



Artículo de Revisión

Cardiopatía coronaria isquémica y tuberculosis: una sindemia inadvertida. Revisión de la literatura y propuesta de manejo

Mauricio Andrés Murillo Moreno^{1,a}, Laura Valentina López Gutiérrez^{2,b}, Eric Edward Vinck^{3,c}, Gustavo Roncancio Villamil^{4,d}, Catalina Gallego Muñoz^{2,e}, Clara Inés Saldarriaga Giraldo^{1,2,e}

Recibido: 13 de abril de 2024
Aceptado: 03 de junio de 2024
En línea: 10 de junio de 2024

Filiación de los autores

¹ Departamento de Medicina Interna, Universidad CES, Medellín, Colombia.

² Departamento de Cardiología, Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia.

³ Departamento de Cirugía Cardiovascular, Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia.

⁴ Departamento de Enfermedades Infecciosas, Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia.

^a Residente de Medicina Interna.

^b Fellow de Cardiología.

^c Fellow de Cirugía Cardiovascular.

^d Infectólogo clínico.

^e Cardiólogo clínico.

Correspondencia

Mauricio Andrés Murillo Moreno.
Circular 4#72-24 Laureles, Medellín - Colombia.

Correo

maomoreno9410@gmail.com

Fuente de financiamiento

Autofinanciado.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Citar como

Murillo Moreno MA, López Gutiérrez LV, Vinck EE, Roncancio Villamil G, Gallego Muñoz C, Saldarriaga Giraldo CI, et al. Cardiopatía coronaria isquémica y tuberculosis: una sindemia inadvertida. Revisión de la literatura y propuesta de manejo. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2024;5(2):87-94. doi: 10.47487/apcyccv.v5i2.375.



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad que viene en aumento y que afecta cerca de un tercio de la población mundial. En consonancia con el aumento de la tuberculosis, la enfermedad cardiovascular ha tenido un comportamiento similar, de este grupo, la cardiopatía coronaria isquémica se ha convertido en la principal causa de muerte en todo el mundo. Se podría extraer, en base a la literatura, una relación entre la tuberculosis y la cardiopatía coronaria isquémica a través de que comparten múltiples factores de riesgo en común y desde un posible sustrato fisiopatológico que las vincula. La forma conjunta de presentación de estas dos entidades reportada hasta el momento es variada: se ha encontrado como debut de un síndrome coronario agudo en pacientes con tuberculosis activa, el desarrollo progresivo de aterosclerosis coronaria en pacientes con tuberculosis latente, entre otras. Dado este posible vínculo y el aumento progresivo de sus tasas de incidencia podemos afirmar que estamos ante una sindemia inadvertida, siendo su manejo conjunto un desafío por las grandes interacciones farmacológicas. El propósito de esta revisión es esclarecer este posible vínculo, plantear un enfoque para el diagnóstico así como suministrar un algoritmo de tratamiento de todo el espectro de la enfermedad coronaria que coexiste con la tuberculosis de acuerdo con la literatura actual disponible.

Palabras clave: Tuberculosis; Insuficiencia Cardíaca; Enfermedad Coronaria; Infarto del Miocardio (fuente: DeCS-Bireme).

ABSTRACT

Coronary heart disease and tuberculosis: an unnoticed syndemia. Review of literature and management proposal

Tuberculosis is a disease that is increasing and affects about 1/3 of the world's population. In line with the increase in tuberculosis, cardiovascular disease has had a similar behavior to this group, ischemic coronary heart disease has become the main cause of death worldwide. It could be extracted, based on literature, a relationship between tuberculosis and ischemic coronary heart disease through risk factors in common and from a possible pathophysiological substrate that links them. The presentation of these two entities reported so far is varied: it has been found as a debut of an acute coronary syndrome in patients with active tuberculosis, and the progressive development of coronary atherosclerosis in patients with latent tuberculosis, among others. Given this possible link and the progressive increase in its incidence rates, we can affirm that we are facing an inadvertent syndemia, and their management faces a challenge for the great pharmacological interactions. The purpose of this review is to clarify this possible link, propose an approach to diagnosis as well as supply an algorithm for the treatment of the entire spectrum of coronary heart disease that coexists with tuberculosis according to the currently available literature.

Keywords: Tuberculosis; Heart failure; Coronary Disease; Myocardial Infarction (source: MeSH-NLM).

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad granulomatosa causada por bacilos grampositivos ácido-alcohol resistentes del género *Mycobacterium*⁽¹⁾. A pesar de ser una enfermedad principalmente pulmonar, puede afectar cualquier órgano del cuerpo, a menudo el corazón⁽²⁾. Este microorganismo infecta cerca de 1/3 de la población mundial⁽³⁾ y en ciertos países de Latinoamérica como Colombia la tasa de incidencia reportada de tuberculosis pulmonar se ha incrementado, datos que se exponen en el apartado de epidemiología^(4,5). Por otro lado, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial⁽⁶⁾, y en Colombia⁽⁷⁾ la enfermedad coronaria contribuye a la mayoría de las muertes por enfermedad cardiovascular reportadas desde 1998 hasta 2011⁽⁸⁾.

Se ha demostrado recientemente que las personas con tuberculosis tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, lo que demuestra que estas dos enfermedades están interrelacionadas⁽⁶⁾. Esta relación puede estar explicada en base a que comparten factores de riesgo similares y dada la descripción de un posible sustrato fisiopatológico que las vincula⁽⁹⁻¹²⁾, como se expondrá más adelante.

El tratamiento conjunto de ambas entidades supone un reto, no solo por el hecho de que son manejos farmacológicos de larga duración, sino que la polifarmacia puede conllevar interacciones farmacológicas no deseadas precipitando posibles resultados graves e inesperados. Sin embargo, la literatura médica actual no cuenta con información disponible sobre cómo realizar un abordaje diagnóstico y terapéutico en pacientes con tuberculosis activa y parte del espectro de la enfermedad cardiovascular, como la cardiopatía coronaria isquémica, sobre lineamientos para maximizar un adecuado tratamiento conjunto ni qué hacer en aquellos casos en donde se requiera intervención quirúrgica coronaria en contexto de tuberculosis activa. Por lo tanto, realizamos una revisión de la relación entre estas dos entidades planteando a su vez una propuesta para su diagnóstico y manejo de acuerdo con la literatura disponible. Con esto intentaremos disminuir el vacío de conocimiento en el abordaje de la enfermedad coronaria y falla cardíaca que coexiste con tuberculosis.

Epidemiología

En humanos la tuberculosis es principalmente causada por *Mycobacterium tuberculosis* que afecta en mayor medida a los pulmones causando tuberculosis pulmonar⁽¹⁾. Este microorganismo infecta cerca de 1/3 de la población mundial suponiendo un riesgo del 10% de desarrollar la enfermedad durante el transcurso de vida⁽³⁾. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el 2021 hubo una incidencia de 6,4 millones de casos a nivel mundial y un total de 1,6 millones de muertes debido a esta enfermedad⁽¹³⁾. En países de Latinoamérica como Colombia la cifra es igual de alarmante, para el 2021 se reportó una tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar de 22,36 por cada 100 000 habitantes, tasa que aumentó con respecto al año 2020 que fue de 21,35 por cada 100 000 habitante⁽⁴⁾; en el Perú

se reportó un incremento en tasa de morbilidad por tuberculosis, que pasó de 84,4 por cada 100 000 habitantes a 91,12 por cada 100 000 habitantes del 2021 al 2022, respectivamente⁽⁵⁾. La enfermedad cardiovascular ha tenido un comportamiento similar, siendo en la actualidad la enfermedad isquémica cardíaca la principal causa de muerte en Colombia⁽⁷⁾, contribuyendo en un 56,3% de las muertes por enfermedad cardiovascular reportadas desde 1998 hasta 2011⁽⁷⁾. Estos datos nos alarman sobre la alta probabilidad de presentación conjunta de tuberculosis y enfermedad coronaria en cualquiera de sus espectros de manifestación.

Formas conjuntas de presentación

Si bien no contamos con datos que demuestren su incidencia combinada, existe en la literatura diversos reportes de casos que podrían vincularlas⁽¹⁴⁻²⁵⁾. De acuerdo con estos reportes, el debut, tanto de la enfermedad infecciosa como los eventos cardiovasculares es variado y pueden presentarse en el contexto de *bypass* aortocoronario con injerto (CABG, por sus siglas en inglés) como infección de herida esternal por tuberculosis^(16,18), derrame pleural tuberculoso⁽¹⁵⁾, derrame pericárdico por TB⁽¹⁷⁾, pericarditis constrictiva tuberculosa⁽²³⁾ o tuberculosis pulmonar⁽¹⁹⁾, o también como muerte súbita cardíaca en contexto de infarto por arteritis trombótica coronaria por tuberculosis⁽²¹⁾, infarto asociado a aneurisma coronario por arteritis tuberculosa⁽²⁵⁾ y el infarto agudo al miocardio aterosclerótico asociado a tuberculosis latente⁽²⁴⁾. En la **tabla 1** exponemos las características clínicas más importantes de estos casos previamente reportados.

Factores de riesgo relacionados con enfermedad cardiovascular y tuberculosis

Un estudio realizado en Uganda sobre factores de riesgo cardiovasculares entre personas con tuberculosis resistente a medicamentos que incluyó 212 participantes encontró que el 92% de la población con tuberculosis tenía ≥ 1 factor de riesgo de enfermedad cardiovascular: la dislipidemia (62,5%; 55,4-69,1), hipertensión (40,6%; 33,8-47,9), obesidad central (39,3%; 32,9-46,1), tabaquismo (36,3%; 30,1-43,1), índice de masa corporal (IMC) elevado (8,0%; 5,0-12,8) y diabetes *mellitus* (6,5%; 3,7-11,1) resaltaron como los principales⁽²⁶⁾. Esta interrelación de factores de riesgo podría explicar la coexistencia de eventos cardiovasculares adversos y TB.

Adicionalmente, cuando se revisan los registros de las comorbilidades encontradas en pacientes con tuberculosis en Colombia se encuentra que el 9,7% de los casos cursaban con diabetes *mellitus*, 6,4% tenían enfermedad pulmonar obstructiva crónica y 3,4% presentaban enfermedad renal⁽⁴⁾; todas estas comorbilidades se encuentran relacionadas también con enfermedad cardiovascular⁽²⁷⁾.

Esta interrelación de enfermedades presentes tanto en TB y enfermedad cardiovascular podrían demostrar lo reportado en la literatura: las personas con TB tienen un riesgo de 51% mayor de sufrir eventos adversos cardiovasculares importantes⁽²⁸⁾. Por consiguiente, junto con los mecanismos fisiopatológicos que se expondrán adelante en pacientes con TB, la presentación de eventos cardiovasculares adversos resulta casi inminente, así como la necesidad de tratamiento conjunto.

Tabla 1. Reportes de casos de tuberculosis asociado a diferentes presentaciones de enfermedad coronaria

Casos	Sexo y Edad	Comorbilidades	Síntomas	Diagnóstico de TB	Enfermedad cardíaca/procedimiento	Tratamiento anti-TB	Tratamiento quirúrgico	Desenlace
TB en herida esternal post-CABG ⁽¹⁶⁾	F, 57 años	HTA, dislipidemia, DM T2, ERC en TRR, CABG 8 meses atrás por enfermedad coronaria de tres vasos	Lesiones nodulares con eritema y secreción purulenta por herida quirúrgica esternal	Tinción de Ziehl-Neelsen positiva para BAAR + PCR positiva para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> de secreción esternal	Enfermedad coronaria de tres vasos/ CABG	Isoniazida + Pirazinamida + Levofloxacina + Etambutol	Ninguno	Tres meses de seguimiento sin recaída
Once pacientes con TB en herida esternal poscirugía cardíaca ⁽¹⁴⁾	H: 8 pacientes (72,7%) M: 3 pacientes (27,3%) Edad promedio 58,6 años	DM T2, HTA, dislipidemia y ERC en TRR	Secreción purulenta (58%), absceso (33,3%), trayecto subcutáneo (33,3%) dolor local (16,6%), fiebre (16,7%), tumefacción esternal (8,3%) y masa esternal (8,3%)	Cultivo (85,7%), Histopatología (64,3%), Tinción Ziehl-Neelsen (21,4%) PCR (7,1%) de secreción esternal	CABG (57,8%), cirugía no especificada (28,5%), reemplazo válvula aórtica (7,1%), reemplazo de válvula mitral (7,1%), cirugía de Bentall (7,1%)	No especificada	Desbridamiento (46,2%), resección extensa con reconstrucción de pared (38,5%)	Supervivencia en todos los pacientes, 3 presentaron 1-2 recaídas
Derrame pleural tuberculoso post-CABG ⁽¹³⁾	H, 62 años	No especificados	Dolor torácico y disnea de esfuerzo	Cultivo de líquido pleural e histopatología pleural	Infarto agudo sin elevación del ST/enfermedad coronaria de tres vasos	No especificada	Ninguno	Seis meses de seguimiento sin complicaciones
Derrame pericárdico tuberculoso post-CABG ⁽¹⁵⁾	H, 47 años	No especificados	Disnea de esfuerzo	Histopatología de pericardio	Derrame pericárdico tuberculoso tardío post CABG	HRZE + Prednisona	Drenaje de líquido pericárdico	Seis meses de seguimiento sin recurrencia de derrame
Pericarditis constrictiva fatal post CABG ⁽²¹⁾	H, 75 años	Dos infartos al miocardio	Disnea, expectoración	Histopatología de ganglio mediastínicos y pericardio	Enfermedad coronaria de tres vasos/ CABG	No especificada	Pericardiectomía	Murió
TB pulmonar y angina inestable ⁽¹⁷⁾	H, 50 años	HTA, DM T2, fumador	Dolor torácico, disnea	Histopatología de tejido pulmonar apical	Enfermedad coronaria 2 vasos/CABG	No especificada	Resección masa pulmonar durante CABG	Quince meses de seguimiento con buena evolución
TB latente e infarto agudo al miocardio ⁽⁸⁾	120 pacientes con TB latente H: 72 pacientes (86%) M: 48 pacientes (14%) Edad promedio 63 años	HTA, DM T2, dislipidemia, fumador, ERC en TRR	No reportados	Test QuantiFERON-TB Gold In-Tube para identificar LTBI.	Infarto agudo al miocardio	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Arteritis coronaria por TB ⁽²³⁾	M, 60 años	HTA	Dolor torácico, nódulos subcutáneos	Cultivo e histopatología de nódulos subcutáneos	Infarto agudo al miocardio sin elevación del ST/aneurismas secuenciales en ADA	HRZE	Ninguno	Nueve meses después sin aneurismas en ADA

ADA: arteria descendente anterior. CABG: Coronary Artery Bypass Grafting. DM T2: diabetes mellitus tipo 2. ERC: enfermedad renal crónica. H: hombre. HTA: hipertensión arterial. HRZE: Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. M: mujer. PCR: reacción en cadena de polimerasa. TB: tuberculosis. TRR: terapia de reemplazo renal.

Fisiopatología relacionada con enfermedad coronaria y tuberculosis

Existe un sustrato fisiopatológico que refuerza el vínculo entre estas dos entidades. A continuación, expondremos cómo la TB puede hacer parte de la génesis de la enfermedad coronaria y, así mismo, cómo la misma enfermedad coronaria, en sus diferentes momentos de su historia natural, puede ser un factor predisponente importante de manifestaciones agudas de diferentes formas de TB^(9,16,23); cualquiera de estas dos mecanismos pueden estar involucrados en la presentación inicial de nuestros pacientes (Figura 1).

Según modelos experimentales el inicio de la aterosclerosis coronaria puede estar relacionada con la inflamación endotelial generada por radicales libres secretados por neutrófilos estimulados por niveles elevados de adenosin deaminasa (ADA) en plasma de pacientes que han estado en contacto con bacilos tuberculosos⁽¹¹⁾. Además, en modelos murinos inoculados con bacilo de Calmette-Guerin (cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*) hubo un aumento significativo en la aterosclerosis de aorta a las 8 y 16 semanas sin afectar el perfil lipídico ni el peso corporal, por lo que da pie a pensar que infecciones por micobacterias promueven el desarrollo de aterosclerosis⁽¹²⁾.

Las proteínas de choque térmico, implicadas en la protección contra la desnaturalización de proteínas celulares, son blanco de reacciones inmunomediadas por autoanticuerpos formados por el mimetismo molecular con proteínas de choque térmico micobacterianos; niveles elevados de autoanticuerpos se han encontrado en individuos con aterosclerosis coronaria y rigidez carotídea, teniendo un valor predictivo para progresión de aterosclerosis⁽²⁹⁾. Adicionalmente, un desequilibrio entre factores oxidantes-antioxidantes ocurre en pacientes con TB pulmonar, donde la superóxido dismutasa de los glóbulos rojos (un antioxidante) se encuentra disminuida lo que genera mayor oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y niveles más altos de peroxidación lipídica predisponiendo a mayor riesgo de aterosclerosis⁽³⁰⁾.

En pacientes con tuberculosis latente (TBL) se ha sugerido que la activación inmune persistente relacionada con la replicación microbiana de bajo nivel es un impulsor de enfermedad coronaria⁽²⁴⁾; a raíz de esto, un estudio de casos y controles encontró que la presencia de TBL se asocia de forma independiente con infarto agudo al miocardio (OR ajustado 1,90; IC 95%: 1,05-3,45)⁽²⁴⁾, igualmente una revisión sistemática determinó que los pacientes con TBL pueden desarrollar enfermedad de arterias coronarias

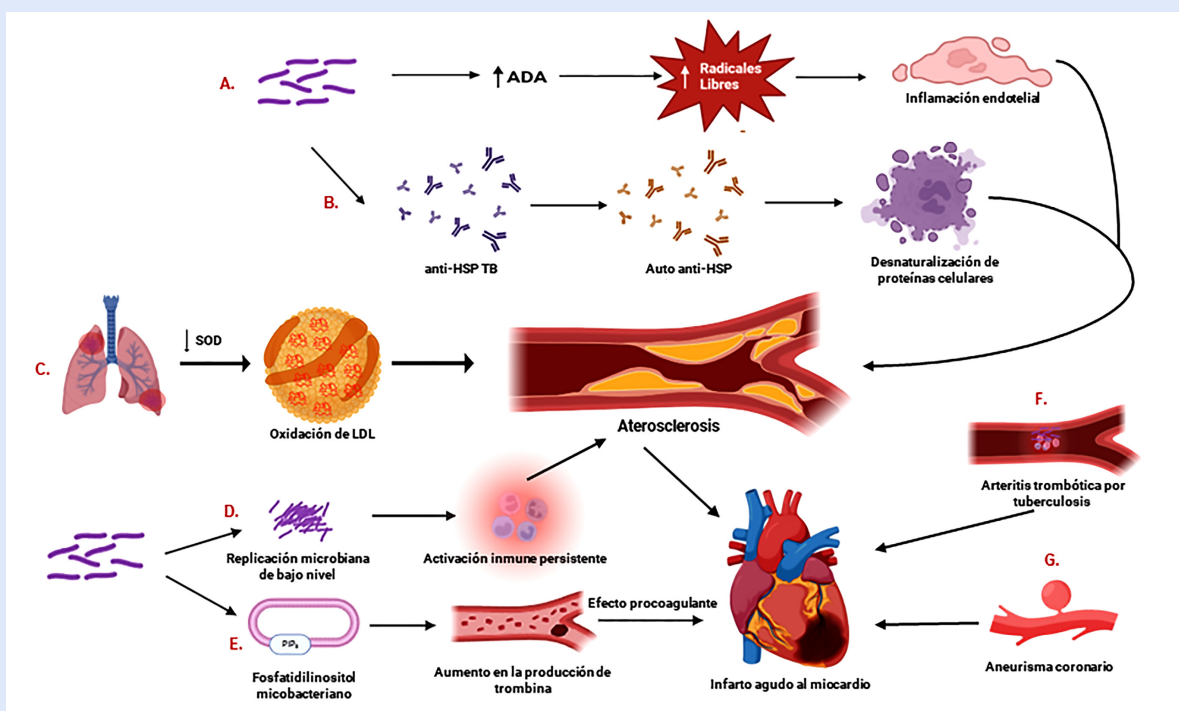


Figura 1. Fisiopatología de la asociación entre enfermedad coronaria y tuberculosis.

A. El contacto con bacilos tuberculosos genera una elevación de ADA en plasma lo que conlleva un aumento de radicales libres e inflamación endotelial. **B.** El contacto con bacilos tuberculosos genera la formación de anticuerpos contra la HSP micobacteriana, luego por mecanismo de mimetismo molecular se generan autoanticuerpos contra la HSP humana conllevado a baja protección contra la desnaturalización de proteínas celulares. **C.** La tuberculosis pulmonar provoca disminución de la SOD provocando un aumento de la oxidación de LDL. **D.** En TBL la replicación bacteriana de bajo nivel provoca una activación inmune sanguínea persistente. **E.** El fosfatidilinositol micobacteriano estimula la formación de trombina generando un efecto procoagulante aumentando el riesgo de infarto. Estos son mecanismos relacionados con aterogénesis. **F.** El desarrollo de arteritis trombótica por inflamación endotelial por tuberculosis. **G.** Aneurisma coronario por TB que desencadena infarto coronario. ADA: adenosin deaminasa. HSP: proteína de choque térmico. LDL: lipoproteína de baja densidad. SOD: superóxido dismutasa. TB: tuberculosis. TBL: tuberculosis latente

de forma estadísticamente significativa (OR 2,15 [1,48-3,12]; $p < 0,0001$; $I^2 0\%$)⁽³¹⁾, se desconoce si el tratamiento de pacientes con TBL disminuya la incidencia de aterosclerosis y por consiguiente enfermedad cardiovascular. Así mismo, se ha sugerido que el fosfatidilinositol de la micobacteria puede estimular la generación de trombina y generar un estado procoagulante⁽²⁹⁾ que culmina en eventos coronarios agudos⁽²¹⁾. No obstante, no solo la tuberculosis tiene mecanismos por los cuales puede generar tanto enfermedad coronaria aterosclerótica crónica como eventos coronarios agudos trombóticos sino que los estados post-CABG pueden desencadenar reactivación de la tuberculosis después de una infección latente, esto se cree que es debido a un estado de inmunosupresión mediado por Interleuquina (IL) 6 e IL-10 en el posquirúrgico⁽¹⁹⁾, conllevando a reactivación de tuberculosis en diferentes sitios como esternón^(16,19), pericardio⁽¹⁷⁾ y pleura⁽¹⁵⁾. Los factores de riesgo probablemente relacionados con la inmunosupresión y la consiguiente reactivación de TBL son la combinación de cirugía mayor, isquemia cardiopulmonar y circulación extracorpórea⁽¹⁹⁾.

Diagnóstico de enfermedad coronaria e intervención percutánea

Durante la búsqueda no encontramos recomendaciones específicas de diagnóstico no invasivo de enfermedad coronaria en pacientes con tuberculosis por lo cual sugerimos seguir las recomendaciones planteadas en guías internacionales. Con respecto a las estrategias de perfusión coronaria, datos sugieren que la intervención coronaria percutánea (PCI) y la CABG no está contraindicada en pacientes con TB aguda⁽³²⁾, inclusive durante la CABG es posible realizar intervención pulmonar concomitante⁽³³⁾ que pueden tener utilidad ya sea para el diagnóstico o la reducción de inóculo tuberculoso. Dada la escasa información, la seguridad de estas estrategias no está claramente establecida

Tratamiento de la cardiopatía coronaria isquémica en pacientes que reciben terapia antituberculosa

El manejo farmacológico es un pilar para el tratamiento de la TB así como de la enfermedad coronaria isquémica con o sin insuficiencia cardiaca, y las interacciones farmacológicas entre sí (principalmente con rifampicina) son importantes. A continuación planteamos consideraciones farmacológicas de acuerdo con reportes de farmacocinética y farmacodinámica entre rifampicina y fármacos cardiovasculares.

1. Antiagregantes plaquetarios: los datos arrojados mediante estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos muestran que la inducción potente de citocromo P450 (CYP) hepático por rifampicina no altera el metabolismo activo de prasugrel por lo que no sería necesario ajuste de dosis⁽³⁴⁾, no pasa así con otros antiagregantes, ya que se ha observado que la rifampicina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de ticagrelor así como su vida media (de 8,4 a 2,8 h)⁽³⁵⁾ mientras que la interacción con clopidogrel potencia su efecto inhibitorio plaquetario a través del aumento de su metabolito activo⁽³⁶⁾, lo que podría relacionarse con

mayor riesgo de sangrado.

Aunque estas conclusiones son tomadas de estudios en pacientes sanos, nos muestran que el prasugrel es el fármaco antiagregante que no se modifica con el uso concomitante de rifampicina, y si no hay contraindicaciones, sería el fármaco sugerido a utilizar en contexto de tuberculosis, seguido de clopidogrel en pacientes con bajo riesgo de sangrado y posteriormente ticagrelor. El ácidoacetil salicílico se ha utilizado sin inconvenientes⁽²⁰⁾.

2. Anticoagulantes orales: un estudio demostró que la rifampicina aumenta el aclaramiento de edoxaban en un 33% y disminuye su vida media en un 50%⁽³⁷⁾, para dabigatrán se observa una disminución en un 67% posterior a una semana de terapia conjunta con rifampicina⁽³⁸⁾, con apixaban la biodisponibilidad absoluta se reduce aproximadamente un 25%⁽³⁹⁾ y con rivaroxabán se ha visto una reducción del 50% del área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés) media con disminución paralela de sus efectos farmacodinámicos⁽⁴⁰⁾. Con estos datos, la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco recomienda evitar el uso de anticoagulantes directos (DOAC) junto con rifampicina⁽⁴¹⁾; sin embargo, un estudio de cohorte que evaluó la seguridad y eficacia de DOAC y warfarina en coadministración con rifampicina en pacientes con fibrilación auricular y tromboembolia venosa, encontró después del ajuste multivariado que el uso de DOAC se asoció con un menor riesgo de enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémica (HR 0,51, IC95%: 0,27-0,94, $p=0,030$) en comparación con warfarina, sin aumentar el riesgo de hemorragia grave o muerte, esta disminución de riesgo se encontró en menor medida con el uso de warfarina, lo que sugiere que es posible continuar la anticoagulación con DOAC en pacientes con fibrilación auricular y alto riesgo de ECV⁽⁴²⁾.

3. Hipolipemiantes: se ha planteado in vitro un posible efecto bactericida de las estatinas sobre la micobacteria⁽⁴³⁾ aunque no se ha traducido hasta el momento en beneficios clínicos⁽⁴⁴⁾. Las concentraciones de simvastatina y atorvastatina, junto con sus metabolitos activos, son reducidos en un 43 y 97%, respectivamente, al administrarse junto con rifampicina^(45,46), por lo cual se ha aconsejado aumentar la dosis total de atorvastatina aunque sin claridad sobre la forma de hacerlo y los posibles eventos adversos que podrían generarse; por el contrario, la rosuvastatina se ha estudiado en pacientes con TB activa demostrando su tolerancia y seguridad, por lo cual se sugiere como fármaco de primera línea a utilizar en este grupo de pacientes⁽⁴⁴⁾.

4. Betabloqueadores: son parte de la primera línea de manejo en pacientes con insuficiencia cardiaca para reducir mortalidad y hospitalizaciones⁽⁴⁷⁾. En pacientes con TB la interacción de estos fármacos con

rifampicina no es despreciable. La farmacocinética del metoprolol succinato se evaluó en pacientes con diálisis y TB encontrándose una disminución de sus niveles en un 91% volviéndose indetectables en el 75% de los pacientes conllevando a desenlaces clínicos adversos (48). La interacción de carvedilol con rifampicina provoca una disminución del AUC del 63%, mientras que para bisoprolol la reducción es de solo un 34% (49) siendo este fármaco el que menor disminución presenta con respecto a los demás betabloqueadores aprobados en falla cardiaca, por lo cual aconsejaríamos su uso en primera instancia de acuerdo con las indicaciones de guías internacionales.

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II) y sacubitrilo/valsartan:** los IECA no parecen verse afectados por la rifampicina ya que no son metabolizados por CYP (49). Cabe mencionar que se ha visto una reducción del AUC del metabolito activo del enalapril (enalaprilato) en un 31%, aunque no están del todo claro y no parecen ser secundarias a esta interacción farmacológica (49). De los ARA II, losartán es un sustrato conocido de CYP por lo que se ha observado una reducción del AUC y debería

desestimarse como terapia inicial, mientras que para candesartan y valsartan la interacción es poco conocida pero se ha sugerido un aumento de su AUC aunque no es del todo claro (49).

Para sacubitril/valsartán, podría haber incremento en la exposición sistémica por lo cual se sugiere que en caso de iniciarse, se haga con dosis bajas y realizar monitoria clínica de eventos adversos durante su titulación (50).

- Diuréticos:** es posible que la espironolactona no se vea afectada por la rifampicina al igual que la furosemida (49) por lo que su uso puede ser seguro ya que los beneficios pueden superar los riesgos, que aún siguen sin estar claros. No encontramos datos de interacción con eplerenona.
- Inhibidores del transportador sodio-glucosa 2 (ISGLT-2):** se han observado reducciones modestas en la exposición total a dapagliflozina sin considerarse clínicamente relevante (51) así como los cambios en AUC para empagliflozina (52) por lo cual ambos pueden ser utilizados.

En resumen, basándonos en lo anteriormente descrito, planteamos un algoritmo que sintetiza el manejo de pacientes con enfermedad coronaria y/o falla cardiaca que tienen TB (Figura 2). Aclaramos que la información surge de estudios de

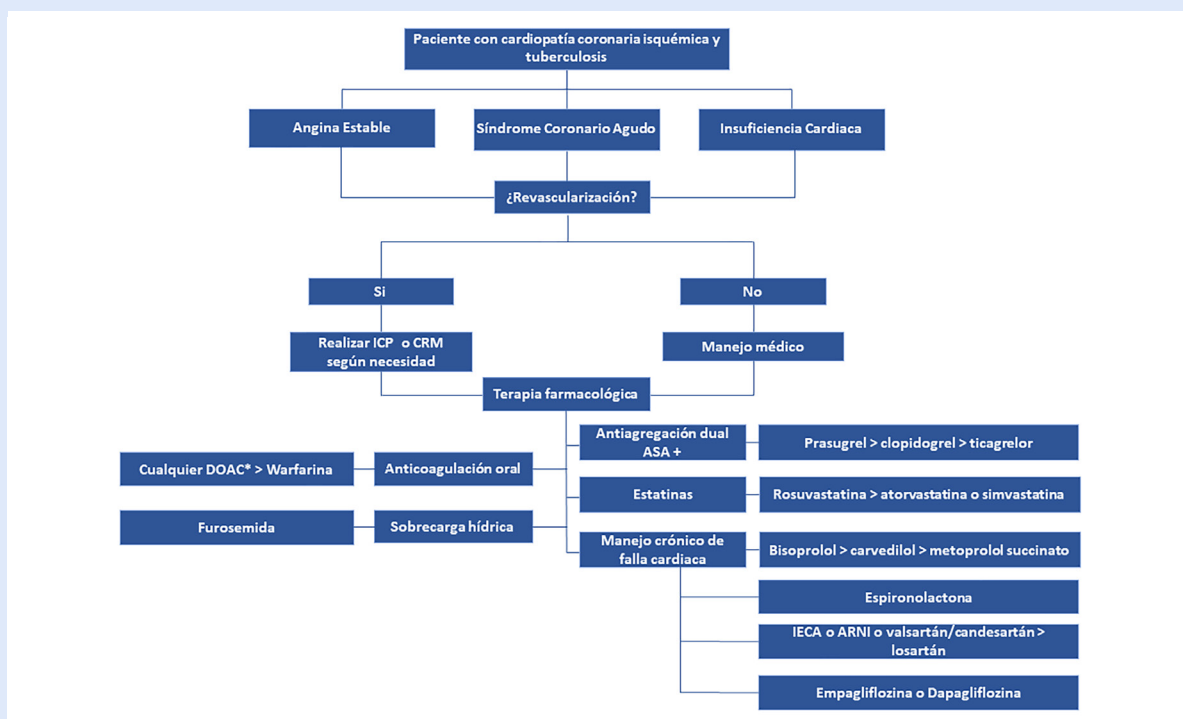


Figura 2. Algoritmo para la elección de terapia farmacológica en manejo de la enfermedad coronaria, la falla cardiaca y la tuberculosis.

El símbolo ">" indica el mayor grado de recomendación en orden decreciente de izquierda a derecha.

* En contexto de fibrilación auricular no valvular.

ASA: ácido acetil-salicílico. ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina/neprilisina. IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina. ICP: intervención coronaria percutánea. CRM: cirugía de revascularización miocárdica.

farmacocinética y farmacodinamia, algunos observacionales y en pacientes sanos; no obstante, es la primera aproximación reportada hasta la fecha para el manejo de la enfermedad cardiovascular que coexiste con TB.

Conclusiones

La cardiopatía coronaria isquémica y la TB tienen un vínculo poco conocido, es una sindemia inadvertida que se está incrementando. Las interacciones farmacológicas relacionadas con el metabolismo mediado por CYP son un desafío con el uso de rifampicina y los fármacos cardiovasculares. Con esta revisión buscamos exponer pautas para el manejo integral de

la cardiopatía coronaria isquémica en contexto de tuberculosis con el fin de lograr un abordaje adecuado y lograr reducir complicaciones asociadas a la interacción farmacológica relacionadas con estas dos entidades.

Contribuciones de los autores

MM: conceptualización, investigación, metodología, escritura. **LL:** investigación, visualización. **EV:** escritura, administración del proyecto. **GR:** conceptualización, recursos. **CG:** conceptualización, metodología. **CS:** conceptualización, supervisión, metodología, administración del proyecto.

Agradecimientos

Agradecemos a la Clínica Cardio VID por brindarnos el espacio y la información necesaria para la recolección de los pacientes y a todo el equipo que trabajó en el presente estudio.

Referencias bibliográficas

- Khan MK, Islam MN, Ferdous J, Alam MM. An Overview on Epidemiology of Tuberculosis. *Mymensingh Med J* MMJ. 2019;28(1):259-66.
- López-López JP, Posada-Martínez EL, Saldarriaga C, Wyss F, Ponte-Negretti CI, Alexander B, *et al.* Tuberculosis and the heart. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7). doi: 10.1161/jaha.120.019435.
- Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2020;67(3):295-311. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.02.005.
- Instituto Nacional de Salud. Informe de Evento [Internet]. Bogotá: INS; 2024 [citado 20 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Info-Evento.aspx>
- Situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú, 2018-2022. *Boletín Epidemiológico del Perú* [Internet]. 2023;12(20): [citado 28 de marzo de 2024] Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202320_28_163316.pdf
- Djharuddin I, Amir M, Qanitha A. Exploring the link between cardiovascular risk factors and manifestations in latent tuberculosis infection: a comprehensive literature review. *Egypt Heart J.* 2023;75(1):43.
- Ministerio de Salud de Colombia. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud; c2024 [citado 20 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-cardiovasculares.aspx>
- Enfermedad cardiovascular. Principal causa de muerte en Colombia. *Boletín ONS* [Internet]. 2013;1 [citado 20 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/Direcciones/ONS/Boletines/boletin_web_ONS/boletin1.html
- Wang TK, Wong CF, Au WK, Cheng VC, Wong SS. Mycobacterium tuberculosis sternal wound infection after open heart surgery: a case report and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;58(2):245-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.021.
- Tabaja H, Hajar Z, Kanj SS. A review of eleven cases of tuberculosis presenting as sternal wound abscess after open heart surgery. *Infect Dis Lond Engl.* 2017;49(10):721-7. doi: 10.1080/23744235.2017.1347817.
- Kälvegren H, Fridfeldt J, Bengtsson T. The role of plasma adenosine deaminase in chemoattractant-stimulated oxygen radical production in neutrophils. *Eur J Cell Biol.* 2010;89(6):462-7. doi: 10.1016/j.jcb.2009.12.004.
- Huaman M, Qualls J, Jose S, Jose S, Schmidt S, Mousa A, *et al.* Mycobacterium bovis Bacille-Calmette-Guérin Infection Aggravates Atherosclerosis. *Front Immunol.* 2020;11:607957. doi: 10.3389/fimmu.2020.607957.
- World Health Organization. TB disease burden [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citado el 2 de junio de 2024]. Disponible en: www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022/tb-disease-burden
- Van Eeden S, Leipsic J, Paul Man SF, Sin DD. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):11-6. doi: 10.1164/rccm.201203-0455PP.
- Khan Y, Shah M, Shahabuddin S. Incidental finding of tuberculous pleural effusion in patient undergoing coronary artery bypass grafting: Case report. *Ann Med Surg.* 2019;45:110-2. doi: 10.1016/j.amsu.2019.08.001.
- Yuan SM. Sternal wound tuberculosis following cardiac operations: a review. *Rev Bras Cir Cardiovasc Órgão Of Soc Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(4):489-93. doi: 10.5935/1678-9741.20140102.
- Tuladhar SM, Noursadeghi M, Boyle JJ, Friedland JS, Hornick P. Tuberculous pericardial effusion after coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1519-21. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.059.
- Wang TK, Wong CF, Au WK, Cheng VC, Wong SS. Mycobacterium tuberculosis sternal wound infection after open heart surgery: a case report and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;58(2):245-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.021.
- Ng CSH, Arifi AA, Wan S, Lee TW, Yim APC. Cardiac operation with associated pulmonary resection: a word of caution. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2002;10(4):362-4. doi: 10.1177/021849230201000423.
- Bakalli A, Osmani B, Kamberi L, Pllana E. Acute myocardial infarction and pulmonary tuberculosis in a young female patient: a case report. *Cases J.* 2008;1:246. doi: 10.1186/1757-1626-1-246.
- Chan S. An unusual case of mycobacterium tuberculosis coronary arteritis and thrombosis resulting in acute myocardial infarction. *Forensic Sci Med Pathol.* 2018;14(3):390-4. doi: 10.1007/s12024-018-0002-y.
- Peddle L, Otto M. Coronary artery tuberculosis: An unusual case of sudden death. *Leg Med Tokyo Jpn.* 2018;30:56-8. doi: 10.1016/j.legalmed.2017.11.008.
- Khalil MW, Grech ED, Al-Mohammed A, Cooper GJ, Sarkar PK. Rapid development of fatal TB constrictive pericarditis after cardiac surgery. *J Card Surg.* 2006;21(4):417-8. doi: 10.1111/j.1540-8191.2006.00259.x.
- Huaman MA, Ticona E, Miranda G, Kryscio RJ, Mugruza R, Aranda E, *et al.* The Relationship Between Latent Tuberculosis Infection and Acute Myocardial Infarction. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018;66(6):886-92. doi: 10.1093/cid/cix910.
- Barreto-Neto N, Segre AW, Guedes LKN, Seguro LPC, Pereira RMR. Resolution of coronary arteritis following tuberculosis treatment. *J Clin Tuberc Mycobact Dis.* 2022;26:100295. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100295
- Baluku JB, Nabwana M, Nalunjogi J, Muttamba W, Mubangizi I, Nakiyingi L, *et al.* Cardiovascular risk factors among people with drug-resistant tuberculosis in Uganda. *BMC Cardiovascular Disorders.*

- 2022;22(1):464. doi: 10.1186/s12872-022-02889-y.
27. Adhikary D, Barman S, Ranjan R, Stone H. A Systematic Review of Major Cardiovascular Risk Factors: A Growing Global Health Concern. *Cureus*. 2022;14(10):e30119. doi: 10.7759/cureus.30119.
 28. Basham CA, Smith SJ, Romanowski K, Johnston JC. Cardiovascular morbidity and mortality among persons diagnosed with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235821. doi: 10.1371/journal.pone.0235821.
 29. Rota S, Rota S. Mycobacterium tuberculosis complex in atherosclerosis. *Acta Med Okayama*. 2005;59(6):247-51. doi: 10.18926/AMO/31958.
 30. Nezami N, Ghorbanihaghjo A, Rashtchizadeh N, Argani H, Tafreshinejad A, Ghorashi S, et al. Atherogenic changes of low-density lipoprotein susceptibility to oxidation, and antioxidant enzymes in pulmonary tuberculosis. *Atherosclerosis*. 2011;217(1):268-73. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.025.
 31. Sumbal A, Sheikh SM, Ikram A, Amir A, Sumbal R, Saeed AR. Latent Tuberculosis Infection (LTBI) as a predictor of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(4):e15365. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15365
 32. Li Y, Wu Q, Chen Y. Myocardial infarction and tuberculosis. *Acta Cardiol*. 2012;67(3):371-2. doi: 10.1080/ac.67.3.2160732.
 33. Majumdar G, Agarwal SK, Pande S, Chandra B, Tewari P. A Case Report of Combined Radical Pericardiectomy and Beating Heart Coronary Artery Bypass Grafting in a Patient with Tubercular Chronic Constrictive Pericarditis with Coronary Artery Disease. *Ann Card Anaesth*. 2017;20(4):465-7. doi: 10.4103/aca.ACA_102_17.
 34. Farid NA, Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, Jin Y, Ernest II CS, et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in healthy male subjects. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8):1821-9. doi: 10.1185/03007990903018360.
 35. Teng R, Mitchell P, Butler K. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(4):877-83. doi: 10.1007/s00228-012-1436-x.
 36. Judge HM, Patil SB, Buckland RJ, Jakubowski JA, Storey RF. Potentiation of clopidogrel active metabolite formation by rifampicin leads to greater P2Y12 receptor blockade and inhibition of platelet aggregation after clopidogrel. *J Thromb Haemost JTH*. 2010;8(8):1820-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03925.x.
 37. Mendell J, Chen S, He L, Desai M, Parasramupria DA. The Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Edoxaban in Healthy Adults. *Clin Drug Investig*. 2015;35(7):447-53. doi: 10.1007/s40261-015-0298-2.
 38. Härtter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, Nehmiz G, Lemke U, Timmer W, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(3):490-500. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04218.x.
 39. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, Boyd RA, Wang J, Zhang D, et al. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs Devices Interv*. 2016;16(2):119-27. doi: 10.1007/s40256-015-0157-9.
 40. Paul P, Dobesh, Zachary A. Stacy, Chapter 2 - Pharmacology of Oral Anticoagulants. In: Flaker G. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*. Elsevier; 2019. p. 11-34. doi: 10.1016/B978-0-323-55429-9.00002-9.
 41. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Eur*. 2021;23(10):1612-76. doi: 10.1093/europace/euab065.
 42. Lee HJ, Kim HK, Kim BS, Han KD, Park CS, Rhee TM, et al. Safety and effectiveness of anticoagulation with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients on tuberculosis treatment. *Sci Rep*. 2023;13:2060. doi: 10.1038/s41598-023-29185-9.
 43. Lobato LS, Rosa PS, Ferreira J da S, Neumann A da S, da Silva MG, do Nascimento DC, et al. Statins Increase Rifampin Mycobactericidal Effect. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(10):5766-74. doi: 10.1128/AAC.01826-13.
 44. Cross GB, Sari IP, Kityo C, Lu Q, Pokharkar Y, Moorakonda RB, et al. Rosuvastatin adjunctive therapy for rifampicin-susceptible pulmonary tuberculosis: a phase 2b, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(7):847-55. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00067-1.
 45. Backman JT, Luurila H, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(2):154-67. doi: 10.1016/j.clpt.2005.04.007.
 46. Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(6):592-7. doi: 10.1067/mcp.2000.111414.
 47. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
 48. Agrawal A, Agarwal SK, Kaleekal T, Gupta YK. Rifampicin and anti-hypertensive drugs in chronic kidney disease: Pharmacokinetic interactions and their clinical impact. *Indian J Nephrol*. 2016;26(5):322-8. doi: 10.4103/0971-4065.176145.
 49. Liu W, Yan T, Chen K, Yang L, Benet LZ, Zhai S. Predicting Interactions between Rifampin and Antihypertensive Drugs Using the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharmacotherapy*. 2020;40(4):274-90. doi.org/10.1002/phar.2380
 50. Pathways and Guidelines Development Subgroup SACUBITRIL/ VALSARTAN (ENTRESTO®) HEART FAILURE INFORMATION FOR PRIMARY CARE [Internet]. Available from: <https://gmnmh.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/09/Sacubitril-Valsartan-info-sheet-for-GPs-Sep-2021-FINAL.pdf>
 51. Kasichayanula S, Liu X, Griffen SC, Lacreata FP, Boulton DW. Effects of rifampin and mefenamic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(3):280-3. doi: 10.1111/dom.12024.
 52. Macha S, Koenen R, Sennewald R, Schöne K, Hummel N, Riedmaier S, et al. Effect of gemfibrozil, rifampicin, or probenecid on the pharmacokinetics of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in healthy volunteers. *Clin Ther*. 2014;36(2):280-290.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.003.