Fig. 1.

periodo en el que se obtuvo una mejoría muy significativa de las manifestaciones articulares, de la debilidad muscular y de las manifestaciones cutáneas. Transcurridos 18 meses de la supresión de leflunomida, quedan únicamente hiperpigmentaciones en las áreas previamente afectadas por placas eritematosas. Las manifestaciones articulares permanecen controladas con diclofenaco (100 mg/día) y azatioprina (100 mg/día), y los parámetros hematimétricos y bioquímicos, así como VSG y proteína C reactiva han estado dentro de límites normales en los últimos 16 meses.

No se conocen los mecanismos por los que algunos FARAL pueden generar trastornos autoinmunes, pero se han implicado alteraciones en el equilibrio de la síntesis de citocinas actuando sobre una base genética (7). En el caso de la salazopirina, la probabilidad de inducir lupus eritematoso sistémico se asocia al incremento de la síntesis de interleukina 10 y al fenotipo acetilador lento (8), mientras que para la D-penicilamina es más frecuente el desarrollo de una dermatomiositis en el contexto del haplotipo B18, B35, DR4 (9).

Nuestra paciente, durante los primeros cinco años que siguieron al diagnóstico de la artritis reumatoide, había sido tratada de forma secuencial con salazopirina, metotrexato oral y cloroquina, ninguno de los cuales se pudo mantener durante más de 6 meses por intolerancia digestiva, motivo por el que se había recurrido a la combinación de antiinflamatorios no esteroideos con dosis bajas de prednisona. La D-penicilamina es uno de los FARAL más frecuentemente asociado al desarrollo de miopatías inflamatorias entre los enfermos con artritis reumatoide, pero no fue administrado en ningún momento durante el curso clínico. La cloroquina también se ha implicado en miopatías y neuropatías periféricas, pero la semiología de dermatomiositis no tuvo rela-

ción temporal con este fármaco, sino que se presentó inmediatamente después de la administración de leflunomida e incluyó manifestaciones características como debilidad muscular de predominio proximal, pápulas de Gottron, eritema violáceo y edema palpebral (heliotropo), eritema periungueal así como un patrón miopático en el estudio electromiográfico. La resolución gradual de este cuadro tras suspender leflunomida apoya su implicación etiológica.

Nuestra casuística personal es reducida, pero de los 19 pacientes con artritis reumatoide tratados con leflunomida y seguidos durante un periodo entre 9 y 32 meses, además de la enferma descrita, dos abandonaron el tratamiento por mialgias y debilidad muscular asociada a un patrón electromiográfico miopático. Es posible que las complicaciones miopáticas no sean excepcionales y, en el caso de producirse, queden parcialmente enmascaradas por el dolor articular, la amiotrofia secundaria a la disminución de la actividad física y otros síntomas de la actividad de la propia artritis reumatoide.

N. Gómez Rodríguez, A. Zulaica Garate¹

Servicio de Reumatología. Hospital POVISA. Vigo. ¹Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario. Vigo

1. Prakash A, Jarvis B. Leflunomide. *Drugs* 1999; 58: 1137-1166.
2. Fox R I, Herrmann M L, Frangou C G, Whal G M, Morris R E, Strand V et al. Mechanism of action of leflunomida in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 93: 198-208.
3. Rodríguez de la Serna A. Papel de la leflunomida en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2000; 27: 281-287.
4. Jan V, Callens A, Machet L, Machet M C, Lorette G, Vaillant L. Pemphigus, polymyositis et myasthenie induits par la D-penicillamine. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 153-6.
5. Gunnarsson I, Nordmark B, Hassan-Bakri A, Groendal G, Larsson P, Forslid JJ, Klareskog L, Ringertz B. Development of lupus-related side-effects in patients with early RA during sulphasalazine treatment-the role of IL-10 and HLA. *Rheumatology* 2000; 39: 886-93.
6. Jobanputra-P, Maggs-F, Homer-D, Bevan-J. Monitoring and assessing the safety of disease-modifying antirheumatic drugs: A West Midlands experience. *Drug Saf* 2002; 25: 1099-1105.
7. Price-E-J, Venables-P-J. Drug-induced lupus. *Drug Saf* 1995; 12: 283-90.
8. Gunnarsson I, Kanerud L, Pettersson E, Lundberg I, Lindblad S, Ringertz B. Predisposing factors in sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1089-94.
9. Kolsi-R, Bahloul-Z, Hachicha-J, Gouiaa-R, Jarraya-A. Dermatopolymyositis induite par la D-penicillamine au cours de la polyarthrite rhumatoide. A propos d'un cas avec revue de la litterature. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992; 59: 341-4.

Infarto agudo de miocardio e infliximab

Sr. Director:

El factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) es una citoquina proinflamatoria liberada por los macrófagos y los linfocitos T activados en respuesta a un antígeno desencadenante. El TNF-alfa participa activamente en múltiples procesos inflamatorios, entre los que se encuentran los diversos tipos de artropatías inflamatorias.

En la espondilitis anquilosante, al contrario que en la artritis reumatoide hay pocos fármacos que hayan demostrado su eficacia como modificadores de la enfermedad. La sulfasalazina y el

metotrexato han evidenciado utilidad, sobre todo cuando además de la afectación de la columna vertebral hay inflamación en las articulaciones periféricas (1). En ésta enfermedad el infliximab en monoterapia a dosis de 5 mg/kg administrado en las semanas 0,2 y 6 ha resultado eficaz en comparación al placebo; así el 57% de los pacientes tratados con éste fármaco tuvo al menos una reducción del 50% del valor basal en la puntuación de BASDAI, comparado con el 9% de los tratados con placebo. La mejoría se observó en la semana 2 y se mantuvo hasta la 54 (2).

La evaluación de las lesiones de la columna vertebral evidenciadas por resonancia magnética han mostrado mejoría de las lesiones agudas y ausencia de progresión de las crónicas a los 3 meses de iniciado el tratamiento con infliximab (3).

Los efectos adversos que se han comunicado tras la utilización de éste fármaco han sido: infecciones, incluyendo la tuberculosis y sepsis, tumores, como los linfomas, anemia y pancitopenia, enfermedades desmielinizantes, neuropatía, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, aparición de anticuerpos y reacciones a la infusión y de hipersensibilidad (1).

Por su escasa frecuencia presentamos un caso de infarto en relación con la administración del infliximab.

Varón de 41 años de edad, diagnosticado de espondilitis anquilosante. Había seguido tratamiento de modo irregular con sulfasalazina, sin mejoría evidente. Refería dolor cervical de perfil inflamatorio y coxalgia izquierda, así como dolor en el hombro izquierdo, rigidez matutina de una hora de duración y parestias en la mano derecha de predominio nocturno. A la exploración presentaba derrame en la rodilla derecha, dolor a la movilización de ambas caderas, con limitación en todos los planos y dolor a la movilización del hombro izquierdo.

En el laboratorio destacaba una VSG de 80 mm/hora y una PCR de 39 mg/L.

Debido a estos factores de mal pronóstico, se decidió iniciar tratamiento con infliximab, siguiendo la pauta habitual.

Mientras se estaba procediendo a la 18ª administración del fármaco, sin haber presentado previamente ninguna complicación, a los pocos minutos de iniciada la infusión denotó un cuadro de dolor precordial irradiado al brazo izquierdo, de características isquémicas, acompañado de sudoración profusa. Se suspendió la infusión y se realizó un ECG que mostró elevación del ST en la cara anterior.

La CPK (creatinkinasa) ascendió hasta un valor máximo de 317 U/l y la Troponina I de 1,42 (normal hasta 0,20).

Se inició tratamiento con nitroglicerina en perfusión, cediendo el cuadro doloroso. Posteriormente se realizó coronariografía, objetivando arterias coronarias sin lesiones significativas.

La Sociedad Española de Reumatología puso en marcha en el 2001 una base de datos para el registro de los efectos adversos observados por el tratamiento de los agentes biológicos en las enfermedades reumáticas. Tras más de 4100 enfermos tratados, la mayoría con infliximab (72%), seguido de etanercept (24%), se registraron efectos adversos en 1228 casos, predominaban las infecciones (38%), seguido de reacciones a la infusión (24%). Se presentaron problemas cardiovasculares en 79 casos, de los que destacamos insuficiencia cardíaca en 14, infarto de miocardio en 13, trastornos cerebrovasculares en 10 y angina en cinco casos (4).

Dado que en el infarto de miocardio se han encontrado niveles elevados de TNF-alfa, los fármacos que reducen los niveles de TNF-alfa, parecerían prometedores(5).

También se ha examinado si la inhibición de la producción de citoquinas secundaria a la inhibición de macrófagos, sería eficaz en mejorar la función cardíaca tras un infarto agudo de miocardio; observándose una reducción de los niveles de TNF-alfa, pero sin una mejoría de la función cardíaca e incluso existiendo un aumento de la mortalidad (6).

Tras el tratamiento con infliximab se ha observado una disminución del HDL-colesterol y fenómenos de vasoconstricción arterial (7).

Se deduce que los anti-TNF pueden presentar dos efectos, uno agudo con disminución de la luz vascular y que podría justificar el cuadro anginoso de nuestro paciente y otro crónico a largo plazo, por disminución de las HDL-colesterol con incremento del riesgo cardiovascular.

El elevado costo y la posible aparición de efectos adversos potencialmente graves e incluso letales, como los problemas cardiovasculares, nos obligará a realizar una selección muy estricta de los enfermos incluidos para tratamiento y a efectuar un seguimiento muy estrecho de los enfermos tratados con los agentes anti-TNF.

S. Casallo Blanco, A. Aragón Díez, F. Marcos Sánchez, M. A. Cantalejo Moreira, D. Joya Seijo, C. Vicente Martín

Servicio de Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo

1. Mullero Mendoza J, Vera Mendoza M, Infliximab y Etanercept hoy. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2003; 27: 168-174.
2. Braun J, Brandt J, Listing J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised therapy controlled multicentre study. *Lancet* 2002; 359: 1126-1136.
3. Targan SR, Hanauser SB, Van Denventer SJ, Mayer L. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-1035.
4. Comité Científico de BIODASER. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31: 479-495.
5. Sugano M, Tsuchida K, Hata T, Makino N. In vivo transfers of soluble TNF-alpha receptor 1 gene improve cardiac function and reduces infarct size after myocardial infarction in rats. *Faseb J* 2004; 18:911-913.
6. Kherani AR, Moss GW, Zhou H, Gu A, Zhang G, Schulman AR, et al. Macrophage inhibitor sema pimod reduces necrosis factor alpha in myocardium in a rat model of ischemic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 665-671.
7. Irace C, Mancuso G, Fiaschi E, Madaia A, Sesti G, Gnasso A. Effect of anti-TNF-alpha therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL-cholesterol. *Atherosclerosis* 2004; 177: 113-118.

Papulosis linfomatoide: caso clínico y revisión de la literatura

Sr. Director:

La papulosis linfomatoide (PL) es una rara enfermedad cutánea crónica recurrente, y de etiología desconocida. La PL se incluye según la Organización Mundial de la Salud(OMS) en el grupo de las enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias de células T CD30 positivas, junto al linfoma cutáneo anaplásico de células grandes y las lesiones borderline. Se trata de un grupo de enfermedades que surgen a partir de células T CD30 positivas activadas y/o transformadas (1), con características clínicas e histológicas superponibles, y que pueden coexistir en un mismo paciente. La PL es más propia de adultos y ancianos, con predominio en el sexo masculino. El curso clínico suele ser prolongado (varios años) y generalmente benigno; aunque el 10-20% progresan hacia linfomas (linfoma Hodgkin, micosis fungoide y/o linfoma anaplásico T de células grandes) (2). La PL se caracteriza por la presencia de lesiones exclusivamente cutáneas (pápulas y/o nódulos) recurrentes,