

---

## Resúmenes SIIC

---

### ● ABORDAJE DEL PACIENTE CON TOS CRÓNICA

Cottingham, Reino Unido

El abordaje diagnóstico y terapéutico de la tos crónica se modificó sustancialmente en los últimos 20 años. Ahora se sabe que, en la mayoría de los casos, la enfermedad es tratable y que obedece casi siempre a asma, reflujo o rinitis.

**European Respiratory Journal** 24(3):481-492, Sep 2004

*Autores:*

Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Division of Academic Medicine, University of Hull, Castle Hill Hospital, Cottingham, East Yorkshire, Reino Unido

*Título original:*

[The Diagnosis and Management of Chronic Cough]

*Título en castellano:*

Diagnóstico y Tratamiento de la Tos Crónica

#### **Introducción**

La tos crónica, por definición aquella que se prolonga más de 8 semanas, es un síntoma común y molesto, a menudo considerado de difícil tratamiento. Sin embargo, los especialistas estiman lo contrario y de hecho esperan índices de cura de hasta un 90 %. La clave del éxito está en el diagnóstico preciso y en el tratamiento de la causa. La verdadera tos crónica idiopática es infrecuente y, por lo tanto, es común el diagnóstico incorrecto, particularmente como consecuencia de que no se reconoce que el síntoma puede obedecer a trastornos externos al sistema respiratorio. Existen tres causas comunes de tos crónica que surgen de tres áreas anatómicas diferentes. La presentación atípica suele exacerbar el problema; por ejemplo los enfermos con asma con predominio de tos (*cough-variant asthma*, CVA) pueden no tener espasmo bronquial y los pacientes con tos asociada con reflujo pueden no presentar acidez.

#### **Estrategia de tratamiento**

Todos los enfoques posibles fueron motivo de análisis de costo y eficacia. La estrategia que incluye estudiar todas las posibles causas y luego tratar es la menos ventajosa desde el punto de vista económico, mientras que la terapia secuencial, comenzando con el tratamiento de la rinitis, parece ser la opción más económica aunque se asocia con la duración más larga. Por lo tanto, el desafío es equilibrar ambos puntos. En este contexto y en pacientes que no presentan indicios de asma o drenaje posnasa I, el tratamiento empírico durante 2 semanas con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones parece un abordaje más confiable y eficaz que someter al paciente a pruebas adicionales como manometría y pruebas de pH para diagnosticar reflujo gastroesofágico.

#### **Epidemiología de la tos crónica**

*Tos crónica en adultos* La verdadera prevalencia es difícil de estimar pero indudablemente es uno de los síntomas más frecuentes de consulta, referido por el 3% al 40% de la población, según las investigaciones. Un estudio de la *European Respiratory Society* en más de 18 000 sujetos de 20 a 48 años de 16 países encontró que había tos nocturna en el 30% de los casos, tos productiva en el 10% de los entrevistados y tos no productiva en un porcentaje similar. El hábito de fumar y la cantidad de cigarrillos fumados por día tienen una influencia directa sobre la prevalencia de tos

productiva pero los fumadores rara vez consultan por tos crónica. La mayoría de los pacientes que solicita asistencia médica por este síntoma son de sexo femenino; las mujeres parecen tener mayor respuesta a la tos y mayor sensibilidad a presentar tos ante diversas situaciones –por ejemplo, en el contexto del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)– por motivos que no se comprenden aún con precisión. Existen amplias variaciones en la incidencia de las tres causas más frecuentes de tos crónica: asma, enfermedad esofágica y rinitis, que reflejan diferencias en la población evaluada y en las metodologías diagnósticas empleadas. La detección puede basarse en pruebas específicas o en la respuesta al tratamiento, ya que en caso de ser satisfactoria sugiere una etiología. Sin embargo, varios grupos proponen un abordaje combinado ya que la respuesta a la terapia no necesariamente es específica.

*Tos crónica en niños* La tos recurrente tal vez sea uno de los síntomas más comunes en pediatría. Aunque en la mayoría de los casos se asocia con infecciones virales, deben considerarse múltiples diagnósticos diferenciales cuando la frecuencia o la gravedad son anormales. Los estudios sobre la base de cuestionarios sugieren que 10% o menos de los preescolares y de los estudiantes de los primeros grados tienen tos crónica persistente no relacionada con resfríos y sin sibilancias. La tos en ausencia de espasmo bronquial se asocia con factores ambientales, entre ellos humedad en el hogar y contaminación ambiental; se relaciona fuertemente con el nivel socioeconómico. El hábito de fumar paterno se acompaña de mayor prevalencia de tos crónica, que llega hasta 50% en niños de 11 años o menos con los dos padres fumadores. Un estudio basado en mediciones objetivas reveló que los niños sanos de 10 años en promedio tienen aproximadamente 10 episodios de tos en 24 horas, la mayoría durante las horas del día. La cantidad se eleva sustancialmente durante las infecciones respiratorias, comunes entre 5 y 8 por año en niños sanos. Los niños que tosen no parecen tener más riesgo de presentar asma y atopia y tienen reactividad de las vías respiratorias y función pulmonar semejantes a las de niños que no tosen. Sin embargo, también es posible que la hiperreactividad bronquial esté incrementada durante los episodios de tos.

### **Historia clínica y examen del paciente con tos crónica**

El antecedente de hábito de fumar y las características del esputo son elementos particulares a tener en cuenta. El examen físico puede poner de manifiesto obstrucción bronquial. La producción de cantidades importantes de moco debe alertar sobre la existencia de patologías específicas, entre ellas bronquiectasias asociadas con secreciones purulentas que cambian con la postura del paciente. En el examen físico se pueden constatar dedos hipocráticos, halitosis, crepitaciones localizadas o generalizadas y signos de obstrucción bronquial, entre otras alteraciones. La terapia en estos casos está bien definida. En cambio, la tos crónica no productiva o con escasa expectoración impone un problema mayor. En alrededor del 15% de los enfermos se informa tratamiento con IECA. Aunque la manifestación por lo general remite rápidamente cuando se interrumpe la terapia pueden ser necesarios varios meses para que esto suceda. Incluso la tos puede persistir en una minoría de pacientes. Las infecciones del tracto respiratorio alto a menudo se acompañan de tos. No es infrecuente que en personas sanas la tos continúe después de que la infección cure. Varios estudios mostraron que en sujetos no fumadores, con radiografía de tórax normal y sin tratamiento con IECA, la tos crónica habitualmente obedece a asma, rinosinusitis o reflujo gastroesofágico aunque debe considerarse la posibilidad de más de una enfermedad simultáneamente. Rara vez se constatan signos físicos anormales en pacientes con tos crónica seca. Las sibilancias y la disnea fuera de un episodio de tos sugieren asma pero pueden estar totalmente ausentes en la CVA. En este caso, la variabilidad de un día a otro y la exacerbación nocturna son sugestivas de enfermedad asmática al igual que la precipitación de los síntomas con el ejercicio o con el aire frío. Sin embargo, añaden los autores, esto también tiene lugar en la tos no asmática. El antecedente de obstrucción nasal o congestión, rinorrea, estornudos, secreción nasal purulenta, dolor facial y drenaje posnasal sugiere rinosinusitis. El examen de la faringe puede revelar eritema o apariencia de la mucosa faríngea posterior en canto rodado así como secreciones purulentas que drenan por nasofaringe. Desafortunadamente, muchas de estas manifestaciones también se observan en el reflujo gastroesofágico. En este último caso, los enfermos también pueden referir dispepsia, acidez, alteraciones de la voz y sensación de molestia en la garganta. El reflujo habitualmente es causado por relajación transitoria del esfínter gastroesofágico inferior; por este motivo la tos puede aparecer después de la ingesta o en posición supina y por lo general disminuye durante el sueño, cuando el esfínter se cierra. El hablar o reír puede precipitar la tos ya que el diafragma constituye un componente importante del esfínter.

### **Investigación básica en pacientes con tos crónica**

La radiografía de tórax es esencial, ya que una anomalía significativa altera el algoritmo diagnóstico y evita estudios innecesarios. La espirometría (preferentemente curva de flujo/volumen) antes y después de la inhalación de broncodilatadores puede mostrar obstrucción reversible de la vía aérea, compatible con asma. Cuando este estudio es normal pero el diagnóstico aún es compatible con asma, la determinación seriada del pico de flujo puede ser de ayuda para poner de manifiesto una variabilidad diurna significativa. En la CVA estas investigaciones pueden ser normales y debe considerarse la prueba de provocación bronquial. Aunque un resultado negativo excluye asma no elimina la posibilidad de tos sensible a esteroides. La radiografía de senos paranasales aislada tiene poca especificidad; la tomografía computarizada es algo más específica. Cuando las manifestaciones clínicas sugieren reflujo está indicado el tratamiento de prueba. La broncoscopia puede ser potencialmente útil en pacientes seleccionados cuando las causas más comunes fueron rigurosamente excluidas. El procedimiento permite tomar muestras de la vía aérea.

### **Tos asociada al asma y bronquitis eosinofílica**

Varios estudios prospectivos mostraron que el asma es una de las causas más comunes de tos crónica en adultos no fumadores. Habitualmente se asocia con disnea y sibilancias. Sin embargo, en un subgrupo de asmáticos sólo predomina la tos, situación que se denomina CVA y que representa un desafío diagnóstico ya que el examen físico y funcional suelen ser normales. En estos enfermos debe considerarse la prueba de provocación con metacolina para poner de manifiesto hiperreactividad bronquial. El diagnóstico definitivo, sin embargo, se establece cuando el enfermo mejora con el tratamiento con broncodilatadores. Cabe destacar que en algunos pacientes la tos puede exacerbarse con los esteroides inhalatorios por efecto del aerosol; en estos casos, la administración de prednisona en dosis de 40 mg por vía oral durante una semana puede ser de ayuda. Estudios recientes sugirieron que los antagonistas de los leucotrienos podrían ser especialmente útiles en enfermos con CVA y se ha visto que la terapia durante 14 días con zafirlukast mejora la tos crónica en pacientes refractarios a esteroides inhalados. La bronquitis eosinofílica (BE) se caracteriza por tos y eosinofilia en el esputo y buena respuesta a los corticoides. Los enfermos con BE difieren de los asmáticos en que no tienen obstrucción reversible del flujo aéreo o hiperreactividad a la metacolina. Aún debe establecerse si la BE representa una entidad clínica aislada o comparte un espectro fisiopatológico con la CVA. La terapia recomendada incluye broncodilatadores inhalados, corticoides tópicos, antagonistas de los leucotrienos y esteroides orales.

### **Interrogantes en CVA y BE**

Aún se desconoce si existe un factor de confusión único para CVA, BE y asma o si las tres son entidades distintas con algunas características en común. Tampoco se conoce cuál es la causa de la mayor sensibilidad a la tos y cuál es el mecanismo por el que se produce hiperreactividad bronquial en asma y CVA pero no en BE. Por último, debe determinarse si los eosinófilos ejercen un papel patogénico o si simplemente representan un marcador de enfermedad subyacente. A pesar de los hallazgos en animales, los trabajos en el hombre aún no avalan la participación de diversos neurotransmisores (sustancia P, neuroquinina) en la aparición de la hiperreactividad o síntomas de asma.

### **Tos y reflujo gastroesofágico**

Varias investigaciones revelaron que el reflujo gastroesofágico (RGE) es una de las causas más comunes de tos crónica. La estimulación de receptores esofágicos inervados por el vago, las alteraciones en la motilidad o la aspiración del contenido del reflujo son algunos de los elementos que podrían participar en la tos relacionada con el RGE. En algunos pacientes, la presencia de otros síntomas típicos contribuye con el diagnóstico, pero en algunos casos la tos es una manifestación aislada. La mejor prueba diagnóstica es el monitoreo continuo del pH durante 24 horas. Cuando este estudio no está disponible o cuando los resultados son contradictorios, la terapia empírica anti-reflujo representa una alternativa diagnóstica razonable. El tratamiento debe hacerse con dosis adecuadas de inhibidores de la bomba de protones durante un tiempo prolongado, antes de que pueda excluirse RGE; deben iniciarse paralelamente cambios en el estilo de vida y de alimentación. Los agentes procinéticos aumentan el tono del esfínter esofágico inferior y facilitan el vaciado gástrico; habitualmente se los utiliza en combinación con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones. La posibilidad de efectos adversos cardíacos graves limitó notablemente su

uso. La cirugía antirreflujo es el tratamiento de elección para pacientes con tos por RGE que persiste después de 3 meses de tratamiento adecuado. La intervención está particularmente indicada en enfermos con signos y síntomas de aspiración recurrente en el tracto respiratorio.

### **Rinitis y sinusitis**

Las causas otorrinolaringológicas más importantes de tos crónica incluyen drenaje posnasal, RGE y algunos problemas auditivos. El diagnóstico es particularmente problemático porque el origen de la tos puede ser multifactorial y, por ende, es difícil discriminar la contribución de cada componente en particular. Por ejemplo, muchos pacientes con asma tienen rinitis y drenaje posnasal. La importancia de esta última alteración en la génesis de la tos crónica, sin embargo, aún se discute. Si bien algunos consideran que las secreciones nasales y sinusales que caen por faringe y laringe pueden estimular los receptores locales de la tos, el transporte de moco desde la nariz y los senos paranasales hacia la faringe es un proceso fisiológico presente en todos los individuos. Aun así, la rinosinusitis crónica con drenaje posnasal o sin él puede ser causa de tos crónica. El drenaje posnasal, añaden los autores, no es una enfermedad sino un síntoma y por lo tanto obliga a buscar su origen: rinitis alérgica, rinitis vasomotora, viral o bacteriana y pólipos nasales. El tratamiento incluye corticoides tópicos y, probablemente, antihistamínicos de primera generación en combinación con descongestivos. La irritación de la rama auricular del nervio vago (nervio de Arnold) estimula la tos. Este reflejo está presente en el 2.3% de los pacientes.

### **Tos crónica en niños**

*Asma:* En los primeros años de vida, la presencia de asma debe sospecharse en pacientes con eccema atópico y antecedentes familiares. En comparación con tos y sibilancias recurrentes, la tos sin espasmo bronquial recidivante tiene un pronóstico favorable en niños y tiende a remitir antes de los 6 años en la mayoría de los casos.

*Reflujo y aspiración:* El reflujo con aspiración del contenido gástrico, o sin ella, tal vez sea una de las causas más comunes de síntomas respiratorios crónicos en pediatría, como tos y sibilancias. Algo de RGE es frecuente en la mayoría de los niños y mejora espontáneamente con el tiempo. Aparentemente, esta RGE "normal" no se asocia con tos.

*Infecciones, inmunodeficiencia:* Muchas infecciones pueden ser causa de tos prolongada, entre ellas coqueluche, tuberculosis, infecciones virales repetidas e infecciones otorrinolaringológicas crónicas. En niños pequeños también pueden estar involucrados clamidias, citomegalovirus y *Ureaplasma urealyticum*. Cuando las infecciones son inusualmente frecuentes o graves deben considerarse algunas formas de inmunodeficiencia primaria. En pacientes con trastornos del crecimiento y malabsorción debe solicitarse prueba del sudor para descartar fibrosis quística.

*Discinesia ciliar primaria:* Es causa de infecciones graves del tracto respiratorio y otorrinolaringológicas. En alrededor del 50% de los pacientes hay también *situs inversus*.

*Anomalías congénitas:* La traqueobroncomalacia puede presentarse aisladamente o formando parte de un síndrome. La fístula traqueoesofágica y las hendiduras laríngeas pueden ser causa de tos por aspiración. Las estenosis originadas por anillos vasculares también pueden originar síntomas respiratorios crónicos.

*Aspiración de cuerpos extraños:* Puede pasar inadvertida durante mucho tiempo pero es una causa relativamente común de tos crónica en niños de menos de 4 años. *Tos psicogénica:* Es infrecuente en niños.

### **Otras pruebas diagnósticas para la tos crónica**

Incluyen, entre otras, las pruebas de provocación de tos, valoración objetiva de la tos, el análisis de esputo (para la visualización de eosinófilos y células metacromáticas presentes en pacientes con asma, CVA y BE), la concentración de óxido nítrico exhalado como reflejo de la inflamación eosinofílica en vías aéreas (elevado en pacientes con asma de origen atópico) y pruebas de hiperreactividad bronquial con inhalación de metacolina e histamina, fundamentalmente útiles para excluir asma.

### **Nuevas terapias para el tratamiento de la tos crónica**

Aún no se dispone de tratamientos eficaces para la tos. Los nuevos agentes pueden dividirse en aquellos que modifican las causas subyacentes y las drogas que inhiben la actividad nerviosa refleja directamente, con independencia de la causa (antitusivos inespecíficos). Los antitusivos que se usan en la actualidad se unen a receptores opioides  $\mu$  y por ello se asocian con efectos adversos característicos. Aunque muchos antagonistas de diversos neurotransmisores parecen eficaces en

modelos animales, su eficacia en el hombre no ha sido comprobada. Es posible que el bloqueo de los receptores 1 vanilloides represente un buen blanco terapéutico en tos crónica, al igual que ciertos moduladores de canales iónicos.

### Conclusiones

Hoy se sabe que en la mayoría de los enfermos con tos crónica, el síntoma es tratable ya que es consecuencia de asma, reflujo o rinitis. El mayor conocimiento a nivel molecular y fisiológico de los receptores involucrados en la tos sin duda contribuirá con la introducción de nuevos agentes farmacológicos para su tratamiento.

## Autoevaluación de Lectura

---

### ¿En qué se distinguen el asma y la bronquitis eosinofílica (BE)?

- A. La BE no responde a los esteroides inhalatorios.
- B. La BE no es causa de tos crónica.
- C. La BE no es causa de hiperreactividad bronquial.
- D. El asma no se caracteriza por mostrar eosinófilos en esputo.

### Respuesta Correcta

---

## ● RELACION ENTRE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA, ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD EN ADULTOS

Cambridge, Reino Unido

El riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad global en asociación con la concentración de hemoglobina glucosilada aumenta en forma continua; la mayoría de los eventos en la población evaluada se produjeron en sujetos con concentración moderadamente alta de ese parámetro.

**Annals of Internal Medicine** 141(6):413-420, Sep 2004

*Autores:*

Khaw KT, Wareham N, Bingham S y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

University of Cambridge, Medical Research Council Epidemiology Unit; Medical Research Council Dunn Nutrition Unit, Cambridge, Reino Unido

*Título original:*

[Association of Hemoglobin A<sub>1c</sub> with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk]

*Título en castellano:*

Asociación entre Hemoglobina Glucosilada, Enfermedad Cardiovascular y Mortalidad en Adultos: El Estudio *European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk*

### Introducción

La diabetes es un problema de salud de gran magnitud. Los individuos con diabetes están expuestos a sufrir incapacidad prematura y muerte asociada con complicaciones vasculares, de retina, renales y neuropáticas. La diabetes también eleva el riesgo de complicaciones microvasculares, como accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad coronaria. A diferencia de lo que ocurre con la patología microvascular, cada vez hay más indicios que sugieren que la relación

entre la enfermedad macrovascular y la glucemia es continua: no existiría un umbral preciso de riesgo. La hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) es un marcador de las concentraciones promedio de glucemia en los tres meses anteriores; es útil para caracterizar trastornos en los niveles de glucemia en estudios poblacionales ya que es más fácil de realizar que la prueba de tolerancia oral. En una investigación previa en varones, los autores encontraron que la HbA<sub>1c</sub> se correlaciona con la prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y con la mortalidad global. Sin embargo, no pudo evaluarse el riesgo en relación con concentraciones cercanas al umbral del 7% ni en mujeres. En esta oportunidad comunican la relación entre esta variable metabólica, enfermedad coronaria fatal y no fatal, ECV y mortalidad global en hombres y mujeres seguidos, en promedio, 6 años.

## Métodos

El *European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk* (EPIC-Norfolk) es un estudio de población que abarca 25 623 hombres y mujeres de 40 a 79 años residentes en Norfolk, Reino Unido. Entre 1993 y 1997, los participantes completaron un cuestionario de salud y estilo de vida y brindaron información sobre posible presencia de diabetes, ECV y ACV. También se los interrogó acerca del hábito de fumar. Se tuvo en cuenta el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de cintura y de cadera (CCC), la presión arterial y la concentración de glucemia en ayunas y de HbA<sub>1c</sub>. La información acerca de mortalidad se obtuvo a partir de los certificados de defunción, codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades (ediciones Novena o Décima). Los enfermos que debieron ser internados se identificaron por su número del *National Health Service*.

## Resultados

Los pacientes con diabetes conocida presentaron mayor concentración de HbA<sub>1c</sub> en comparación con el resto de la cohorte. Asimismo, fueron de más edad, tuvieron mayor IMC, CCC y presión arterial y presentaron con mayor frecuencia antecedente de eventos cardíacos o ACV. El riesgo de enfermedad coronaria o ECV y de mortalidad global se elevó a través de todo el espectro de concentración de HbA<sub>1c</sub>; los sujetos con HbA<sub>1c</sub> por debajo de 5% presentaron el riesgo más bajo. En hombres se observó un incremento gradual de los índices de todos los puntos de evaluación. En mujeres, los *odds ratio* (OR) de ECV y de enfermedad coronaria no se elevaron sustancialmente hasta que la concentración de HbA<sub>1c</sub> fue del 6% pero fueron muy altos con niveles superiores al 7%. Luego del ajuste por edad y según otros factores de riesgo, en hombres la diabetes aumentó el riesgo de patología coronaria y de ECV en aproximadamente dos veces. Los riesgos relativos sólo se atenuaron levemente después del control según otros factores conocidos de riesgo. En mujeres, la presencia de diabetes elevó aun más el riesgo, en casi 5 veces para enfermedad coronaria y en 3 veces para ECV; el riesgo se redujo a 3 y 2 veces, respectivamente, luego del ajuste según otros factores convencionales de riesgo. En participantes de ambos sexos, la concentración de HbA<sub>1c</sub> anticipó mayor riesgo de enfermedad coronaria, de ECV y de mortalidad global, efecto independiente y sólo levemente atenuado luego del ajuste según otros factores de riesgo. La interacción significativa entre diabetes y mortalidad pareció casi enteramente atribuible a la concentración de HbA<sub>1c</sub>: cada incremento del nivel en 1% se acompañó de un aumento del 20% al 30% en la frecuencia de eventos cardiovasculares. En un paso posterior se realizaron modelos de regresión múltiple con exclusión de todas las personas con antecedente de ACV o episodios cardiovasculares al inicio del estudio así como de aquellos individuos con HbA<sub>1c</sub> de 7% o más alta o con diabetes. Luego del ajuste según edad, sexo y factores de confusión, el riesgo relativo asociado con un aumento en un punto en el nivel de HbA<sub>1c</sub> fue del 1.4, 1.16 y 1.26 para enfermedad coronaria, ECV y mortalidad global, respectivamente. El 15% de los fallecimientos (68 de 521) se produjeron en personas con diabetes (4% de la cohorte) pero el 72% se produjo en sujetos con niveles de HbA<sub>1c</sub> entre 5% y 6.9%.

## Discusión

Este estudio confirma que tanto los hombres como las mujeres con diabetes tienen un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular y de mortalidad global. La mayor parte de la atención en este sentido se ha centrado en las complicaciones microvasculares de la diabetes. Sin embargo, en el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular (22.4 casos/1 000 pacientes/año) superaron a las tasas de eventos microvasculares (11.4 casos/1 000 pacientes/año). El control estricto de la glucemia redujo las complicaciones microvasculares en un 25%, aunque el estudio demostró poca sensibilidad para detectar una pequeña diferencia (10%) en la mortalidad relacionada con la diabetes. Sin embargo, este mismo estudio demostró que un adecuado control de otros factores de riesgo cardiovascular,

como la hipertensión, en los diabéticos se asoció con un particular beneficio en la prevención de complicaciones macrovasculares, con un 32% de reducción en las muertes relacionadas con la diabetes. Por otra parte, estudios de prevención han demostrado que en personas con intolerancia a la glucosa, los cambios en el estilo de vida y las intervenciones farmacológicas permiten reducir la progresión a la diabetes. Estas intervenciones, probablemente, también permitan reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares, aunque esto no ha sido probado. Estudios recientes han demostrado que el control de los niveles de glucosa en sangre así como de otros factores de riesgo cardiovascular, pueden reducir la tasa de eventos cardiovasculares. Los resultados de esta investigación, dicen los autores, muestran que la concentración de HbA<sub>1c</sub> predice significativamente mortalidad global, ECV y enfermedad coronaria en concentración muy por debajo de los niveles que habitualmente se consideran en el diagnóstico de diabetes e independientemente de la edad y de otros factores convencionales de riesgo. El gradiente fue aparente desde menos de 5% hasta 6.9%. La investigación pone de relieve la relación independiente entre la concentración de glucemia y la mortalidad global y cardiovascular en hombres y mujeres de la población general y avala estudios futuros controlados y aleatorizados para determinar el efecto de intervenciones destinadas a reducir el nivel de HbA<sub>1c</sub> sobre la incidencia de eventos cardiovasculares, en personas sin diabetes.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál es la relación entre la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y la mortalidad cardiovascular y global?**

- A. Sólo se elevan en presencia de HbA<sub>1c</sub> por encima de 7%.
- B. Sólo se elevan en presencia de HbA<sub>1c</sub> por encima de 7.5%.
- C. Sólo se elevan en presencia de HbA<sub>1c</sub> por encima de 8%.
- D. Se elevan en forma continua incluso con HbA<sub>1c</sub> entre 5% y 6.9%.

### Respuesta Correcta

---

## ● ANALIZAN LA BUSQUEDA DE NUEVOS FACTORES DE RIESGO

Boston, EE.UU.

Los autores se proponen definir criterios para desarrollar nuevos factores de riesgo para las patologías crónicas.

**Circulation** 109(Supl. 4):3-5, Jun 2004

*Autores:*

Stampfer M, Ridker P y Dzau V

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Departments of Epidemiology and Nutrition, Harvard School of Public Health, Department of Medicine and Cardiovascular Research, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

*Título original:*

[Risk Factor Criteria]

*Título en castellano:*

Criterios para Definir Factores de Riesgo en las Enfermedades Crónicas

El concepto de factor de riesgo para enfermedades crónicas, como en el caso de las patologías cardiovasculares, deriva de la aplicación de métodos epidemiológicos desarrollados inicialmente para enfermedades infecciosas o aquellas relacionadas con deficiencias nutricionales. En estas

patologías se suele identificar una causa primaria o un agente causal, a diferencia de lo que sucede con las enfermedades cardiovasculares, en las cuales las causas son más complejas y multifactoriales. De esta diferencia fundamental surge la necesidad de elaborar nuevos conceptos acerca de los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Desde su uso inicial, el término "factor de riesgo" incluyó aspectos tanto causales como predictivos. Por ejemplo, la hipertensión es un factor que contribuye directamente al riesgo de enfermedad cardiovascular y puede predecir la enfermedad. En contraste, el sexo masculino y la edad son considerados factores de riesgo clásicos para la enfermedad cardiovascular, pero no están relacionados de la misma manera que la hipertensión; no sólo no tienen modificación alguna a través del tratamiento, sino que también contribuyen al riesgo de un modo mucho más complejo. La identificación de un factor de riesgo no necesariamente tiene implicancias clínicas inmediatas. Si un determinado factor de riesgo está asociado con la aparición de una enfermedad pero no es causante de ella, los cambios en este factor pueden no tener impacto alguno sobre la evolución de la enfermedad. Para identificar a los individuos con mayor riesgo es importante distinguir entre factores de riesgo causales, que afectan directamente la biología de la enfermedad, y factores de riesgo que sólo constituyen factores predictivos. Un objetivo primordial en la búsqueda de factores de riesgo es aproximarse en todo lo posible a las causas directas de la patología. Un objetivo complementario es el de mejorar el valor predictivo de los factores para identificar a los individuos con mayores posibilidades de desarrollar una enfermedad cardiovascular y que asimismo deberían recibir mayor cuidado. En la creación de modelos clínicos predictivos surge naturalmente una variedad de criterios que pueden ser útiles y prácticos para identificar factores de riesgo. En primer lugar, el factor debe ser capaz de predecir la aparición de la enfermedad, estar presente y su medición debe ser posible antes de la aparición clínica de la enfermedad. Para ser útil en un contexto clínico, la medición de este factor debe ser sensible, específica y práctica. Una medición práctica no debe ser demasiado costosa, incómoda o peligrosa. Esto implica que el factor que está siendo evaluado debe tener una prevalencia suficiente en la población. Estos criterios también implican que, para ser útil, el factor debe ser un predictor independiente del riesgo. Es decir, debe mejorar el poder predictivo de otros factores de riesgo ya identificados y utilizados en la predicción de una determinada patología. Para definir la utilidad de un factor de riesgo es fundamental evaluar si éste tiene la suficiente importancia para afectar la toma de decisiones terapéuticas. Los factores de riesgo ya establecidos permiten una evaluación del riesgo dentro de grupos o individuos para establecer una guía para el manejo clínico de los pacientes. En la evaluación de nuevos factores de riesgo es muy importante considerar las distinciones y los criterios descritos en el presente trabajo. Los autores enumeran cinco características que deben ser evaluadas para considerar la aplicación de nuevos factores de riesgo. En primer lugar, debe aportar nueva información sobre el riesgo o el pronóstico de la patología en cuestión. En segundo término, debe considerar una proporción clínicamente significativa de la patología. En tercer orden, debe ser confiable y certero. En cuarto lugar, debe tener sensibilidad, especificidad y proveer un alto valor predictivo. Y finalmente, su implementación debe ser práctica y debe resultar fácilmente disponible. Una cuidadosa consideración de estas características puede llevar a la incorporación de nuevos marcadores a la práctica clínica para mejorar el cuidado del paciente.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuáles son los objetivos que se deben seguir en la búsqueda de nuevos factores de riesgo para una determinada patología?**

- A. Aproximarse en todo lo posible a las causas directas de la patología y mejorar el valor predictivo de los factores de riesgo.***
- B. Todos los factores de riesgo deben estar relacionados sólo causalmente con la patología.***
- C. Los factores de riesgo deben ser sólo predictores de mortalidad.***
- D. Todo factor de riesgo debe tener implicancias clínicas inmediatas.***

### **Respuesta Correcta**



## ● REVISIÓN SOBRE LAS INFECCIONES DEL APARATO URINARIO DURANTE EL EMBARAZO

Pomona, EE.UU.

El manejo terapéutico de las infecciones del tracto urinario en el embarazo requiere seguimiento diagnóstico apropiado y el conocimiento minucioso de los agentes antimicrobianos para optimizar los resultados maternos, para garantizar seguridad al feto y prevenir complicaciones.

**Annals of Pharmacotherapy** 38(10):1692-1701, Oct 2004

*Autores:*

Le J, Briggs GG, McKeown A y Bustillo G

*Institución/es participante/s en la investigación:*

College of Pharmacy, Western University of Health Sciences, Pomona; Women's Hospital at Long Beach Memorial Medical Center, Long Beach; Departments of Obstetrics/Gynecology, University of California at Irvine Medical Center, Irvine, EE.UU.

*Título original:*

[Urinary Tract Infections during Pregnancy]

*Título en castellano:*

Infecciones del Aparato Urinario durante el Embarazo

### Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son las infecciones bacterianas más comunes durante el embarazo. La susceptibilidad para su desarrollo se encuentra aumentada durante la gestación debido a los cambios hormonales y anatómicos que contribuyen a la dilatación ureteral y a la ectasia de la orina. Las ITU se clasifican, de acuerdo con el sitio de infección en bacteriuria asintomática (BAS) –si está afectada la orina–, cistitis o pielonefritis (de acuerdo con el compromiso de la vejiga o de los riñones, respectivamente). Cualquier ITU en una embarazada se considera complicada, lo que justifica el tratamiento apropiado. La incidencia de BAS y de cistitis aguda durante la gestación es de 2% a 10% y de 1% a 4%, respectivamente. La pielonefritis es la infección bacteriana más frecuente que puede provocar complicaciones maternas y perinatales y se presenta, por lo general, al final del segundo trimestre y en el comienzo del tercero. El objetivo de este artículo es aportar una revisión minuciosa de las ITU durante el embarazo, con descripción de la epidemiología, patogénesis, características clínicas, diagnóstico, tratamiento y prevención.

### Origen de los datos

Se realizó una búsqueda a través de las bases de datos Medline (1966 a agosto de 2003) y Cochrane con las palabras clave "infección del tracto urinario", "cistitis", "pielonefritis", "bacteriuria asintomática" y "resistencia".

### Patogénesis

Los cambios estructurales y hormonales predisponen a las embarazadas para el desarrollo de ITU. La uretra femenina, de 3 a 4 cm de longitud, está localizada cerca de áreas que se encuentran colonizadas por flora entérica (como la vagina y el recto). Cuando la uretra es colonizada, las bacterias pueden ascender y provocar una ITU. Las embarazadas presentan dilatación ureteral desde la sexta semana de gestación y hasta el parto. Se cree que esta dilatación se debe al incremento en los niveles de estrógenos y progestágenos, acompañada por disminución del tono de la uretra y de la vejiga, lo que contribuye a la ectasia de la orina y al reflujo vesicoureteral. La ectasia puede también ser consecuencia de la compresión mecánica que ejerce el agrandamiento uterino. Las anomalías del tracto urinario y la diabetes mellitus incrementan el riesgo de ITU. La incidencia (26.7%) y la tasa de recurrencia (19%) de ITU en embarazadas diabéticas son elevadas. Además, el mal control de la diabetes incrementa el riesgo de pielonefritis. El antecedente de ITU antes del embarazo y de drepanocitosis son predictores de BAS que deberían

determinarse durante la primera visita prenatal. Sin tratamiento adecuado, la BAS puede evolucionar a pielonefritis. Las mujeres de nivel socioeconómico bajo tienen 5 veces más riesgo de padecer una ITU; otros factores de riesgo incluyen la diabetes, la adicción a drogas, el antecedente de ITU o de infección por *Chlamydia trachomatis*, los trastornos neurológicos, la vejiga neurogénica, las lesiones de la médula espinal, las relaciones sexuales, la multiparidad, la edad avanzada, las anomalías del tracto urinario, la drepanocitosis y los cálculos renales.

### Microbiología

Los agentes causantes son similares en las mujeres embarazadas y en las que no lo están. Las enterobacterias representan el 90% de las ITU durante el embarazo. El germen más frecuente es *Escherichia coli*, con una incidencia informada de hasta 95% para la pielonefritis. Otras bacterias gramnegativas incluyen *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* y *Citrobacter*. También se pueden aislar, en ocasiones, cocos grampositivos como estreptococos del grupo B (EGB) y *Staphylococcus saprophyticus*. Si bien se informó que la incidencia de *Gardnerella vaginalis* y de *Ureaplasma urealyticum* en la orina de la vejiga es del 10% al 15% en las embarazadas, su significación clínica no es clara. Los EGB provocan ITU en aproximadamente el 5% de las mujeres grávidas. La bacteriuria por este germen puede asociarse con ruptura prematura de membranas, parto prematuro y sepsis neonatal temprana. Es evidente la reducción significativa de la ruptura prematura de membranas y el parto prematuro en las pacientes tratadas con penicilina por bacteriuria secundaria a este microorganismo. Las embarazadas que presentan bacteriuria por este germen deberían recibir tratamiento antibiótico al momento del diagnóstico y profilaxis intraparto. **Factores de virulencia** La gravedad de la infección depende de los mecanismos de defensa del huésped y de los factores de virulencia de las bacterias. Aquellas que se pueden adherir a las superficies tienen mayor capacidad para colonizar la uretra y la vagina y ascender para provocar infección, en especial ante la ausencia de *Lactobacillus* spp. Estructuras bacterianas especiales (llamadas pili o fimbrias) median la adhesión del microorganismo al epitelio del tracto urinario. De hecho, entre 50% y 90% de los aislamientos de *E. coli* uropatógena expresan la fimbria P, la cual está asociada con pielonefritis en las mujeres adultas. **Resistencia antimicrobiana** El tratamiento de las ITU es por lo general empírico debido a que los agentes causantes y los datos disponibles de sensibilidad son predecibles. La mayoría de los agentes antimicrobianos que se emplean alcanzan concentraciones más altas en orina que en plasma. Debido a que *Escherichia coli* es el germen más frecuente, es importante conocer su patrón de resistencia, aunque no se hallan disponibles datos de resistencia específicos para la población de embarazadas. En la década de 1970, la ampicilina era la droga de elección. Con el incremento de la resistencia de las cepas a este agente, la asociación trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) se convirtió por más de dos décadas en el agente de primera línea para el tratamiento de infecciones no complicadas. Los datos de vigilancia desde la década de 1990 indican un incremento en la prevalencia de *E. coli* resistente a este antibiótico y a cefalosporinas de primera generación. El factor de riesgo más importante asociado con la resistencia a este agente es su empleo actual o reciente (3 semanas o menos). Otros factores de riesgo potenciales incluyen diabetes, internación, uso actual de cualquier antibiótico y empleo de trimetoprima en los últimos seis meses, entre otros. Según los datos del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), el patrón de resistencia de esta bacteria informado en los EE.UU. en el 2000 fue 39% para ampicilina, 19% para TMP/SMX, 16% para cefalotina, 4% para ciprofloxacina y 1% para nitrofurantoína.

### Características clínicas

La BAS tiene lugar en presencia de un recuento significativo de bacterias en la orina sin signos de infección. La cistitis presenta urgencia miccional, aumento en la frecuencia, disuria, hematuria, piuria y ausencia de datos que hagan sospechar enfermedad sistémica. La pielonefritis se asocia con síntomas sistémicos (fiebre, sensibilidad a la palpación del ángulo costovertebral –estos dos son los más comunes–, dolor en los flancos, náuseas, vómitos, escalofríos, aumento en el recuento de glóbulos blancos y, con menor frecuencia, síntomas de cistitis). El desarrollo de ITU durante la gestación puede provocar complicaciones maternas y fetales. El riesgo de partos prematuros, recién nacidos de bajo peso y la mortalidad fetal se hallan elevadas en presencia de pielonefritis. También pueden asociarse con pielonefritis durante el embarazo la preeclampsia, la insuficiencia renal transitoria, la hipertensión inducida por el embarazo, la anemia, la trombocitopenia y la endometritis posparto. Manifestaciones graves y que pueden poner la vida de la paciente en peligro incluyen sepsis, coagulación intravascular diseminada y síndrome de distrés respiratorio. La complicación más importante de la BAS es el desarrollo de pielonefritis. Aproximadamente de 20%

a 40% de las pacientes con BAS, si no son tratadas o si no responden al tratamiento, evolucionarán a pielonefritis aguda. Por el contrario, la incidencia en pacientes sin BAS en el embarazo temprano es < 1%, por lo cual la terapéutica efectiva es esencial ya que puede disminuir significativamente su incidencia y, de esta forma, prevenir sus complicaciones. Hasta 23% de las embarazadas pueden presentar recurrencias de la pielonefritis durante la misma gestación. La preocupación sobre estos episodios repetidos es el daño renal permanente.

### Diagnóstico

El diagnóstico de BAS se basa en los resultados del laboratorio: más de  $10^5$  unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml) de bacterias en una muestra de orina recolectada del chorro medio. Sin embargo, en pacientes sintomáticas con un patógeno identificado, en particular *E. coli* o *S. saprophyticus*, un valor entre  $10^2$  y  $10^3$  puede ser un indicador más realista que los  $10^5$  tomados como parámetro estándar. El consenso de la *Infectious Diseases Society of America* define la cistitis como el recuento de  $10^3$  UFC/ml o mayor y pielonefritis el valor de  $10^4$  UFC/ml o más en orina recolectada del chorro medio. El urocultivo obtenido de una micción al acecho es el *gold standard* para la detección de bacteriuria y no debería ser reemplazado, ya que ayuda a disminuir la contaminación con las bacterias periuretrales. Una de las desventajas del urocultivo es que requiere 24 a 48 horas para la obtención de resultados. Las pruebas rápidas de diagnóstico, como la de la estearasa leucocitaria, la tinción de Gram de la orina y la prueba enzimática *Uriscreeen*, son alternativas al cultivo y menos costosas que este último. Sin embargo, resultan inferiores ya que necesitan una alta concentración de bacterias (generalmente más de  $10^5$  UFC/ml), lo que provoca una escasa sensibilidad y valores predictivos positivos. La prueba con nitritos es sensible sólo a bacterias gramnegativas reductoras de nitratos en nitritos y requiere más de 4 horas de contacto con una orina que presente bacterias en altas concentraciones. Tanto esta prueba como la de la estearasa leucocitaria son menos sensibles que el examen microscópico de la orina no centrifugada con tinción de Gram. Los resultados de las pruebas rápidas deberían ser confirmados mediante urocultivo.

### Búsqueda y pesquisa

Debido a que el tratamiento apropiado de la BAS puede disminuir la incidencia de pielonefritis y de complicaciones relacionadas, el *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) es partidario de la búsqueda rutinaria de bacteriuria con urocultivo durante todas las primeras visitas prenatales y durante el tercer trimestre. La *US Preventive Services Task Force* recomienda la búsqueda con urocultivo en todas las mujeres de entre 12 y 16 semanas de gestación, esperando de esta forma identificar el 80% de todas las mujeres que finalmente presentarán BAS.

### Tratamiento

Las penicilinas, las cefalosporinas y sus derivados son bien tolerados, con efectos adversos autolimitados en la madre y se consideran seguros durante el embarazo. Estos agentes alcanzan concentraciones urinarias elevadas con una actividad bactericida adecuada contra los uropatógenos más frecuentes. Se recomienda el empleo de penicilina G y de ampicilina intravenosa para el tratamiento de las infecciones provocadas por EGB. Las formulaciones inyectables de cefalosporinas (cefazolina intravenosa o ceftriaxona intravenosa o intramuscular) son efectivas como terapias para la pielonefritis aguda durante la internación. Se puede realizar el pasaje a la vía oral (habitualmente con cefalexina) y continuar tratamiento ambulatorio una vez que la infección se halla estabilizada. Los aminoglucósidos logran elevada concentración en el tejido renal y son efectivos para el manejo de la pielonefritis aguda. Existe riesgo de desarrollo de ototoxicidad fetal (daño del octavo par craneano) y de nefrotoxicidad con el empleo prolongado de esta clase de agentes. Sin embargo, se empleó gentamicina, sin informes de defectos congénitos u ototoxicidad. Se desalienta el uso de TMP/SMX durante el primer trimestre a menos que se acompañe de 1 mg de ácido fólico diario. El aumento de la resistencia de *E. coli* a este agente evitó su empleo como fármaco de primera línea. La nitrofurantoína puede utilizarse como terapia de supresión y para la prevención de la bacteriuria recurrente luego de un curso adecuado de antibióticos para la infección primaria. No hay informes que vinculen este antibiótico con defectos congénitos, aunque su fabricante no recomienda su empleo entre las 38 y 42 semanas de gestación o durante el parto en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa a pesar de la falta de datos que la asocien con anemia hemolítica. Por lo general, su empleo es aceptable, excepto en el período cercano al término. La clindamicina aporta una alternativa para las pacientes que sufren reacciones anafilácticas con penicilina y que tienen una infección provocada por EGB. El papel de la

fosfomicina todavía es incierto ya que la experiencia en cuestiones de seguridad y eficacia durante el embarazo es limitada. Las tetraciclinas y las fluoroquinolonas no se recomiendan; las primeras porque pueden provocar decoloración de los dientes y huesos fetales y malformaciones congénitas menores. Las últimas, por el desarrollo de artropatía en animales inmaduros. No se han descrito anomalías congénitas ni artropatías en recién nacidos humanos. *BAS, cistitis y pielonefritis*

Para asegurar la adhesión de las pacientes y la tolerancia surgieron tratamientos más cortos, de duración variable, entre 3 y 10 días. El curso de antibióticos más corto que parece ser promisorio es el de 3 días para la infección inicial. Un urocultivo de seguimiento a los 10 días de completar el tratamiento es importante para asegurar una respuesta adecuada a la terapéutica de 3 días. El manejo de la cistitis es similar al de la BAS. El tratamiento inicial es empírico y la duración debe ser de al menos 7 a 10 días ya que el riesgo de recurrencia puede ser más alto que con los regímenes de 3 días. Para la pielonefritis, debería iniciarse tratamiento intravenoso de forma empírica hasta que la paciente se vuelva afebril durante 48 horas y disminuyan sus síntomas. Entre estos tratamientos se pueden citar la cefazolina, con gentamicina o sin ella, cefuroxima, ceftriaxona o gentamicina. Debería continuarse con antibióticos orales (por ejemplo, cefalexina) hasta completar 10 a 14 días antes de otorgar el alta hospitalaria. El tratamiento estándar de la embarazada con pielonefritis incluye la internación durante al menos 48 horas para tratamiento antibiótico parenteral, medidas de sostén y monitoreo: está recomendada en pacientes con signos de sepsis, náuseas e incapacidad para mantener una buena hidratación por vía oral, trabajo de parto prematuro, embarazo menor de 24 semanas, temperatura mayor de 38°C, pielonefritis recurrente y comorbilidades significativas (por ejemplo, diabetes mellitus, enfermedad renal previa, antecedentes de abuso de sustancias). Una respuesta clínica escasa requiere evaluación adicional para la identificación de resistencia bacteriana, urolitiasis, formación de abscesos perirrenales o anomalías del tracto urinario. Deben revisarse los antibióticos empleados sobre la base de los antibiogramas. Estudios recientes avalan el tratamiento ambulatorio en embarazadas cuidadosamente seleccionadas: las candidatas para este tipo de tratamiento son las pacientes que se encuentran en el primer o en el segundo trimestre, con buen estado de salud, y que adhieran al tratamiento. En los estudios realizados con pacientes ambulatorias se mantuvo una observación cercana durante las primeras 24 horas para asegurarse la estabilidad materna y la fetal y se administró, por lo general, ceftriaxona por vía intramuscular. *Terapéutica supresiva* Este tipo de tratamiento es importante para prevenir la reinfección o la recaída. Todas las embarazadas que presentan un episodio de pielonefritis aguda o que tienen ITU a repetición deberían recibir tratamiento supresivo luego de haber finalizado el tratamiento primario. Se deberían realizar urocultivos mensuales para monitorear la recurrencia. Esta última puede evitarse con la administración de antibióticos poscoito, en forma de única dosis o continua; los más empleados son cefalexina 250 mg y cristales de nitrofurantoína 50 mg. Como alternativa se pueden utilizar 100 mg de nitrofurantoína por vía oral y por día durante el resto del embarazo y hasta las 4 a 6 semanas posteriores. Diversos estudios hallaron que el jugo de arándanos ayuda a prevenir las recurrencias, ya que sus componentes inhiben la adhesión de los patógenos bacterianos al uroepitelio. Todas las embarazadas con bacteriuria por EGB deberían ser tratadas igual que las que presentan colonización por estos microorganismos, debido al riesgo de sepsis neonatal temprana y de muerte neonatal por enfermedad invasiva. El tratamiento antibiótico intraparto en mujeres que se hallan colonizadas reduce la infección neonatal. Debería administrarse de forma profiláctica 5 millones de penicilina G por vía intravenosa como dosis inicial de carga, y luego 2.5 millones cada 4 horas hasta el parto a todas las portadoras de EGB. La ampicilina es una alternativa y en las pacientes con antecedentes de alergia se puede emplear eritromicina, clindamicina, cefazolina o vancomicina, según la gravedad de la alergia.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con las infecciones urinarias en las embarazadas?**

- A. La bacteriuria asintomática en la mujer embarazada no requiere tratamiento antibiótico.*
- B. La incidencia de infecciones urinarias en el embarazo es menor debido a los cambios anatómicos y hormonales que provocan una disminución del diámetro de la uretra.*
- C. Las pruebas de detección rápidas como la de la esterasa leucocitaria tienen menor sensibilidad que el urocultivo.*
- D. El riesgo de pielonefritis en una embarazada diabética no se ve alterado por el buen o mal control glucémico.*

### Respuesta Correcta

---

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