

Cartas científicas

Tratamiento antituberculoso en un paciente con enfermedad celíaca



Antituberculosis Treatment in a Patient with Celiac Disease

Estimado Director:

Se estima que más de 2.000 millones de personas están infectadas con *Mycobacterium tuberculosis*¹. El objetivo principal del tratamiento antituberculoso es eliminar rápidamente los bacilos y evitar la aparición de resistencias. Las pautas de 6 meses con fármacos antituberculosos de primera línea son las que han demostrado una mayor efectividad². La presencia de resistencia a fármacos, contraindicación o intolerancia a los agentes de primera línea puede justificar su sustitución por uno o más agentes de segunda línea². Presentamos el caso de un paciente con tuberculosis (TB) y antecedentes de enfermedad celíaca (EC), el cual fue tratado con fármacos antituberculosos de primera línea que no toleró, lo que motivó su sustitución por un agente de segunda línea con buena evolución.

Varón de 70 años, con antecedentes de tabaquismo activo, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y EC. En junio de 2016 fue ingresado por hemoptisis de 2 días de evolución. La radiografía de tórax mostraba una opacidad en el lóbulo inferior derecho (LID). En la TC torácica se objetivó una lesión pseudonodular mal definida, cavitada, con un diámetro máximo de 35 mm, en el segmento superior del LID, con múltiples opacidades centrolobulillares y en vidrio deslustrado adyacentes (fig. 1). Ni la fibrobroncoscopia ni la biopsia con aguja gruesa guiada por TAC de la lesión pulmonar permitieron llegar a un diagnóstico, por lo que se realizó una PET-TC, observándose una captación patológica significativa. Por ello se efectuó una biopsia intraoperatoria, siendo el diagnóstico anatomopatológico compatible con un proceso inflamatorio crónico granulomatoso necrosante de probable etiología tuberculosa. Lamentablemente, la muestra no fue remitida a Microbiología, por lo que el paciente fue diagnosticado de TB probable.

En agosto de 2016 se inició tratamiento con tuberculostáticos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, asociados en la misma tableta –Rimstar®–, una combinación exenta de gluten) con buena tolerabilidad inicial. Al mes del inicio del tratamiento, el paciente ingresó por diarrea (10-15 deposiciones al día) y pérdida de 5 kg de peso. Los análisis de laboratorio mostraron una acidosis metabólica secundaria. Las muestras de heces fueron negativas para *Clostridium difficile*, no aislándose enteropatógenos en el cultivo ni tampoco parásitos. Los familiares del paciente referían incumplimiento de la dieta sin gluten, por lo que se mantuvo el tratamiento con tuberculostáticos por separado y se realizó dieta correcta. Se solicitaron anticuerpos anti-transglutaminasas Ig A (marcador de transgresión dietética) que fueron negativos y se inició tratamiento con metronidazol. Con todo ello se redujo el número de deposiciones y el paciente fue dado de alta. A los 3 días ingresó nuevamente

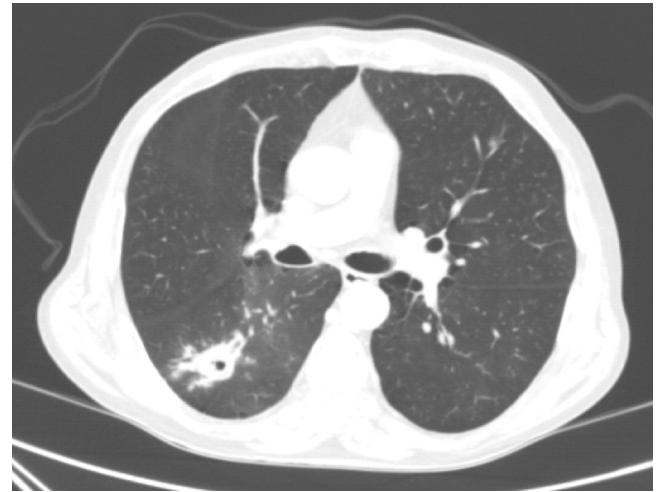


Figura 1. Tomografía computarizada de tórax. Lesión pseudonodular cavitada, con un diámetro máximo de 35 mm, en el segmento superior del lóbulo inferior derecho, con múltiples opacidades centrolobulillares y en vidrio deslustrado adyacentes.

por persistencia de la diarrea, deterioro del estado general y acidosis metabólica. Ante estos hallazgos se suspendió el tratamiento con tuberculostáticos. Con ello cesó la diarrea y se comprobó la resolución de las alteraciones analíticas. Se revisaron los excipientes de los medicamentos y se comprobó que algunos de ellos (concretamente isoniazida) contenían gluten (almidón de trigo). La gastroscopia mostró atrofia vellositaria subtotal (Marsh 3 C) y en la colonoscopia no se encontraron alteraciones. Finalmente, se decidió dar de nuevo el alta al paciente sin tratamiento tuberculostático.

Un mes después el paciente acudió a revisión. No había presentado nuevos episodios de diarrea y había ganado 6 kg de peso. Al suponerse una lesión paucibacilar, se decidió tratar al paciente con 2 fármacos durante 9 meses. Además, como es bien sabido, el gran aporte de la isoniazida al tratamiento de la TB es por su gran actividad bactericida. Pero cuando la TB tiene baciloscopia y cultivo negativo en esputo y broncoaspirado, como ocurría en nuestro paciente, este posible papel bactericida de la isoniazida ya no es tan relevante, pues en estos casos son más determinantes los medicamentos con actividad esterilizante, como la rifampicina y el moxifloxacino^{3,4}. Por lo tanto, de los 4 fármacos que ya el paciente no había tolerado previamente en 2 ocasiones, el único auténticamente relevante para una TB como la que presentaba este enfermo era la rifampicina. Por ello, se comenzó con la rifampicina a dosis crecientes (el primer día 100 mg, el segundo día 200 mg, el tercer día 300 mg, el cuarto día 400 mg, el quinto día 500 mg y el sexto día 600 mg). Tras comprobar que la tolerabilidad era buena, una semana después se añadió moxifloxacino (los 3 primeros días

200 mg; a partir del cuarto día, 400 mg). Y es que, después de comprobar la tolerabilidad de la rifampicina nos preocupó el poder incluir un fármaco nuevo que, además de que tuviese una buena actividad bactericida, también tuviese actividad esterilizante. Y el ideal en este caso era el moxifloxacino. En las revisiones posteriores el paciente refería buena tolerabilidad al tratamiento, sin alteraciones analíticas.

Existen enfermedades sistémicas que aumentan el riesgo de desarrollar TB activa. La EC es un factor de riesgo para el desarrollo de TB⁵. Aunque el mecanismo no se conoce por completo, puede deberse a la malabsorción y la falta de vitamina D en los individuos con dicha enfermedad⁶. Los pacientes con EC presentan a menudo una inflamación persistente de bajo grado con un estado vitamínico afectado, incluso muchos años después de la introducción de una dieta libre de gluten. Adicionalmente, esta dieta suele ser baja en vitamina D, aumentando así el riesgo de su deficiencia. Se ha demostrado que la vitamina D induce la síntesis de óxido nítrico en los macrófagos con el fin de suprimir el crecimiento de *M. tuberculosis* en dichas células, aumenta el efecto del interferón- γ y en la promoción del proceso granulomatoso y promueve la diferenciación de los monocitos en células epitelioides y células gigantes multinucleadas, que forman parte prominente de los granulomas^{6,7}.

Los vínculos genéticos más fuertes con la EC se encuentran dentro del locus del MHC, con una correlación bien establecida con HLA-DQ2 (DQA1 * 05 / DQB1 * 02)⁶. Se han documentado asociaciones entre la TB y varios alelos HLA, aunque no son tan fuertes como en la EC⁶. En los europeos del norte, el HLA-DQ2 suele ser parte del llamado haplotipo ancestral 8.1⁸, que contiene un número de genes entre los que se incluyen alelos específicos de las moléculas HLA de clase I y clase II, así como genes para TNF- α y factores de complemento C2 y C4. Dado que la molécula C2 es importante en la invasión micobacteriana de los macrófagos, es posible que un alelo C2 particular pudiera promover la infección por TB en un subgrupo de pacientes⁶.

Además de aumentar el riesgo de desarrollar TB, la EC puede ser un factor de complicación de dicha enfermedad, aumentar su gravedad e incrementar (hasta 6 veces) la probabilidad de muerte por TB⁴. Una complicación adicional es que los pacientes con TB que tienen malabsorción mediada por EC pueden estar en riesgo de resistencia a los fármacos antituberculosos debido a su menor biodisponibilidad⁶. También pueden presentar una mala tolerabilidad a los mismos, como sucedió en nuestro paciente, debido a que algunos medicamentos como la isoniazida contienen excipientes con gluten. La sustitución de algunos de los fármacos de primera

línea por uno de segunda línea permitió mejorar la tolerabilidad al tratamiento y continuar con su administración.

En conclusión, en un paciente celíaco, una mala tolerancia a los medicamentos para la TB obliga a la revisión de los preparados por si presentan gluten. Si el problema persiste tras la introducción gradual de los fármacos, puede realizarse una sustitución de fármacos de primera línea por fármacos de segunda línea.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2016. WHO, Geneva 2016 [consultado 1 Ago 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>
2. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63:e147-95.
3. Caminero JA, Matteelli A, Lange C. Treatment of TB. En: Lange C, Migliori GB, editores. Tuberculosis. UK: European Respiratory Society; 2012. p. 154-66. European Respiratory Monograph 58, chapter 12.
4. Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Arch Bronconeumol. 2017;53:501-9.
5. Urganci NI, Kalyoncu D. Tuberculosis and tuberculin skin test reactivity in pediatric patients with celiac disease. Minerva Pediatr. 2017;69:30-5.
6. Ludvigsson JF, Wahlstrom J, Grunewald J, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of tuberculosis: A population based cohort study. Thorax. 2007;62:23-8.
7. Rockett KA, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill AV, Kwiatkowski D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of *Mycobacterium tuberculosis* in a human macrophage-like cell line. Infect Immun. 1998;66:5314-21.
8. Candore G, Lio D, Colonna Romano G, Caruso C. Pathogenesis of autoimmune diseases associated with 8.1 ancestral haplotype: Effect of multiple gene interactions. Autoimmun Rev. 2002;1:29-35.

Alicia Cerezo Lajas^a, José Antonio Caminero Luna^b,
María del Carmen Rodríguez Guzmán^a y Javier de Miguel Díez^{a,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.miguel@salud.madrid.org
(J. de Miguel Díez).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.12.009>
0300-2896/

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

Oclusión venosa pulmonar como complicación del tratamiento ablativo de la fibrilación auricular



Pulmonary Venous Occlusion as a Complication of Ablation Therapy for Atrial Fibrillation

Estimado Director:

La fibrilación auricular (FA) es la taquiarritmia supraventricular más frecuente, y el tipo de arritmia que mayor morbimortalidad causa. Más del 90% de los focos ectópicos de actividad eléctrica que la ocasionan se originan en las venas pulmonares (el 47% en la vena superior izquierda)¹.

En los últimos años, como estrategia de control del ritmo, se ha desarrollado una técnica que aísla eléctricamente las venas

pulmonares mediante la ablación con catéter. Este procedimiento está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con FA sintomática paroxística y refractaria a fármacos antiarrítmicos, mejorando la calidad de vida y con una incidencia de complicaciones del 2,9%².

Presentamos un caso de oclusión y estenosis de venas pulmonares con infartos venosos asociados como complicación tras tratamiento ablativo por FA.

Varón hipertenso de 61 años, con antecedente de tratamiento mediante ablación por radiofrecuencia de una FA hacía 4 meses. Consultó por disnea y dolor pleurítico izquierdo intenso de inicio súbito, sin cortejo vegetativo ni fiebre. Asimismo, el paciente presentaba tos con expectoración hemoptoica leve.

A la exploración, se encontraba eunpeico en reposo, sin signos de compromiso hemodinámico. En la auscultación mostraba hipofonía en la base pulmonar izquierda.