



## Cartas al Director

### Efectos inmunomoduladores del glatirámero acetato y su potencial papel en la reactivación de la tuberculosis pulmonar



#### *Immunomodulating effects of glatiramer acetate and its potential role in pulmonary tuberculosis reactivation*

Sr. Director:

El glatirámero acetato (GA) es un copolímero-1 sintético autorizado para el tratamiento de primera línea de la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Algunos estudios han indicado que el GA modula la respuesta inmunitaria a diferentes niveles, pero nadie ha advertido específicamente de la posibilidad de reactivación de una tuberculosis (TB) latente<sup>1</sup>.

Un varón de 37 años de edad, ingeniero, fumador activo (10 paquetes/año) y sin otras enfermedades de interés que una EMRR de 6 años de evolución, acudió a nuestra consulta de neumología refiriendo tos productiva, fiebre, dolor torácico pleurítico izquierdo y malestar de una semana de evolución. El paciente recibía tratamiento diario con GA subcutáneo desde el diagnóstico de la EMRR y no tomaba otros medicamentos concomitantes. Entre los antecedentes médicos relevantes destacaba un ciclo de 9 meses de duración de quimioprofilaxis primaria para TB con isoniazida debido a un resultado positivo en una prueba de la tuberculina efectuada en el contexto de un estudio de contacto de TB, 16 años atrás. El paciente negó otros contactos o exposiciones subsiguientes a entornos de alto riesgo. La exploración física fue normal y la analítica reveló una ligera elevación en sangre de los reactantes de fase aguda. La tomografía computarizada de tórax mostró un infiltrado alveolar en el lóbulo superior izquierdo y una cavidad pulmonar de 1,8 cm. El frotis de esputo fue positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes y se inició tratamiento empírico con 4 fármacos. El cultivo de esputo confirmó la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), y se constató recuperación completa 6 meses más tarde.

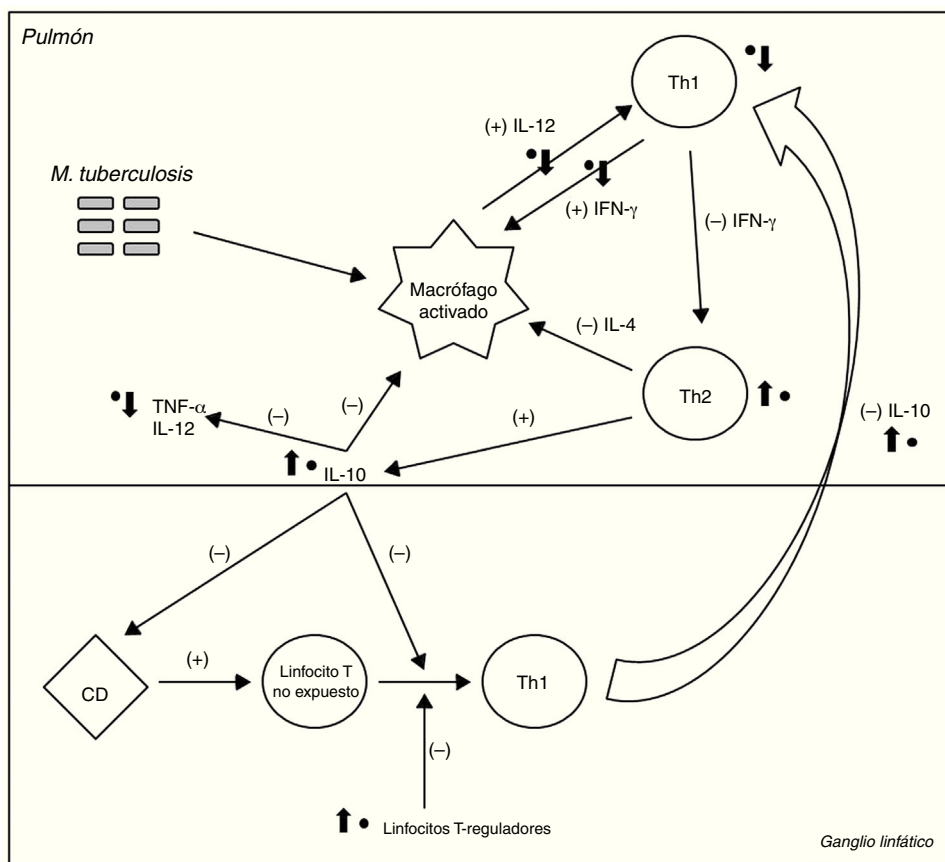
Los mecanismos inmunomoduladores periféricos del GA comprenden la unión a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, la alteración de la respuesta inmunológica

innata, el antagonismo al receptor de los linfocitos T, la desviación de linfocitos T y la modificación de los linfocitos B<sup>1</sup>. El GA inhibe la reactividad de los monocitos, modificando la secreción de las células dendríticas y monocitos para producir menos factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  e interleucina (IL)-12 y más IL-10 y factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$ . Estimula la respuesta antiinflamatoria de los linfocitos T-helper (Th)-2 en detrimento de los efectos proinflamatorios de los linfocitos Th1, con la consiguiente disminución de las concentraciones de interferón (IFN)- $\gamma$ .

Los macrófagos alveolares están involucrados en la defensa inicial frente a la infección de TB. Aunque intervienen diferentes tipos de linfocitos, la principal célula efectora de la inmunidad celular en la TB es el linfocito T-helper. Se ha demostrado en algunos estudios que la respuesta de los pacientes con TB activa es básicamente de tipo Th2, mientras que en pacientes con enfermedad latente es de tipo Th1. La potencia de la respuesta Th1 está directamente relacionada con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, pues la TB clínicamente grave y la enfermedad avanzada se asocian a bajas concentraciones de IFN- $\gamma$  circulante en sangre periférica<sup>2</sup>. La inhibición del TNF- $\alpha$  y las bajas concentraciones de IL-12, efecto del tratamiento con GA en ambos casos, incrementan el riesgo de enfermedad micobacteriana. El GA también afecta a la activación de los macrófagos, crítica durante el proceso de muerte micobacteriana, puesto que la elevación de las concentraciones de IL-10 y TGF- $\beta$  y la reducción de las concentraciones de IFN- $\gamma$  se asocian a la inactivación y la activación de los macrófagos, respectivamente<sup>2</sup>.

La figura 1 ilustra los diferentes puntos de la respuesta inmunitaria a *M. tuberculosis* en los que intervendría el GA. Estos efectos podrían inducir un desequilibrio entre los factores pro y antiinflamatorios que controlan la infección tuberculosa, facilitando la reactivación de la enfermedad<sup>3</sup>.

Hasta donde sabemos, este es el primer caso documentado de reactivación de una TB pulmonar en un paciente que recibía tratamiento con GA. El cribado de una posible infección de TB latente podría ser un primer paso importante antes de iniciar tratamiento con GA en pacientes con EMRR.



**Figura 1.** Esquema simplificado de la respuesta inmunológica celular a la bacteria *M. tuberculosis*. Los signos (+) y (-) indican la retroalimentación positiva o negativa inducida por cada una de las células o citocinas en condiciones normales. Los puntos negros (●) indican los principales sitios en los que el glatirámico acetato (GA) participa directamente y las flechas indican si induce un efecto de aumento o de disminución. El GA afecta directamente a la activación de macrófagos, inhibiendo la respuesta de linfocitos T-helper 1 (Th1) y reduciendo la concentración de interferón (IFN)- $\gamma$  circulante, que es fundamental para la activación de estos últimos. También induce una menor producción de interleucina (IL) 12, que amplifica la respuesta de los Th1<sup>2</sup>. La producción de IL-10 se incrementa, lo que inhibe directamente la activación de macrófagos y bloquea los efectos de las células dendríticas (CD) y la diferenciación de linfocitos T no expuestos en linfocitos Th1<sup>4</sup>. Bloquea la migración de linfocitos Th1 desde los ganglios linfáticos hacia los pulmones, e inhibe la expresión y liberación de TNF- $\alpha$ <sup>4</sup>. Finalmente, el GA estimula a los linfocitos T-reguladores, que también bloquean la respuesta de los linfocitos Th1<sup>4</sup>.

### Financiación

Los autores no percibieron financiación alguna para llevar a cabo este estudio.

### Bibliografía

- Aharoni R. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmun Rev.* 2013;12:543-53.
- Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:679-91.
- Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: A moving target. *J Immunol.* 2010;185:15-22.

- O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:475-527.

Pablo Sánchez-Salcedo\* y Juan P. de-Torres

Servicio de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pablosanchezsalcedo@gmail.com](mailto:pablosanchezsalcedo@gmail.com)

(P. Sánchez-Salcedo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.03.016>

### Oxigenoterapia de alto flujo con cánula nasal: estudio preliminar en pacientes hospitalizados



### High-flow nasal cannula oxygen therapy: preliminary study in hospitalized patients

Sr. Director:

La oxigenoterapia de alto flujo con cánula nasal (High Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy [HFNC] por sus siglas en inglés) es una

alternativa a la oxigenoterapia convencional, de reciente introducción. Este sistema funciona con una mezcladora de oxígeno y aire, que permite aplicar una FIO<sub>2</sub> del 21 al 100%, generando velocidades de flujo de hasta 60 lpm. La mezcla de oxígeno y aire pasa a través de un humidificador a un circuito inspiratorio calentado (para evitar la condensación). Posteriormente esta mezcla es administrada al paciente a través de cánulas nasales de gran diámetro. La característica principal de la HFNC es que permite administrar un alto flujo humidificado por encima del flujo inspiratorio máximo.