episode of exertional rhabdomyolysis in high school students. *Am J Sports Med.* 2006;34:481-6.

Carlos Antonio Guillén Astete<sup>a,b,\*</sup>, Sixto Zegarra Mondragón<sup>b</sup> y Carmen Medina Quiñones<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cguillen.hrc@salud.madrid.org](mailto:cguillen.hrc@salud.madrid.org) (C.A. Guillén Astete).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.12.012>

### «Hiper movilidad benigna»-síndrome de Ehlers-Danlos hiperlaxo. Otras comorbilidades asociadas



### “Benign hypermobility”-hyperlax Ehlers-Danlos syndrome. Other comorbidities

Sr. Editor:

Dentro del síndrome de Ehlers-Danlos se describen en la actualidad hasta 11 tipos diferenciados. Los que se catalogan como hiperlaxitud benigna son los tipos I y II (Ehlers-Danlos clásico) y fundamentalmente el tipo III.

Al estudiar este síndrome nos llamó la atención que la palabra hiperlaxitud no exista en el diccionario de la Real Academia de la Lengua. El concepto «hiperlaxitud» hace referencia a la hiper movilidad articular observada en estos pacientes, la cual les produce sintomatología dolorosa. Como muy bien se expone en el reciente artículo de Pantoja et al.<sup>1</sup>, una puntuación superior a 4 en el test de Beighton<sup>2</sup> es el criterio fundamental para el diagnóstico de esta patología, junto con la presencia de dolor.

En el primer Simposio Internacional sobre el síndrome de Ehlers-Danlos, que tuvo lugar en Gante, en septiembre de 2012, se intentaron establecer nuevos criterios diagnósticos que aportaran una mayor especificidad que los antiguos criterios de Brighton y de Villefranche<sup>3</sup>. Estos nuevos criterios deben permitir incluir formas realmente hiperlaxas y conseguir instrumentos universalmente aceptados para la medición de la laxitud, no solo articular, sino también de otros tejidos, evitando la subjetividad del profesional en la evaluación de la afectación fundamentalmente cutánea<sup>4</sup> (más o menos elástica, aterciopelada, etc.).

El primer criterio de inclusión para poder diagnosticar a un paciente de esta patología es que su edad sea mayor de 16 años, ya que fisiológicamente la laxitud de los tejidos es mayor en la infancia. Asimismo, es importante señalar que de forma fisiológica la laxitud de los tejidos es mayor en mujeres que en hombres. Esta patología afecta con mayor frecuencia a las mujeres, como ocurre en las principales enfermedades del tejido conectivo.

Los datos más interesantes que hemos recogido en nuestra unidad de hiperlaxitud/síndrome de Ehlers-Danlos durante los últimos 3 años son los siguientes:

- De los 23 pacientes diagnosticados de laxitud articular, 3 son varones y 20 mujeres. La edad media de nuestros pacientes es 33 años. De los 23 pacientes, 18 (el 78%) fueron sometidos al menos a una intervención quirúrgica musculoesquelética o por atrapamiento de nervio periférico. De los 18, 11 necesitaron reintervención del mismo proceso patológico. La media de intervenciones quirúrgicas fue de 3 por paciente, destacando un caso que fue sometido a 13.
- En 14 pacientes (60%) se observó trastorno afectivo-emocional. De ellos, 3 presentaron intento de suicidio.
- En 5 pacientes (22%) se observaron cifras tensionales bajas y/o presentaron episodios de síncope vasovagal, en relación con la disautonomía. En 6 pacientes (26%) se observó un claro fenómeno de Raynaud, con sus 3 fases. A todos ellos se les descartaron enfermedades autoinmunes. En 2 pacientes observamos livedo reticularis. En 17 pacientes (74%) se identificó déficit de vitamina D3. No hemos realizado estudio densitométrico a nuestros pacientes, por lo que no podemos aportar datos sobre la posible mayor incidencia de osteoporosis en los individuos con esta patología, como se apunta en estudios<sup>5,6</sup>. Tampoco hemos estudiado cuántos presentaban criterios de fibromialgia o síndrome de fatiga crónica<sup>7</sup>.

Como muy bien se indica en la sección «Reumatología Clínica en imágenes», es de interés para los reumatólogos y demás facultativos que valoran la patología musculoesquelética el conocer los datos necesarios para diagnosticar el síndrome de «hiper movilidad benigna»<sup>8</sup> y descartar la posible presencia de una forma vascular o tipo IV, la cual se asocia a malformaciones aneurismáticas viscerales<sup>4,9</sup>. Esta forma vascular es rara y de difícil diagnóstico, y requiere confirmación con test genéticos. Igualmente, es importante conocer la presencia de comorbilidades y el alto índice de intervenciones quirúrgicas fallidas que se observan en los pacientes con hiper movilidad benigna, aspectos que deben ser tomados en cuenta en caso de requerir manejo en unidades quirúrgicas.

### Bibliografía

1. Pantoja L, Diez C, Alexis D. Hyperlax Ehlers-Danlos syndrome: Benign hypermobility? *Reumatol Clin.* 2014;10:189-90.