

Expertos Invitados

DETERIORO PSICOMOTOR Y COGNITIVO Y ANTIHISTAMINICOS DE NUEVA GENERACION



Columnista Experto de SIIC

Dr. Ian Hindmarch

Professor of Human Psychopharmacology and Head of HPRU Medical Research Centre, University of Surrey.
Specialization field: Human Psychopharmacology

Introducción

Los beneficios clínicos de los antihistamínicos orales para el tratamiento de los trastornos alérgicos fueron establecidos desde hace muchos años y actualmente se consideran los agentes principales para el alivio de los síntomas asociados con estas enfermedades. Sin embargo, los antihistamínicos clásicos de primera generación, aunque eficaces en la terapia de los trastornos alérgicos, se asociaron con efectos adversos no deseados, como sedación y deterioro de la función cognitiva, incluso del rendimiento psicomotor, memoria y atención.¹⁻² Además, la disminución cognitiva puede causar detrimento en las actividades de la vida diaria tales como el rendimiento escolar y laboral, la capacidad para conducir y muchas de las tareas diarias que requieren alto grado de concentración y alerta. Por ejemplo, la alteración del sistema nervioso central (SNC) puede afectar la capacidad individual para conducir u operar maquinarias, así como la productividad laboral o escolar. La mayor incidencia de accidentes de tránsito y caídas en los ancianos se asoció con la administración de agentes antihistamínicos.²⁻⁴ Se cree que las acciones farmacológicas no deseadas de los antihistamínicos de primera generación se deben a su falta de especificidad por el receptor H₁ y a su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, así como a su bloqueo del receptor H₁ cerebral mediante agonismo inverso.

Los antihistamínicos de nueva generación están notablemente libres de efectos adversos a nivel del SNC en las dosis terapéuticas recomendadas para el alivio sintomático y el control de la urticaria y los trastornos alérgicos perennes. Recientemente, escribimos un artículo en el cual señalamos que el antihistamínico de última generación fexofenadina, en dosis supraclínica de 360 mg estuvo exento de efectos adversos según diversas pruebas psicométricas.⁵ Por el contrario, hay indicios de que con dosis superiores a las terapéuticas recomendadas de 10 mg de loratadina o 10 mg de cetirizina se producen reacciones adversas.⁶⁻⁸

La penetración de un antihistamínico en el SNC puede determinarse objetivamente por medio de pruebas psicométricas específicamente elaboradas y tomografía por emisión de positrones (PET). En vista de las preocupaciones generales acerca del cumplimiento excesivo del tratamiento y la posibilidad de efectos adversos a nivel del SNC, analizamos los datos actualmente disponibles sobre las alteraciones provocadas por los antihistamínicos, medidas objetivamente por medio de las pruebas psicométricas y la ocupación del receptor H₁ (H₁RO) en el cerebro mediante los estudios por PET.

Pruebas psicométricas

La inclusión de un grupo placebo y un grupo control positivo son críticos para la metodología y diseño de pruebas psicométricas a fin de validar su sensibilidad. Es más importante aun incorporar las variaciones de dosis supraclínicas de los compuestos para examinar el impacto de los niveles plasmáticos incrementados de drogas debido a sobredosis o al cumplimiento excesivo del tratamiento.

Las consecuencias psicofarmacológicas de un antihistamínico sobre el SNC pueden determinarse mediante un conjunto de herramientas para la valoración objetiva de la sedación y el deterioro.⁹ Entre las pruebas objetivas más frecuentemente utilizadas se encuentran el umbral crítico de fusión de oscilación de la luz (CFF), el tiempo de reacción para la elección (CRT), las tareas continuas de rastreo (CTT) y la prueba de reacción de frenado en la ruta (BRT). La reacción de despertar del SNC y, en particular, la capacidad para discriminar "pedacitos" distintos de información sensorial pueden evaluarse objetivamente por medio del CFF. La cantidad de información que el cerebro puede procesar con respecto al tiempo se mide por medio de la discriminación de la titulación de la luz a partir de la fusión y viceversa cuando se observa una serie de diodos emisores de luz.⁵ Se demostró que esta prueba es sensible para medir cambios en la función del SNC luego de la administración de compuestos psicoactivos tales como antidepresivos, ansiolíticos, cafeína, hipnóticos, neurotrópicos, antihistamínicos y agentes fitofarmacéuticos.¹⁰⁻¹¹ Las drogas que provocan cambios en la velocidad psicomotora pueden medirse mediante CRT, donde a partir de una posición central de inicio, los individuos deben apagar una de seis luces encendidas al azar, al tocar el botón de respuesta apropiado. Con la utilización de este esquema es posible medir los tres componentes del tiempo de reacción: el tiempo de reacción total (TRT) desde el comienzo del estímulo hasta la terminación de la respuesta; el tiempo de reacción motora (MRT), el tiempo que toma mover el dedo entre el inicio y los botones de respuesta y el tiempo de reacción de reconocimiento o de procesamiento (RRT) obtenido por la sustracción del MRT al TRT.⁹ El tercer método de valoración, CTT, es una tarea interactiva confiable y sensible de la función sensoriomotora que implica el rastreo de una flecha en movimiento sobre una unidad de pantalla visual (VDU). La prueba también incluye una medida de atención dividida del tiempo de reacción periférica.⁵ Finalmente, pruebas como conducir un vehículo en la ruta pueden brindar información extremadamente útil sobre el impacto día tras día de diversos agentes sobre el SNC. El tiempo de reacción de frenado de un vehículo en la ruta es una medida de algunas de las funciones cognitivas y psicomotoras involucradas en el manejo de un automóvil, como la eficacia de la atención. Se mide el tiempo requerido por una persona para pisar el pedal de freno en respuesta a una luz encendida al azar en el techo del auto, la cual simula la luz de freno del vehículo que va delante. Recientemente demostramos que la fexofenadina, en dosis supraclínica de 360 mg, estuvo exenta de efectos adversos sobre el SNC.⁵ A esta conclusión se llegó en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, en el cual los efectos agudos del clorhidrato de fexofenadina a 360 mg sobre diversos aspectos de la función psicomotora y cognitiva se compararon con los producidos por el placebo y un control positivo con 30 mg de prometazina en 14 voluntarios sanos.⁵ La fexofenadina no se distinguió del placebo en ninguna de las pruebas subjetivas y objetivas hasta 7 horas después de su administración. De acuerdo con lo esperado, todas las mediciones fueron peores luego de la administración de prometazina, lo que confirma la sensibilidad del conjunto de las pruebas. La prometazina produjo una reducción global en los umbrales de CFF en comparación con el placebo ($p < 0.05$) y hubo un incremento global significativo en RRT, MRT y TRT ($p < 0.05$), índices de alteraciones en el SNC. Tanto la exactitud del rastreo como los aspectos del tiempo de reacción de CTT empeoraron significativamente ($p < 0.05$) luego de la administración de prometazina. Concluimos que el clorhidrato de fexofenadina a 360 mg estuvo exento de efectos adversos sobre el SNC en dosis de hasta tres veces las comúnmente usadas para la rinitis alérgica estacional (RAE) y del doble de las utilizadas para la urticaria idiopática crónica (UIC). En Europa se recomiendan dosis diarias de clorhidrato de fexofenadina de 120 mg y 180 mg para RAE y UIC, respectivamente.

Metaanálisis

Recientemente se llevaron a cabo dos metaanálisis para valorar los efectos sedantes, psicomotores y cognitivos de los antihistamínicos.^{12,13} Se incluyeron en estos metaanálisis solamente los datos provenientes de estudios con un diseño de tipo doble ciego, controlados con placebo y un control positivo realizados en voluntarios sanos y publicados entre 1965 y 2000. Esto fue necesario para asegurar que sólo se analizaran las mediciones lo suficientemente sensibles como para valorar el impacto de los antihistamínicos.^{12,13}

A fin de comparar los diferentes antihistamínicos se ideó un índice empeoramiento/no empeoramiento (E/NE) para determinar las alteraciones inducidas por drogas; el número de mediciones objetivas que demostraron deterioro se compararon con un número similar de valoraciones de los mismos estudios que no demostraron disminución de las funciones del SNC.¹² Los hallazgos del primer metaanálisis demostraron que los antihistamínicos de nueva generación

ofrecieron un perfil de seguridad más favorable, con menos sedación y alteraciones de las funciones del SNC que sus predecesores. Sin embargo, no todos estos antihistamínicos estuvieron completamente exentos de acciones a nivel del SNC. Cuando se categorizaron los efectos de los antihistamínicos sobre el SNC, los de primera generación como la difenhidramina, tuvieron un índice que tendía a infinito, ya que todas las pruebas psicométricas de las bases de datos demostraron las alteraciones producidas por estas drogas. Los antihistamínicos de nueva generación mostraron más instancias de no deterioro; sus índices E/NE fueron más bajos, aunque hubo un alto grado de variabilidad entre estos agentes. Por ejemplo, el índice para cetirizina fue 0.17 y para loratadina 0.36. Por el contrario, el clorhidrato de fexofenadina a 80 a 240 mg tuvo un cociente de 0 para el deterioro cognitivo, ya que ninguna de las pruebas psicométricas utilizadas con esta droga detectó alteraciones cuantificables.

El segundo metaanálisis determinó el índice de deterioro proporcional (PIR) para cada antihistamínico; de modo que comparó las alteraciones producidas por un antihistamínico individual con las provocadas por cada uno de los otros antihistamínicos para los cuales hubo datos disponibles.¹³ Los cálculos del PIR demostraron que los antihistamínicos de primera generación como difenhidramina y prometazina, provocaron dos a tres veces más alteraciones en la función del SNC que el promedio de la clase y avalaron los resultados del primer metaanálisis. Si bien la loratadina y la cetirizina produjeron menos deterioro que el promedio, éste aún se observó para algunas dosis. Por el contrario, no hubo indicios de disminución en la función del SNC con fexofenadina en la bibliografía examinada, aun con dosis tan altas como 360 mg.

Si bien los hallazgos de estos metaanálisis mostraron que tanto la cetirizina como la loratadina tuvieron índices de empeoramiento más bajos respecto de los antihistamínicos de primera generación, fue evidente que las alteraciones en la función del SNC aumentaron en función de la dosis administrada. Esto constituye una consideración importante en el caso de pacientes que utilizan una dosis mayor a la prescrita, ya que en la bibliografía se informaron casos de cumplimiento excesivo del tratamiento.¹⁴ Es más importante aun que muchos de los antihistamínicos clásicos son actualmente de venta libre y, por ende, es difícil controlar o monitorear la adhesión a la terapia.

Debido a que al momento de realizarse el metaanálisis descrito en este artículo no había publicaciones disponibles sobre los antihistamínicos de nueva generación desloratadina y levocetirizina, éstos no fueron incluidos. Más recientemente, se publicaron datos que describieron la ausencia de alteraciones en el SNC con estos dos agentes en las pruebas psicométricas.^{15,16} Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con precaución ya que sólo se investigaron los efectos con las dosis recomendadas y también es necesario examinarlos con dosis más altas, como se analizó en este artículo.

Indices de deterioro

A fin de comparar el porcentaje de H₁RO, según los datos derivados de los estudios de PET con aquellos obtenidos a partir de las pruebas psicométricas, las valoraciones psicométricas analizadas en el metaanálisis fueron convertidas a un valor porcentaje (cuanto mayor la alteración en la función del SNC producida por el antihistamínico, mayor el porcentaje de índice de deterioro):

$$\% \text{ de índice de deterioro} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pruebas que mostraron deterioro}}{\text{N}^\circ \text{ de pruebas que mostraron deterioro} + \text{N}^\circ \text{ de pruebas que no mostraron deterioro}} \times 100$$

El porcentaje de índice de deterioro mostró que hubo diferencias desde el punto de vista de la capacidad de los antihistamínicos para disminuir la función psicológica (tabla 1). En esta comparación se incluyeron solamente los antihistamínicos que fueron evaluados tanto en las pruebas psicométricas (metaanálisis) como en los estudios de PET; no pudieron examinarse todos los antihistamínicos debido a que los datos provenientes de las PET fueron limitados. Desde el punto de vista del porcentaje de deterioro, los antihistamínicos de primera generación, como la difenhidramina, se asociaron con más empeoramiento en la mayoría de las pruebas, con puntajes entre 80% y 100%. Los antihistamínicos de nueva generación, como cetirizina y loratadina se relacionaron con alteraciones en algunas pruebas, generalmente con dosis más altas que las clínicamente recomendadas; sin embargo, sus porcentajes de índice de deterioro fueron menores que los observados con los agentes de primera generación. Por el contrario, la fexofenadina y la ebastina no se asociaron con ninguna alteración en la función del SNC, con un porcentaje de índice de deterioro de 0 (tabla 1).^{12,13}

Tabla 1: Índices de porcentaje de deterioro y H₁ROs de los antihistamínicos evaluados

Antihistamínico (mg)	Número de pruebas objetivas [4, 9]		% de deterioro (pruebas objetivas)	% H ₁ RO	Ref
	No deterioro	Deterioro			
Difenhidramina (25-150)	0	36	100	-	
Hidroxizina (25-50)	0	8	100	-	
Prometazina (10-30)	0	14	100	-	
Triprolidina (2.5-15)	0	46	100	-	
Clemastina (1-4)	1	16	94.1	-	
Clorfeniramina (4-16)	3	14	82.4	~77%	17-19
Mequitazina (5-10)	5	3	37.5	~22%	19
Mizolastina (5-45)	29	15	34.1	-	
Ácrivastina (4-24)	10	4	28.6	-	
Loratadina (10-40)	26	10	27.8	-	
Terfenadina (20-240)	40	9	18.4	~12-17%	17,19
Cetirizina (2.5-20)	48	8	14.3	20-50%	21
Ebastina (10-30)	9	0	0	10%	20
Fexofenadina (80-360)	32	0	0	0%	21

Ocupación de los receptores H₁ en el cerebro mediante las imágenes de PET

Además de las pruebas psicométricas, la capacidad de los antihistamínicos para unirse a los receptores H₁ cerebrales puede determinarse mediante las imágenes obtenidas por PET. Por medio de esta técnica de imágenes, la ¹¹C-doxepina, un marcador radiactivo, puede utilizarse para unirse a los receptores de histamina en el cerebro, lo que permite la visualización del receptor durante el procedimiento. De este modo, la administración de un antihistamínico que cruce la barrera hematoencefálica desplazará la ¹¹C-doxepina y el receptor ya no podrá ser visualizado. Esto equivale a la ocupación del receptor por el antihistamínico y señala su penetración en el cerebro. Diversos estudios evaluaron la H₁RO central con dosis únicas de antihistamínicos en voluntarios sanos japoneses.¹⁷⁻²¹ En conjunto, los hallazgos de estos estudios indican que los antihistamínicos de primera generación, como es esperable, demostraron mayores tasas de ocupación en comparación con los agentes de nueva generación (tabla 1).¹⁷⁻²¹ Con respecto a los antihistamínicos de nueva generación, Tashiro y col. demostraron que la fexofenadina no ocupó los receptores H₁ en la corteza cerebral en comparación con la cetirizina, que produjo ocupación de estos receptores entre 20% y 50% (p < 0.01) según la región cerebral.²¹ Además, diversos ensayos mostraron que la mequitazina, la terfenadina y la cetirizina tienen tasas de ocupación de 12% a 50%^{17,19,21} comparadas con la clorfeniramina, que tiene una tasa de ocupación de aproximadamente 77%.^{17,19} Es interesante destacar que no hay pruebas de ocupación del receptor H₁ cerebral por fexofenadina en ninguno de los datos de PET disponibles actualmente (tabla 1). Más recientemente se determinó el grado de lipofilia de seis antihistamínicos (fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, difenhidramina y clorfeniramina) mediante la medición de sus coeficientes de partición.²² Con excepción de la fexofenadina, los restantes cinco antihistamínicos presentaron coeficientes de partición altos, lo que sugiere que la fexofenadina tendría menor propensión a cruzar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, es necesaria la realización de estudios adicionales para confirmar estos hallazgos y establecer la capacidad de los antihistamínicos para penetrar en el cerebro.

Clasificación de los antihistamínicos

La fexofenadina es un ejemplo de un antagonista de los receptores H₁ con una ventana terapéutica

extremadamente amplia. Se define ventana terapéutica a la relación eficacia/seguridad del agente, de modo que su espectro representa las dosis que son efectivas sin producir efectos secundarios indeseables (figura 1). El límite inferior de la ventana terapéutica se define como la dosis más baja asociada con un efecto farmacológico beneficioso, mientras que el límite superior representa la dosis más alta tolerada sin reacciones farmacológicas adversas. Esta ventana puede ser amplia o estrecha según la efectividad y la toxicidad de la droga. Una ventana terapéutica amplia es beneficiosa ya que implica que grandes poblaciones pueden ser tratadas en forma efectiva sin sufrir efectos adversos.²³ La dosis mínimamente efectiva del clorhidrato de fexofenadina es de 20 mg dos veces por día²⁴⁻²⁶ y aun cuando se administren dosis de 360 mg una vez por día (2 a 3 veces más la dosis diaria total usualmente recomendada), esta droga permanece exenta de efectos sobre el SNC.⁵



Sobre la base de los datos provenientes de las pruebas psicométricas y las imágenes de PET analizados en este artículo, parecen haber distintas clases de antihistamínicos de acuerdo con su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y el grado de deterioro que provocan sobre el SNC. Se propuso el siguiente sistema de clasificación de los antihistamínicos orales (tabla 2). Las drogas de clase C penetran rápidamente en el cerebro y tienen una tasa elevada de ocupación de los receptores H_1 , con consecuencias en la capacidad de los pacientes para realizar las actividades diarias y en su sistema cognitivo. Las drogas de clase B muestran evidencias de una penetración cerebral relacionada con la dosis y de H_1RO , aunque no de la magnitud observada con los agentes de clase C. También producen alteraciones vinculadas con las dosis en las pruebas psicométricas objetivas que son pertinentes para las tareas de la vida diaria. Por último, las drogas de clase A no tuvieron consecuencias demostrables en el rendimiento y, de acuerdo con los exámenes de PET, no penetran en el cerebro. No presentaron impacto cuantificable en la ejecución de las tareas de la vida diaria.

Tabla 2: Clases de antihistamínicos

Clase	Características	Ejemplo
A	No produjeron alteraciones en el SNC cuantificables en las pruebas objetivas y no atravesaron la barrera hematoencefálica ni ocuparon los receptores H ₁ en las imágenes obtenidas por PET	Fexofenadina
B	Produjeron alteraciones en el SNC relacionadas con la dosis en las pruebas objetivas y demostraron penetración en el cerebro. Si bien la penetración en el SNC y la ocupación de los receptores H ₁ -receptor es más baja con respecto a los antihistamínicos de clase C, hay algún grado mensurable de afección del SNC	Cetirizina
C	Produjeron alteraciones en las tareas de la vida diaria relacionadas con su elevada penetración en el cerebro y la tasa elevada de ocupación de los receptores H ₁	Clorfeniramina

Resumen

Si bien los antihistamínicos de nueva generación se asociaron con menores efectos adversos sobre el SNC, no todos pueden usarse en dosis mayores a las recomendadas, en particular en pacientes que muestran un cumplimiento excesivo de la terapia. Esto tiene consecuencias para las personas que manejan u operan maquinarias o en la realización de muchas tareas diarias que requieren alto grado de concentración y alerta. Sobre la base de las pruebas clínicas disponibles hasta la fecha, provenientes de las pruebas psicométricas y las imágenes de PET analizadas en este artículo, la fexofenadina no parece tener efecto sedante ni empeorar la función del SNC. Claramente, los datos presentados aquí sugieren que la fexofenadina puede utilizarse en los individuos involucrados en actividades que requieren destreza. Finalmente, los antihistamínicos pueden clasificarse por su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y el grado de deterioro producido en el SNC; la fexofenadina parece ser la opción más segura desde el punto de vista de los efectos sobre el SNC. El autor manifiesta: *No hubo conflictos financieros u otros conflictos de interés con respecto a la investigación comunicada en este artículo. El profesor Hindmarch y su grupo de investigación recibieron subvenciones para apoyar las actividades de investigación relacionadas con su trabajo sobre los aspectos psicofarmacológicos de los antihistamínicos. El y otros miembros del equipo también recibieron apoyo financiero para asistir a congresos, presentar conferencias y participar como consultores/oradores en paneles de numerosas compañías farmacéuticas interesadas en los antihistamínicos tales como Aventis, UCB, Hoechst Marion Roussel, Rhone-Poulenc, Almirall, Pfizer, Allen & Hanbury's, Jhonson & Jonson, Janssen.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Passalacqua G, Scordamaglia A, Ruffoni S et al. Sedation from H₁ antagonists: evaluation methods and experimental results. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 1993; 21:79-83.
2. Cookson J, Taylor D, Katona C. Use of drugs in psychiatry: 5th edition. London: Gaskell, 2002:408.
3. Starmar G. Antihistamines and highway safety. *Ann Accident Prevention* 1985; 17:311-317.
4. Warren RA, Simpson HM, Hilchie J et al. Drugs detected in fatally injured drivers in the province of Ontario. In: Goldberg L, ed. *Alcohol, drugs and traffic safety*. Stockholm, Sweden: Almqvist & Wiksell, 1981:203-217.
5. Hindmarch I, Shamsi Z, Kimber S. An evaluation of the effects of high-dose fexofenadine on the central nervous system: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:133-139.
6. Bradley CM, Nicholson AN. Studies on the central effects of the H₁-antagonist, loratadine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987; 32(4):419-421.
7. Gaillard AW, Gruisen A, De Jong R. The influence of antihistamines on human performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35(3):249-253.
8. ZYRTEC® (cetirizine hydrochloride). Prescribing Information. Pfizer Labs Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017. 2003.
9. Hindmarch I. Psychomotor function and psychoactive drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10:189-209.
10. Hindmarch I. Critical Flicker Fusion Frequency (CFFF): The effects of psychotropic compounds. *Pharmacopsychiatria* 1982; 15:44-48.

11. Hindmarch I. A 1,4-benzodiazepine, temazepam (K 3917), its effect on some psychological parameters of sleep and behaviour. *Arzneimittelforschung* 1975; 25:1836-1839.
12. Hindmarch I, Shamsi Z. Antihistamines: models to assess sedative properties, assessment of sedation, safety and other side-effects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(Suppl 3):133-142.
13. Shamsi Z, Hindmarch I. Sedation and antihistamines: A review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2000; 15:S3-S30.
14. Ramaekers JG, Vermeeren A. All antihistamines cross blood-brain barrier. *BMJ* 2000; 321(7260):572.
15. Nicholson AN, Handford AD, Turner C, Stone BM. Studies on performance and sleepiness with the H1-antihistamine, desloratadine. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74:809-815.
16. Gandon JM, Allain H. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54:51-58.
17. Yanai K, Ryu JH, Watanabe T et al. Histamine H1 receptor occupancy in human brains after single oral doses of histamine H1 antagonists measured by positron emission tomography. *Br J Pharmacol* 1995; 116:1649-1655.
18. Yanai K, Ryu JH, Watanabe T et al. Positron emission tomographic study of central histamine H1-receptor occupancy in human subjects treated with epinastine, a second-generation antihistamine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17(SC):64-69.
19. Yanai K, Okamura N, Tagawa M, et al. New findings in pharmacological effects induced by antihistamines: from PET studies to knock-out mice. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(Suppl 3):29-36.
20. Tagawa M, Kano M, Okamura N, et al. Neuroimaging of histamine H1-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): a comparative study of ebastine, a second-generation antihistamine, and (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:501-509.
21. Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci* 2002; 72:409-414.
22. Tejani-Butt S, Yaroslavsky I. Determining the membrane permeability of newer antihistamines: implications for CNS function and safety. *Proceedings of the 22nd EAACI congress 2003:276 (Abstract 959)*.
23. Howarth PH. The concept of the therapeutic window in the choice of H₁-receptor antagonist. *Adv Stud Med* (submitted 2003).
24. Russell T, Stoltz M, Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single- and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 6:612-621.
25. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84:517-22.
26. Finn AF Jr, Kaplan AP, Fretwell R, Qu R, Long J. A double-blind, placebo- controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy Clin Immunol.* 1999; 104:1071-8.

HIPOTIROIDISMO CONGENITO Y MALFORMACIONES CONGENITAS ASOCIADAS



Columnista Experto de SIIC
Dra. Antonella Olivieri

Researcher. Specialization field Endocrinology and metabolism.

Introducción

El hipotiroidismo congénito primario permanente (HC) es una patología endocrina frecuente en la infancia, con una incidencia mundial de aproximadamente 1 caso en 3 000 a 4 000 nacidos vivos.¹ En Italia, la incidencia de la enfermedad es de 1 en 3 000 nacidos vivos, levemente mayor que la observada en otros países donde se lleva a cabo la profilaxis con yodo. Antes de la introducción de los programas de pesquisa neonatal, el HC fue una de las causas más comunes de retraso mental en los niños. Debido a que los lactantes afectados presentan pocos signos o síntomas durante el período neonatal, el rastreo neonatal de rutina constituye el único modo de detección. La introducción de los programas de pesquisa neonatal permitió la identificación precoz y el tratamiento de los niños afectados con la consiguiente prevención del daño motor y mental.² En Italia los programas de rastreo neonatal para el HC se iniciaron en 1977, para luego extenderse progresivamente para cubrir toda la población neonatal. Los datos de los niños con diagnóstico de HC por pesquisa neonatal se inscriben en el Registro Nacional Italiano de lactantes con HC (INRICH). El INRICH se estableció en Italia en 1987 como un programa del ministerio de Salud coordinado por el Instituto Nacional de Salud.³ En este país, todos los centros encargados del rastreo, tratamiento y seguimiento del HC adhieren al INRICH. En la última década, se informó una elevada frecuencia de otros defectos congénitos, principalmente cardíacos, en los lactantes con HC detectado por rastreo neonatal.⁵⁻⁹ Cada vez

queda más claro que el estudio de las malformaciones congénitas asociadas con el HC tiene repercusiones importantes para la comprensión de la etiología del HC. En un estudio previo⁹ encontramos una prevalencia 4 veces mayor de malformaciones congénitas (8.4%) en lactantes con HC con respecto a la población italiana (1% a 2%) según los datos del INRICH. La elevada frecuencia de ACM encontradas en el HC avala fuertemente la hipótesis de alteraciones en etapas muy tempranas del desarrollo embrionario, con el consiguiente compromiso de diferentes órganos y estructuras. En este ensayo, la atención se enfocó en las combinaciones específicas de ACM, especialmente aquellas que comprometen las estructuras anatómicas asociadas con HC. Por ende, se investigó la frecuencia de aparición simultánea de malformaciones cardíacas y del SNC o cardíacas y oculares.

Pacientes y métodos

En Italia, la pesquisa neonatal de HC se realiza en 26 centros regionales o interregionales. Los resultados positivos de las pruebas de rastreo se confirman por pruebas séricas definitivas de la función tiroidea. Las pruebas confirmatorias incluyen las determinaciones de tirotropina (TSH), T4 o T4 libre. Los lactantes con diagnóstico confirmado de HC primario son derivados a centros de seguimiento de su propia región para comenzar la terapia de reemplazo hormonal. La planilla del registro de nacimientos confeccionada al momento del diagnóstico incluye datos anónimos de los niños con HC. Desde 1991, el INRICH requiere datos específicos de las anomalías congénitas detectadas durante el período neonatal, distintas de las de la glándula tiroides mediante un formulario específico.

Para el análisis estadístico se consideraron sólo las malformaciones principales, identificadas del modo descrito previamente.⁹ Esto se realizó en 1 372 lactantes con HC registrados en el INRICH entre 1991 y 1998, luego de la exclusión de los bebés con hipotiroidismo transitorio y aquellos con síndrome de Down, dada la conocida asociación de este síndrome con disfunción tiroidea transitoria.¹⁰ Entre los 1 372 niños con HC, 32 presentaron ACM. Los datos de estos lactantes se compararon con los derivados de un grupo utilizado como control compuesto por 800 lactantes con ACM derivados de la población general y registrados en el *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System* en 2001.¹¹

Las diferencias en la proporción de lactantes con HC con malformaciones congénitas importantes o sin ellas se examinaron estadísticamente por la prueba de χ^2 . Se calcularon los índices de la frecuencia observada sobre la frecuencia esperada (O/E) con los intervalos de confianza del 95% (IC) de acuerdo con la distribución de Poisson para eventos raros.

Resultados

Sobre la base de los datos del INRICH, la frecuencia de niños con HC y ACM fue aproximadamente 20 veces mayor (2.3%) que la informada en la población general (0.12%).¹¹ La figura 1 muestra la frecuencia de las categorías principales de malformaciones congénitas observadas en la población de lactantes con HC y ACM. Del mismo modo que lo esperado en la población general, también en los niños con HC y ACM los defectos cardíacos fueron las malformaciones más frecuentes.

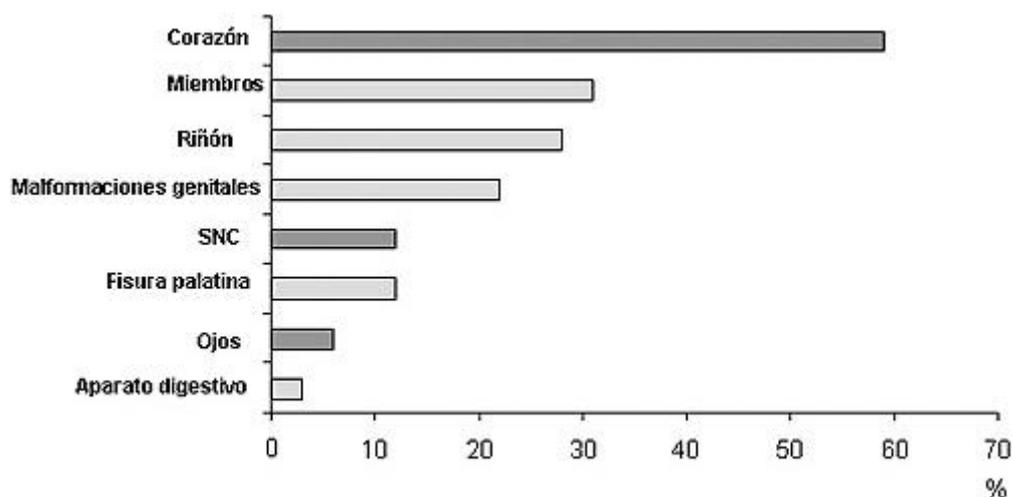


Figura 1. Distribución de las categorías principales de malformaciones observadas en lactantes con HC y ACM.

Se realizó ecografía tiroidea antes del inicio del tratamiento en el 64% de los niños con HC y ACM y en el 57% de aquellos con HC aislado. La frecuencia de tiroides eutópica fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en el grupo con HC y ACM que en el grupo con HC aislado (figura 2). La tabla 1 muestra los índices O/E de las combinaciones de malformaciones que comprendieron corazón más SNC y corazón más ojos. Se observó una mayor presentación de estas combinaciones en la población con HC que en el grupo control (O/E: 3.5-6.2). Además, se encontró la aparición simultánea de situs inversus más hidrocefalia en un niño con HC en comparación con ningún caso en los 800 bebés con ACM del grupo control.

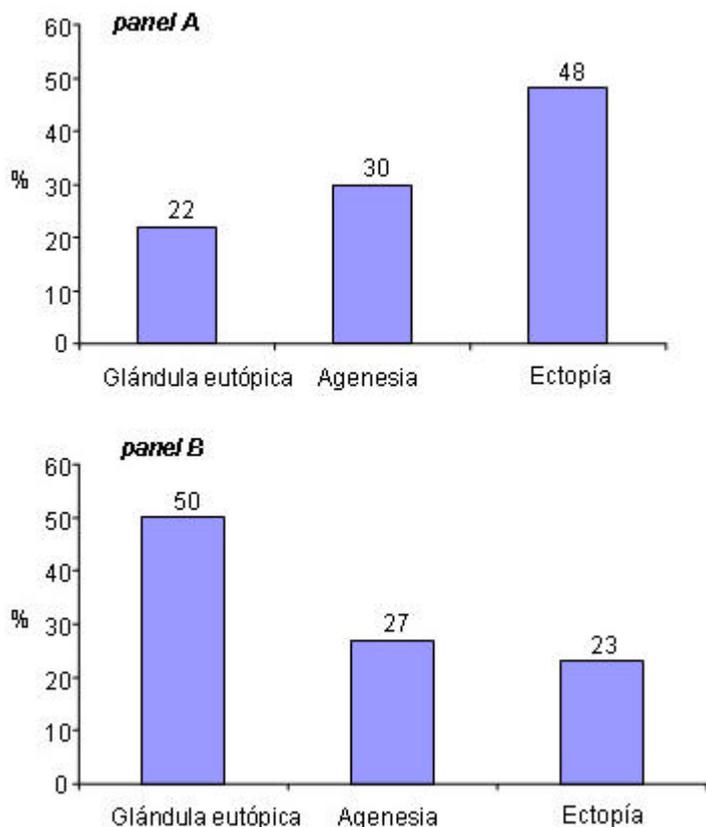


Figura 2. Diagnóstico de HC en lactantes con HC aislado (panel A) y en aquellos con HC y ACM (panel B).

	Grupo control n=800	Población con HC n=32	Obs./esp	I.C. 95%
VSD + hidrocefalia	7	1	3.5	0.1-19.9
ASD + otras malformaciones cerebrales	5	1	5.0	0.1-36.1
Situs inversus + hidrocefalia	0	1	f	f
CHD + cataratas congénitas	4	1	6.2	0.1-34.8

Tabla 1. Lactantes con aparición simultánea de malformaciones cardíacas más del sistema nervioso central y cardíacas más oculares (VSD: defectos septales ventriculares; ASD: defectos septales auriculares; CHD: enfermedades cardíacas congénitas).

Discusión

En nuestro estudio anterior⁹ planteamos la hipótesis de alteraciones en etapas muy tempranas del desarrollo embrionario, dada la asociación significativa entre HC y anomalías del SNC, oculares, cardíacas y la elevada frecuencia de ACM. La tiroides, el sistema nervioso, los ojos y el corazón representan estructuras que aparecen muy precozmente en el desarrollo embrionario y dependen para su evolución de las células de la cresta neural.¹²⁻¹⁴ Si bien la presentación de ACM constituye

un evento raro, en este estudio las combinaciones específicas de ACM en lactantes con HC se compararon con las mismas combinaciones observadas en un grupo control muy representativo. Esto fue posible gracias a la disponibilidad de los datos derivados de los sistemas de vigilancia poblacionales, del INRICH para la población italiana de lactantes con HC, y del sistema de monitoreo mundial de defectos congénitos representado por el *International Clearinghouse Monitoring System*. Específicamente, la aparición simultánea de malformaciones cardíacas más del SNC y cardíacas más oculares fue tres veces más alta en la población con HC comparada con las mismas combinaciones en la población general. Estos hallazgos avalan la hipótesis de alteraciones en etapas tempranas del desarrollo embrionario, probablemente como consecuencia de un trastorno en la proliferación y migración de las células de la cresta neural.

Recientemente se encontraron varios casos graves de disgenesia tiroidea en asociación con mutaciones en los genes (TTF1, TTF2, PAX8 y TSHR) involucrados en el desarrollo de las células foliculares tiroideas.⁴ Sin embargo, la organogénesis tiroidea es un proceso complejo y otros genes se expresan simultáneamente durante la formación de la glándula tiroides y otros órganos. La frecuencia significativamente más alta de malformaciones congénitas extratiroideas informadas en los niños con HC respecto de aquellos pertenecientes a la población general representa un argumento más a favor del papel de un componente genético en la etiología del HC. Creemos que la dilucidación de los sistemas genéticos y ambientales y los mecanismos subyacentes al desarrollo de la tiroides y otros órganos puede tener consecuencias importantes para la comprensión de la etiología del HC.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1997, 105 (Suppl. 4):19-23.
2. Gruters A. Screening for congenital hypothyroidism – effectiveness and clinical outcome. *Bailliere Clin. Pediatr.* 1996, 4:1-18.
3. Sorcini M, Balestrazzi P, Grandolfo ME et al. The National Register of infants with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Italy. *J. Endocrinol. Invest.* 1993, 16:573-577.
4. Macchia PE. Recent advances in understanding the molecular basis of primary congenital hypothyroidism. *Mol. Med. Today* 2000, 6:36-42.
5. Siebner R, Merlob P, Kaiserman I, Sack J. Congenital anomalies concomitant with persistent primary congenital hypothyroidism. *Am. J. Med. Gen.* 1992, 44:57- 60.
6. Cassio A, Tatò L, Colli C et al. Incidence of congenital malformations in congenital hypothyroidism. *Screening* 1994, 3:125-130.
7. Al-Jurayyan NA, Al-Herbish AS, El-Desouki MI et al. Congenital anomalies in infants with congenital hypothyroidism: is it a coincidental or an associated finding? *Hum. Hered.* 1997, 47:33-37.
8. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM et al. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am. J. Med Gen* 1997, 71:29-32.
9. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism 1991- 1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:557-562.
10. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down's syndrome. *J Pediatr* 1984, 104:545-549.
11. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System. Annual report, 2000. Rome, International Center for Birth Defects.
12. Hall BK, Horstadius S. *The neural crest*. 1988 New York: Oxford University Press.
13. Kirby ML, Waldo KL. Role of neural crest in congenital heart disease. *Circulation* 1990, 82:332-340.
14. Siman CM, Gittenberger-DeGroot AC, Wisse B, Eriksson UJ. Malformations in offspring of diabetic rats: morphometric analysis of neural crest-derived organs and effects of maternal vitamin E treatment. *Teratology* 2000, 61:355-367.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA AGUDIZADA GRAVE



Columnista Experto de SIIC
Dr. José Manuel Añón Elizalde

Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Intensiva

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las causas más frecuentes de mortalidad y morbilidad en todo el mundo y supone una importante carga económica para la sociedad. En España se estima una prevalencia de 9.1% en la población de 40 a 70 años, con una relación hombre/mujer de 4:1. Representa la cuarta causa de mortalidad, con una tasa global de 33 por 100 000 habitantes, que se eleva a 176 por 100 000 habitantes en los sujetos mayores de 75 años. Es causante del 35% de las consultas externas en neumología y supone unas 39 000 hospitalizaciones al año.^{1,2}

Según las previsiones de la Organización Mundial de la Salud la prevalencia de la EPOC y la mortalidad debida a ella seguirán en aumento en los próximos años. Se calcula que para 2020 la EPOC pasará a ser la quinta enfermedad más frecuente del mundo y la tercera causa más frecuente de muerte. Las razones por las que se calcula este incremento son la reducción de la mortalidad por otras causas junto con un aumento del consumo de tabaco y de la contaminación medioambiental en países industrializados.³

Aunque no hay una definición universalmente aceptada de EPOC, la mayoría de las definiciones actuales contienen los mismos elementos clave. La definición de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) ha ganado aceptación: "La EPOC es un estado de enfermedad caracterizado por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible. Esta obstrucción es habitualmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria anómala de los pulmones a partículas nocivas o gases".⁴

El curso progresivo y crónico de la enfermedad a menudo se ve agravado por períodos de aumento de los síntomas, particularmente de la tos, la disnea y la cantidad y purulencia del esputo. Estos episodios de incremento de la sintomatología son lo que se conoce como agudizaciones o exacerbaciones, las cuales constituyen un acontecimiento frecuente en la historia natural de los pacientes con EPOC y son el motivo más frecuente de consultas médicas, ingresos hospitalarios y muerte. Recientemente se propuso la siguiente definición de agudización de la EPOC: un empeoramiento mantenido de las condiciones basales del paciente más allá de las variaciones diarias, de comienzo agudo y que necesita un cambio en la medicación habitual en un paciente con EPOC.⁵ Los aspectos clínicos que deberían ser evaluados ante la sospecha de agudización se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.- Signos clínicos para la identificación de una agudización en un paciente con EPOC

Respiratorio	Aumento del volumen del esputo y aspecto purulento Aumento de la tos Respiración superficial/taquipnea
Sistémico	Aumento de la temperatura corporal Aumento de la frecuencia cardiaca Alteración del nivel de conciencia

Adaptado de Rodríguez-Roisin R [5]

Entre 50% y 75% de las exacerbaciones de la EPOC son de causa infecciosa. En algo más de la mitad de éstas el agente etiológico es bacteriano, principalmente *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. El resto de las agudizaciones infecciosas son causadas por virus, *Chlamydia pneumoniae* o, excepcionalmente, por otros microorganismos. En el paciente con EPOC grave con exacerbación que requiere ventilación mecánica la infección puede ser causada por un bacilo gramnegativo (*Pseudomonas*). En 25% a 50% de los episodios de exacerbación no se demuestra etiología infecciosa.²

Para estratificar la gravedad de la agudización se diseñaron escalas. En la escala desarrollada por Anthonisen y col.⁶ y adoptada por el *American College of Chest Physicians*, el *American College of Physicians* y la *American Society of Internal Medicine*,⁷ se establece una estratificación de la

gravedad de la agudización en función de parámetros clínicos (tabla 2), mientras que en la desarrollada por el *International Consensus Group*⁵ se valora el nivel de los servicios de salud utilizados (tabla 3).

Tabla 2.- Criterios para evaluar el nivel de gravedad de una agudización en la EPOC según el American College of Chest Physicians-American College of Physicians/American Society of Internal Medicine Guide-lines [7]

Agudización leve: presencia de uno de los síntomas cardinales: aumento de disnea, aumento del volumen de esputo, o aumento de la purulencia del esputo, y adicionalmente infección de vías respiratorias altas en los pasados 5 días, fiebre sin otra causa, aumento de tos o un aumento de la frecuencia respiratoria o cardíaca del 20% sobre los valores basales.

Agudización moderada: presencia de dos de los tres síntomas cardinales.

Agudización grave: presencia de los tres síntomas cardinales de una agudización

Tabla 3.- Criterios para evaluar el nivel de gravedad de una agudización en la EPOC según el Grupo de Consenso Internacional

Agudización leve: el paciente tiene una mayor necesidad de medicación pero puede ser administrada en su medio habitual.

Agudización moderada: el paciente precisa más medicación y siente la necesidad de buscar asistencia médica.

Agudización grave: el paciente o el asistente reconocen un obvio y/o rápido deterioro de su situación que le hace precisar hospitalización.

Adaptado de Rodríguez-Roisin R [5].

Tratamiento

El tratamiento de la EPOC agudizada está dirigido a revertir el episodio de insuficiencia respiratoria aguda, tratar la causa responsable de la exacerbación y evitar las complicaciones. El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda se centrará en dos aspectos fundamentales: mejorar la oxigenación arterial (y presumiblemente tisular) y evitar la acidosis arterial (y presumiblemente celular).²

Oxígeno

El tratamiento inicial incluye suplementos de oxígeno para intentar conseguir una saturación arterial de oxígeno (SaO₂) de 90% a 92% y una PaO₂ de 60 a 65 mm Hg.⁸ La administración de oxígeno puede realizarse mediante sistemas de flujo bajo y de flujo alto. Con los sistemas de flujo bajo se administra oxígeno al 100% a flujos de 1 a 6 l/min a la nasofaringe, la cual actúa como reservorio. Cada incremento en el flujo de O₂ de 1 l/min incrementa en un 4% la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), pero es importante tener en cuenta que en un sistema de flujo bajo la FiO₂ varía con los cambios en el volumen corriente (V_T), la frecuencia respiratoria y el volumen minuto (V_E). Cuando se incrementa el flujo por encima de 6 l/min se reduce la tolerancia, sin conseguir un incremento de la FiO₂ por encima del 44%. Los sistemas habitualmente utilizados son mascarillas simples, mascarillas con reservorio y cánulas nasales.

En los sistemas de flujo alto la FiO₂ es independiente del patrón ventilatorio, por lo que tienen la ventaja de suministrar valores constantes y predecibles. La mayor parte de estos sistemas utilizan un método de atrapamiento de gases para ofrecer una FiO₂ conocida, tradicionalmente llamados dispositivos Venturi, regidos por el principio de Bernoulli, que establece que una velocidad rápida del gas que sale por un orificio limitado creará presiones laterales subatmosféricas que harán que el aire atmosférico sea atrapado en la corriente principal. En la mascarilla Venturi, el chorro de gas que entra en el sistema es oxígeno y la cantidad de aire ambiente que penetra determina la FiO₂. Una minoría de pacientes con agudización presentan incrementos en la PaCO₂ con la administración de oxígeno; por tanto se debe vigilar la posible acidosis respiratoria como complicación de la oxigenoterapia inapropiada. El sistema Venturi es el método preferido de administración de oxígeno en los pacientes con EPOC agudizada puesto que permite regular la FiO₂ administrada con vistas a evitar hipercapnia y acidosis respiratoria.

La pulsioximetría –técnica basada en los principios físicos de absorción de la luz– es un sistema de monitorización de gran ayuda para la medición continua, incruenta y en tiempo real de la SaO₂. A pesar de la ayuda que ofrece, deben conocerse sus limitaciones; no es un reemplazo de las medidas de gases sanguíneos, puesto que no nos ofrece la medida del estado del equilibrio ácido-base y ventilatorio; cualquier hecho que reduzca significativamente la perfusión (situaciones de

bajo gasto cardíaco, hipotermia o vasoconstricción) reducirá la capacidad para calcular la SaO₂ y la presencia de carboxihemoglobina sobreestimaré el valor de la SaO₂. La anemia y la hiperbilirrubinemia, sin embargo, no afectan la exactitud de la medida.⁹

Tratamiento farmacológico

Las actuales evidencias muestran que los agonistas β_2 - adrenérgicos inhalados (albuterol, fenoterol, metaproterenol, terbutalina) y los anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) pueden mejorar el flujo aéreo durante la agudización. La administración de un broncodilatador puede aumentar el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada en 15% a 29% en un período de 60 a 120 minutos.⁸ Estudios aleatorizados muestran que los agonistas β_2 - adrenérgicos y los anticolinérgicos inhalados tienen eficacia similar para el tratamiento de las agudizaciones y ambos son más efectivos que los broncodilatadores administrados por vía parenteral.⁷ Factores como el tiempo en conseguir el efecto pico (ligeramente más rápido con los agonistas β_2 -adrenérgicos) y la frecuencia de efectos adversos (generalmente más ligeros con anticolinérgicos) pueden influir la elección de un agente para un paciente determinado.⁸ Aunque a menudo se combinan agonistas β_2 -adrenérgicos con bromuro de ipratropio, los datos disponibles hasta el momento muestran sólo beneficios mínimos con esta asociación.¹⁰

El beneficio de la administración de metilxantinas como terapia broncodilatadora adicional permanece sin aclarar. En tres estudios aleatorizados¹¹⁻¹³ la administración de aminofilina intravenosa no se tradujo en una mejoría en las pruebas de función respiratoria, no produjo beneficio clínico aparente ni redujo la probabilidad de volver a consultar al servicio de urgencias. Sin embargo, la administración de aminofilina se asoció con aumento de efectos adversos, especialmente náuseas y vómitos. En uno de ellos¹¹ los pacientes tratados con aminofilina en el servicio de urgencias tuvieron una tasa de hospitalización 70% inferior a la del grupo control. La elevada frecuencia de efectos secundarios en pacientes tratados con aminofilina, combinada con su cuestionable beneficio, disminuyeron significativamente el uso de este fármaco.

Seis estudios aleatorizados con control placebo demostraron que una pauta corta de corticoides sistémicos administrados a pacientes con EPOC agudizado mejoran la espirometría y disminuyen la tasa de recaídas.⁷ En el estudio aleatorizado, a doble ciego controlado con placebo más amplio llevado a cabo hasta la fecha, el *Systemic corticosteroids in COPD exacerbations* (SCOPE),¹⁴ 271 pacientes ingresados por EPOC agudizada fueron asignados a recibir placebo o metilprednisolona i.v. durante 3 días, seguidos de prednisona oral. Para el grupo de corticoides combinados, el riesgo de fracaso de tratamiento se redujo un 10% (33% vs. 23%) y el FEV₁ mostró una mejoría en aproximadamente 0.1 litro como media en los primeros 3 días de tratamiento. No se demostró superioridad de una pauta de 8 semanas frente a una pauta de 2 semanas (125 mg de metilprednisolona i.v. cada 6 horas [días 1 a 3]; prednisona oral, 60 mg/día [días 4 a 7]; prednisona oral, 40 mg/día [días 8 a 11], y prednisona oral, 20 mg/día [días 12 a 15]). El efecto adverso más frecuentemente asociado con la pauta de corticoides sistémicos fue la hiperglucemia. No se describió si ésta fue más frecuente en la pauta de 8 semanas o en la de 2 semanas.

La implicación de las infecciones bacterianas como causa de la agudización en la EPOC apoya el uso de antibióticos, aunque no existen estudios en pacientes críticos.⁷ Se observó, sin embargo, que el beneficio parece ser mayor en los pacientes con agudizaciones más graves.⁶ Dos recientes metaanálisis^{15,16} apoyan el uso de antibióticos en la EPOC agudizada cuando existe esputo purulento. La elección de uno u otro antibiótico deberá realizarse en función de la sensibilidad local y dirigida a los gérmenes más frecuentemente responsables de las exacerbaciones (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catharralis*). En pacientes críticos y con factores de mal pronóstico (FEV₁ basal < 50% del valor teórico, comorbilidad o tres o más agudizaciones en los últimos 12 meses) debe considerarse el uso de antibióticos contra gramnegativos (*Pseudomonas*).¹⁰

Ventilación mecánica en la EPOC agudizada

a) Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)

La VMNI ha tenido una gran aceptación para el tratamiento de la EPOC agudizada en los últimos años. Distintos trabajos¹⁷⁻²² pusieron de manifiesto que la VMNI reducía la necesidad de intubación endotraqueal, mejoraba la supervivencia y disminuía las complicaciones en estos pacientes. Aunque algunos de estos estudios fueron cuestionados por defectos metodológicos, otros apoyaron estas conclusiones. Plant y col.²³ llevaron a cabo un amplio ensayo multicéntrico utilizando estrictos criterios de inclusión en el que 236 enfermos con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda (con pH > 7.25) fueron aleatorizados para recibir VMNI en sala general o terapia estándar; arribaron a la conclusión de que la mortalidad en el grupo de estudio fue significativamente menor que en el grupo control. Dos recientes metaanálisis^{24,25} pusieron de manifiesto los beneficios de la

VMNI en la agudización de la EPOC. Lightowler y col.²⁴ concluyeron que los pacientes que recibieron VMNI tuvieron menor riesgo de fracaso del tratamiento que quienes fueron tratados con terapia convencional y que la VMNI disminuía significativamente el riesgo de mortalidad. Fernández y col.,²⁵ en un metaanálisis dirigido a valorar la eficacia de la VMNI en la EPOC y evaluar las posibles diferencias de sus resultados en función del lugar de aplicación, concluyeron que la VMNI es una técnica eficaz en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica en pacientes con EPOC en términos de reducción de mortalidad y necesidad de intubación, tanto en estudios realizados en UCI como en sala general. Aunque la técnica parece más eficaz aplicada en la UCI, este aspecto puede estar relacionado con la mayor gravedad de estos pacientes o con el mayor rigor de los cuidados médicos y de enfermería aplicados en las UCI. La VMNI reduce la estancia media cuando se aplica en la UCI, sin que se tengan datos definitivos sobre este resultado en sala general.

En los pacientes con EPOC agudizada y un rápido y progresivo deterioro clínico se debe considerar la VMNI para prevenir el agotamiento de la musculatura respiratoria, el mayor deterioro de intercambio gaseoso y la intubación endotraqueal. Las contraindicaciones para la aplicación de VMNI son: inestabilidad hemodinámica, paro respiratorio, mal control de la vía aérea e imposibilidad de aclarar secreciones, agitación o encefalopatía, falta de colaboración, sangrado digestivo, alto riesgo de aspiración y alteraciones faciales que interfieran con el adecuado ajuste de la mascarilla.²⁶

b) Ventilación mecánica invasiva (VMI)

Los pacientes con EPOC agudizada grave que no son candidatos o no responden a la VMNI requerirán intubación endotraqueal y VMI. Los objetivos del soporte ventilatorio invasivo son mantener en reposo la musculatura respiratoria mientras se espera la resolución del problema de base y la evolución del tratamiento farmacológico y a la vez prevenir la hiperinsuflación dinámica y la alcalosis poshipercápnica.

Debido a que estos pacientes presentan obstrucción al flujo aéreo, existe un enlentecimiento del flujo espiratorio y un retraso del vaciamiento alveolar. La aplicación de VMI con un elevado V_T y una elevada frecuencia respiratoria producirá hiperinsuflación pulmonar dinámica y aumento de la presión alveolar al final de la espiración, concepto conocido como presión positiva intrínseca al final de la espiración (PEEPi), auto-PEEP o PEEP oculta, que constituye un importante efecto deletéreo de la VMI en los enfermos con EPOC. Los efectos derivados de ella incluyen: aumento del trabajo respiratorio, barotrauma y deterioro hemodinámico.

Los determinantes de la auto-PEEP son volumen minuto (V_E), V_T , tiempo espiratorio (T_E) y gravedad de la obstrucción de las vías aéreas. Los parámetros ventilatorios iniciales se centrarán en reducir la hiperinsuflación pulmonar dinámica mediante la limitación del V_E utilizando valores apropiados de V_T y frecuencia respiratoria y prolongando el T_E . Parámetros iniciales compuestos por $FiO_2 = 100\%$, $V_T = 5$ a 8 ml/kg, frecuencia respiratoria = 8 a 10 respiraciones/minuto y flujo inspiratorio de 70 a 80 litros/minuto pueden considerarse adecuados. Los ajustes posteriores se efectuarán en función de los niveles de auto-PEEP detectados y en función de la gasometría de control. La utilización de un nivel de PEEP extrínseca a un nivel menor del 85% de la auto-PEEP medida puede disminuir el umbral de esfuerzo inspiratorio y favorecer el impulso ventilatorio y la comodidad en un paciente despierto sin aumentar la hiperinsuflación pulmonar dinámica.^{9,27}

Recomendaciones

Las recomendaciones para el tratamiento de la EPOC agudizada están basadas fundamentalmente en consensos de grupos de expertos debido a la escasez de estudios prospectivos aleatorizados. Las recomendaciones de las sociedades y grupos de mayor difusión^{2,4,7,28-30} se muestran en la tabla 4.

[Tabla 4](#)

Pronóstico de la EPOC agudizada

La EPOC es una enfermedad caracterizada por una larga evolución y un deterioro gradual en la función respiratoria durante un periodo de años tras el comienzo de la sintomatología. Más del 50% de los pacientes que ingresan por agudización necesitan rehospitalización durante los siguientes 6 meses y el pronóstico parece estar determinado más por la gravedad de la enfermedad de base que por los factores asociados con el período agudo de hospitalización. La mortalidad de los pacientes ingresados por agudización en el hospital es de 3% a 4% pero ésta se incrementa en aquellos ingresados en la UCI y que requieren VMI. El pronóstico en esos casos es un aspecto poco conocido entre los clínicos, como lo muestra el trabajo de Pearlman y col.,³¹

quienes evaluaron el pronóstico emitido por médicos en relación con pacientes con EPOC y los factores que a su juicio tendrían influencia sobre el resultado tras un episodio de VMI. Se observó una amplia heterogeneidad en las estimaciones de los médicos y éstas estuvieron más influidas por los datos sociales que por factores fisiológicos.

La VMI es requerida como tratamiento de soporte entre 43% y 74% de los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda.³² Los trabajos que evaluaron el resultado en los pacientes con EPOC agudizada que requieren VMI muestran importantes diferencias en la mortalidad, atribuible a la heterogeneidad entre los grupos estudiados, como diferencias en la gravedad de la enfermedad, ausencia de indicaciones estandarizadas para la aplicación de VMI y la inclusión de pacientes con causas de insuficiencia respiratoria aguda diferentes de la agudización de la EPOC. Si se asumen estas limitaciones, la mortalidad en la UCI se cifra entre 1% y 51%.³³⁻⁵¹ La mortalidad valorada a largo plazo es igualmente variable y se sitúa hasta en 85% a los 5 años en grupos seleccionados de mayor gravedad (tabla 5).

Tabla 5. Mortalidad de los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda sometidos a ventilación mecánica.

Autor	Año	MORTALIDAD				
		UCI	Hospital	1 año	2 años	5 años
Vandenberg y col [33]	1968	50				
Sluiter y col [34]	1972	35	46			
Burk y George [35]	1973		42			
Kettel [36]	1973				80 ^a	
Bone y col [37]	1978		31			
Peterham y Branthwaite [38]	1980		44			
Gillespie y col [39]	1986	25		50		
Spicher y White [40]	1987	51	61	72	78	
Kaelin y col [41]	1987			36 ^b		
Menzies y col [42]	1989	21		62		
Shachor y col [43]	1989					84
Ludwigs y col [44]	1991	50	53	58		
Rieves y col [45]	1993	43				
Nava y col [46]	1994				60	
Seneff y col [47]	1995	16	32			
Moran y col [48] ^c	1998	1	11			
Añón y col [49] ^d	1999	35	50	75		85
Nevins y Epstein [50]	2001		28			
Afessa y col [51] ^e	2002		15			

Mortalidad en UCI, intrahospitalaria y a largo plazo (%). ^aMortalidad a los 30 meses. ^bMortalidad a los 6 meses. ^cEstudio retrospectivo. Se incluyeron pacientes ventilados y no ventilados. ^dSolo se incluyeron pacientes que seguían tratamiento con oxígeno domiciliario. ^eSe incluyeron pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva y ventilación mecánica no invasiva.

Variables asociadas al pronóstico

Más importante que los valores absolutos de mortalidad es la identificación de los factores asociados al pronóstico. No son muchos los trabajos dirigidos a identificar elementos de predicción del resultado en pacientes con EPOC agudizada, pero la heterogeneidad de los grupos estudiados, así como la heterogeneidad entre las variables evaluadas y los diferentes resultados obtenidos hacen que el análisis sea complejo.

Aunque clásicamente se identificó la VMI como factor relacionado con peor resultado,⁴⁰ estudios posteriores concluyeron que la ventilación mecánica no es por sí misma un factor asociado independientemente con menor supervivencia hospitalaria o durante un período de varios meses tras el alta.⁵¹ Más bien, su necesidad selecciona enfermos que sufren insuficiencia respiratoria más grave y, por tanto, presentan mayor mortalidad.^{34,52}

También clásicamente se identificó el valor del pH como una variable importante asociada a la mortalidad.^{53,54} Este valor pronóstico, no confirmado en estudios posteriores, fue subrayado en un reciente estudio en el que se vio que los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda que presentaban pH de 7.21 tenían una mortalidad significativamente mayor que aquellos con pH de 7.25.⁵¹

En trabajos en los que se evaluó la asociación de sistemas de puntuación general como SAPS (*Simplified acute physiology score*), APACHE (*Acute physiology and chronic health evaluation*), entre otros, en grupos específicos de enfermedades, no se les encontró valor pronóstico. Los índices de gravedad generales suelen ser muy específicos pero no muy sensibles y clásicamente no se recomiendan para establecer predicciones en grupos específicos de enfermedades. Sin embargo, recientemente se encontró asociación entre la mayor puntuación de APACHE II, el número de órganos disfuncionales y la incidencia de sepsis con la mortalidad.⁵¹

Otras variables relacionadas con el pronóstico son: la edad,^{47,55,56} los valores bajos de FEV₁,^{42,49,56} la hipoalbuminemia,^{42,49,55,57} la hiponatremia,^{49,57} el valor del cociente PaO₂/FiO₂, índice de masa corporal, cor pulmonale,⁵⁵ estado funcional,^{33-35,42,55} infiltrados pulmonares en la radiografía de

tórax en el momento de la intubación⁴⁵ y comorbilidad.⁵⁶

En resumen, en la actualidad no es posible predecir el curso clínico de pacientes con EPOC debido a la variabilidad de la enfermedad y a las limitaciones de los trabajos que estudiaron las posibles variables de predicción: ausencia de estrictos criterios de selección, falta de una definición uniforme de insuficiencia respiratoria aguda, falta de uniformidad de criterios para la aplicación de ventilación mecánica, falta de uniformidad de criterios en cuanto a las variables estudiadas, heterogeneidad de las muestras estudiadas y, finalmente, diferencias importantes en el tiempo entre los estudios, que hacen que las comparaciones entre ellos sean limitadas, por razones obvias (por ej.: avances en el tratamiento intensivo y en las modalidades ventilatorias producidos en los últimos años). Aun teniendo en cuenta la importancia de ciertas variables (por ej.: el valor de FEV₁ como indicador de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo), ninguna parece adecuada para identificar las posibilidades de supervivencia de un paciente con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda. Se necesitan estudios con poblaciones homogéneas y criterios de inclusión estrictos para identificar factores con capacidad de predicción del resultado en los enfermos con EPOC agudizado grave y que puedan ser de ayuda en la identificación de grupos de pacientes con diferente pronóstico.

Hasta el momento sólo podemos afirmar que no existe evidencia científica que avale la restricción del ingreso en los servicios de cuidados intensivos a los pacientes con EPOC agudizado que necesiten ventilación mecánica. El deseo del propio paciente es el único factor que puede influir negativamente en su ingreso y esta decisión debe estar basada en una correcta información proporcionada por su médico responsable. Otros aspectos que puedan influir negativamente en el ingreso (por ej.: irreversibilidad de enfermedades asociadas) deberán seguir los mismos criterios de actuación que los utilizados con otro tipo de pacientes ingresados en la UCI. Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, y col. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-989.
2. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, y col. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:297-316.
3. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2000;343: 269-280.
4. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-1276
5. Rodríguez Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest* 2000;117:398S-401S.
6. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, y col. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
7. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Joint Expert Panel on COPD of the American College of Chest Physicians and the American College of Physicians- American Society of Internal Medicine. The evidence base for management of acute exacerbations of COPD: clinical practice guideline, part 1. *Chest* 2001;119:1185- 1189.
8. Stoller JK. Acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2002;346:988-994.
9. Añón JM, García de Lorenzo A, Alvarez-Sala R, Escuela MP. Tratamiento y pronóstico de la reagudización grave en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Clin Esp* 2001;201:658-666.
10. Heffner JE, Highland KB. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in geriatric critical care. *Crit Care Clin* 2003;19:713-727.
11. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991;115:241- 247.
12. Rice KL, Leatherman JW, Duane PG, y col. Aminophylline for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a controlled trial. *Ann Intern Med* 1987;107:305-309.
13. Seidenfeld JJ, Jones WN, Moss RE, Tremper J. Intravenous aminophylline in the treatment of acute bronchospastic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1984;13:248-252.
14. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, y col. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999;340:1941-1947.
15. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-960.
16. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of exacerbations of COPD: a summary and appraisal of the published evidence. *Chest* 2001;119:1190- 1209.

17. Bott J, Carroll MP, Conway JH, y col. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-1557.
18. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, y col. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817-822.
19. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, y col. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-1806
20. Keenan SP, Kenerman PD, Cook DJ, Martin CM, McCormack D, Sibbald WJ. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a metaanalysis. *Crit Care Med* 1997;25:1685-1692.
21. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-1642.
22. Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, Cook DJ, Gafni A. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Crit Care Med* 2000;28:2094-2102.
23. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-1935.
24. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of COPD: Cochrane systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003;326:185.
25. Fernández J, López-Campos JL, Perea-Milla E, Pons J, Rivera R, Moreno LF. Metaanálisis de la eficacia de la ventilación no invasiva en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)* 2003;120:281-286.
26. Evans TE. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Non invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2000; 27:166-178.
27. Jain S, Hanania NA, Guntupalli KK. Ventilation of patients with asthma and obstructive lung disease. *Crit Care Clin* 1998;14:685-705.
28. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB y col. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-1420.
29. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:Suppl 5: S1-S28.
30. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:Suppl:S77-S121.
31. Pearlman RA. Variability in physician estimates of survival for acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987;91:515-521
32. Sethi JM, Siegel MD. Mechanical ventilation in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 2000;21:799-818.
33. Vanderbergh E, Van de Woestijne KP, Gyselin A. Conservative treatment of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1968;98:60-69.
34. Sluiter HJ, Brokzyl EJ, Van Dijn W, Van Haeringen JR, Hilvering C, Steenhuis EJ. Conservative and respirator treatment of acute respiratory insufficiency in patients with chronic obstructive lung disease: a reappraisal. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:932-942.
35. Burk RH, George RB. Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: immediate and long-term prognosis. *Arch Intern Med* 1973; 132:865-868.
36. Kettel LH. The management of respiratory failure in chronic obstructive lung disease. *Med Clin North Am* 1973;57:781-792.
37. Bone RC, Pierce AK, Johnson RL. Controlled oxygen administration in acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: a reappraisal. *Am J Med* 1978; 65:896-902.
38. Petheram IS, Branthwaite MA. Mechanical ventilation for pulmonary disease. *Anaesthesia* 1980;35:467-473.
39. Gillespie DJ, Marsh HM, Divertie MB, Meadows JA. Clinical outcome of respiratory failure in patients requiring prolonged (> 24 hours) mechanical ventilation. *Chest* 1986;9:364-369.
40. Spicher JE, White DP. Outcome and function following prolonged mechanical ventilation. *Arch Intern Med* 1987;147:421-425.
41. Kaelin RM, Assimacopoulos A, Chevrolet JC. Failure to predict 6-month survival of patients with COPD requiring mechanical ventilation by analysis of simple indices. *Chest* 1987;92:971-978.
42. Menzies R, Gibbons W, Godlberg P. Determinants of weaning and survival among patients with COPD who require mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 1989;95:398-405.
43. Shachor Y, Liberman D, Tamir A, Schlindler D, Weiler Z, Bruderman I. Long- term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease following mechanical ventilation. *Isr J Med Sci* 1989;25:617-619.
44. Ludwigs UG, Baehrendtz S, Wanecek M, Matell G. Mechanical ventilation in medical and neurological diseases: 11 years of experience. *J Intern Med* 1991; 229:117-124.
45. Rieves RD, Bass D, Carter RR, Griffith JE, Norman JR. Severe COPD and acute respiratory failure. Correlates for survival at the time of tracheal intubation. *Chest* 1993;104:854-860.
46. Nava S, Rubini F, Zanotti E, y col. Survival and prediction of succesful ventilator weaning in COPD patients requiring mechanical ventilation for more than 21 days. *Eur Respir J* 1994;7:1645-1652.
47. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1- year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852-1857.
48. Moran JL, Green JV, Homan SD, Leeson RJ, Leppard PI. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and mechanical ventilation. A reevaluation. *Crit Care Med* 1998;26:71-78.
49. Añón JM, García de Lorenzo A, Zarazaga A, Gómez Tello V, Garrido G. Mechanical ventilation of patients of long-term oxygen therapy with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prognosis and cost-utility analysis. *Intensive Care Med* 1999;25:452-457.
50. Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001;119:1840-1849.

51. Afessa B, Morales IJ, Scanlon PD, Peters SG. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002;30:1610-1615.
52. Weiss SM, Hudson LD. Outcome from respiratory failure. *Crit Care Clin* 1994; 10:197-215.
53. Kettel LJ, Diener CF, Morse JO, Stein HF, Burrows B. Treatment of acute respiratory acidosis in chronic obstructive lung disease. *JAMA* 1971; 217:1503- 1508.
54. Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980; 1:467-470.
55. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, y col. For the SUPPORT investigators. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-967.
56. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, y col. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2794-2800.
57. Portier F, Defouilloy C, Muir JF: Determinants of immediate survival among chronic respiratory insufficiency patients admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. A prospective multicenter study. The French Task Group for Acute Respiratory Failure in Chronic Respiratory Insufficiency. *Chest* 1992;101:204-210.
58. Solsona JF, Miró G, Ferrer A, Cabré L, Torres A. Los criterios de ingreso en UCI del paciente con EPOC. Documento de reflexión SEMICYUC-SEPAR. *Med Intensiva* 2001;25:107-112.

TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR: ENFERMEDAD DE POTT. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL GENERAL



Columnista Experto de SIIC
Dr. Juan Manuel García-Lechuz Moya

Médico Adjunto servicio de Enfermedades Infecciosas

Introducción

El resurgimiento de la enfermedad tuberculosa en el mundo, a partir de la aparición de la epidemia del HIV, aumentó el número de manifestaciones pulmonares y extrapulmonares de la tuberculosis.^{1,2} Sin embargo, la tuberculosis osteoarticular (TBART) es una entidad que tiene una baja frecuencia en nuestra área, afectando principalmente a pacientes de edad avanzada.

La enfermedad de Pott, conocida desde 1779, es la enfermedad granulomatosa más frecuente de la columna vertebral. Es un cuadro crónico y lentamente progresivo. La afección espinal es secundaria a la diseminación desde otro foco, aunque éste no sea siempre aparente. Para su confirmación, se requiere la presencia de *M. tuberculosis* o granulomas en una muestra procedente de una o varias vértebras con lesiones compatibles. En su correcto manejo, existen todavía sin resolver algunos interrogantes tanto desde el punto de vista del diagnóstico (confirmación mediante cultivo de muestra de biopsia ósea no siempre disponible y de forma tardía) como del tratamiento. Asimismo, la afección tuberculosa de los huesos largos y las articulaciones es producto de reactivaciones de antiguos focos de tuberculosis posprimaria y, menos frecuentemente, la manifestación ósea de una extensión sistémica.

El objetivo de este estudio es conocer las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los casos de TBART diagnosticados en un hospital terciario que atiende una población de 650 000 habitantes, de los cuales 66% son mayores de 55 años.

Material y métodos

En el Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", de Madrid, con una capacidad de 1 750 camas y que da cobertura a una población de aproximadamente 650 000 habitantes, revisamos retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico microbiológico de TBART durante los últimos 15 años; aplicamos un protocolo estandarizado en el que se recogieron variables demográficas, antecedentes clínicos (incluyendo episodios previos de tuberculosis) y datos referentes al episodio actual incluidas maniobras diagnósticas, terapéuticas y evolución. Por motivos académicos, diferenciamos la espondilodiscitis del resto de las infecciones osteoarticulares. El diagnóstico de TBART se consideró seguro en presencia de *M. tuberculosis* en cultivo de muestras de una o varias localizaciones óseas con lesiones compatibles o presencia de granulomas clásicos en dichas muestras junto a la existencia de tuberculosis microbiológicamente documentada en otro sitio, y probable, en presencia de tuberculosis en otra localización o contacto previo con la

enfermedad, junto con lesiones vertebrales compatibles y buena respuesta al tratamiento antituberculoso empírico. La presencia de granulomas u otra forma histológica compatible pero sin aislamiento definitivo de micobacterias en material óseo ni en otra localización y con evolución favorable tras el tratamiento empírico fue considerada también como diagnóstico de probabilidad.

Resultados

El número de casos de tuberculosis con diagnóstico microbiológico durante ese período fue 1 748 (4 casos por cada 1 000 ingresos). De ellos, 1 451 casos (83%) fueron pulmonares y 297 (17%) extrapulmonares.

Espndilodiscitis tuberculosa

Encontramos 17 casos, 8 de ellos con cultivo positivo (2.7% extrapulmonares). La edad media de nuestros pacientes fue 58 años. Sólo un paciente estaba infectado por HIV. El tiempo de latencia hasta el diagnóstico varió entre 2 y 720 días. El dolor fue el síntoma de presentación más referido (10/17). La localización dorsal fue la más frecuente (10/17). Encontramos tuberculosis en otra localización en 6 casos (1 hepática, 1 miliar, 4 pulmonares, uno de ellos con afectación renal); PPD positivo en 9 casos (53%). En 8 de los 11 casos en que se realizó, el cultivo de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia fue diagnóstico, y la histología fue congruente en 8 de los 11 casos en que pudo llevarse a cabo (tabla 1). Asimismo, encontramos discitis en 10 casos, absceso de partes blandas en 10 pacientes (2 abscesos del psoas) y en 11 casos fue necesario realizar una intervención quirúrgica (en tres de los cuales fue diagnóstica). El tratamiento antituberculoso se realizó mayoritariamente con 3 fármacos, asociando un antiestafilocócico en 4 pacientes. En el paciente HIV positivo en tratamiento antirretroviral se utilizó rifabutina en lugar de rifampicina para minimizar la interacción farmacológica. La duración media del tratamiento fue de 9 meses. La evolución clínica fue favorable en todos los casos, con curación completa de las lesiones con un seguimiento mayor o igual a 2 años en 10 de los 17 pacientes.

Tabla 1. Distribución diagnóstica de los casos de espondilodiscitis tuberculosa (n=17)

Certeza	9 casos	Cultivo biopsia ósea positivo <i>M. tbc</i>	8 casos	Sólo CULTIVO + CULTIVO, AP CULTIVO, AP, PPD + CULTIVO, PPD+ y TBC otra localización
		Cultivo esputo positivo <i>M. tbc</i> + AP ósea	1 caso	
Probable*	8 casos	AP ósea sin cultivo (2 negativo^, 2 no hecho)	4 casos	AP sólo AP y PPD +
		Tuberculosis en otra localización	4 casos	PPD + PPD -

*El diagnóstico de probabilidad implica una buena evolución y respuesta al tratamiento antituberculoso empírico.

Osteoartritis tuberculosa

Durante el mismo período de estudio, 11 pacientes recibieron diagnóstico de TBART; de ellos, 8 tenían más de 55 años (rango: 55-78 años), 7 mujeres y 1 un varón. Tres de ellos habían tenido episodios previos de tuberculosis. La localización más frecuente fue la rodilla (3) seguida del trocánter (1), tobillo (1), cadera (1), muñeca (1) y hombro (1). El diagnóstico se realizó por aislamiento de *M. tuberculosis* en biopsia sinovial en 4 casos y 3 en líquido articular. En una paciente sólo se llegó al diagnóstico mediante PCR. El tiempo de demora desde el comienzo de los

síntomas hasta el diagnóstico fue desde 4 meses hasta 6 años, en tres casos fue un hallazgo casual y no sospechado. *Mycobacterium tuberculosis* fue sensible a fármacos de primera línea, instaurándose en todos los casos tratamiento adecuado. Se llegó a la curación en 6 pacientes, continuando dos restantes revisiones en la actualidad.

Discusión

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública de primer orden en nuestro país a pesar de la mejora de las condiciones socioeconómicas, el desarrollo de planes de prevención y la disponibilidad de tratamiento eficaz.

La tuberculosis osteoarticular representa una parte significativa de las osteomielitis de origen hematógeno, pero a excepción de la localización vertebral es un cuadro infrecuente, que supone entre 1% a 2% del total de casos de tuberculosis. Cerca de la mitad de los pacientes tienen un foco primario pulmonar. En los países con alta prevalencia de tuberculosis puede afectar a la población más joven, mientras que en países desarrollados se presenta con más frecuencia en pacientes de edad avanzada o inmunodeprimidos. Entre los factores de riesgo se incluyen inmigración, diabetes, alcoholismo, EPOC, insuficiencia renal crónica, tratamiento prolongado con corticoides o inmunosupresores, cirrosis, ADVP e infección por HIV.^{3,4}

Globalmente, la localización se centra fundamentalmente en el raquis (40% a 60% de los casos), la afección de los huesos largos es poco frecuente. Las vértebras afectadas con mayor frecuencia son las lumbares altas o las dorsales bajas y la enfermedad intratorácica concurrente está presente en menos del 50% de los pacientes. La espondilitis tuberculosa se asoció históricamente con lesión del disco intervertebral (en torno al 85%), aunque con menor frecuencia que en la piógena. Esta afección está ausente con frecuencia en series más recientes y provenientes de países desarrollados⁵⁻⁸ donde la lesión vertebral aislada, sin componente discal es una forma común de presentación y en modo alguno debe excluir la posibilidad de enfermedad tuberculosa espinal. Nuestra serie así lo refleja y sólo 10 (50%) de los 17 enfermos tuvieron lesión discal. La localización en las apófisis de huesos largos como el trocánter mayor del fémur es un hecho escasamente reflejado en la literatura.⁹

Patogénicamente, la vía de diseminación es la vía hematógena a partir de un foco primario pulmonar o linfático, aunque algunos autores consideran la afección ósea primaria a partir de la abundante vascularización metafisaria. También se puede producir por contigüidad desde una zona serosa, como en los casos en que es afectada la región trocantérea, el olécranon o la rótula, aunque para algunos autores la bursitis es una complicación de la enfermedad ósea primaria.^{8,10,11} Independientemente de su origen, la infección permanece circunscrita en el hueso esponjoso durante un tiempo prolongado, y produce resorción ósea más que necrosis, lo que explica la aparición de una imagen radiográfica osteoporótica más que secuestros. Evolutivamente estos patrones consisten en desmineralización difusa del trocánter mayor, erosiones irregulares del borde superolateral del trocánter mayor junto con imágenes líticas lacunares y esclerosis periférica, aumento de la zona lítica con aspecto de amputación asociado a imágenes esclerosas y asociación de calcificaciones de partes blandas peritrocantéreas.

El motivo principal de consulta es el dolor, de varios años de evolución, en ocasiones superior a una década. En un 78% de los casos se acompañan de abscesos fríos, a veces fistulizados a partes blandas. La afección del estado general es poco frecuente. En la mayor parte de los casos de trocanteritis tuberculosa, el dolor local y el absceso frío –de evolución insidiosa y progresiva– no están acompañados de afectación de la cadera homolateral, que tiene una movilidad normal, aunque casos de larga evolución pueden ser el origen de una coxitis tuberculosa. Una tercera parte tiene antecedente de tuberculosis pulmonar o espondilodiscitis lumbar.^{8,9,12}

En las pruebas de laboratorio suele haber aumento en la velocidad de sedimentación globular, aunque es mayor en casos de sobreinfección bacteriana. El PPD es positivo en más del 90% de los casos con afección articular, este porcentaje desciende mucho en los casos de apofisitis. Sin embargo, un resultado negativo no permite descartar esta etiología.

El aspecto radiológico requiere, en ocasiones, diagnóstico diferencial con lesiones tumorales. En el estudio radiográfico se aprecian imágenes líticas lacunares con irregularidad de la cortical de crecimiento progresivo, apareciendo posteriormente zonas esclerosas. También pueden existir calcificaciones de las partes blandas adyacentes. La ecografía, la TAC y, sobre todo, la RMN permiten una mejor valoración topográfica de la lesión y de la presencia o no de abscesos. La gammagrafía ósea con tecnecio 99 es habitualmente positiva.¹⁷⁻²⁰

El diagnóstico diferencial incluye trocanteritis de inserción y bursitis, que tienen mejor respuesta clínica a AINE y a la terapia con infiltraciones locales; osteomielitis infecciosas bacterianas, que

tienen un patrón radiológico más agresivo y se acompañan de reacción perióstica; osteocondromas, condrosarcomas y otros tumores óseos primarios o metastásicos. Es necesario completar el diagnóstico de forma protocolizada incluyendo estudios microbiológicos e histológicos de muestras obtenidas por procedimientos invasivos (a través de punción con aguja fina o mediante cirugía reglada). La detección de micobacterias en cultivo debe ser incluida aunque no haya sospecha clínica de osteomielitis tuberculosa, incluso en zonas donde la incidencia de esta enfermedad es baja. En todos los pacientes con osteomielitis estafilocócica, especialmente en aquellos con una pobre respuesta inicial al tratamiento, debe descartarse la presencia de tuberculosis ósea subyacente y tratar ambos agentes etiológicos.¹¹⁻¹³

El diagnóstico de certeza se obtiene mediante el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* del material de drenaje, bien sea espontáneamente a través de fístulas o mediante punción dirigida de abscesos o de muestras óseas.^{19,21} Por otro lado, la presencia de granulomas epitelioides y gigantocelulares con contenido caseoso en el examen histológico también es confirmatorio. Hay distintos protocolos de tratamiento con varios antituberculostáticos asociados y con una duración variable entre 6 y 24 meses. El tratamiento más utilizado es la asociación de rifampicina, isoniacida y pirazinamida durante 2 meses, continuando el tratamiento durante 4 meses más con rifampicina e isoniacida. Actualmente se usa menos la estreptomina por su poca eficacia en las formas paucibacilares, especialmente en la osteomielitis.

El tratamiento quirúrgico puede ser necesario para la evacuación de abscesos (abscesos epidurales, abscesos fríos paracorticales), se realiza curetaje o resección ósea en los casos más evolucionados, con dolor intolerable o cuando hay falta de respuesta al tratamiento médico, con deformidad extrema, llegando en casos agresivos a la resección completa (cuerpo, disco, trocánter mayor) que precisa una estabilización articular con injerto.¹⁴⁻¹⁶ En formas de fistulización reciente, el tratamiento médico puede ser suficiente para conseguir la cicatrización. La buena respuesta se valora en función de la mejoría clínica del paciente y de la desaparición de las lesiones osteolíticas. El riesgo de recidiva debe ser considerado siempre –se produce con mayor frecuencia en los cinco primeros años–, aunque hay casos descritos más allá de los 20 años, casi siempre requiere tratamiento quirúrgico. En nuestra experiencia (figura 1), la decisión quirúrgica debe plantearse ante la posibilidad de confirmar o excluir un diagnóstico, inalcanzable por otros métodos, o ante un déficit neurológico y anatómico ciertamente incapacitante. Fuera de esas situaciones, el tratamiento médico con una pauta de 6 a 9 meses de fármacos antituberculosos suele ser resolutivo.

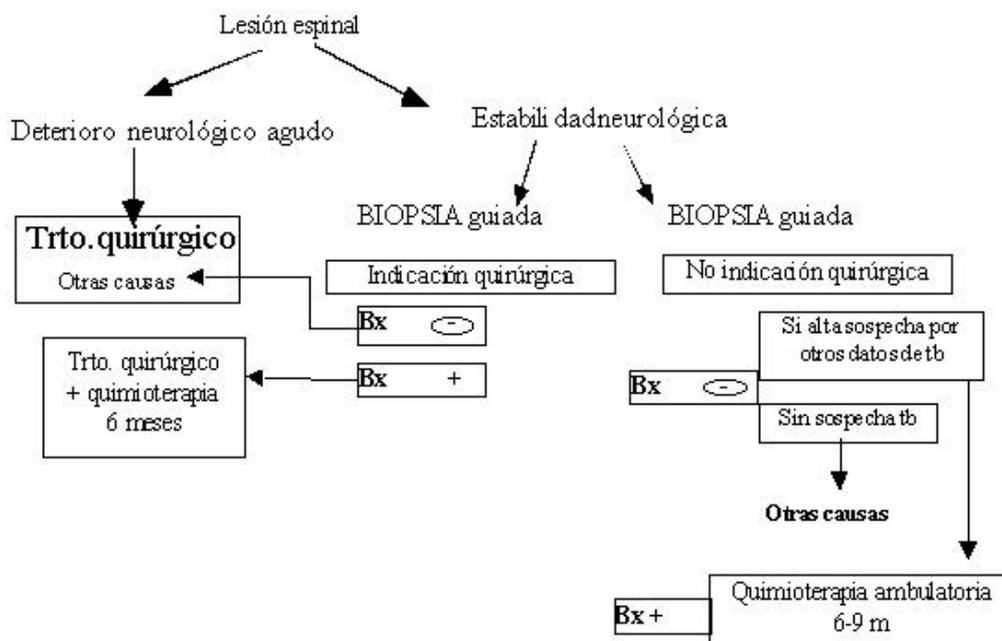


Figura 1. Algoritmo diagnóstico y de tratamiento de la TBC espinal. Algoritmo de indicación quirúrgica en la tuberculosis espinal (adaptado de Rezai AR, Lee M, Cooper PR. Pott's disease. En: "Tuberculosis". Rom WN, Garay SM eds. Little Brown & Company. Nueva York, 1996). A: si existe deterioro neurológico agudo; B: con estabilidad neurológica hay que ir a biopsia guiada para evaluar la necesidad de tratamiento médico-quirúrgico. C: estabilidad neurológica pero sin indicación quirúrgica, tratamiento médico con biopsia guiada positiva o sospecha elevada.

Conclusiones

La tuberculosis osteoarticular es una manifestación extrapulmonar infrecuente, no tanto por la disminución de la incidencia de *M. tuberculosis* en nuestra área sino por el bajo índice de sospecha de la enfermedad.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Styblo K. Overview of epidemiologic assessment of the current global tuberculosis situation with an emphasis on control in developing countries. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 339-346.
2. Bouza E, Albadalejo J, Cercenado E, Ruiz-Serrano MJ, Vicente T, Ortega A. Impact of the human immunodeficiency virus epidemic on detection of *Mycobacterium* isolates in a General Hospital. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1013-1015.
3. Chaisson RR, Schechter EF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 570-574.
4. Pagano G, Carrega G, Senno E, Cruciani M, Bassetti D. Mycobacterial diseases and HIV infection. *Eur J Med* 1993; 2: 344-348.
5. Pertuiset E, Beaudreuil J, Lioté F, Horustzky A, Kemiche F, Richette P et al. Spinal tuberculosis in adults: A study of 103 cases in a developed country, 1980- 1994. *Medicine* 1999; 78: 309-320.
6. Boachie-Adjei O, Squillante RG. Tuberculosis of the spine. *Orthop Clin North Am* 1996; 27: 95-103.
7. Omari B, Robertson JM, Nelson RJ, Chiu LC. Pott's disease: a resurgent challenge to the thoracic surgeon. *Chest* 1989; 95:145-150.
8. Rezai AR, Lee M, Cooper PR. Pott's disease. En: "Tuberculosis". Rom WN, Garay SM eds. Little Brown & Company. Nueva York, 1996.
9. Karray S, Karray M, Ayadi K, Zouari M, Zlitni M, Douik M, Litaïem T, Slimane N. Les trochantérites tuberculeuses. *Int Orthop* 1993; 17: 313-319.
10. Moujtahid M, Essadki B, Lamine A, Essadki B, Fikry T, Bennouna D, Dkhissi M, Zryouil B. Les ostéites tubercueuses des membres. A propos de vingt-cinq cas. *Rev Rhum* 1996; 63: 380-384.
11. Quereda C, Guerrero A, Navas E, Pérez-Elías MJ. Concomitant tuberculous and staphylococcal osteomyelitis (letter to the editor). *Arch Intern Med* 1991; 151: 2314.
12. Roger R, Wargnier O, Gallet S, Roulot B, Sirinelli A, Alison D, Rouleau Ph. Quid? *J Radiol* 1996; 77: 1241-1243.
13. Sinnot IV JT, Cancio MR, Frankle MA, Gustke K, Spiegel PG. Tuberculous osteomyelitis masked by concomitant staphylococcal infection. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1865-1867.
14. Ouahes M, Martini M. The results of conservative treatment of 171 cases of Pott's disease of the spine without neurological involvement. *Rev Chir Orthop* 1988; 74: 563-568.
15. Rezai AR, Lee M, Cooper PR, Errico TJ, Koslow M. Modern management of spinal tuberculosis. *Neurosurgery* 1995; 36:87-98.
16. Nussbaum ES, Rockswold GL, Bergman TA, Erickson DL, Seljeskog EL. Spinal tuberculosis: a diagnostic and management challenge. *J Neurosurg* 1995; 83:243- 247.
17. Arizono T, Oga M, Shiota E, Honda K, Sugioka Y. Differentiation of vertebral osteomyelitis and tuberculous spondylitis by magnetic resonance imaging. *Int Orthop* 95; 19:319-322.
18. Sharif HS, Morgan JL, Al Shahed MS, Aabed Al Thagafi MY. Role of CT and MR imaging in the management of tuberculous spondylitis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33:787-804.
19. Yao CD, Sartoris DJ. Musculoskeletal tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 679-689.
20. Maiuri F, Iaconetta G, Gallicchio B, Manto A, Briganti F. Spondylodiscitis. Clinical and magnetic resonance diagnosis. *Spine* 1997; 1741-1746.
21. Mondal A. Cytological diagnosis of vertebral tuberculosis with fine-needle aspiration biopsy. *Spine* 1997; 22: 1791-1797.