

Calcinosis cutánea fistulizante en la dermatopolimiositis idiopática del adulto

Sr. Editor: La dermatopolimiositis (DPM) es una miopatía inflamatoria que habitualmente cursa con lesiones cutáneas características. En adultos es inusual la aparición de calcinosis distrófica con fistulización cutánea asociada. Describimos 2 casos con ambos fenómenos.

Caso 1. Mujer de 31 años diagnosticada 10 años antes de DPM según criterios de Bohan y Peter, con neuropatía intersticial asociada. Ingresó por fenómeno de Raynaud espontáneo, doloroso y con lesiones tróficas distales de 8 meses de evolución, que mejoraron de manera significativa tras tratamiento con alprostadilo por vía intravenosa. Se evidenciaron calcificaciones subcutáneas en antebrazos y muslos con fistulización cutánea de material lechoso. La radiología de pelvis mostró focos de calcinosis en las zonas descritas, así como una imagen indicativa de osteonefrosis femoral izquierda (fig. 1), confirmada posteriormente mediante resonancia magnética. El cultivo del material fistulizante fue positivo para *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter iwoffii*, y se inició tratamiento antibiótico. Respecto a su conveutopatía se indicó tratamiento con 50 mg/día de ciclofosfamida y 30 mg/día de prednisona, con buena evolución posterior.

Caso 2. Mujer de 80 años diagnosticada 25 años antes de DPM con rasgos esclerodermiformes. Presentaba marcada calcinosis cutánea en la cara interna de los antebrazos y en el muslo derecho, con evolución posterior en forma de calcificación generalizada de partes blandas en las extremidades superiores, inferiores y el abdomen. La aparición de fistulas cutáneas sobreinfectadas por *S. aureus* produjo artritis y osteitis de repetición en múltiples dedos de las manos y los pies, y se indicó la amputación en varios de ellos por mala respuesta al tratamiento antibiótico.

La DPM idiopática es una miopatía inflamatoria poco frecuente que afecta fundamentalmente a pacientes en edad infantil (2-3 casos por 1.000.000/año)¹. Se caracteriza por aparición progresiva de debilidad muscular y lesiones cutáneas características tales como el eritema en heliotropo y las pápulas de Gottron. Los fenómenos de calcinosis cutánea se han descrito en un 30-70% de los pacientes en edad infantil, mientras que son infrecuentes en pacientes adultos^{1,2}. Normalmente se manifiestan en forma de nódulos amarillentos en zonas sujetas a traumatismos (rodillas, codos y nalgas). Hay 4 patrones de presentación: superficial, circunscrita, *universalis* (extensas placas subfasciales) y exosquelética, la forma más grave². A veces, la calcinosis produce más incapacidad que la propia miopatía, sobre todo si se trata de pacientes de edad infantil². Este tipo de calcinosis suele ser de etiología distrófica, y es más un proceso local que un desequilibrio de la homeostasis calcáica. Se ha postulado como probable mecanismo la liberación de calcio desde los miocitos dañados³. Los factores de riesgo descritos para la calcinosis son la presencia del alelo del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)-308A, el retraso en el diagnóstico y un bajo estatus socioeconómico que condicionaría un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento⁴. De hecho, parece haber una relación inversa entre la presencia de títulos altos de enzimas musculares y la incidencia de calcinosis cutánea, ya que en estos pacientes se tiende a instaurar trata-

Fig. 1. Radiografía de pelvis. Focos de calcinosis y una imagen de osteonecrosis femoral izquierda.



mientos agresivos más tempranamente^{5,6}. No hay ningún tratamiento definitivo de la calcinosis cutánea, si bien el metotrexato, el alendronato y el diltiazem podrían ser de utilidad⁶. No es infrecuente la formación de colecciones subcutáneas de líquido lechoso aséptico (*Calcium milk*) compuestas por un núcleo de hidroxiapatita rodeado de oxalato cálcico y ácido úrico. Se ha descrito en él la existencia de interleucina 6 IL-1- β y de TNF- α , lo que indicaría un papel importante de los mediadores de la respuesta inflamatoria en la patogenia de este fenómeno. Es recomendable cultivar siempre el material fistulizante, pues su sobreinfección comporta complicaciones con una importante morbilidad.

Javier García-Miguel, Elisa Docampo, Josep Blanch y Pere Benito

Servicio de Reumatología del Hospital del Mar i de L'Esperança. IMAS. Barcelona. España.

1. Callen JP. Dermatomyositis. Lancet. 2000;355:53-7.
2. Ramanan A, Feldman B. Clinical outcomes in juvenile dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol. 2002;14:658-62.
3. Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. Rheumatology. 2000;39:333-4.
4. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Kinsella TR, Méndez EP, Kinder JM, et al. TNF-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. Arthritis Rheum. 2000;43:2368-77.
5. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP, et al. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. J Am Acad Dermatol. 2002;47:505-11.
6. Muckamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. J Pediatr. 2001;138:763-6.

Prevención de los efectos de la ola de calor sobre la salud

Sr. Editor: Hemos leído con interés el artículo de Trejo et al¹ publicado recientemente en MEDICINA CLÍNICA. En sus recomendaciones los autores señalan que debería establecerse un sistema de vigilancia meteorológica de previsión

y alerta de ola de calor, así como de preventión primaria mediante información a la población general y en especial a la población de riesgo.

Precisamente en Cataluña, tras la ola de calor del verano de 2003, durante los meses previos al verano de 2004 el Departament de Salut (DS) de la Generalitat de Catalunya diseñó y puso en marcha un plan para prevenir los efectos de la ola de calor sobre la salud (POCS). El plan incorporaba un sistema para predecir y alertar con la máxima antelación una ola de calor, vertebraba las actuaciones de los servicios sanitarios de Cataluña y establecía mecanismos de coordinación con los servicios sociales basados en la monitorización diaria de las temperaturas máxima y mínima, la actividad de los servicios sanitarios y la mortalidad. Junto al DS, participan en el plan los Departamentos de Bienestar y Familia e Interior, el Plan Integral de Urgencias de Cataluña, los Consejos de Colegios Farmacéuticos de Cataluña, el Servicio Meteorológico de Cataluña, los Servicios Sociales del Ayuntamiento de Barcelona, ayuntamientos y entes locales, la Agencia de Salud Pública de Barcelona y el Instituto de Medicina Legal de Cataluña.

El POCS se sustenta en la voluntad de la Administración de dar respuesta a las necesidades de los ciudadanos, lo que, sin embargo, sólo es posible con la implicación en el plan de todos los profesionales sanitarios y no sanitarios, y con la participación de la ciudadanía en los cuidados de su propia salud.

En referencia a las recomendaciones de los autores, cabe recordar que el POCS utiliza un sistema de vigilancia meteorológica gestionado por el Institut Meteorològic de Catalunya, e informa a la población general y de riesgo de cómo prevenir los efectos de la ola de calor (en todos los centros asistenciales y farmacias de Cataluña se puede encontrar esta información). Asimismo, existe una línea telefónica abierta las 24 h (Sanitat Respon) para consultas de cualquier ciudadano que está coordinada con los servicios sanitarios y sociales, y en el ámbito domiciliario desarrollan actuaciones los servicios sanitarios, sociales, de salud mental y los ayuntamientos y corporaciones locales. La participación del Departamento de Interior permitiría activar, si fuera necesario, los recursos disponibles para situaciones de emergencias.

Durante el verano de 2004 no se produjo ninguna alerta meteorológica, pero sí en el verano de 2005, entre los días 15 y 17 de julio, cuando el DS activó la fase 2 de preemergencia sin que se produjeran incidencias destacables.

Trejo et al¹ analizan precisamente los efectos de la ola de calor de 2003 en un hospital de la ciudad de Barcelona, uno de los centros que participan en el POCS para la monitorización de las urgencias, ingresos y mortalidad hospitalaria. Los autores del artículo, en nuestra opinión, barajan muchas variables en su análisis y trabajan con una serie corta y retrospectiva de datos, referida al verano de 2002, que dificulta establecer relaciones causa-efecto, aunque coincidimos plenamente con ellos en que la población diana son los pacientes frágiles, en general población de más de 75 años, con pluripatología, descompensada o no, y diferentes grados de discapacidad, que se caracterizan por su labilidad hemodinámica y una limitada capacidad adaptativa a los cambios térmicos. Cataluña participó en el estudio del Instituto de Salud Carlos III² que evidenció los efectos negativos sobre la salud de la ola de calor del verano de 2003, resultados plenamente coincidentes con el exceso de mortalidad detectado por el DS.

La asociación entre la sobremortalidad y las altas temperaturas, que también se da en caso de bajas temperaturas durante el invierno, se observa especialmente en zonas urbanas, donde la soledad y el aislamiento podrían desempeñar un papel relevante. Por ello, proteger del calor o del frío y actuar sobre las poblaciones más aisladas, tanto desde la perspectiva social como desde la sanitaria, serían medidas efectivas para evitar riesgos en personas de gran fragilidad. Los casos de golpe de calor son contados y no constituyen el grueso de la sobremortalidad.

Finalmente, nos parece muy acertado el comentario que hacen los autores sobre la conveniencia de que los hospitales dispongan de mecanismos de respuesta apropiados. Cabe decir que el DS prevé que durante los meses de mayo y junio no sólo los hospitales, sino todos los centros que intervienen en el cuidado de poblaciones de riesgo, diseñen y envíen al DS, una vez consensuado internamente, su plan operativo de actuaciones previstas para dar una respuesta efectiva ante una ola de calor. Durante este segundo ejercicio de 2005 los planes operativos de los centros han mejorado notablemente y comienzan a estar consolidados como una actuación prioritaria de la gestión asistencial durante el verano.

El portal del DS pone a disposición pública los contenidos específicos y detallados del POCS (www.gencat.net/salut), donde se pueden encontrar, además, las recomendaciones para el manejo de la gente frágil o para las personas afectadas por un posible golpe de calor o cuadros clínicos similares, así como bibliografía relevante y enlaces con otras webs de interés.

Alex Guarga^a, Ángela Domínguez^b,
Neus Cardeñosa^b y Elvira Torné^a

^aServei Català de la Salut. Barcelona.

^bDirección General de Salud Pública. Departamento de Salud. Barcelona. España.

1. Trejo O, Miró O, De la Red G, Colvin B, Bragulat E, Asenjo MA, et al. Impacto de la ola de calor del verano de 2003 en la actividad de un servicio de urgencias hospitalarias. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:205-9.

2. Martínez F, Simón-Soria F, López-Abente G. Valoración del impacto de la ola de calor del verano de 2003 sobre la mortalidad. *Gac Sanit*. 2004;18 Supl 1:250-8.



Esclerosis múltiple tras tratamiento con anticuerpo anti-TNF- α

Sr. Editor: El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina proinflamatoria que actúa directamente sobre las células que contienen el antígeno HLA-II, con un elevado poder bactericida. Interviene en la diferenciación, la proliferación y la muerte celulares¹, tiene capacidad de inducir apoptosis² y regula la respuesta inmunológica al eliminar células inflamatorias autorreactivas³. Está implicada en la fisiopatogenia de varias enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa y la esclerosis múltiple (EM)⁴. A partir del conocimiento del papel que desempeña esta citocina en el desarrollo de dichas enfermedades, se ha desarrollado una serie de fármacos dirigidos a modificar su síntesis o mecanismo de acción que han mostrado ser eficaces en la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide, no así en la EM. Los estudios de Van Oosten et al⁵ y un estudio aleatorizado multicéntrico con lenercept⁶ mostraron que dichos tratamientos no eran eficaces en la EM, e incluso se objetivó un empeoramiento clínico de los pacientes. Asimismo, se ha visto que pacientes con enfermedades autoinmunitarias tratados con estos fármacos pueden desarrollar lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central (SNC).

Presentamos el caso de una paciente que desarrolló lesiones desmielinizantes en el SNC tras iniciar tratamiento con infliximab.

Mujer de 60 años diagnosticada de artritis reumatoide en 1986 y tratada desde 1986 hasta el año 2000 con antiinflamatorios no esteroideos, prednisona, sulfasalazina y metotrexato. En mayo de 2000 se asoció al metotrexato tratamiento con infliximab (anticuerpo anti-TNF- α). En octubre de 2000, tras haber recibido 4 dosis del tratamiento con infliximab, la paciente presentó un cuadro súbito de inestabilidad en la marcha con lateropulsión a la derecha que remitió completamente al cabo de un mes sin tratamiento alguno. En junio de 2001 (aún en tratamiento con infliximab) presentó un cuadro de 2 meses de duración de pérdida de fuerza en la extremidad inferior derecha. Se realizó entonces un estudio de resonancia magnética (RM) cerebral con gadolinio que mostró 7 lesiones nodulares hiperintensas (Flair y T2) localizadas en sustancia blanca periventricular, en la región pericallosa bilateral y en ambos centros semiovales, sin que ninguna de ellas captara gadolinio. El estudio neurofisiológico mostró alteración de los potenciales evocados somestésicos y normalidad en los visuales y auditivos. El estudio de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo fue negativo. Se diagnosticó a la paciente de EM establecida tipo remitente-recurrente según los criterios de Poser et al⁷ y EM posible según criterios de McDonald et al⁸. Ante el diagnóstico de EM se retiró el tratamiento con infliximab y se mantuvo a la paciente con metotrexato. Desde entonces se encuentra clínicamente estable sin presentar nuevas manifestaciones neurológicas.

El infliximab es un fármaco anti-TNF- α que se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la enfermedad de Crohn desde 1998. Se usa también habitualmente en la artritis reumatoide, si bien la primera opción terapéutica en estos casos es etanercept.

Como se ha indicado previamente, se han descrito varios casos de lesiones desmielinizantes en el SNC tras el inicio de tratamientos con estos fármacos. En una revisión reciente

de acontecimientos neurológicos indicativos de desmielinización durante el tratamiento con anti-TNF- α se describieron 17 casos tratados con etanercept y 2 con infliximab⁹, y más recientemente se ha comunicado otro caso con infliximab¹⁰.

En nuestra paciente la aparición de los síntomas 5 meses después de iniciar el tratamiento con el anti-TNF- α sustenta la relación causal entre el tratamiento y el primer brote de enfermedad desmielinizante.

Estos casos y la experiencia desfavorable en el tratamiento de la EM indican que estos fármacos pueden tener un papel determinante en el desarrollo de la EM, ya sea de forma directa o bien facilitando el desarrollo de una enfermedad silente.

A pesar de los pocos casos descritos, la clara asociación entre el inicio del tratamiento y el desarrollo de lesiones desmielinizantes, así como la asociación de EM con enfermedades autoinmunitarias hace muy recomendable la realización de una RM cerebral ante cualquier manifestación neurológica en estos pacientes. Queda por definir la necesidad de realizar un estudio de RM cerebral antes de iniciar el tratamiento para excluir la presencia de una afectación subclínica del SNC.

Elvira Munteis-Olivas^a,
Carolina Pérez-García^a,
Jaume Roquer-González^a
y Joan Maymo-Guarch^b

^aServicio de Neurología. Hospital del Mar. Barcelona.

^bServicio de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

1. Vandenabeele P, Declercq W, Beyaert R, Fiers W. Two tumor necrosis factor receptors: structure and function. *Trends Cell Biol*. 1995;5:392-9.
2. Zheng L, Fisher G, Miller RE, Peschon J, Lynch DH, Lenardo MJ. Induction of apoptosis in mature T cells by tumor necrosis factor. *Nature*. 1995;377:348-51.
3. Segal BM, Cross AH. Fas(t) track to apoptosis in MS: TNF receptors may suppress or potentiate CNS demyelination. *Neurology*. 2000;55:906-7.
4. Raza A. Anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis, Crohn's disease, sepsis, and myelodysplastic syndromes. *Microsc Res Tech*. 2000;50:229-35.
5. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, Von Blomberg BM, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal antitumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology*. 1996;47:1531-4.
6. The Lenercept Multiple Sclerosis study group and the University of British Columbia MS/MRI. Analysis group TNF neutralisation in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology*. 1999;53:457-65.
7. Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13:227-31.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lubin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121-7.
9. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliveira PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor (therapy for inflammatory arthritides). *Arthritis Rheum*. 2001;44:2862-9.
10. Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology*. 2001;57:1885-8.