
Resúmenes SIIC

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DEL CORONAVIRUS ASOCIADO AL SARS

Hong Kong, China

Para el diagnóstico del coronavirus asociado al SARS, el rendimiento diagnóstico es más elevado al utilizar hisopados faríngeos y nasales en combinación con muestras de materia fecal.

Emerging Infectious Diseases 10(5):825-831, May 2004

Autores:

Chan PK, To WK, Ng KC y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, New Territories, China

Título original:

[Laboratory Diagnosis of SARS]

Título en castellano:

Diagnóstico de Laboratorio en el SARS

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) es una nueva enfermedad humana causada por el coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV). El primer brote reconocido data de principios de marzo de 2003, en Hong Kong, mientras que para septiembre del mismo año, la OMS había sido informada de 8 098 casos en 29 ciudades, de los cuales 1 755 pertenecían a Hong Kong. Desde la identificación del agente causal, a finales de marzo, se estableció una red para proveer un servicio de laboratorio diagnóstico especializado para los pacientes con sospecha de SARS, basado en la combinación de pruebas serológicas, reacciones en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (PCR-RT) y aislamiento viral. Los autores de esta publicación informan su experiencia sobre el diagnóstico de laboratorio de esta infección durante el brote.

Materiales y métodos

Pacientes

Este estudio retrospectivo analizó los registros de laboratorio de los pacientes internados en seis hospitales públicos de Hong Kong durante la epidemia de SARS entre marzo y junio de 2003. El primer criterio de inclusión fue la evidencia serológica de infección por SARS-CoV. Se identificaron en total 433 pacientes que mostraron seroconversión o un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos de tipo IgG anti-SARS-CoV. La detección de estos anticuerpos se realizó con un ensayo de inmunofluorescencia que utilizó células infectadas por el virus. Sobre el total de casos, se excluyeron 18 por falta de recolección de muestras para la detección viral. Así, los casos incluidos en el análisis sumaron 415: 12 fueron pediátricos (de entre 3 y 16 años), 335 casos tuvieron entre 17 y 64 años, y los 68 restantes pertenecieron al grupo etario comprendido entre 65 y 97 años. Requiritieron internación en la unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica 48 de los pacientes adultos y 2 del grupo de edad más avanzada. Todos estos casos se recuperaron. En contraste, fallecieron 4 adultos y 21 personas afebles. *Recolección de muestras, detección del ARN viral y aislamiento del virus* Se recolectaron muestras respiratorias, de heces e hisopados rectales en medios de transporte viral, mientras que las muestras de orina se recolectaron en frascos

estériles. Las muestras se refrigeraron (a aproximadamente 10°C) hasta su transporte al laboratorio central y, en la mayoría de los casos, se procesaron en el mismo día. La detección mediante RT-PCR se realizó en dos laboratorios utilizando el mismo juego de *primers* (iniciadores): COR-1 (sentido) y COR-2 (antisentido). Para el aislamiento viral, las muestras se inyectaron en monocapas de células Vero E6 de mono verde africano. Los cultivos celulares se examinaron diariamente para evidenciar los efectos citopáticos del virus. Se realizó la tinción de las células con la técnica de inmunofluorescencia indirecta utilizando el suero de la fase de convalecencia de los pacientes. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa SPSS versión 10.1.0. Para analizar las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrado. Los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos.

Resultados

El número medio de muestras recolectadas por cada paciente fue 5.3. La media de tiempo hasta la recolección de la primera muestra fue de 13.5 días luego del inicio de los síntomas. Las muestras provenientes de las heces y de hisopados rectales tuvieron las tasas de RT-PCR positivas más altas, seguidas de las provenientes del aparato respiratorio y de la orina. La tasa de RT-PCR positiva para muestras de origen respiratorio se incrementó ligeramente desde la primera semana a la segunda luego del inicio de los síntomas y con posterioridad descendió a niveles más bajos durante la tercera y la cuarta semanas, mientras que la de las muestras fecales/hisopado rectal tuvieron su pico más alto durante la segunda y tercera semanas, luego de las cuales el rédito descendió abruptamente. Por el contrario, las tasas de RT-PCR positivas en muestras de orina se incrementaron en forma gradual y alcanzaron su pico a la cuarta semana. Cuando se utilizó RT-PCR para la detección del virus, los aspirados traqueales y la materia fecal tuvieron el rédito diagnóstico más elevado, con una tasa positiva promedio de 66.7% y 56.5%, respectivamente, para las dos primeras semanas. Los aspirados nasales, faríngeos, rectales y los aspirados nasofaríngeos tuvieron un rédito moderado, de entre 29.7% y 40.0% para las dos primeras semanas, mientras que el enjuague bucal y las muestras de orina tuvieron un rendimiento positivo de 17.3% y del 4.5%, respectivamente. El mayor índice aislamiento/RT-PCR, definido como el número de especímenes con aislamiento positivo por cada RT-PCR positiva, fue para muestras respiratorias, particularmente para la combinación de hisopados nasales y faríngeos, aspirados traqueales y aspirados nasofaríngeos. Este mismo índice fue de 5 a 10 veces menor cuando se lo comparó con el hallado para las muestras respiratorias. En total, se pudo detectar SARS-CoV en 132 (31.8%) de los 415 pacientes estudiados mediante RT-PCR o aislamiento viral. Se observó una tasa positiva mayor para aquellos casos con enfermedad más grave ($p < 0.001$ por la prueba de chi cuadrado).

Discusión

Para la mayoría de las infecciones virales respiratorias agudas, la eliminación viral máxima tiene lugar en los primeros días luego del comienzo de la enfermedad y raramente se prolonga durante más de 10 días. Sin embargo, los datos encontrados indican que la eliminación del SARS-CoV se incrementa durante la primera semana y persiste elevada durante la segunda. Además, también hubo eliminación viral pasado este período. En resumen, el pico de la eliminación de este virus es más tardío de lo esperable y se produce mientras los pacientes se encuentran internados, lo que podría explicar en parte la propensión a la transmisión de esta infección dentro del ámbito hospitalario. Los investigadores hallaron que el rendimiento diagnóstico fue más elevado al utilizar hisopados faríngeos y nasales en combinación con muestras de materia fecal, por lo que deberían ser los especímenes de elección para una detección segura y de alto rédito. Se deberían considerar diversas opciones para mejorar la capacidad para diagnosticar en forma precisa una infección por SARS-CoV. Debería incluirse la detección de los virus en la sangre; un anticuerpo monoclonal sería de valor para el desarrollo de un ensayo de inmunofluorescencia para la detección de células infectadas por virus en muestras respiratorias, como ocurre con el virus de la influenza y el sincicial respiratorio; también debería desarrollarse un ensayo para la detección de antígenos virales en las heces. De esta manera, se necesitan trabajos adicionales para mejorar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas diagnósticas para este coronavirus. El patrón inusual de eliminación de este virus debería tenerse en cuenta cuando se formulan estrategias de control para esta infección, concluyen los expertos.

Autoevaluación de Lectura

De acuerdo con la técnica RT-PCR, ¿cuál de las siguientes muestras tiene el menor rédito diagnóstico?

- A. Hisopado nasal.
- B. Orina.
- C. Aspirado traqueal.
- D. Materia fecal.

[Respuesta Correcta](#)

ASPECTOS NUTRICIONALES EN LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 2

Tygerberg, Sudáfrica

Las medidas preventivas de diabetes tipo 2 incluyen un índice de masa corporal bajo (21 a 23), actividad física regular, prevención de la obesidad abdominal y consumo de ácidos grasos menor al 7% del consumo energético total.

Public Health Nutrition 7(1A):147-165, 2004

Autores:

Steyn NP, Mann J, Bennett PH y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Chronic Diseases of Lifestyle Unit, Medical Research Council, Tygerberg, Sudáfrica

Título original:

[Diet, Nutrition and the Prevention of Type 2 Diabetes]

Título en castellano:

Dieta, Nutrición y la Prevención de la Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 (DBT2), anteriormente conocida como diabetes no insulino dependiente es el tipo de diabetes más común en el mundo entero. Se estima que en el 2000, aproximadamente 150 millones de personas estaban afectadas por esta enfermedad, cifra que probablemente se duplique para 2025. En la mayor parte de los países desarrollados es la cuarta o quinta causa de muerte y existe evidencia en aumento de que se están alcanzando niveles epidémicos en países en desarrollo y en los recientemente industrializados. Las más bajas tasas de DBT2 se encuentran en poblaciones rurales en donde sus habitantes mantienen estilos de vida tradicionales. Se han observado importantes cambios en la prevalencia e incidencia de esta enfermedad en comunidades que han cambiado de manera radical una dieta indígena tradicional a una dieta típicamente occidental, como los indios pima, de Arizona; los micronesios de Nauru o los aborígenes de Australia. Además de los factores dietarios, estos cambios se explican por alteraciones en el estilo de vida, especialmente en la reducción de la actividad física.

Clasificación y diagnóstico

Como la diabetes no diagnosticada representa una parte importante de la población con la enfermedad, la mayoría de los estudios epidemiológicos se llevan a cabo sobre todos los sujetos de

la población de interés. Sin una evaluación sistemática se obtiene un cuadro incompleto de la frecuencia de la distribución de la enfermedad. Los criterios diagnósticos actuales hacen hincapié en las concentraciones plasmáticas de la glucosa en ayunas, se consideran diabéticos aquellos pacientes que presentan valores \pm 126 mg/dl (anteriormente, 140 mg/dl). La categoría intolerancia a la glucosa se mantuvo en valores de entre 140 y 200 mg/dl, 2 horas posteriores a una carga oral de glucosa. Se introdujo una nueva categoría, glucemia en ayunas alterada, para caracterizar aquellos individuos que tienen niveles de glucosa en ayunas por encima de lo normal pero no cumplen los nuevos criterios diagnósticos, por ejemplo glucosa en ayunas de entre 110 y 125 mg/dl. Actualmente se considera que una pequeña proporción de sujetos con intolerancia a la glucosa tienen niveles de glucemia en ayunas alterados y, por el contrario, una pequeña proporción de sujetos con glucemia en ayunas alterada desarrollan intolerancia a la glucosa. Estos cambios en los criterios diagnósticos han hecho que muchos sujetos se reclasificaran como diabéticos.

Epidemiología

Prevalencia e incidencia de DBT2

En los EE.UU. la prevalencia entre hispanoamericanos es alta, particularmente entre mexicanos, en comparación con blancos y con negros; estos últimos presentan una prevalencia mayor que la de los blancos. Los aborígenes estadounidenses tienen tasas de prevalencia más altas que las de los hispanos y los negros, aunque no varía de un grupo indígena a otro. El 5.1% de los adultos mayores de 20 años tiene diagnóstico previo de diabetes. La prevalencia de la diabetes no diagnosticada, solamente sobre la base de glucemia en ayunas \pm 126 mg/dl es de 2.7%, mientras que si se utilizan pruebas de tolerancia y los criterios de la OMS de 1985 esta cifra asciende a 6.3%. La prevalencia total es de 7.8%, sobre la base de diagnóstico previo y glucemia en ayunas, y de 11.4% cuando se utilizan los criterios de la OMS, tasas significativamente más altas que las comprobadas en casuísticas anteriores. Entre las personas de 20 a 74 años la prevalencia (basada en la glucemia en ayunas) se incrementó de 8.9% en 1976-1980 a 12.3% en 1980-1994, 38% de aumento en pocos años.

Mortalidad

La DBT2 se asocia con aumento en la mortalidad, principalmente a través de las complicaciones vasculares que acarrea la enfermedad. En la población blanca, dicho aumento se atribuye a enfermedad cardiovascular, especialmente la enfermedad isquémica, pero en asiáticos o en indígenas americanos se debe al compromiso renal. El grado de disminución de la esperanza de vida depende de la edad en que se instauró la enfermedad, pero con promedios de 10 años en países como EE.UU. La mortalidad en mujeres es por lo general más baja que en hombres, pero el riesgo relativo de muerte en mujeres con diabetes se está incrementando, por lo tanto las tasas absolutas de mortalidad se asemejan en ambos grupos. Este aumento de la mortalidad se debe fundamentalmente a las complicaciones de la enfermedad. Los factores de riesgo incluyen proteinuria y alteraciones de la retina además de los factores de riesgo clásicos para enfermedad cardiovascular. La hiperlipidemia, la hipertensión y el tabaquismo contribuyen de manera no proporcional a las tasas de mortalidad observadas. La mortalidad también aumenta con la prolongación de la enfermedad.

Cambios metabólicos durante el desarrollo de DBT2: resistencia a la insulina y homeostasis alterada de la glucosa

La resistencia a la acción de la insulina es el factor que subyace en la mayor parte de los sujetos con esta enfermedad. Es causada por una interacción entre factores genéticos y ambientales. Los primeros no se comprenden muy bien todavía y entre los ambientales los hay de diferentes grados. Se hallan implicados factores relacionados con el estilo de vida, desde eventos tempranos hasta la inactividad física y cambios dietarios con el consecuente desarrollo de sobrepeso y obesidad. La reacción inicial de las células β es aumentar la liberación de insulina a fin de contrarrestar la resistencia a la insulina y mantener niveles plasmáticos adecuados de glucosa. Las concentraciones plasmáticas de insulina en sujetos con tolerancia normal a la glucosa representan un marcador alternativo de la resistencia a la insulina; numerosos estudios longitudinales probaron que los niveles de insulina en ayunas más altos predicen el desarrollo de la DBT2. A menos que la resistencia a la insulina se revierta, la hipersecreción de insulina es por lo general insuficiente para mantener la glucemia indefinidamente y se recae en el estado de intolerancia a la glucosa o con la glucemia en ayunas alterada. Estas alteraciones tempranas en el metabolismo de los hidratos de carbono por lo general progresan al desarrollo ulterior de diabetes de tipo 2. Mientras que los

niveles aumentados de insulina invariablemente se asocian con resistencia, la secreción de insulina disminuye a un ritmo variable mientras la enfermedad progresa desde intolerancia a la glucosa hasta DBT2. Esto se debe a un defecto de las células β o a la glucotoxicidad, ya que el aumento en los niveles de glucosa daña estas células. La intolerancia a la glucosa o la DBT2 a menudo coexisten con otras condiciones clínicas o metabólicas que se asocian con resistencia a la insulina y obesidad central. La hipertensión, el aumento de los triglicéridos, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, hiperuricemia y aumento en el inhibidor del factor activador del plasminógeno son algunos de los cofactores que conforman el síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina, los cuales aumentan el riesgo para la enfermedad cardiovascular asociada con la intolerancia a la insulina y la DBT2 y pueden coexistir con hiperinsulinemia aun antes de que las alteraciones de la glucemia sean detectadas.

Factores de riesgo irreversibles

Raza y grupos étnicos

La prevalencia de la enfermedad varía de manera considerable entre poblaciones de distintos orígenes étnicos que viven aparentemente en ambientes similares.

Antecedentes familiares

El riesgo probable de desarrollar DBT2 aumenta de 2 a 6 veces si los padres o los hermanos la han padecido. Por otra parte, estos antecedentes pueden deberse a factores no genéticos. Los miembros de una misma familia por lo general comparten el mismo medio ambiente, especialmente en la niñez y en la adolescencia.

Factores genéticos

Existe un alto grado de correspondencia de DBT2 en gemelos idénticos en comparación con los mellizos heterocigotas, lo cual sienta las bases de que los factores genéticos son importantes en determinar la susceptibilidad a la enfermedad. Sin embargo, el hecho de que no todos los gemelos monocigotas desarrollan la enfermedad confirma la importancia de los factores ambientales.

Edad y sexo

En poblaciones con elevada incidencia, la prevalencia puede aumentar de manera significativa entre los adultos jóvenes (20 a 35 años) mientras que en otras la incidencia y prevalencia aumentan en grupos de más edad (55 a 74 años). En la mayoría de los grupos se observa una disminución de la prevalencia en pacientes con más de 75 años debido a las tasas de mortalidad más elevadas que éstos presentan. En los países relativamente ricos la DBT2 se desarrolla generalmente a partir de la mitad de la vida. En los países en desarrollo esta distribución de la enfermedad cambia hacia los jóvenes y de mediana edad. Los individuos de raza blanca de EE.UU. y Europa presentan una prevalencia de DBT2 que aumenta con la edad hasta aproximadamente los 70 años. Anteriormente se consideraba esta enfermedad como privativa de los adultos pero en los últimos años han ido incrementándose las notificaciones de su aparición en niños y adultos. Como en los adultos, la enfermedad en los niños es a menudo asintomática y sólo detectable mediante las pruebas adecuadas.

Factores de riesgo modificables

Obesidad

La obesidad coexiste frecuentemente con la DBT2 y en muchos estudios longitudinales demostró ser un factor de predicción muy importante para su desarrollo. La obesidad ha aumentado de manera notable en muchos países debido principalmente a características metabólicas, inactividad física, mayor reserva que gasto de energía y a la composición de la dieta basada en macronutrientes. Diversos estudios señalan que el riesgo más bajo de diabetes se presenta en individuos con un índice de masa corporal (IMC) < 21 . Aquellos sujetos con IMC más altos tienen tasas de incidencia de DBT2 en edades tempranas en comparación con aquellos con valores de IMC más bajos cuya incidencia aumenta con relación a los grupos de más edad. Numerosos estudios indican que la circunferencia de la cintura o la relación cintura/cadera son los mejores indicadores de desarrollo de diabetes que el IMC. Estos sugieren que la distribución de la grasa corporal es un importante determinante del riesgo en virtud de que reflejan la obesidad abdominal o visceral. Por ejemplo, en varones estadounidenses descendientes de japoneses, los ácidos grasos intraabdominales medidos tomográficamente, resultaron el mejor factor de predicción antropométrico de la incidencia de la diabetes.

Inactividad física

Si bien numerosos estudios demostraron esta asociación, su importancia puede haber sido subestimada en virtud de lo impreciso de los métodos para cuantificarla. Actualmente las guías de

práctica clínica recomiendan la realización de una actividad moderada de al menos 5 días a la semana aunque no especifican a qué frecuencia cardíaca debe ser llevada a cabo. Pero la evidencia disponible hasta el momento sugiere que el ejercicio intenso es el que mejora la sensibilidad a la insulina. Este programa de entrenamiento requiere ejercicios de al menos 20 minutos de duración durante 5 días a la semana con una intensidad del 80% a 90% de la frecuencia cardíaca establecida para la edad.

Ácidos grasos: calidad y cantidad

Una dieta rica en ácidos grasos provoca el deterioro de la tolerancia a la glucosa debido a varios mecanismos, como la disminución de la afinidad de la insulina por su receptor, alteraciones del transporte de glucosa, disminución de la glucógeno-síntesis y acumulación de triglicéridos en el músculo esquelético. La composición de ácidos grasos de la dieta, a su vez, altera la composición fosfolípídica tisular, la cual se corresponde con la acción de la insulina alterando la fluidez de membrana y la secuencia de señales que provoca.

Cantidad de grasas consumida

En modelos animales las dietas con alto contenido de ácidos grasos (con la excepción de los n-3) demostraron provocar resistencia a la insulina en comparación con las dietas ricas en carbohidratos. Sin embargo, los estudios epidemiológicos y de intervención en los seres humanos son menos claros y muy pocos estudios de intervención evaluaron los efectos de una dieta rica en grasas y pobre en carbohidratos sobre el riesgo diabético, y sus resultados fueron inconsistentes.

Naturaleza de las grasas de la dieta

En estudios epidemiológicos una dieta rica en ácidos grasos saturados se asoció con aumento del riesgo de intolerancia a la glucosa, hiperglucemia en ayunas y aumento en los niveles de insulina. Una alta proporción de ácidos saturados en los lípidos plasmáticos y en los fosfolípidos musculares se correlacionaron con aumento en los niveles de insulina en ayunas, menor sensibilidad a la insulina y mayor riesgo para desarrollar DBT2. El consumo elevado de grasas vegetales (no saturadas) y de ácidos grasos poliinsaturados se asoció, en cambio, con menor riesgo para desarrollar diabetes y mejor tolerancia a la glucosa. Es más, una proporción elevada de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en los fosfolípidos del musculoesquelético se asoció con mejor sensibilidad a la insulina en humanos. Con respecto a los ácidos monoinsaturados, los datos epidemiológicos son contradictorios. Sin embargo se debe apuntar que en una dieta típicamente "occidental" los ácidos monoinsaturados no provienen de los aceites vegetales, sino que se asocian de gran manera a los ácidos saturados que provienen de la carne y los lácteos, por lo tanto los efectos perjudiciales que se observan en algunos estudios pueden deberse a estos últimos.

El papel de los ácidos grasos trans

Un estudio sugirió una posible asociación entre el consumo de este tipo de grasas y la DBT2. En islotos murinos los ácidos trans potencian la secreción de insulina en comparación con los isómeros *cis*. Ácidos grasos n-3 En roedores mejoran la resistencia a la insulina inducida por el alto consumo de grasas. En algunos estudios epidemiológicos se observó una relación inversa entre el consumo de pescado y el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa.

Carbohidratos: cantidad y calidad

Como se mencionó anteriormente, existe controversia acerca de la proporción de carbohidratos y grasas en la prevención de enfermedades crónicas como la DBT2. Algunos estudios muestran que una dieta rica en carbohidratos disminuye la prevalencia de diabetes. Pero numerosos estudios han demostrado que esto puede reducir los niveles del HDLc y aumentar las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. Dos estudios de cohorte y una revisión actual no encontraron asociación entre carbohidratos totales y riesgo de diabetes. La secreción aumentada de insulina que causa el estímulo constante de una dieta rica en carbohidratos podría provocar en el largo plazo una disminución de esta secreción y la aparición temprana de DBT2. La OMS y la FAO recomiendan que en individuos sanos el consumo de carbohidratos sea al menos el 55% del consumo energético total.

Fibras e índice glucémico

Las fibras de la dieta se componen de polisacáridos diferentes del almidón (NSP), lignina, oligosacáridos y almidón resistente, el cual es la parte del almidón que resiste la digestión y pasa al intestino grueso, donde fermenta. Las fibras de las comidas incluyen celulosa, hemicelulosas, pectinas, hidrocoloides, almidones y oligosacáridos resistentes. Estas fibras son uno de los factores que influyen la respuesta posprandial de glucosa a la insulina. Otros factores son la composición de macronutrientes de las comidas, su procesado y su cocción, entre otras características. Se define el índice glucémico (IG) como la respuesta provocada por 50 g de carbohidratos en las comidas, expresada como la relación de éstos con 50 g de un carbohidrato de referencia (glucosa o pan

blanco). Es una medida de la respuesta posprandial de la glucosa. Alimentos con IG bajos presentan áreas bajo la curva de glucosa a las dos horas menores que los alimentos de referencia, mientras los alimentos con valores elevados de IG poseen áreas mayores. Estudios cruzados sugieren que la falta de fibras en la dieta podría ser un factor causal de la DBT2 y se demostró una relación inversa entre el consumo de fibras y los niveles de insulina plasmática, con lo cual se comprueba que las fibras mejoran la sensibilidad a la insulina. Se encontró que esta asociación es importante para los cereales, una fuente abundante de fibras insolubles y poco importante para las solubles. Recientemente, distintos investigadores consideraron la posibilidad de que otros factores distintos de las fibras que contienen cereales y legumbres intervengan en estos procesos. Algunos son micronutrientes como el selenio, vitamina E, antioxidantes, fitoquímicos, isoflavinas y lignanos. Por lo general se recomienda la ingesta diaria de 18 a 25 g de NSP en adultos. Son buenas fuentes de estos alimentos (> 4 g por porción) las legumbres, repollitos de Bruselas, pan de trigo, pan de centeno, pastas integrales, cereales de salvado e integrales.

Micronutrientes Vitamina E:

Los estudios en pacientes con diabetes tipo 1 demostraron aumento en el nivel del estrés oxidativo y alguna evidencia sugiere que el consumo de vitamina E puede prevenirlo. Sin embargo, se ha estudiado muy poco su relación con la DBT2. *Magnesio:* Tres estudios de cohorte demostraron una fuerte asociación negativa entre el consumo de magnesio y el riesgo de DBT2. Como se carece de evidencia en lo que respecta al mecanismo de acción de este elemento no se considera necesario hacer recomendaciones acerca de su consumo. *Cromo:* Cuando el consumo de cromo es bajo se produce intolerancia a la glucosa, la cual puede ser corregida con suplementos de este elemento. Los bajos niveles de insulina plasmática que se observan con su ingesta indican que el cromo mejora la sensibilidad tisular a la insulina.

Consumo de alcohol

Muchos estudios muestran que el consumo moderado de alcohol se asocia con menor incidencia de DBT2. Existe una relación inversa entre el consumo de alcohol y el peso corporal, lo cual puede explicar el efecto aparentemente protector del alcohol. En un estudio con 20 000 médicos varones que tomaron de 2 a 4 copas de alcohol a la semana se constató menor incidencia de esta enfermedad a 12 años, en comparación con los no bebedores, asociación que se mantuvo luego de ajustar por IMC y otros factores de riesgo. Sin embargo, otro estudio mostró que los hombres que consumían más de 21 copas a la semana desarrollaron aumento significativo de la incidencia de diabetes mientras que esta asociación no pudo corroborarse en las mujeres.

Diabetes gestacional

Es la diabetes que se diagnostica en el embarazo y es más frecuente en aquellas mujeres que tienen riesgo aumentado para desarrollar DBT2, como las mujeres mayores, con sobrepeso u obesas o pertenecientes a ciertos grupos étnicos. En algunos casos la diabetes gestacional representa una diabetes ya instalada pero no diagnosticada antes del embarazo y en otros casos se desarrolla durante la gestación, especialmente al final del segundo trimestre. Los recién nacidos de madres diabéticas a menudo son de alto peso, tienden a desarrollar obesidad en la niñez y tienen riesgo aumentado para presentar DBT2 a edad temprana.

Retardo del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer

Numerosos estudios muestran asociación entre el peso al momento del nacimiento y metabolismos glucídico e insulínico alterados en etapas posteriores de la vida. La prevalencia de DBT2 y la intolerancia a la glucosa en adultos disminuye un 40% para aquellos que pesaron menos de 2.54 kg al momento del nacimiento y un 14% para los que pesaron más de 4.31 kg. La mayor prevalencia de DBT2 se observó en aquellos sujetos que presentaron bajo peso al nacer y fueron obesos de adultos. El bajo peso también se asocia con otros factores que se relacionan con el desarrollo de diabetes, como hipertensión, hipertrigliceridemia y menores niveles de HDLc, todos característicos del síndrome metabólico y de la resistencia a la insulina. Se ha postulado que el bajo peso al nacimiento se debe a una carencia nutricional *in utero*, lo que reduce la masa de células ?.

Lactancia

La alimentación no materna temprana también puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de DBT2 en etapas posteriores de la vida. Los mecanismos protectores de la lactancia materna todavía son desconocidos. *Otros factores de riesgo* Entre éstos se encuentran varios marcadores inflamatorios como la interleucina-6, la proteína C-reactiva y otras citoquinas y reactantes de fase aguda y variaciones en los niveles de las hormonas sexuales.

Autoevaluación de Lectura

Una persona tiene intolerancia a la glucosa cuando:

- A. Presenta glucemia entre 140 y 200 mg/dl 2 horas posteriores a una carga oral de glucosa.
- B. La glucemia presenta valores entre 100 y 140 mg/dl 2 horas posteriores a una carga oral de glucosa.
- C. La glucemia presenta valores entre 200 y 240 mg/dl 2 horas posteriores a una carga oral de glucosa.
- D. La glucemia presenta valores entre 110 y 140 mg/dl 2 horas posteriores a una carga oral de glucosa.

[Respuesta Correcta](#)

CARACTERÍSTICAS DEL COMPROMISO DE LA MUCOSA GÁSTRICA RELACIONADO CON EL ESTRÉS

Los Angeles, EE.UU.

Estudios recientes han demostrado que los inhibidores de la bomba de protones son eficaces en los pacientes de alto riesgo con enfermedad de la mucosa relacionada con el estrés.

Clinical Therapeutics 26(2):197-213, 2004

Autores:

Spirt MJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Gastroenterology, Department of Medicine, UCLA School of Medicine, Los Angeles, EE.UU.

Título original:

[Stress-Related Mucosal Disease: Risk Factors and Prophylactic Therapy]

Título en castellano:

Enfermedad de la Mucosa Relacionada con el Estrés: Factores de Riesgo y Terapia Preventiva

Introducción

La asociación entre el estrés agudo fisiológico y las úlceras gastrointestinales está bien establecida. La patogenia del trastorno de la mucosa relacionado con el estrés (TMRE) no ha sido totalmente descrita pero existen pruebas importantes de que la causa fundamental es la hipoperfusión del tracto gastrointestinal superior.

Trastorno de la mucosa relacionado con el estrés *Terminología*

La terminología del TMRE es bastante confusa con términos como úlceras por estrés, gastritis por estrés y lesiones por estrés utilizadas de manera intercambiable. Sin embargo, existen diferencias importantes entre estas entidades. Para aclarar las, el autor distingue entre la lesión relacionada con el estrés (LRE) y las úlceras por estrés. La LRE se relaciona con daños superficiales de la mucosa, mientras que las úlceras presentan profundas lesiones focales de la mucosa con riesgo incrementado de hemorragias. Ambas lesiones se presentan en pacientes con estrés por causas fisiológicas, particularmente en aquellos que requieren ventilación mecánica.

Patogénesis

La mucosa gástrica está expuesta a un pH intraluminal muy bajo. En condiciones fisiológicas normales su integridad depende del adecuado equilibrio entre los factores de agresión (secreción ácida gástrica, secreción enzimática, infecciones) y los mecanismos de defensa. Los estudios en

modelos animales muestran que las defensas de la mucosa se relacionan íntimamente con la microcirculación adecuada hacia estos tejidos del tracto gastrointestinal superior. La circulación provee nutrientes y remueve pro ductos de desecho, especialmente radicales libres, los cuales desempeñan un papel importante en la formación de lesiones gástricas provocadas por isquemia y ácido clorhídrico. Otros estudios demostraron que la isquemia sistémica seguida de la retransfusión de sangre provocó daño de la mucosa gástrica en el cuerpo y en el antro en ratas sin ácido clorhídrico intragástrico. *Localización* El TMRE se observa en aquellas áreas del estómago formadoras de ácido, como el cuerpo y el fundus, a diferencia de los pacientes con úlcera péptica, que es más común en el antro o en el bulbo duodenal. Un estudio demostró que en las ratas las lesiones gástricas comenzaron cuando la presión sanguínea disminuyó por debajo del 33% de la basal durante el *shock* hemorrágico. Se cree que durante la sepsis y la falla multiorgánica tiene lugar una isquemia mucosa de bajo grado. En un estudio en enfermos críticos con pacientes con sepsis, normotensos y con ventilación mecánica se utilizó espectrofotometría de reflectancia endoscópica para medir el flujo sanguíneo como un índice entre la saturación de la hemoglobina y la concentración de oxígeno. Los controles se escogieron entre pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos de rutina para la evaluación del reflujo gastrointestinal. Los pacientes con sepsis internados en las unidades de cuidado intensivo (UCI) presentaron entre 50% y 60% de reducción del flujo sanguíneo de la mucosa del tracto gastrointestinal superior comparados con los controles. *Factores de riesgo* Un estudio multicéntrico en 2 252 pacientes mostró que los dos factores de riesgo más importantes para la hemorragia gastrointestinal relacionada con el estrés fueron la insuficiencia respiratoria (OR = 15.6) y las coagulopatías (OR = 4.3). El riesgo aumenta con el número de días de ventilación mecánica y la permanencia en la UCI. Otros factores que aumentan el riesgo para LRE y úlceras por estrés son cirugía mayor reciente, trauma importante, quemaduras graves, traumatismo de cráneo, enfermedad renal o hepática al ingreso, sepsis e hipotensión.

Profilaxis de las úlceras por estrés

Antagonistas de los receptores de histamina₂ (ARH₂)

Dentro de este grupo de fármacos la cimetidina es el menos potente, la ranitidina y la nazitidina tienen potencia intermedia y la famotidina es el más potente. Si embargo, la cimetidina es el único ARH₂ aprobado por la FDA para la prevención de las hemorragias gastrointestinales del tracto superior en las UCI. Aunque estas drogas protegen de manera efectiva contra las LRE, su eficacia es moderada para la profilaxis de las úlceras verdaderas por estrés. Las principales vías de administración intravenosa son el bolo intermitente y la infusión continua; esta última es la más efectiva para mantener un pH gástrico > 4. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado mejor seguridad, más efectividad en las profilaxis de las úlceras, curación más rápida de las úlceras preexistentes o menor tasa de repetición del sangrado con cualquier vía de administración. Debido a que algunos efectos adversos relacionados con la droga se ven con concentraciones plasmáticas elevadas, mantener los niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico reduce los potenciales efectos adversos de este grupo de fármacos. La infusión continua evita los picos y los valles asociados con la administración en bolo. Otra opción es la administración oral; se ha demostrado que con 150 o 300 mg cada 12 horas se logra una absorción efectiva de la droga en el tracto gastrointestinal superior. A los pacientes con insuficiencia renal se les debe disminuir las dosis diarias. Una preocupación es el desarrollo de tolerancia a los ARH₂ en la UCI dentro de las 42 horas de administración intravenosa por cualquier método. La disminución del efecto antisecretor de estos fármacos no se explica por las alteraciones de los parámetros farmacocinéticos.

Cimetidina:

Ha sido expandida en los EE.UU. por más de 25 años y cuenta con un adecuado perfil de seguridad. La mayor inquietud para con su uso son las interacciones farmacológicas. Con el uso de cimetidina también se ha asociado trombocitopenia. Debido a que puede provocar reacciones neurológicas, además de las interacciones, la cimetidina debe emplearse con precaución en la UCI.

Ranitidina:

Tiene de 5 a 12 veces más potencia antisecretora que la cimetidina pero no existe evidencia de que sea más eficaz que ésta en la prevención del TMRE. Un metaanálisis de estudios aleatorizados mostró que la ranitidina no es más efectiva que el placebo en la prevención del sangrado gastrointestinal en la UCI. Por lo general es bien tolerada, pero puede provocar reacciones neurológicas en los pacientes internados en la UCI, aun con las dosis usuales. Este fármaco puede interactuar con la warfarina. Los pacientes con disfunción renal pueden presentar letargia, confusión, somnolencia y desorientación con el uso de ranitidina.

Famotidina:

Este fármaco es 8 a 10 veces más potente que la ranitidina. Se requiere menor volumen de administración (10 ml/día) que la cimetidina (60 a 80 ml/día), característica útil en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o que requiera restricción de líquidos. Las interacciones son mínimas con esta droga y en estudios controlados no se observaron interacciones con agentes metabolizados por el sistema citocromo P-450 como warfarina, teofilina, fenitoína y diazepam. Dosis de 20 mg cada 12 horas mantienen el pH por encima de 4 la mayor parte del día y 50 mg cada 24 horas mantienen el pH en este nivel por 24 horas. Se observaron casos raros de trombocitopenia y reacciones neurológicas con su utilización.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

En EE.UU. existen cinco IBP disponibles: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol. Son los agentes más potentes con actividad antisecretora ya que estas prodrugas bloquean la vía final de la secreción ácida al inhibir de manera irreversible la ATPasa H^+/K^+ en las células parietales gástricas. Los IBP son capaces de elevar o mantener el pH intragástrico por encima de 6. Diversos estudios demostraron que aunque un pH > 4 es adecuado para prevenir las úlceras por estrés, un pH > 6 es necesario para mantener la coagulación en pacientes con riesgo de reiteración del sangrado por úlcera péptica. Los IBP son bien tolerados y prometen ser útiles en la prevención del TMRE aunque solamente se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados. En uno de estos estudios el omeprazol mostró una reducción significativa del sangrado en comparación con ranitidina, aunque el estudio estuvo limitado por el alto número de factores de riesgo por paciente en el grupo tratado con ARH2 y una mayor tasa de sangrado que la publicada previamente. En el segundo estudio, la tasa de sangrado fue de 10.5% en el grupo medicado con ranitidina y de 0 en el grupo con omeprazol (p = NS).

Omeprazol:

El omeprazol 40 mg IV administrado una vez al día reduce de manera significativa el pH intragástrico luego 5 días de tratamiento aunque no es efectivo para mantener el pH por encima de 4 durante el primer día de tratamiento. En dos estudios prospectivos llevados a cabo en 75 pacientes con ventilación mecánica y en 60 pacientes con trauma, la administración de una suspensión de omeprazol por sonda nasogástrica, fue eficaz para prevenir el sangrado gastrointestinal clínicamente significativo y mantener un pH gástrico adecuado. Aunque actualmente se están llevando a cabo distintos ensayos de eficacia y seguridad, el omeprazol no está aprobado para las úlceras por estrés. Además prolonga la eliminación de diazepam, warfarina y fenitoína, las cuales son metabolizadas por oxidación en el hígado. También se han documentado interacciones con drogas metabolizadas por el sistema CYP.

Esomeprazol:

Esta droga es el isómero S del omeprazol. Se metaboliza en el hígado e interfiere con el CYP2C19, por lo que su administración conjunta con diazepam puede disminuir en un 45% la depuración de este último. Por lo general es bien tolerado y sus efectos adversos más frecuentes son diarrea, cefalea y dolor abdominal.

Lansoprazol y rabeprazol:

Sus efectos adversos son similares a los de los otros IBP; el rabeprazol no interactúa con las enzimas CYP.

Pantoprazol:

Este fármaco presenta mayor duración de efecto antisecretor que los otros IBP y tiene el menor potencial de interacciones de todo el grupo. Asimismo presenta, entre los IBP, activación a menor pH y la mayor estabilidad en condiciones moderadamente ácidas, además de exhibir alta potencia y mayor biodisponibilidad por vía intravenosa. Por lo tanto, este agente es adecuado para el tratamiento de la TMRE en las UCI.

Otros tratamientos

Sucralfato:

Es un núcleo de moléculas de sucrosa rodeado por sales sulfatadas de hidróxido de aluminio. Recubre la mucosa gástrica formando una delgada capa protectora entre la mucosa y el ácido gástrico en la luz del estómago. También se ha postulado que puede estimular las defensas de la mucosa al promover la liberación de prostaglandina E_2 , la cual es citoprotectora. El sucralfato tiene una eficacia similar a la de los antiácidos en la curación de las úlceras. Un metaanálisis que evaluó la eficacia de esta droga con los ARH2 (9 estudios) y los antiácidos (8 estudios) demostró que el fármaco es al menos tan efectivo como los otros agentes. Puede interferir con la absorción de

numerosos fármacos, por lo que debe administrarse de manera separada. Se informó toxicidad por aluminio en pacientes con insuficiencia renal crónica a los que se les administró sucralfato.

Prostaglandinas:

La única prostaglandina comercialmente disponible es el misoprostol, un análogo sintético de la prostaglandina E₁. Un estudio no mostró diferencias entre esta droga y la titulación de antiácidos en la profilaxis de las hemorragias relacionadas con el estrés en las UCI. En ambos grupos se constató alta incidencia de diarrea.

Análogos de la somatostatina:

La somatostatina ejerce una profunda inhibición tónica de la secreción ácida y es el principal inhibidor de gastrina *in vivo*. La droga no está recomendada para la profilaxis de la TMRE en virtud de la falta de estudios clínicos que hayan evaluado su eficacia en la prevención de úlceras por estrés. *Antiácidos:* Los antiácidos neutralizan la secreción ácida e inactivan la actividad proteolítica de la pepsina, acciones que se alcanzan a pH 5. Mantienen el pH luminal en niveles iguales o por encima de 3.5. Un estudio aleatorizado llevado a cabo en pacientes de UCI encontró que 2 de 51 pacientes (4%) que habían recibido profilaxis con antiácidos y 12 de 49 pacientes (25%) que no la habían recibido, presentaron hemorragias relacionadas con el estrés. Los pacientes con insuficiencia renal e hipotensión presentaron riesgo aumentado para hemorragias. Se produjeron más muertes entre los pacientes que recibieron profilaxis con antiácidos que entre aquellos que no los recibieron (11 vs. 7, respectivamente). Se debe tener mucho cuidado al incrementar el pH del estómago y concomitantemente el volumen gástrico a través de las sondas nasogástricas, ya que aumenta la flora patógena con el consecuente riesgo de aspiración.

Erradicación de Helicobacter pylori:

El uso de antibióticos en las UCI para la erradicación de *H. pylori* se debe desaconsejar hasta que futuros estudios demuestren lo contrario. Se han asociado con resistencia para múltiples microorganismos, incluido *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente y las neumonías relacionadas con la ventilación mecánica.

Alimentación enteral:

Aunque su eficacia no ha sido bien establecida en ensayos clínicos, la nutrición enteral temprana probó ser efectiva en la prevención de las úlceras por estrés del tracto gastrointestinal superior en pacientes con quemaduras agudas. Se ha propuesto que promueve el flujo sanguíneo de la mucosa.

Profilaxis de las úlceras por estrés y neumonía intrahospitalaria

La prevención de las úlceras por estrés se asoció con aumento en la incidencia de neumonía intrahospitalaria, que es la infección más frecuente de los pacientes ventilados mecánicamente. Se cree que esta complicación se debe al pH gástrico aumentado seguido de aspiración, aunque su asociación es un tema de debate clínico.

Conclusiones

La elevada eficacia y el bajo perfil de efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones así como la baja tasa de interacciones que presentan hacen de este grupo de drogas una alternativa de primera elección en la prevención de la TMRE en pacientes de alto riesgo.

Autoevaluación de Lectura

Los pacientes internados en UCI con más alto riesgo para presentar úlceras por estrés son aquellos que sometidos a:

- A. Diálisis peritoneal.**
- B. Ventilación mecánica.**
- C. Canalizaciones venosas.**
- D. Neumotórax espontáneo.**

Respuesta Correcta

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

Denver, EE.UU.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un síndrome de obstrucción progresiva al flujo de aire causada por inflamación crónica de la vía aérea y del parénquima pulmonar.

New England Journal of Medicine 350(26):2689-2697, Jun 2004

Autores:

Sutherland ER y Cherniack RM

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine, National Jewish Medical and Research Center; Division of Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine, Department of Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, EE.UU.

Título original:

[Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease]

Título en castellano:

Abordaje del Paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La anomalía fisiológica principal de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la declinación acelerada del flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). La enfermedad se inicia con una fase asintomática durante la cual se deteriora la función pulmonar, seguida de la fase sintomática que habitualmente no se observa hasta que el FEV₁ no desciende a menos del 50% del valor normal. La insuflación, que tiene lugar en reposo y se agrava durante el ejercicio, es una anomalía fisiológica adicional comúnmente observable en pacientes con EPOC moderada a grave. Se manifiesta por aumento de la capacidad funcional residual que coloca a los músculos de la respiración en una situación de desventaja mecánica con lo cual aumenta el trabajo respiratorio y se reduce la tolerancia al ejercicio. La disminución de la difusión del monóxido de carbono, la hipoxemia y la hipoventilación alveolar son alteraciones adicionales.

Diagnóstico, estadios y pronóstico

La mayoría de los casos de EPOC se presentan en personas que han fumado, por lo que todos los fumadores actuales o pasados deben considerarse en riesgo de presentar EPOC. La deficiencia de α_1 -antitripsina; la hiperreactividad bronquial y la contaminación ambiental son otros factores que pueden contribuir con la aparición de EPOC. La detección temprana aumenta con el examen funcional respiratorio; las pautas de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) establecen que la obstrucción bronquial en EPOC se caracteriza por un FEV₁ inferior al 80% del esperado y una relación entre el FEV₁ y la capacidad vital forzada (FVC) inferior a 0.70. El estadio de la patología –aunque los criterios son algo discordantes– ayuda a establecer el pronóstico. Los estudios de seguimiento y longitudinales mostraron que la EPOC moderada y grave se asocia con mayor mortalidad. Sin embargo, en el amplio grupo de sujetos asintomáticos pero en riesgo, con categoría 0 según el GOLD, sólo el 18.5% evoluciona a un estadio más grave a los 15 años. Este fenómeno sugiere que se necesita más información para predecir qué pacientes con enfermedad incipiente progresarán a una fase más avanzada. La mayoría de las guías también ponen de manifiesto que además de la obstrucción al flujo de aire, los enfermos con EPOC tienen respuesta incompleta al albuterol (cambio en el FEV₁ inferior al 12% o a los 200 ml) y, típicamente, no tienen indicios de hiperreactividad de la vía aérea. Si bien estos hallazgos son útiles para distinguir EPOC de asma, la separación puede no ser tan categórica. De hecho, 23% a 42% de los pacientes con EPOC pueden responder a la inhalación de albuterol según los criterios que se utilicen y alrededor de 59% de los hombres y 85% de las mujeres con patología moderada tienen hiperreactividad bronquial, según los resultados del *Lung Health Study*. Por este motivo, aunque los criterios espirométricos son un punto de inicio importante, la diferenciación entre EPOC y asma requiere la integración cuidadosa de factores epidemiológicos de riesgo (edad, tabaquismo y antecedente familiar), estado clínico y el conocimiento de la distribución y posible superposición

de las anomalías fisiológicas.

Tratamiento de la EPOC estable

Los objetivos esenciales del tratamiento incluyen el cese del hábito de fumar, alivio sintomático, mejoría fisiológica y prevención de las complicaciones y exacerbaciones. Aún se desconoce la relación costo-eficacia del registro espirométrico rutinario. Hasta tanto se disponga de mayor información, parece adecuado realizar un examen funcional respiratorio en todos los enfermos de riesgo para detectar obstrucción asintomática del flujo de aire. En sujetos con obstrucción establecida, el estudio debería realizarse al menos una vez al año para valorar la progresión y la respuesta al tratamiento. La interrupción del hábito de fumar reduce la declinación de la función respiratoria en pacientes con EPOC. Sin embargo, es un objetivo difícil de lograr y de mantener. Aunque hay algo de información en relación con el beneficio de la vacunación en pacientes con EPOC, se recomienda la aplicación de las vacunas antineumococo y antigripal con la finalidad de reducir la mortalidad específica y global.

Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores inhalatorios

Representan la base del tratamiento farmacológico en EPOC por su capacidad de aliviar los síntomas, reducir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida. Estas drogas también mejoran el flujo aéreo y la insuflación, con lo cual disminuye el trabajo respiratorio y mejora la tolerancia al ejercicio. Paradójicamente, la mejoría respiratoria no siempre se refleja en mejoría del FEV₁ y de la FVC y para documentar el cambio favorable deben medirse los volúmenes pulmonares o la capacidad inspiratoria. Los broncodilatadores inhalatorios pueden clasificarse según su mecanismo de acción y su duración. Los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta (albuterol) y los anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) originan broncodilatación que dura 4 a 6 horas. Los β -adrenérgicos de acción prolongada como el formoterol o el salmeterol tienen 8 a 12 horas de efecto, mientras que el anticolinérgico tiotropio ejerce su acción más de 24 horas. En pacientes con obstrucción leve y síntomas intermitentes, un broncodilatador de acción corta alivia las manifestaciones clínicas y mejora la función pulmonar. El albuterol y el ipratropio son igualmente eficaces en términos de broncodilatación e índice de fracaso terapéutico. Dado que la mayoría de los enfermos tienen al menos síntomas moderados cuando consultan por primera vez es común que requieran tratamiento regular; en este caso se benefician con los broncodilatadores de acción prolongada como terapia inicial. El formoterol, el salmeterol y el tiotropio tienen efecto broncodilatador equivalente; son superiores a los fármacos de acción corta en reducir los síntomas y la frecuencia de las exacerbaciones y en mejorar la calidad de vida. La terapia puede iniciarse con un β_2 -adrenérgico o con un anticolinérgico de larga acción ya que no existen diferencias sustanciales entre ellos. Los broncodilatadores de acción prolongada no son adecuados para el tratamiento de la obstrucción bronquial aguda, de manera tal que también deben prescribirse broncodilatadores de acción corta para el alivio rápido de los síntomas. La combinación de un anticolinérgico con un β -agonista puede considerarse en pacientes que no respondieron en forma satisfactoria a un único agente y se ha visto que la combinación de albuterol con ipratropio es mejor que cada una de las drogas en forma aislada. Asimismo, se obtiene mayor beneficio cuando se combina un β -agonista de acción larga con ipratropio.

Teofilina

Cuando los síntomas persisten a pesar de las medidas señaladas anteriormente puede indicarse teofilina. Sin embargo, dado que se asocia con toxicidad debe monitorearse regularmente la posibilidad de reacciones adversas y de interacciones farmacológicas.

Corticoides inhalados

El papel de los corticoides inhalados en EPOC es controvertido. Muchos estudios han sugerido que estos fármacos no modifican sustancialmente la inflamación de la vía aérea en pacientes con EPOC. Más aun, cuatro estudios clínicos a largo plazo mostraron que, en comparación con placebo, los esteroides tópicos no modifican en forma apreciable el índice de declinación de la función pulmonar. La ausencia de efecto fisiológico obvio en combinación con diferentes fenotipos inflamatorios entre asma y EPOC motivó que muchos investigadores consideren que los corticoides inhalados no son eficaces en EPOC. No obstante, algunos de estos trabajos han revelado que el tratamiento con dichos fármacos alivia los síntomas, reduce la frecuencia de las exacerbaciones y mejora el estado de salud. Los estudios evaluaron el FEV₁ como variable primaria de evolución y no contemplaron otros parámetros como la insuflación, que puede influir más en las manifestaciones clínicas que el FEV₁. También es posible que estos estudios no tuvieran el poder estadístico

suficiente para detectar pequeñas diferencias en el índice de declinación del FEV₁. Otra posibilidad es que el tabaquismo atenúe la respuesta espirométrica a los esteroides. Por ende es razonable pensar que los corticoides inhalatorios brinden beneficio clínico a algunos enfermos con EPOC y que esta mejoría sea independiente de la respuesta del FEV₁, tal vez mediada por cambios en la insuflación. Las guías recomiendan considerar el tratamiento con corticoides inhalados en pacientes con obstrucción moderada a grave con síntomas persistentes a pesar de la terapia óptima broncodilatadora, esencialmente en función de los resultados del estudio *Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe* (ISOLDE), con propionato de fluticasona, que redujo significativamente la frecuencia de las exacerbaciones, independientemente de los efectos de la droga sobre la inflamación subyacente de la vía aérea. Además, la observación de que la combinación de esteroides inhalados y broncodilatadores de acción larga es superior al placebo o a cada una de las drogas por separado en términos de función pulmonar, frecuencia de crisis, síntomas y estado de salud sugiere que el uso de estos fármacos debería limitarse a enfermos sin respuesta satisfactoria a la terapia broncodilatadora óptima. Cabe destacar que en sujetos de edad avanzada los efectos adversos de los corticoides inhalados no se conocen con precisión y por lo tanto su uso debe monitorearse meticulosamente. En caso de no registrarse mejoría clínica y fisiológica deben interrumpirse, ya que no existen pruebas de que su mantenimiento se asocie con ventajas a largo plazo.

Corticoides orales

Se ha sugerido que una prueba de respuesta a los esteroides orales podría identificar pacientes pasibles de responder a los corticoides tópicos. Sin embargo, si bien una etapa de prueba puede ser útil para detectar asma concomitante es un pobre elemento de predicción de la respuesta a los corticoides inhalados en pacientes con EPOC. Los esteroides por vía oral no deben ser usados en forma rutinaria en pacientes con patología estable.

Terapia suplementaria

La rehabilitación pulmonar mejora la capacidad de ejercicio, reduce la disnea y mejora la calidad de vida. Asimismo disminuye el número y la duración de las internaciones relacionadas con la enfermedad respiratoria. Es adecuada en pacientes con disnea de ejercicio y es más exitosa cuando se aplica en forma coordinada con programas de entrenamiento físico aeróbico, educación, asesoramiento psicológico y apoyo nutricional. La hipoxemia surge como consecuencia de una alteración en la relación entre ventilación y perfusión. Los estudios han mostrado que la mortalidad se reduce en la medida que se corrige la hipoxemia con el aporte de oxígeno durante 15 horas al día o más. Las recomendaciones establecen que la terapia con oxígeno está indicada cuando la presión parcial de oxígeno en reposo es de 55 mm Hg o inferior o cuando la saturación de oxígeno es de 88% o menos. Sin embargo, es probable que estos valores no identifiquen todos los pacientes que podrían beneficiarse a partir del aporte de oxígeno, y de hecho esta terapia mejora considerablemente la intensidad del entrenamiento y la tolerancia física aun en enfermos en los que no se produce desaturación durante el ejercicio. El aporte de oxígeno debe ajustarse de modo tal de mantener una saturación de al menos 90% en todo momento. Dado que los pacientes pueden tener saturación normal en reposo pero hipoxemia durante el ejercicio o durante el sueño, la oximetría de pulso debe realizarse en el contexto de estas tres situaciones. También debe considerarse la posibilidad de agravamiento de la hipoxemia durante los viajes en avión; una recomendación general es que los pacientes que requieren oxígeno deberán aumentar su flujo de aire en 2 litros por minuto durante el vuelo. En la enfermedad avanzada, la hipoxemia y la hipercapnia (hipoventilación alveolar) pueden ocurrir como consecuencia de un incremento de la fracción de espacio muerto, de la alteración entre ventilación y perfusión o por aumento del trabajo respiratorio con mayor producción de dióxido de carbono. Los broncodilatadores inhalatorios pueden reducir el trabajo de la respiración y mejorar el intercambio de gases en algunos pacientes. Aunque la hipercapnia puede mejorar en algunos enfermos con ventilación con presión positiva no invasiva, el beneficio tiene lugar a expensas de una mayor insuflación. La cirugía de reducción de volumen pulmonar puede disminuir la insuflación y debería considerarse en pacientes con enfisema grave del lóbulo superior y marcada reducción en la capacidad al ejercicio. El trasplante pulmonar es otra opción de tratamiento en enfermos con enfisema terminal y FEV₁ inferior al 25% luego de la administración de un broncodilatador y con complicaciones como hipertensión pulmonar, hipoxemia marcada e hipercapnia. La cirugía, sin embargo, no parece mejorar sustancialmente la supervivencia en estos pacientes, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la terapia de primera línea en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)?

- A. Corticoides inhalatorios.**
- B. Corticoides orales.**
- C. Teofilina.**
- D. Broncodilatadores.**

[Respuesta Correcta](#)

Trabajos Distinguidos, Clínica Médica , integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada