



ARTERITIS DE TAKAYASU Y ENFERMEDAD DE CROHN: ¿UNA ASOCIACIÓN INFRECUENTE?

Sr. Director: La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis crónica de etiología desconocida que involucra primariamente la aorta y sus ramas principales, las arterias pulmonares y las coronarias con el engrosamiento de su pared y la consiguiente disminución de la luz vascular¹.

La concomitancia de la AT con la enfermedad de Crohn (EC) es un hecho infrecuente que, sin embargo, ha sido descrita en 29 ocasiones²⁻⁶. Presentamos a continuación un caso recogido en nuestro centro.

Mujer de 38 años de edad, de raza caucásica, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, que ingresa en nuestro servicio por presentar cuadro de un mes de evolución de deposiciones diarreicas, sin elementos patológicos, asociadas a dolor abdominal difuso, náuseas, fiebre, mal estado general y pérdida de 10 kg de peso en este período. En la exploración física destaca la presencia de un soplo sistólico en foco aórtico, junto con una notable disminución de los pulsos de las arterias braquial y radial izquierdas. El abdomen es doloroso de forma difusa a la palpación, sin datos de peritonismo, y se ausculta un soplo abdominal. Asimismo, se observa una llamativa diferencia de presiones entre la extremidad superior derecha (111/71 mmHg) y la izquierda (85/57 mmHg).

La analítica muestra una leucocitosis de 24.200 leucocitos/ μ l con neutrofilia y discreta eosinofilia de 600/ μ l (normal, 0-500), anemia normocítica-normocrómica con 9,5 g/dl de hemoglobina y una trombocitosis de 751.000 plaquetas/ μ l. Los reactantes de fase aguda eran muy elevados con una proteína C reactiva de 182 mg/l (normal, 0-5) y velocidad de sedimentación globular de 112 mm/h.

Ante estos hallazgos, se solicita una colonoscopia y una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal. La primera muestra una mucosa en el colon trasverso con úlceras serpinginosas con rodete inflamatorio y fondo fibrinado, todo lo cual sugería el diagnóstico de EC con biopsias endoscópicas también compatibles. En la TC toracoabdominal se aprecian imágenes de engrosamiento de la pared aórtica con pseudomasa, sugestiva de aortitis con notable afectación de la luz arterial.

Ante la sospecha clinicoradiológica de vasculitis de Takayasu se realiza una angiorresonancia magnética (angio-RM) que muestra una disminución relativa del calibre de la aorta torácica descendente, presentando un diámetro mínimo de 7 mm. Además, se aprecian estenosis graves y dilataciones del tronco celiaco (de un 50%) y de la arteria mesentérica superior (90%), así como una oclusión completa de la subclavia izquierda con repermeabilización distal (fig. 1).

Por tanto, la paciente fue diagnosticada de EC con afectación colónica y de AT, iniciándose tratamiento corticoideo e inmunomodulador con azatioprina, que resolvió progresivamente los parámetros analíticos y mejoró la clínica de la paciente.

La AT predomina en mujeres (> 80%), jóvenes (10-40 años) y asiáticas, aunque puede observarse excepcionalmente una distribución universal¹; es muy infrecuente en Europa y Estados Unidos, con una incidencia de 1-3 casos por millón de habitantes/año¹⁻⁷.

Hay ciertas particularidades comunes en la patogenia de la AT y de la EC; los procesos inflamatorios que se producen en ambas están mediados por células T CD4 y células dendríticas, e intervienen numerosos mediadores comunes de la inflamación (interferón gamma, citocinas, factores oxidativos y factores de crecimiento)^{8,9}. Además, se cree que en ambas enfermedades el desarrollo de granulomas puede ser consecuencia del mismo mecanismo, y algunos autores llegan a considerar la AT como una manifestación extraintestinal de la EC^{2,3}.

La clínica de presentación inicial más común son síntomas inespecíficos, como fiebre, artralgias, mialgias y anorexia, para posteriormente predominar los síntomas relativos a las obstrucciones arteriales múltiples, con ausencia de pulsos y síntomas variables en función de las arterias involucradas.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y angiográficos^{1,4}. En la exploración física el frémito y la disminución de los pulsos periféricos son muy característicos. Es habitual la diferencia de presiones entre el lado estenótico y el contralateral. La angio-RM y la angio-TC son de

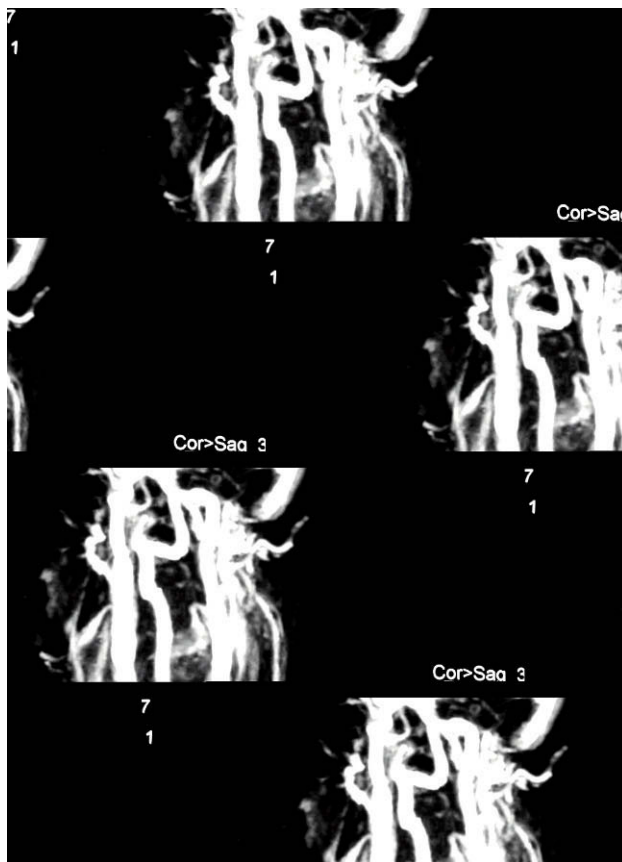


Fig. 1. Angiorresonancia magnética con oclusión completa de la subclavia izquierda con repermeabilización distal.

gran valor en el diagnóstico de la enfermedad, y pueden sustituir a la angiografía en numerosas ocasiones^{1,2}.

La presencia simultánea de EC y AT se ha descrito en la literatura médica en 29 pacientes^{2,5}. Uno de los artículos más espectaculares es el de Reny¹⁰, que publicó en el año 2003 la experiencia de varios hospitales franceses que recogieron 44 pacientes consecutivos con AT, y observó que 4 de ellos (el 9% de los pacientes con AT) presentaban además EC.

Consideramos que el conocimiento de esta asociación, aunque infrecuente, es importante desde un punto de vista clínico, por lo que se debe realizar una minuciosa exploración física en los pacientes con EC para detectar signos de su asociación con la AT con el fin de tratar precozmente sus posibles complicaciones.

AITOR ORIVE CALZADA, SONIA ROMERO IZQUIERDO,
MARIAN OGUETA FERNÁNDEZ, EZTIZEN MOLINA ÁLVAREZ,
MANUEL ÁLVAREZ RUBIO Y LUIS ERAÑA LEDESMA
Hospital Santiago Apóstol. Servicio de Aparato Digestivo.
Vitoria. Alava. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Topol EJ, Califf RM, Isner JM, Prystowsky EN, Swain JL, Thomas JD, et al. Textbook of cardiovascular medicine. London: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 837-9.
2. Yassinger S, Adelman R, Cantor D, Halsted CH, Bolt RJ. Association of inflammatory bowel disease and large vascular lesions. Gastroenterology. 1976;71:844-6.
3. Wakefield AJ, Sankey EA, Dhillon AP, Sawyerr AM, More L, Sim R, et al. Granulomatous vasculitis in Chron's disease. Gastroenterology. 1991;100:1279-87.

4. Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL. Takayasu's arteritis. En: Klippel JH, ed. Primer on the rheumatic diseases. 11th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 1991. p. 294-5.
5. Levitsky J, Harrison JR, Cohen RD. Crohn's disease and Takayasu's arteritis. J Clin Gastroenterol. 2002;34:454-6.
6. Sato R, Sato Y, Ishikawa H, Oshima Y, Suzuki T, Watanabe S, et al. Takayasu's arteritis associated with ulcerative colitis. Inn Med. 1994;33:759-63.
7. Arend WP, Michel BA, Block DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu Arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33:1129.
8. Weyand CM. Medium and large vessel vasculitis: a review. N Engl J Med. 2003;349:160-9.
9. Strober W, Ludviksson BR, Fuss JJ. The pathogenesis of mucosal inflammation in murine models of inflammatory bowel disease and Crohn disease. Ann Intern Med. 1998;128:848-56.
10. Reny JL, Paul JF, Lefebvre C, Champion K, et al. Association of Takayasu's arteritis and Crohn's disease. Results of a study on 44 Takayasu patients and review of the literature. Ann Med Interne. 2003;154:85-90.



HEPATITIS AGUDA SECUNDARIA A BUPROPIÓN

Sr. Director: Bupropión es un antidepresivo monocíclico cuyo mecanismo de acción está basado en inhibir la recaptación neuronal de catecolaminas e indolaminas¹. Se utiliza principalmente en el tratamiento de la depresión y la dependencia al tabaco². Se desconoce el mecanismo por el cual bupropión potencia la actividad de los pacientes a abstenerse de fumar. No obstante, se supone que en esta acción intervienen mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

Presentamos un caso de hepatitis aguda por bupropión.

Varón de 48 años de edad, que consultó por presentar ictericia cutaneomucosa y coluria en los últimos 4 días. Entre sus antecedentes personales destacaba: etilismo crónico y fumador de 20 cigarrillos al día.

Dos meses antes había comenzado un tratamiento con disulfiram y naltrexona para la deshabituación del alcohol. Además, en el segundo mes añadió bupropión como tratamiento deshabituador del tabaco. Inició con 150 mg de bupropión diarios, que aumentó al doble al cabo de 15 días. A los 15 días del aumento de la dosis presentó una ictericia cutaneomucosa, que motivó su consulta. La exploración física mostró una hepatomegalia de 2 cm e ictericia mucocutánea.

Los hallazgos analíticos relevantes fueron: ALT 1.405 (valores normales [VN], 10-40 U/l), AST 473 (8-30 U/l), GGT 647 U/l (10-30 U/l), FA 803 (90-360 U/l), bilirrubina total/directa 12,14/6,2 mg/dl, actividad de protrombina 68%, ANA positivo 1/80, y AMA positivo 1/80. Hemograma, α_1 -antitripsina y ceruloplasmina normales. SMA negativo. La serología para virus A, B, C y VIH fue negativa. La ecografía abdominal fue normal, con la excepción de hepatomegalia homogénea.

TABLA I. Evolución de los valores de transaminasas y bilirrubina

Fecha	ALT (U/l)	ASP (U/l)	FA (U/l)	GT (U/l)	Bilirrubina esterificada (mg/dl)
25/04/05	86	40	182	99	0,93
17/06/05	1.405	—	—	—	—
20/06/05	1.075	473	803	647	12,14
22/06/05	889	362	708	551	6,35
24/06/05	561	198	360	324	3,58
26/06/05	271	92	317	242	1,33
02/09/05	43	28	184	103	0,42
26/12/05	62	34	185	116	1,02
15/11/06	84	40	175	100	0,34
23/02/07	40	26	190	28	0,70
28/06/07	68	34	187	105	0,40
17/12/07	67	41	178	145	0,81

En la tabla I se muestra la evolución de las alteraciones analíticas, con normalización de las transaminasas y bilirrubina a los 77 días del inicio del cuadro. Actualmente, el paciente sigue tomando alcohol y presenta una ligera elevación de los parámetros hepáticos con negativización de ANA y AMA.

Bupropión se considera un agente antidepresivo seguro y bien tolerado. Ensayos preclínicos anteriores realizados en animales, que recibían altas dosis de bupropión durante prolongados períodos, mostraron alteraciones hepáticas reversibles tras el cese del tratamiento. Ensayos clínicos de precomercialización mostraron una incidencia < 1% en la alteración de las enzimas hepáticas³⁻⁵. Otros 2 ensayos clínicos aleatorizados sobre la terapia con bupropión para dejar de fumar no mostraron ningún efecto adverso hepático durante las 7 y 9 semanas que duró el tratamiento⁶.

No se conoce el mecanismo por el cual se produce el daño hepático.

Describimos el caso de un paciente que tenía una ligera hipertransaminasemia y que desarrolló una hepatitis aguda a las 4 semanas de iniciar el tratamiento con bupropión con posterior normalización de los parámetros hepáticos tras la suspensión; además, hemos descartado de forma razonable otras etiologías.

Una búsqueda bibliográfica en MEDLINE nos permitió encontrar otros 4 casos de hepatitis aguda producida por bupropión desde el comienzo de su uso. Los 2 primeros^{7,8} se caracterizaban, al igual que el nuestro, por un aumento de las transaminasas y la bilirrubina a los 54 y 41 días de iniciar tratamiento, valores que se normalizaron a los 10 y 11 días, respectivamente, de su suspensión. Además, en el caso de Oslin, el paciente fue nuevamente tratado con bupropión, con lo que se produjo un nuevo aumento de las transaminasas al cabo de 4 días, valores que se normalizaron a los 35 días de suspenderlo. El tercer caso⁹ destacó por ser el primero de una hepatitis colestásica secundaria a bupropión con unos valores de bilirrubina que fueron anormales, aun después de suspender el tratamiento. Este caso, junto con el segundo y el nuestro, además se caracterizó por la presencia en sangre de anticuerpos ANA, que desaparecieron al cesar el tratamiento. El último y más reciente episodio¹⁰ ocurrió tras 6 meses de tratamiento con bupropión y es el único que ha tenido un desenlace fatal.

JOSÉ CARLOS TITOS-ARCOS^a, HACIBE HALLAL^b, VIRGINIA COLLADOS^a Y JOAQUÍN PLAZA-ANIORTE^a

^aServicio de Farmacia. Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer. Murcia, España.

^bSección de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer. Murcia, España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bagshaw SM, Cload B, Gilmour J, Leung ST, Bowen TJ. Drug-induced rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with bupropion administration. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90:572-5.
2. Hurt RD, Sahs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. N Engl J Med. 1997;337:1195-202.
3. Tucker WE. Preclinical toxicology of bupropion: an overview. J Clin Psychiatry. 1983;44:60-2.
4. Othmer E, Othmer SC, Stern WC, Van Wyck Fleet J. Long-term efficacy and safety of bupropion. J Clin Psychiatry. 1983;44:153-6.
5. Fleet JW, Manberg PJ, Miller LL, Harto-Truax N, Sato T, Fleck RJ, et al. Overview of clinically significant adverse reactions to bupropion. J Clin Psychiatry. 1983;44:191-6.
6. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Josthson JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med. 1999;340:685-91.
7. Oslin DW, Duffy K. The rise of serum aminotransferases in a patient treated with bupropion. J Clin Psychopharmacol. 1993;13:364-5.
8. Hu KQ, Tiyyagura L, Kanel G, Redeker AG. Acute hepatitis induced by bupropion. Dig Dis Sci. 2000;45:1872-3.
9. Alvaro D, Onetti-Muda A, Moscatelli R, Attili AF. Acute cholestatic hepatitis induced by bupropion prescribed as pharmacological support to stop smoking. A case report. Dig Liver Dis. 2001;33:703-6.
10. Jumayun F, Shehab TM, Tworek JA, Fontana RJ. A fatal case of bupropion (Zyban) hepatotoxicity with autoimmune features: case report. J Med Case Reports. 2007;1:88.