

Serie Medicina Respiratoria

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 2, Número 5, junio 2014

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3

Artículos distinguidos

A - Tabaquismo y disminución de la función pulmonar en hombres y mujeres adultos
Elkin Martínez López, SIIC..... 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1- La Tos y la Producción de Esputo Crónicas como Factores de Riesgo de Evolución Desfavorable en Pacientes con EPOC
Miravittles M
Respiratory Medicine 105(8):1118-1128, Ago 2011..... 10

2 - Obesidad y Asma
Baruwa P, Sarmah K
Lung India 30(1):38-46, Ene 201311

3 - Eficacia y Seguridad del Tratamiento con NVA237 Una Vez por Día en los Pacientes con EPOC Moderada a Grave: Estudio GLOW1
D'Urzo A, Ferguson G, Overend T y col.
Respiratory Research 12(1):1-13, 2011 13

4 - Disminución de la Hiperinsuflación Pulmonar y Pulso de Oxígeno en la EPOC: Resultados del Estudio Aleatorizado NETT
Come C, Divo M, Washko G y col.
Respiratory Medicine 106(1):109-119, Ene 2012..... 16

5 - Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Comorbilidades
Decramer M, Janssens W
Lancet Respiratory Medicine 1(1):73-83, Mar 2013..... 18

6 - Sulfato de Magnesio por Vía Intravenosa e Inhalatoria para el Tratamiento de las Exacerbaciones Asmáticas en Adultos y Niños: Revisión Sistemática y Metanálisis
Shan Z, Rong Y, Liu L y col.
Respiratory Medicine 107(3):321-330, Mar 2013 21

Novedades seleccionadas

7 - Combinación de Teofilina, Salmeterol y Fluticasona en el Tratamiento del Asma
Nie H, Zhang G, Hu S y col.
Respiratory Medicine 107(3):347-354, Mar 2013 24

8 - La Neumonía como Complicación de un Accidente Cerebrovascular Agudo
Chen L, Chang C, Wang W y col.
Journal of the Chinese Medical Association 76(2):78-82, Feb 2013 25

9 - Beneficios del Tratamiento Intermitente en Presencia de Linfadenopatía Tuberculosa
Jindal S, Aggarwal A, Whig J y col.
International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 17(2):234-239, Feb 2013 27

Contacto directo..... 29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Medicina Respiratoria, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria.....	5
Alergia.....	6
Anatomía Patológica.....	5
Atención Primaria.....	A, 1-3, 5
Bioquímica.....	4, 5
Cardiología.....	3-5
Cirugía.....	4, 5
Cuidados Intensivos.....	6
Diagnóstico por Imágenes.....	4, 5
Diagnóstico por Laboratorio.....	4, 5
Emergentología.....	6
Endocrinología y Metabolismo.....	5
Epidemiología.....	A, 3, 5
Farmacología.....	3, 5-7
Genética Humana.....	5
Geriatría.....	3-6
Infectología.....	8, 9
Medicina del Trabajo.....	A
Medicina Familiar.....	A, 1, 5
Medicina Farmacéutica.....	3, 5, 6
Medicina Interna.....	1, 3-6, 8, 9
Neumonología.....	A, 1-7, 9
Neurología.....	5, 8
Nutrición.....	2, 5
Oncología.....	5
Osteoporosis y Osteopatías Médicas.....	5
Pediatría.....	6, 9
Salud Pública.....	A, 5
Toxicología.....	A, 1, 3, 5





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batouini, Pablo Bazerque, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentiniuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siic.info

SIIC Brasil: Oficina Central,
Director: Dr. Nelson Bressan
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP
Oficina Científica San Pablo,
Directora: Dra. Vera Koch Rua das Mangabeiras 91/81,
CEP 01233-010

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)
Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,
Directora: Dra. Maritza Puppo
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,
Director: Dr. Izhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrod
Pi Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,
Director: Dr. Juan Carlos Chachques
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital
Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los
textos que en esta publicación se editan expresan
la opinión de sus firmantes o de los autores que han
redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/
Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas
y procedimientos internacionales registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier
medio sin previa autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en
www.siic.info



Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos

Serie

Medicina Respiratoria

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director científico

Ricardo del Olmo

Comité de expertos

(en actualización)

Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Arredondo García, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca Demetrio Barcia Salorio, Othon Bastos, Lucio Bellomo, Jorge Benetucci, Julio Bobes García, Ramón Cacabelos, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, Ernesto Calderón Jaimés, Helena Calil, Leonardo Casais Martínez, José Catri, Salvador Cervera Enguix, Eduardo Cuenca Fernández, León Daín, Luiz de C. Bechelli, Andrea Di Cianni, Antonio Duarte, Edmundo Enrico, María Elena Estévez, Rodolfo Fahrner, Alicia Farinati, José Giner, Napoleón González Saldaña, Isaac Guz, Omar Ipar, Ernesto Jakob, Luis Lozano, Roger Montenegro, Ricardo Negroni, Carlos Nesbitt Falomir, Ramón Noguera Hosta, Omar Palmieri, Jorge Paprocki, Guillermo Ruiz Palacios, Raúl Ruvinsky, Ricardo Sacheri, Jerónimo Saiz Ruiz, Amadeo Sánchez Blanque, Alfredo Seijo, Carol Sonnenreich, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Guillermo Vidal.

Fuentes científicas

Acta Paediatrica	Digestive and Liver Disease	Journal of the Formosan Medical Association
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)	Drugs	Lancet
Allergy	Drugs & Aging	Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Allergy and Asthma Proceedings	Eastern Mediterranean Health Journal	La Presse Médicale
Allergy & Clinical Immunology International (ACI International)	Environmental Health and Preventive Medicine	Lancet Infectious Diseases
American Journal of Clinical Nutrition	Epidemiology and Infection	Laryngoscope
American Journal of Critical Care Medicine	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	Mayo Clinical Proceedings
American Journal of Gastroenterology	European Journal of Clinical Nutrition	Medicina (Buenos Aires)
American Journal of Medicine	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Medicina Clínica
American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation	European Journal of Respiratory Diseases	Medicine et Hygiène
American Journal of Public Health	European Journal of Respiratory Medicine	Neumosur
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	European Journal of Surgery	New England Journal of Medicine (NEJM)
American Journal of Respiratory Medicine	European Respiratory Journal	Obstetrics & Gynecology
American Respiratory Journal	Experimental Oncology	Pediatric Allergy and Immunology
Anales Españoles de Pediatría	Gaceta Médica de México	Pediatric Infectious Disease Journal
Annals of Allergy, Asthma and Immunology	Gastroenterology	Pediatric Pulmonology
Annals of Internal Medicine	Geriatrics	Pediatrics
Annals of Pharmacotherapy	Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing	Pharmacotherapy
Annals of Surgery	Heart	Postgraduate Medical Journal
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Indian Journal of Medical Research	Postgraduate Medicine
Archives of Disease in Childhood	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	Prenatal Diagnosis
Archives of General Psychiatry	International Journal of Clinical Practice	Progress in Cardiovascular Diseases
Archives of Internal Medicine	International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	Psychosomatic Medicine
Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery	Journal of Allergy and Clinical Immunology	QJM: An International Journal of Medicine
Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología Clínica	Journal of Asthma	Respiratory Medicine
Archivos de Bronconeumología	Journal of Chemotherapy	Revista Argentina de Cirugía
Arzneimittel Forschung Drug Research	Journal of Clinical Investigation	Revista Brasileira de Medicina
British Journal of Cancer	Journal of Clinical Oncology	Revista de la Asociación Médica Argentina
British Medical Journal (BMJ)	Journal of Clinical Psychiatry	Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology	Journal of Cystic Fibrosis	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	Journal of Epidemiology and Community Health	Revista Panamericana de Salud Pública
Cancer	Journal of Experimental Medicine	São Paulo Medical Journal
Chemotherapy	Journal of Infectious Diseases	Scand(i)Ciencia - SIIC
Chest	Journal of Internal Medicine	Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Chinese Medical Journal	Journal of International Medical Research	Science & Medicine
Chinese Medical Journal (CMJ)	Journal of Laboratory and Clinical Medicine	Seminars in Respiratory Infections
Circulation	Journal of Pediatric Nursing	Sleep Medicine Reviews
Clinical Drug Investigation	Journal of Pediatrics	South American Journal of Thoracic Surgery
Clinical Experimental Immunology	Journal of Rheumatology	Southern Medical Journal
Clinical Pharmacokinetics	Journal of the American Medical Association (JAMA)	Thorax
Clinical Therapeutics	Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)	Thérapie
Clinical and Experimental Allergy		Tohoku Journal of Experimental Medicine
Clinics in Chest Medicine		Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Critical Care Medicine		Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
		Treatments in Respiratory Medicine

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Tabaquismo y disminución de la función pulmonar en hombres y mujeres adultos

Smoking and reduced pulmonary function in adult men and women

Elkin Martínez López
Profesor titular, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Paula A. Díaz, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 28/3/2012 - Aprobación: 22/3/2013
Primera edición, www.siicsalud.com: 11/12/2013

Enviar correspondencia a: Elkin Martínez López, Universidad de Antioquia, Calle 62 52-59, Medellín, Colombia
elkmartz@saludpublica.udea.edu.co

Especialidades médicas relacionadas,
+ producción bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Abstract

Introduction: Smoking causes lung disease, cardiovascular disease and cancer, all of which results in a high social and economic burden for humanity. Since it is presumed that impaired function precedes any injury to organs, it would be useful to detect the early presence of impaired pulmonary function in order to identify those smokers who show early stages of irreversible organic lesions in order to begin priority prevention programs with them. **Objective:** To assess lung function in relation with smoking. **Methods:** Pulmonary function was assessed by spirometry in 800 people assigned to groups showing similar socio-demographic variables, but who differed in terms of levels of exposure to tobacco smoke. **Results:** All spirometric indicators were lower in smokers compared to nonsmokers. Differences persisted after comparison according to sex, nutritional status, socioeconomic level, educational level and abdominal overweight. It was confirmed that the higher the consumption of tobacco, the higher the pulmonary dysfunction. **Conclusions:** Early pulmonary dysfunction is effectively detected by spirometry, which facilitates the identification of people at high risk of pulmonary disease, in order to initiate timely prevention programs with them.

Key words: tobacco, pulmonary function, spirometry, lung injury, pulmonary function test

Resumen

Introducción: El tabaquismo es causa de enfermedad pulmonar, enfermedad cardiovascular y cáncer, lo cual implica altos costos sociales y económicos para la humanidad. Puesto que se presume que la disfunción antecede a la lesión orgánica, sería conveniente averiguar la presencia temprana de alteraciones en la función pulmonar para detectar a los fumadores que se inician en las lesiones orgánicas irreversibles y emprender con ellos programas prioritarios de prevención. **Objetivo:** Evaluar la función respiratoria en relación con el consumo de tabaco. **Métodos:** Se evaluó la función pulmonar mediante de espirometrías en 800 personas divididas en grupos que son similares en las variables sociodemográficas, pero difieren en cuanto a los niveles de exposición al hábito de fumar. **Resultados:** Todos los indicadores espirométricos fueron más bajos en los fumadores en comparación con los no fumadores. Las diferencias persistieron después de controlar por sexo, estado nutricional, estrato socioeconómico, nivel educativo y sobrepeso abdominal. Se confirmó que a mayor consumo de tabaco, mayor es la disfunción pulmonar. **Conclusiones:** Las alteraciones tempranas de la función pulmonar se detectan de manera efectiva con una espirometría, lo cual permite identificar a las personas en alto riesgo de tener enfermedad pulmonar a fin de emprender con ellas programas oportunos de prevención.

Palabras clave: tabaco, función pulmonar, espirometría, lesión pulmonar, pruebas de función pulmonar

Introducción

El tabaquismo ha sido reconocido como el factor de riesgo más determinante para enfermedad y cáncer de pulmón. Cerca del 90% de los casos de cáncer de pulmón es causado por el hábito de fumar. El cigarrillo también es un factor causal en cáncer de nariz, boca, orofaringe, hipofaringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, colon, cuello uterino y leucemia mieloide.¹

En Medellín, Colombia, se llevó a cabo un estudio sobre la relación entre el hábito de fumar y la incidencia de cáncer. Se incluyeron casos de cáncer de vejiga, de laringe, de cavidad bucal y de pulmón. La investigación

evidenció que el hábito de fumar es un factor de riesgo significativo para contraer cáncer en esta población. El riesgo relativo más alto fue el de cáncer de laringe (*odds ratio* [OR]: 49.4) y de pulmón (OR: 13.9).²

De igual manera, el uso del tabaco es una de las causas globales más importantes de infarto agudo de miocardio (IAM), especialmente en hombres. Según el estudio INTERHEART, fumar incrementa 3 veces el riesgo de tener un IAM (OR: 2.95; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.7 a 3.2), riesgo que aumenta en proporción al número de cigarrillos fumados. Por cada cigarrillo adicional que una persona consume en promedio durante

el día, se estima que el riesgo de sufrir un IAM se incrementa en un 5% a 6%.³

Otra de las afecciones de importancia en salud pública, es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la cual aporta gran carga de morbilidad y mortalidad, sin mencionar los altos costos para el sistema de salud y las implicaciones en la calidad de vida de los pacientes. El principal factor de riesgo para la aparición de EPOC es el tabaquismo, el 80% de los pacientes con esta enfermedad tiene antecedente de consumo de cigarrillos.⁴

Los estudios recientes muestran que la EPOC es un problema importante de salud en Colombia, con una prevalencia general de 8.9%. Los valores variaron desde 6.2% en Barranquilla hasta 13.5% en Medellín. Según el análisis de regresión logística presentado por los investigadores, el modelo mostró que los factores relacionados con EPOC en este país son edad, sexo masculino, antecedente de tuberculosis, fumar, bajo nivel educativo y otros.⁴

La EPOC podría ser detectada oportunamente en las etapas iniciales de la enfermedad, mediante un estudio de función pulmonar, incluso antes de que aparezcan los síntomas. La espirometría permite evaluar la función ventilatoria por medio de indicadores tales como la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁), la relación VEF₁/CVF o el índice de Tiffeneau, entre otros. Este último es un indicador clásico de eficiencia respiratoria, el cual, en condiciones normales, ha de ser superior al 80% de la CVF. Las reducciones en esta función expresan el comienzo de alteraciones que se van acentuando gradualmente hasta configurar los cuadros clínicos obstructivos.

Las preguntas que nos proponemos responder con esta investigación son las siguientes: ¿existe relación demostrable entre las alteraciones de la función pulmonar y el tabaquismo? Y, de ser así, ¿podría establecerse un gradiente entre la exposición al tabaquismo y la disfunción pulmonar?

Responder a los interrogantes propuestos permitirá conocer mejor los parámetros para evaluar la función pulmonar en los fumadores, con el fin de detectar precozmente el riesgo de presentar enfermedades que afectan la función pulmonar y tomar acciones tempranas encaminadas a la reducción de dichas cargas de morbimortalidad.

El diseño del estudio se orientó a la evaluación de indicadores de función respiratoria en grupos de personas expuestas al hábito de fumar, en comparación con grupos de individuos no expuestos.

Métodos

Diseño

Se realizó un estudio transversal de asociación en el cual se examinaron dos grupos: un grupo de adultos fumadores y otro grupo de adultos no fumadores.

Muestra

Las personas que participaron en el estudio fueron mayores de 18 años, que vivían y trabajaban en un mismo sector de la ciudad. Fueron similares en relación con diversas variables sociodemográficas, tales como sexo, edad, nivel educativo y estatus socioeconómico, aunque diferentes en relación con la variable de interés, es decir, el hábito de fumar.

El tamaño muestral mínimo, para la comparación de los promedios en la variable VEF₁ * 100/CVF (Tiffeneau) se

calculó con base en los siguientes criterios: intervalo de confianza (IC) del 95%, desviación estándar homogénea: 5.0, diferencia de medias a detectar: 1.0, poder: 80%, lo cual sugiere un tamaño muestral mínimo de 198 personas por grupo.

Espirometría

Se utilizó un equipo portátil Spiroanalyzer ST-95. Las espirometrías se realizaron en el lugar de la entrevista y fueron tomadas por un profesional de la salud entrenado y estandarizado en la técnica. La calibración del equipo se hizo al terminar cada jornada de trabajo. Los criterios de validez para los registros estuvieron debidamente incorporados en la programación electrónica del equipo espirométrico.

Variables espirométricas estudiadas

La CVF expresa el nivel de expansión ventilatoria que puede tener una persona mediante la excursión máxima del pulmón, desde una inspiración profunda al tope hasta la máxima expiración que sea posible. El VEF₁ es el volumen aéreo que una persona es capaz de expeler de sus pulmones, desde una inspiración máxima y en el transcurso de un segundo. La proporción de volumen espiratorio forzado (Tiffeneau) (VEF₁/CVF) es un indicador fisiológico de eficiencia ventilatoria. El VEF 5 segundos (VEF.5) es la misma medida que el VEF₁, sólo que en lugar de un segundo se mide en la mitad de este breve tiempo, expresa el mismo significado que el VEF₁ en términos de eficiencia ventilatoria. El flujo espiratorio pico (FEP) es el flujo de aire máximo alcanzado durante la prueba de espiración forzada y, a la vez, un indicador de permeabilidad de las vías aéreas y de la potencia muscular espiratoria. El indicador de flujo espiratorio medio (FEM) y los percentiles FE25, FE50, FE75 representan mediciones parciales del flujo espiratorio registrado durante la prueba y evalúan la eficiencia temprana, media y tardía del proceso ventilatorio.

Plan de análisis

Las variables cuantitativas se exploraron en la distribución de frecuencia para analizar la simetría de dispersión en torno a los valores de tendencia central. Se estudiaron mínimos, máximos y límites de variación para detectar valores atípicos y confrontar su validez. Se calculan promedios y desviaciones estándar.

Se utilizaron pruebas de hipótesis para comparación de promedios en relación con las variables continuas. Se calculó el estadístico *t* de Student con un nivel de significancia de $p = 0.05$ como criterio de aceptación. Las proporciones se compararon utilizando la prueba de *chi* al cuadrado de tendencia con significancia de 0.05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 19.0.

El análisis epidemiológico se hizo sobre el contraste entre indicadores de frecuencia de riesgo para EPOC, tanto para el grupo expuesto como para el grupo no expuesto. Se calcularon los riesgos relativos (RR) con sus respectivos IC 95% y pruebas de significación complementarias de *chi* al cuadrado y $p = 0.05$. Se utilizaron los paquetes estadísticos Epidat y EpiInfo versión 3.5.3.

Consideraciones éticas

El Comité de Bioética del Centro de Investigaciones de la Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, avaló el estudio y consideró que no representaba riesgo alguno para los participantes y que, además, se

tuvieron en cuenta todas las regulaciones sobre consentimiento informado, confidencialidad de los datos y estándares éticos de la Declaración de Helsinki y del Ministerio de Salud de Colombia.

Resultados

Características sociodemográficas

Dado que las variables espirométricas estuvieron notablemente determinadas por características del tamaño corporal, se realizó el análisis por separado del grupo de hombres (469) y del grupo de mujeres (331).

En la Tabla 1 se informan, en forma separada, las características antropométricas básicas de los hombres y las mujeres, separados, a su vez, en grupos de fumadores y no fumadores.

Las características de los hombres fumadores y de los no fumadores fueron similares en relación con las distintas variables: la talla, como indicador de tamaño corporal; el peso y el índice de masa corporal (IMC) como indicadores del estado nutricional; el perímetro del carpo como indicador de complexión corporal y el perímetro abdominal como indicador de sobrepeso. En edad, el grupo de fumadores excedió en algunos años el promedio de los no fumadores.

En las mujeres hubo similitud entre las características de las fumadoras y las no fumadoras, con excepción de la edad que, al igual que en los hombres, fue unos 5 años mayor en las fumadoras.

En relación con las características socioeconómicas, los grupos de fumadores fueron bastante similares a los no fumadores, tanto en hombres como en mujeres, pero en relación con el nivel educativo se apreciaron diferencias entre los grupos, pues los no fumadores tuvieron un nivel educativo un poco más alto que los fumadores.

Función respiratoria

Tanto en hombres como en mujeres, los indicadores espirométricos fueron significativamente más bajos en las personas que fumaban en comparación con quienes no fumaban; las diferencias variaron entre 2% y 15% (Tablas 2 y 3).

El FEM y el flujo espiratorio al 25% de la capacidad vital (FE25) presentaron diferencias cercanas al 12% a favor de las personas que no fuman ($t = 2.52-3.38$; $p = 0.00$).

Los flujos espiratorios al 50% y 75% (FE50, FE75) de la capacidad vital, al igual que el VEF₅, revelaron diferencias entre 8% y 10%, con valores funcionales siempre más bajos en los fumadores. El VEF₁ y la CVF difirieron entre los grupos en proporciones que variaron entre 4% y 8%.

La prueba más tradicional de alteraciones funcionales, es decir, la prueba de Tiffeneau o proporción de VEF₁ (VEF₁/CVF), mostró una diferencia desfavorable para quienes respiran aire contaminado con humo de cigarrillo, cuyo promedio fue 81.4 en los hombres y 82.5 en las mujeres, en comparación con las personas que no fuman, cuyos promedios fueron 83.4 y 84.8, respectivamente ($t = 2.68$ y 2.99 ; $p = 0.00$).

La comparación de los indicadores espirométricos reveló que los valores, en términos absolutos, fueron mayores en los hombres que en las mujeres. Solamente la prueba de Tiffeneau fue bastante similar en ambos sexos y justamente es la única que se expresa en un valor proporcional autorreferenciado; es decir, es la proporción de la capacidad vital propia que puede evacuarse del pulmón en el transcurso de un segundo (Tablas 2 y 3).

Tabla 1. Características de los fumadores y no fumadores según sexo.

Variable	Hombres		Mujeres	
	Fuman n = 282	No fuman n = 187	Fuman n = 96	No fuman n = 235
Edad (años)	47.2	40.8	47.5	42.0
Peso (kg)	70.8	73.2	63.7	61.9
Talla (cm)	167.5	168.3	157.2	155.9
IMC (kg/m ²)	25.2	25.8	25.8	25.5
Carpo (cm)	17.1	17.1	15.8	15.4
Abdomen (cm)	92.5	92.2	89.9	86.8

IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2. Variables espirométricas en hombres fumadores y no fumadores.

Variable	Fuman (media)	No fuman (media)	Diferencia (%)	t	p
FEM	3.51	3.92	11.68	3.38	0.00
FE25	1.67	1.86	11.38	2.52	0.01
FEP	7.40	8.16	10.27	3.40	0.00
FE75	6.54	7.21	10.24	3.18	0.00
FE50	4.34	4.78	10.14	2.99	0.00
VEF ₅	2.50	2.71	8.40	3.59	0.00
VEF ₁	3.26	3.50	7.36	3.33	0.00
CVF	3.99	4.21	5.51	2.76	0.00
VEF ₁ /CVF	81.42	83.41	2.44	2.68	0.01

CVF, capacidad vital forzada; FEM, flujo espiratorio medio; FE25, FE75, FE50, percentiles del flujo espiratorio; FEP, flujo espiratorio pico; VEF₅, volumen espiratorio forzado en 5 segundos; VEF₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Tabla 3. Variables espirométricas en mujeres fumadoras y no fumadoras.

Variable	Fuman (media)	No fuman (media)	Diferencia (%)	t	p
FE25	1.32	1.51	14.39	2.75	0.01
FEM	2.74	3.05	11.31	2.93	0.00
FE50	3.37	3.70	9.79	2.48	0.01
FE75	4.70	5.00	6.38	1.62	0.11
VEF ₁	2.44	2.57	5.33	2.11	0.04
VEF ₅	1.87	1.96	4.81	1.67	0.09
FEP	5.17	5.36	3.68	1.01	0.31
CVF	2.94	3.04	3.40	1.31	0.19
VEF ₁ /CVF	82.54	84.84	2.79	2.99	0.00

CVF, capacidad vital forzada; FEM, flujo espiratorio medio; FE25, FE75, FE50, percentiles del flujo espiratorio; FEP, flujo espiratorio pico; VEF₅, volumen espiratorio forzado en 5 segundos; VEF₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Los valores mayores obtenidos por los hombres para las distintas variables espirométricas básicamente expresaron las mayores dimensiones corporales de éstos en comparación con las mujeres, especialmente en relación con el tórax y con la musculatura, que participa en la ventilación pulmonar.

Las diferencias entre personas expuestas a la inhalación de aire contaminado por humo de cigarrillo se reflejaron en todos los indicadores de función pulmonar. Estas diferencias registradas para la muestra global fueron, en magnitud y en sentido, bastante similares para los hombres y las mujeres.

Razón de riesgos

Cuando se examinó la frecuencia de personas con función pulmonar subnormal (VEF₁/CVF), por debajo de 80%, se observó que dicha proporción fue de 32.5% en los fumadores en comparación con 18.7% en los no fumadores, es decir, se puso de manifiesto un OR de 2.09 (IC 95%: 1.49 a 2.42; χ^2 al cuadrado: 20.2; $p = 0.00$) (Figura 1).

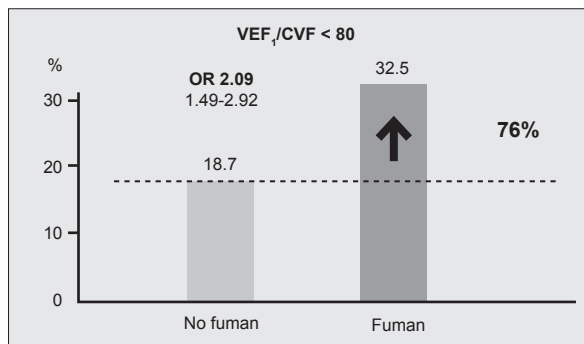


Figura 1. Comparación del riesgo para enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre fumadores y no fumadores.

CVF, capacidad vital forzada; OR, *odds ratio*; VEF₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Este resultado equivale a una razón de prevalencias de punto de 1.76 (IC 95%: 1.35 a 2.22). Al explorarse los valores de corte para el VEF₁/CVF en 75 y 70, los resultados de las razones de riesgo fueron similares entre sí.

Relación dosis-respuesta

La función pulmonar se ve afectada con el consumo de tabaco. La proporción de personas con función pulmonar subnormal es menor en los no fumadores y se hace progresivamente mayor a medida que aumenta el consumo de cigarrillos. Las proporciones de personas con disfunción pulmonar para el valor de corte VEF₁/CVF < 75 fueron: 7.8 para no fumadores, 10.3 para fumadores leves (< 5 cigarrillos/día), 13.9 para fumadores intermedios (5 a 10 cigarrillos/día) y 24.5 para fumadores intensos (> 10 cigarrillos/día) (Figura 2). Los ex fumadores presentaron una frecuencia muy similar a la de los fumadores intensos, pero no se incluyeron en la gráfica.

Discusión

Efectivamente, hay diferencias en la función pulmonar entre fumadores y no fumadores. Los fumadores presentan reducciones que varían entre 2% y 16% en los diversos indicadores espirométricos, las cuales sugieren una afectación temprana de la capacidad del pulmón para movilizar el aire por las vías aéreas.

Las diferencias en la función pulmonar son sistemáticas en desfavor de los fumadores; tal hallazgo es congruente tanto en los hombres como en las mujeres, y se da en forma independiente del estrato socioeconómico, del nivel educativo, del estado nutricional y del tamaño corporal.

La edad, sin embargo, se presenta como una variable de especial interés, pues las diferencias espirométricas entre fumadores y no fumadores no se hacen evidentes antes de los 40 años, aparecen alrededor de los 45 y se acentúan gradualmente con los años, lo cual sugiere un efecto de latencia en la acción del efecto del tabaco, y sólo se manifiesta en forma notoria tras 20 o 30 años de exposición continua. Este hecho ya se ha documentado para las lesiones orgánicas y para la mortalidad por cáncer de pulmón, lo cual representa una dificultad para las acciones de prevención de la enfermedad en los fumadores, quienes tienden a subestimar el riesgo sobre la base de su lejanía en el tiempo.

La magnitud del exceso de riesgo por causa del cigarrillo es del orden del 75%, es decir, los fumadores presentan una probabilidad de tener disfunción pulmonar (medida por el VEF₁/CVF) 75% más alta que en los no fumadores. Se destaca que también los no fumadores tienen algún riesgo de disfunción, el cual probablemente se asocia con

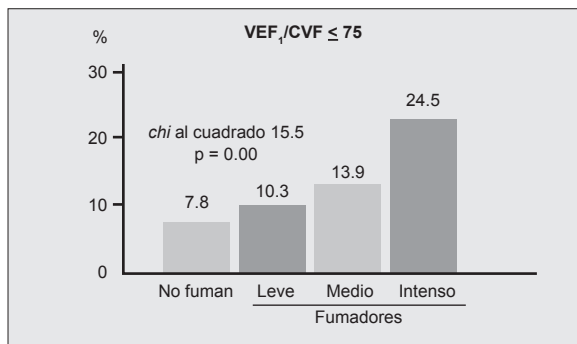


Figura 2. Relación dosis-respuesta entre tabaquismo y disfunción pulmonar.

CVF, capacidad vital forzada; VEF₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

otros factores contaminantes que se respiran en el aire de las urbes congestionadas, donde miles de vehículos automotores y un gran número de fábricas emiten diariamente a la atmósfera toneladas de gases y material particulado.

Existe una clara relación entre la dosis de tabaco consumido y la disfunción pulmonar. La proporción de personas con disfunción pulmonar es baja en el grupo de no fumadores, es un tanto más alta en el grupo de fumadores leves, se hace mayor en los fumadores intermedios y aun mucho mayor en los fumadores intensos (Figura 2). Este factor demuestra uno de los argumentos epidemiológicos más fuertes acerca de una supuesta relación causal, pues acredita una variación del efecto en armonía con la exposición y nos da también la perspectiva favorable de los beneficios que se podrían tener si se emprenden acciones para el control de tabaquismo, no sólo en relación con la cesación total, sino también con la reducción del consumo de cigarrillos por día, todo lo cual conduciría a la disminución de la morbimortalidad por enfermedades cardiorrespiratorias asociadas con el consumo de tabaco.

El indicador clásico para la evaluación de la función pulmonar ha sido la medición del VEF₁, expresado en forma de porcentaje con relación a la CVF (VEF₁/CVF). Este indicador efectivamente pone en evidencia la reducción de la función pulmonar en los fumadores; no obstante, la magnitud de dicha disminución varía entre 2% y 4%, es decir, es una modificación discreta de la capacidad pulmonar para movilizar el aire.

Tal vez se puedan identificar otros indicadores que podrían ser más sensibles para predecir la disfunción pulmonar. En el presente estudio se exploraron otros parámetros espirométricos que detectan diferencias de mayor magnitud entre fumadores y no fumadores. El FEM y el FE25 permitieron detectar diferencias tanto en hombres como en mujeres, de entre el 10% y 16%. Si bien su uso no es tradicional en el análisis clínico de las espirometrías, nos parece que representa un potencial interesante para la detección precoz de disfunciones pulmonares en personas que se exponen de manera voluntaria o involuntaria al aire contaminado.

La espirometría detecta diferencias en la función pulmonar de los fumadores, que serían un anticipo de las disfunciones orgánicas que sobrevendrán para quienes continúen exponiendo sus pulmones a la irritación constante del humo de tabaco.⁴ En nuestros datos, tal diferencia se registra con nitidez a partir de los 40 años, lo cual representaría una detección precoz de la anomalía si asumimos que los registros para cáncer de pulmón muestran un aumento drástico de la frecuencia a partir de los 50 años y

que los datos relativos a la EPOC efectivamente muestran un incremento significativo a partir de los 60 años. La prevalencia de EPOC es más alta en los fumadores y en los ex fumadores que en los que nunca han fumado y se hace evidente cerca de los 40 años.⁵

Con los resultados anteriores se puede afirmar que existe una asociación entre el tabaquismo y las alteraciones de la función pulmonar. La espirometría permite diagnosticar obstrucción de la vía aérea y restricciones de la función pulmonar; sin embargo, los criterios de la interpretación y los indicadores a tener en cuenta aún son motivo de controversia.⁶ La utilidad clínica del tamizaje con espirometría a los fumadores asintomáticos, realizada de manera temprana, antes de la aparición de los signos de limitación del flujo aéreo, parece ser una recomendación adecuada y efectiva, tal como se propone en una revisión reciente realizada por Young y col.⁷

La reducción del VEF₁ puede ser considerada como un marcador para identificar los fumadores que necesitan intervención médica, al igual que el FEM y el FE25, como se propone de acuerdo con la información aportada por los datos de esta investigación.

La cesación del tabaquismo ha mostrado atenuación del descenso del VEF₁ y, cuando se logra antes de los 45 a 50 años, puede preservar el VEF₁ con valores normales y reducir el riesgo de complicaciones cardiorrespiratorias asociadas.⁷ Los fumadores de cigarrillos tienen alta prevalencia de síntomas respiratorios y de alteraciones en la función pulmonar. El VEF₁ de las personas que continuaron fumando fue significativamente menor que en las personas que lograron la cesación.⁸ La espirometría se podría considerar una prueba diagnóstica para el rastreo de enfermedades pulmonares en los programas de prevención secundaria. En la mayoría de los países no se hace un diagnóstico oportuno de la EPOC; por esta razón, los científicos participantes de la iniciativa global para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC 2008 recomiendan hacer espirometrías de alta calidad en todas las instituciones de atención primaria de la salud.⁹

Según Hecht, el control del tabaquismo es la medida más efectiva para reducir la mortalidad por cáncer de pulmón. El paso más importante es evitar que las personas empiecen a fumar y, si ya fuman, es esencial usar métodos para la cesación.¹ Igual recomendación aplicaría para reducir la incidencia de EPOC y de enfermedades

cardiovasculares atribuidas al tabaquismo activo o pasivo. El Comité Mundial de Expertos en EPOC recomienda, como evidencia tipo A, evaluar el estado de tabaquismo en todas las personas con EPOC y promover su cesación.⁹

Una de las preocupaciones es que muchos individuos con síntomas respiratorios mínimos no requieren atención médica; por lo tanto, no consultan a su médico, al igual que no intentan dejar de fumar. Este hallazgo fue corroborado por Miravittles y col. en su estudio, donde atribuyen ese hecho a la falta de conocimiento acerca de la EPOC y sugieren que los médicos deberían brindar más información sobre esta enfermedad e incrementar el uso de la espirometría para la detección temprana.¹⁰

Otros investigadores también proponen que se realice la detección temprana de la EPOC en todos los fumadores. Kotz insiste en que este tamizaje debe integrarse al estado del arte en los tratamientos de cesación del consumo de tabaco.¹¹

La necesidad de incluir la espirometría en la atención regular de los fumadores podría incorporarse en los protocolos de atención de los servicios de salud, dada la sencillez del procedimiento y la factibilidad de adquirir espirometros a precios razonables, siempre que se acompañe de programas de prevención bien diseñados para alcanzar la cesación justamente en quienes se perfilan como primeros candidatos a enfermarse.¹²⁻¹⁴

La Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre Enfermedades Crónicas no Transmisibles congregada a finales de 2011 concluyó que, entre las acciones globales prioritarias para el control de la crisis mundial, se encuentra la reducción del tabaquismo en la población, con la certidumbre de que esta medida traerá beneficios inmediatos a nivel económico y de salud para toda la humanidad.¹⁵

Conclusiones

La función pulmonar se ve desfavorablemente afectada con el hábito de fumar. La reducción de los valores espirométricos en los fumadores se presenta para las variables espirométricas estudiadas en magnitudes que alcanzan significación clínica, estadística y epidemiológica. La espirometría podría entonces utilizarse en protocolos de atención primaria en salud para la detección precoz de personas con alto riesgo de avanzar hacia estados clínicos de EPOC.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Cómo citar este artículo

Martínez López E, Díaz PA. Tabaquismo y disminución de la función pulmonar en hombres y mujeres adultos. Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2(5):4-9, Jun 2014.

How to cite this article

Martínez López E, Díaz PA. Smoking and reduced pulmonary function in adult men and women. Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2(5): 4-9, Jun 2014.

Autoevaluación del artículo

El tabaquismo ha sido reconocido como el factor de riesgo más determinante para enfermedad y cáncer de pulmón.

**Cerca del 90% de los casos de cáncer de pulmón es causado por el hábito de fumar.
¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca del tabaquismo es correcta?**

A, Los daños que ocasiona sólo pueden diagnosticarse tardíamente cuando ya hay lesión orgánica irreversible; B, Los daños que ocasiona pueden detectarse tempranamente como una disfunción respiratoria; C, Los daños que ocasiona el tabaquismo sólo afectan al pulmón; D, La espirometría no detecta cambios en los individuos fumadores; E, Ninguna de las afirmaciones es correcta.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/128774

Bibliografía

1. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 3(8):461-469, 2002.
2. De Restrepo H, Correa P, Haenszel W, Brinton L, Franco A. Relación del tabaquismo con cánceres de vías respiratorias, digestivas y urinarias. Estudio de casos y testigos. *Bol de Sanitaria Panamericana* 105(3):221-230, 1988.
3. Teo K, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D y col. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *The Lancet* 368:647-658, Agos 19 2006.
4. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P y col. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 133(2):343-349, Feb 2008.
5. Halbert R, Natoli J, Gano A, Badamgarav E, Buist A, Mannino D. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 28(3):523-532, Sep 2006.
6. Medbo A, Melbye H. Lung function testing in the elderly-can we still use FEV1/FVC < 70% as a criterion of COPD? *Respir Med* 101(6):1097-1105, Jun 2007.
7. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker... *Eur Respir J* 30(4):616-622, 2007.
8. Antonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 166:675-679, 2002.
9. Calverley P, Agusti C, Anzueto A, Barnes P, Decramer M, Fukuchi Y y col. The global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD, the pocket guide: global initiative for chronic obstructive lung disease. Updated 2008.
10. Miravittles M, De la Roza C, Morera J, Montemayor T, Gobartt E, Martín A y col. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med* 100:1973-1980, 2006.
11. Kotz D, Huibers M, Vos R, van Schayck C, Wesseling G. Principles of confrontational counselling in smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Medical Hypotheses* 70:384-386, 2008.
12. Huetto J, Cebollero P, Pascal I, Cascante JA, Eguía VM, Teruel F y col. Spirometry in primary care in Navarre, Spain. *Arch Bronconeumol* 42(7):326-331, Jul 2006.
13. Averame G, Bonavia M, Ferri P, Moretti A, Fogliani V, Cricelli C y col. Office spirometric can improve the diagnosis of obstructive airway disease in primary care setting. *Respiratory Medicine* 103:866-872, 2009.
14. Calverley P, Agusti C, Anzueto A, Barnes P, Decramer M, Fukuchi Y y col. The global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD, the pocket guide: global initiative for chronic obstructive lung disease. Updated. Gig Harbor WA. Medical Communications Resources Inc. 2009.
15. Beaglehole R, Bonita R, Horton R y col. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 377:1438-1447, 2011.

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2 (2014) 10-22

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1- La Tos y la Producción de Esputo Crónicas como Factores de Riesgo de Evolución Desfavorable en Pacientes con EPOC

Miravittles M

Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

[Cough and Sputum Production as Risk Factors for Poor Outcomes in Patients with COPD]

Respiratory Medicine 105(8):1118-1128, Ago 2011

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una entidad que acarrea un nivel considerable de morbilidad y disminuye la función pulmonar en forma gradual. Su curso es crónico y progresivo y está agravado por exacerbaciones sintomáticas que implican la presencia de tos, disnea y producción de esputo purulento.

Si bien la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se encuentra entre las entidades más prevalentes en los países desarrollados, su diagnóstico es inadecuado en la mayoría de los pacientes. Los índices de mortalidad de la EPOC son elevados y están en aumento. De hecho, en el *World Health Organization Global Burden of Disease Project* se estimó que la EPOC será la tercera causa de muerte en 2020. Más allá de la mortalidad, la EPOC se asocia con considerable morbilidad y con disminución gradual de la función pulmonar. Su curso es crónico y progresivo y está agravado por exacerbaciones sintomáticas que implican la presencia de tos, disnea y producción de esputo purulento. En general, estas exacerbaciones tienen lugar en presencia de infecciones bronquiales y generan consultas médicas, internaciones, deterioro de la salud e, incluso, la muerte del paciente. Tanto la tos como la producción de esputo crónicas son factores de riesgo para las exacerbaciones y la progresión de la EPOC.

En el presente artículo, se evaluó el papel de la producción de esputo y la tos crónicas como factores de riesgo de exacerbación y progresión de la EPOC. Asimismo, se analizó su utilidad para la identificación de los pacientes que requieren una intervención específica destinada a disminuir las exacerbaciones.

Causas de tos y producción de esputo crónicas

La tos y la producción de esputo crónicas son cuadros prevalentes en la población general y significativamente más frecuentes en presencia de trastornos respiratorios. Según los resultados de diferentes estudios poblacionales, la prevalencia de tos y producción de esputo crónicas oscila entre el 4% en no fumadores y el 50% en fumadores de larga data con EPOC. Puede

afirmarse que la tos y la producción de esputo crónicas son síntomas frecuentes en la población general cuya prevalencia aumenta con la edad y la duración del tabaquismo.

El tabaquismo, las bronquiectasias y la bronquitis crónica son las causas principales de producción de esputo y se encuentran vinculadas entre sí y correlacionadas con la cantidad de cigarrillos consumidos por año. El tabaquismo genera una reacción inflamatoria en la vía aérea que aumenta la secreción de moco, la cantidad de células mucosas visibles y la producción de mucina en la superficie epitelial. Asimismo, el tabaquismo pasivo se asocia con tos crónica.

Según lo observado mediante tomografía computarizada (TAC), al menos el 30% de los pacientes con EPOC tienen bronquiectasias, lo cual se asocia con obstrucción más grave, con la colonización bronquial por microorganismos patogénicos y con el antecedente de internaciones y exacerbaciones clínicas, entre otros cuadros. El síntoma principal presente en pacientes con bronquiectasias es la tos crónica y productiva, observada en, aproximadamente, el 90% de los casos. La bronquitis crónica se caracteriza por la presencia de tos y la producción de esputo durante al menos 3 meses en dos años consecutivos. Para realizar el diagnóstico de bronquitis crónica, es necesario descartar otras causas de tos crónica y producción de esputo, como el enfisema y la enfermedad de la pequeña vía aérea.

Relación entre la tos y la producción de esputo crónicas, la colonización bronquial y las exacerbaciones de la EPOC

Los pacientes con bronquitis crónica sin exacerbación sintomática con frecuencia presentan colonización bacteriana de las secreciones bronquiales. Entre las especies encontradas en los tejidos pulmonares de dichos pacientes, se incluye *Haemophilus influenzae*. Según lo observado, entre el 25% y el 50% de los pacientes con EPOC presentan microorganismos potencialmente patogénicos en las vías aéreas inferiores. Dicha colonización se asocia con daño epitelial y mucociliar, hipersecreción mucosa e infiltrados inflamatorios. Asimismo, la colonización bacteriana se vincula con un aumento de la frecuencia de exacerbaciones en presencia de EPOC de moderada a grave. Dicho aumento podría vincularse con inflamación bronquial y sistémica provocada por las bacterias colonizadoras y con la afectación de las defensas a nivel local, que favorece las infecciones por bacterias adicionales, entre otros factores. Puede afirmarse que la hipersecreción de moco genera un

entorno apropiado para la proliferación bacteriana y la inflamación en las vías aéreas inferiores, lo cual aumenta la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones en pacientes con EPOC.

Efectos de la colonización y las exacerbaciones sobre la evolución de los pacientes con EPOC

Las exacerbaciones pueden afectar el índice de deterioro de la función pulmonar en pacientes con EPOC, lo cual se vería favorecido por la colonización bacteriana. No obstante, dicha colonización puede generar daño pulmonar en ausencia de exacerbaciones clínicas. Concretamente, el aumento de la carga bacteriana genera un incremento de la secreción de mediadores inflamatorios, como las interleuquinas (IL) 8 y 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), que pueden identificarse mediante el análisis de lavado broncoalveolar y del esputo. Algunos de los mediadores atraen a los neutrófilos con el consiguiente aumento del nivel de mieloperoxidasa y elastasa libre en los pulmones de los pacientes con EPOC que presentan colonización bacteriana. La concentración de neutrófilos en el esputo se correlaciona con el deterioro de la función pulmonar, aunque es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

La presencia de microorganismos potencialmente patogénicos en las vías aéreas de los pacientes con EPOC constituye un factor de riesgo para la aparición de exacerbaciones graves y frecuentes, lo cual resulta en un deterioro funcional y aumenta el riesgo de mortalidad. Esto se observa aún en pacientes con EPOC que reciben tratamiento activo. También, debe considerarse que las exacerbaciones reiteradas pueden afectar el tejido pulmonar y acelerar el deterioro funcional. Durante las exacerbaciones, los neutrófilos son atraídos a las vías aéreas y su persistencia favorece la inflamación bronquial crónica, en tanto que la carga bacteriana favorece la inflamación y viceversa. También, se encontró una correlación entre los cambios enfisematosos observados mediante TAC y la cantidad de exacerbaciones previas que presentan los pacientes con EPOC. Por último, las exacerbaciones de la EPOC que implican la necesidad de internación se asocian con la mortalidad por cualquier causa y son indicadores independientes de mal pronóstico.

Relación entre la tos y la producción de esputo crónicas y la evolución de la EPOC

Tanto la progresión como la mortalidad de los pacientes con EPOC pueden verse afectadas por la tos y la producción de esputo crónicas. Por ejemplo, se informó una asociación entre la producción de moco y el índice de deterioro de la función pulmonar. También, se observó una asociación entre la presencia de células productoras de mucina en las vías aéreas y la obstrucción del flujo aéreo. En otros estudios, el riesgo de EPOC se duplicó en pacientes adultos con tos y producción de esputo crónicas.

La EPOC leve a moderada resulta en una disminución de la función pulmonar y en un aumento del índice de internación vinculada con cuestiones respiratorias

en comparación con lo observado en ausencia de obstrucción del flujo aéreo. Tanto el tabaquismo como los síntomas respiratorios predijeron la evolución longitudinal de los pacientes. Debido a que el diagnóstico de EPOC es inadecuado durante los primeros estadios de la enfermedad, la tos productiva tiene valor diagnóstico. En presencia de tos productiva, se recomienda realizar una espirometría. Si se detecta obstrucción de la vía aérea es fundamental que los pacientes dejen de fumar y sean monitoreados y tratados según cada caso en particular. El valor predictivo de la producción de esputo en términos de mortalidad es menor entre los pacientes más graves. No obstante, se observó que la producción de esputo puede predecir la mortalidad, independientemente de la disfunción ventilatoria y el tabaquismo.

La identificación de los fenotipos de EPOC puede efectuarse de acuerdo con las características clínicas, fisiológicas e inflamatorias de los pacientes. Por ejemplo, la bronquitis crónica es un subfenotipo inflamatorio de EPOC en el cual existe una distribución preferencial de células inflamatorias en la vía aérea. Este tipo de clasificación puede ser de utilidad para el tratamiento de los pacientes con EPOC. Puede señalarse que la tos y la producción de esputo crónicas se asocian con un deterioro funcional y con un aumento del índice de exacerbaciones de la EPOC, además de constituir marcadores predictivos de mortalidad.

Conclusión

La tos y la producción de esputo crónicas son prevalentes en presencia de EPOC y predicen la progresión de la enfermedad, así como las exacerbaciones y las internaciones. Además, son síntomas marcadores de inflamación y su presencia indicaría un aumento del riesgo de deterioro de la función respiratoria. El tratamiento oportuno y adecuado puede resultar beneficioso en dichos casos.



+ Información adicional en
www.sicsalud.com/dato/resiic.php/137000

2 - Obesidad y Asma

Baruwa P, Sarmah K

Assam Medical College, Dibrugarh, India

[Obesity and Asthma]

Lung India 30(1):38-46, Ene 2013

Existen pruebas, tanto epidemiológicas como fisiopatológicas, de la relación entre la obesidad y el asma; ambas enfermedades comparten factores de riesgo y asma afecta a la otra. La combinación de obesidad y asma se debe considerar un fenotipo diferente en sí mismo y se deben tratar en conjunto para que el resultado sea óptimo.

El asma es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo. La prevalencia del asma es de aproximadamente 300 millones de personas y se espera que para 2025 haya aumentado

en otros 100 millones. La obesidad y el sobrepeso en adultos, definidos como la presencia de un índice de masa corporal (IMC) de 25 kg/m² a 30 kg/m² o mayor de 30 kg/m², respectivamente, también comprometen a un gran número de individuos.

Según la Organización Mundial de la Salud, existen en el mundo más de 1 000 millones de adultos con sobrepeso, y al menos 200 millones de hombres y 300 millones de mujeres son obesos. En Estados Unidos, entre 1960 y 1994, la prevalencia de sobrepeso aumentó del 30.5% al 32%, y la de obesidad, del 12.8% al 22.5%, mientras que, en India, la prevalencia de sobrepeso es del 20% al 40%, con 5% a 10% de obesos. Algunos estudios han detectado una correlación positiva débil entre asma y obesidad, tanto cuando se utilizó el IMC como cuando se emplearon otros signos, como pliegues cutáneos, circunferencia de cintura y relación entre cintura y caderas. Varios de los estudios revelaron que el riesgo de asma era mayor en obesos que en sujetos con peso adecuado, con riesgos relativos de 1.0 a 3.0 para categorías crecientes de IMC (tendencia estadísticamente significativa).

Existen pruebas de las diferencias en la prevalencia de asma entre hombres y mujeres con obesidad, dado que en diversas investigaciones la mayor asociación entre IMC y riesgo de asma fue notable en mujeres, pero no tanto en hombres. Este fenómeno podría explicarse por diferencias hormonales, y se ha postulado que los estrógenos tendrían un papel importante. En mujeres posmenopáusicas con terapia de reemplazo hormonal, el riesgo de asma es mayor, y los estrógenos aumentan la producción de interleuquina (IL) 4 e IL-13 y favorecen el reclutamiento de eosinófilos y su desgranulación. Sin embargo, en otros estudios no se encontraron diferencias entre los sexos. También, existe discrepancia en cuanto al riesgo en niños, dado que, si bien en algunos estudios se ha probado que existe relación entre obesidad y asma, en otra investigación se concluyó que los *odds ratio* (OR) anuales de aparición de asma eran de 1.09 para ambos sexos, sin modificación por el ajuste del IMC.

Efecto de la obesidad

La obesidad tiene un efecto restrictivo sobre los pulmones, con una relación lineal inversa entre IMC y volumen pulmonar. Cuando el IMC es de 30 kg/m², la capacidad funcional residual se reduce al 75% y el volumen de reserva espiratoria disminuye al 40%, en comparación con individuos con IMC de 20 kg/m². La mayoría de las personas con obesidad mórbida respiran cerca del volumen de cierre, y la reducción de la capacidad residual funcional y el volumen corriente provoca ciclos cortos, lo que a su vez modifica el músculo liso de la vía aérea y lo lleva a un estado contráctil, que mantiene la obstrucción en la vía aérea. En sujetos obesos se ha visto una caída del flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅). Estos cambios, incluso la reducción en el volumen pulmonar, son reversibles mediante la reducción del peso corporal.

La resistencia respiratoria está aumentada en sujetos obesos, pero es normal cuando se ajusta por volumen pulmonar. Existe discrepancia sobre si la obesidad por sí misma es capaz de aumentar la hiperreactividad bronquial. La adaptabilidad del sistema respiratorio se reduce debido a la compresión de la caja torácica, la infiltración grasa de la pared torácica y al aumento en el volumen sanguíneo pulmonar en sujetos obesos; esta reducción provoca mayor consumo de oxígeno al respirar.

En individuos obesos, los adipocitos presentan una mayor actividad inflamatoria y reclutan otras células inflamatorias. Tanto la obesidad como el asma se asocian con estados de inflamación; en la obesidad existe un aumento de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, IL-6, IL-18 y proteína C-reactiva, que se correlacionan con la grasa corporal, especialmente la abdominal, y se reducen cuando el individuo baja de peso. Existen pruebas de que la IL-6 podría ser responsable de la producción de inmunoglobulina E mediada por IL-4. Algunos autores postularon que la resistencia a la insulina en individuos con obesidad central se asociaría más con asma que la obesidad en sí misma, dado que sólo en ellos existe un estado de inflamación sistémica.

La leptina actúa como mediador proinflamatorio, dado que su estructura es similar a la de citoquinas como la IL-6, y es capaz de favorecer la proliferación y la activación de linfocitos T, reclutar y activar monocitos y macrófagos y promover angiogénesis. En ratones, la infusión de leptina provocó la hiperreactividad de la vía aérea a alérgenos, de manera independiente de la respuesta Th2. Hay indicios de que, en pacientes con asma, los niveles de leptina se encuentran elevados, pero en algunos estudios se postuló que el papel inmunomodulador podría ser independiente del peso corporal.

Asimismo, la adiponectina es una hormona que sensibiliza a la insulina y tiene efectos antiinflamatorios, y sus niveles están reducidos en sujetos obesos. Inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de macrófagos y monocitos y aumenta la expresión de antagonistas de los receptores de IL-10 e IL-1. La administración de adiponectina en ratones genera supresión casi completa de la hiperreactividad de la vía aérea a alérgenos, inflamación de la vía aérea y expresión de citoquinas Th2. Existen pruebas de que el asma podría ser un estado de resistencia a la adiponectina y, en pacientes obesos, habría una mayor respuesta a alérgenos.

Además de la obesidad, la dislipidemia se asoció con la aparición de asma, dado que, en ratones, las dietas ricas en colesterol promueven estados de inflamación por Th2, en forma reversible por agentes hipolipemiantes. En estudios epidemiológicos se detectó una mayor prevalencia de asma en niños con niveles de colesterol plasmático elevados. El reflujo gastroesofágico y la apnea del sueño también son frecuentes en sujetos obesos y, si bien no existe consenso, varios autores creen que aumentan el riesgo de asma.

Bases genéticas y desarrollo fetal

Varios genes se han asociado con la obesidad y el asma, como los relacionados con el receptor beta adrenérgico, el factor de crecimiento similar a la insulina, la IL-1 alfa, la hidroxilasa de leucotrienos A4, el receptor de glucocorticoides, los genes de transducción de señal y activación de la transcripción y el TNF-alfa. La heredabilidad del asma podría ser de hasta el 53%, y la de obesidad, del 77%. Un 8% del componente genético de la obesidad es compartido por el asma, y los polimorfismos de nucleótido único del gen *PRKCA* se asocian tanto con el IMC como con el asma.

Algunos genes que se han relacionado con fenotipos específicos de asma, así como la respuesta a su tratamiento son los de los receptores adrenérgicos beta 2 y los del TNF-alfa; el último se ha asociado también con obesidad. El papel de los polimorfismos en el gen de los receptores de glucocorticoides también parece relevante tanto en obesidad como en asma.

La falta de nutrición prenatal adecuada y el bajo peso fetal podrían generar adaptaciones que desencadenen obesidad, además de afectar en forma negativa la función pulmonar y llevar a la obstrucción de la vía aérea en la adultez.

Control y gravedad del asma y tratamiento de la enfermedad

El control del asma es diferente en individuos con obesidad o sin ella, dado que el control es peor en los primeros (OR 2.7), incluso cuando la percepción de los síntomas sea similar. Los sujetos asmáticos obesos tienen más limitaciones en sus actividades, menor calidad de vida específica por asma (OR 2.8) y más hospitalizaciones (OR 4.6). El IMC afecta la historia natural de la enfermedad y la respuesta a los fármacos.

Existen pruebas de que la respuesta a los corticoides inhalados es menor a medida que aumenta el IMC, aparentemente por alteración de la respuesta biológica a éstos. La combinación de propionato de fluticasona con salmeterol es superior al primer fármaco sólo en el tratamiento de pacientes con asma, sean obesos o no. El control del asma mejora cuando se utiliza montelukast y beclometasona en sujetos obesos, a diferencia de cuando se usa sólo el segundo fármaco.

La reducción de peso, incluso cuando se produce por cirugía bariátrica, genera reducción de la disnea, menor uso de medicación de rescate, menos síntomas, menor impacto y mejores puntajes en salud. El abordaje de otras comorbilidades también tiene, en general, efecto positivo sobre el asma. En casos de diabetes tipo 2, una enfermedad asociada frecuentemente con la obesidad, la metformina reduce la actividad proinflamatoria y proliferativa en el músculo liso de la vía aérea, y las tiazolidindionas aumentan los niveles de adiponectinas y reducen la inflamación de la vía aérea. En ratones con asma, las estatinas disminuyen la inflamación por Th2.

La apnea del sueño aumenta el riesgo de asma, y dado que en sujetos obesos existe una reducción de la capacidad funcional residual, los equipos de presión positiva continua de la vía aérea podrían mejorar la calidad de vida.

Conclusiones

Son varios los estudios epidemiológicos que demostraron la relación entre la obesidad y el asma, puesto que la incidencia de ambas enfermedades ha aumentado progresivamente, comparten factores de riesgo y una afecta a la otra. Es por esto por lo que deben ser consideradas un fenotipo diferente en sí mismo y se deben tratar en conjunto para que el resultado sea óptimo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/136093

3 - Eficacia y Seguridad del Tratamiento con NVA237 Una Vez por Día en los Pacientes con EPOC Moderada a Grave: Estudio GLOW1

D'Urzo A, Ferguson G, Overend T y colaboradores

University of Toronto, Toronto, Canadá

Efficacy and Safety of Once-Daily NVA237 in Patients with Moderate-To-Severe COPD: The GLOW1 Trial

Respiratory Research 12(1):1-13, 2011

La administración del nuevo antimuscarínico de acción prolongada, NVA237, una vez por día es segura y eficaz; se asocia con mejoría de la función pulmonar, de la disnea y de la calidad de vida y con reducciones del índice de exacerbaciones agudas y de la necesidad de utilizar medicación de rescate.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad. La obstrucción progresiva al flujo de aire influye en forma decisiva en la dificultad para respirar y en la tolerancia al ejercicio. El tratamiento farmacológico tiene por objetivos principales lograr el control de los síntomas, reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, mejorar el estado general e incrementar la capacidad para el ejercicio. Estos propósitos se logran esencialmente con el uso de broncodilatadores, por ejemplo con los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (AMAP).

El tiotropio es el AMAP utilizado con mayor frecuencia en todo el mundo; sin embargo, en algunos enfermos, este fármaco se asocia con efectos adversos, tales como sequedad de boca, retención urinaria y constipación. El tiotropio, recuerdan los autores, actúa lentamente; los efectos máximos sobre la función pulmonar se observan alrededor de tres horas después de la inhalación.

El NVA237 es un nuevo AMAP, con bromuro de glucopirronio, que se administra en forma diaria mediante inhaladores de polvo seco. Al igual que otros AMAP, el NVA237 induce broncodilatación al bloquear los receptores muscarínicos de tipo 1 (M1) y tipo 3 (M3), involucrados en la transmisión nerviosa y en la contracción del músculo liso, respectivamente. Al menos tres estudios sugirieron que en los pacientes con EPOC moderada a grave, la administración de

NVA237 una vez por día se asocia con broncodilatación sostenida durante 24 horas; el fármaco actúa rápidamente y se tolera bien. La mayor eficacia se obtiene con la administración de 50 a 100 µg/día. El objetivo del estudio *Glycopyrronium Bromide in COPD Airways Clinical Study 1 (GLOW1)* fue evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con 50 µg diarios de NVA237, respecto del placebo, en pacientes con EPOC moderada a grave.

Pacientes y métodos

Fueron evaluados hombres y mujeres de 40 años o más con EPOC moderada a grave según las pautas GOLD de 2008. Los enfermos debían referir antecedentes de tabaquismo (10 o más paquetes/año) y presentar un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) < 80% y ≥ 30% del valor esperado y un cociente entre el VEF₁ y la capacidad vital forzada (CVF) < 0.70 luego de la inhalación de broncodilatadores.

La investigación en fase III tuvo un diseño a doble ciego y controlado con placebo. Los participantes fueron asignados al tratamiento durante 26 semanas con NVA237 en dosis de 50 µg una vez por día o placebo. Se permitió la continuidad de la terapia con corticoides inhalatorios, corticoides intranasales o antihistamínicos H₁; sin embargo, los pacientes debieron interrumpir el tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada (beta₂ agonistas de acción prolongada [BAAP] o AMAP). Durante el período previo a la inclusión en el estudio pudieron utilizar broncodilatadores de acción corta, como terapia de rescate. Los enfermos que recibían BAAP más corticoides inhalatorios pasaron a utilizar dosis equivalentes del corticoide inhalatorio.

Los parámetros espirométricos de eficacia se evaluaron en la población de sujetos que recibieron al menos una dosis de NVA237; la espirometría se realizó según las recomendaciones de la *American Thoracic Society* y de la *European Respiratory Society*. El criterio principal de valoración fue el VEF₁ mínimo (media de los valores obtenidos entre las 23 horas y 15 minutos y las 23 horas y 45 minutos, luego de la última dosis), en la semana 12. Las modificaciones en la capacidad inspiratoria, en el *Transition Dyspnoea Index (TDI)* y en el *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*, la calidad de vida, el intervalo hasta la primera exacerbación moderada a grave de la EPOC y la utilización diaria promedio de medicación de rescate fueron criterios secundarios de valoración.

Los enfermos completaron planillas diarias para el registro de la tos, las sibilancias, la dificultad para respirar, el volumen y el color del esputo, los despertares nocturnos y la utilización de medicación de rescate. Las exacerbaciones de la EPOC se definieron en presencia de agravamiento de dos o más síntomas principales (disnea, volumen y purulencia del esputo) durante dos días consecutivos como mínimo, y en los

enfermos con agravamiento de uno de estos hallazgos, en combinación con síntomas menores (resfriados, fiebre sin otras causas, aumento de la tos o de las sibilancias y dolor de fauces).

Las exacerbaciones de gravedad moderada fueron aquellas que requirieron tratamiento con corticoides por vía sistémica o antibióticos, en tanto que las graves motivaron la internación. Los efectos adversos se registraron con el *Medical Dictionary of Regulatory Activities*.

El criterio principal de valoración se analizó con modelos mixtos. La superioridad del tratamiento con NVA237, respecto del placebo, se valoró con una secuencia fija de tres criterios: evolución primaria, principales variables secundarias de análisis y variables secundarias importantes, con un procedimiento jerárquico según el modelo de Hochberg. Los datos faltantes se estimaron con el método de arrastre de la última observación (*last observation carried forward [LOCF]*).

Resultados

Los 822 participantes fueron asignados al tratamiento con NVA237 (n = 552) o a recibir placebo (n = 270); aproximadamente el 80% de los enfermos completaron el estudio. El porcentaje de interrupciones prematuras por falta de eficacia fue más alto en el grupo placebo (8.6%), en comparación con el grupo de tratamiento activo (4.9%). Las características demográficas y clínicas basales fueron semejantes en los dos grupos.

La media de los cuadrados mínimos (MCM) del VEF₁ mínimo en la semana 12 fue significativamente más alta entre los pacientes asignados a NVA237 (1.408 ± 0.0105 l), en comparación con los sujetos del grupo placebo (1.301 ± 0.0137 l); la diferencia fue de 108 ± 14.8 ml (p < 0.001). El VEF₁ mínimo también fue considerablemente más alto en el grupo de NVA237 al final del primer día (1.414 ± 0.0075 l) y en la semana 26 (1.387 ± 0.0112 l), respecto del placebo (1.309 ± 0.0099 l y 1.275 ± 0.0150 l, respectivamente; p < 0.001 en los dos casos). La diferencia fue de 105 ± 10.9 ml al final del primer día y de 113 ± 16.5 ml en la semana 26 (p < 0.001 en ambos casos).

En el día 1, la DCM del VEF₁ entre el grupo de tratamiento activo y el grupo placebo fue de 93 ± 8.5 ml a los 5 minutos y de 144 ± 9.7 ml a los 15 minutos (p < 0.001 para ambas). La capacidad inspiratoria también fue mayor en los enfermos asignados a NVA237, en todos los momentos de valoración en el día 1, en la semana 12 y en la semana 26 (p < 0.001 en todos los casos). Las diferencias entre los grupos para la capacidad inspiratoria al final del primer día, en la semana 12 y en la semana 26 fueron de 104 ml, 97 ml y 113 ml, respectivamente (p < 0.001). Las espirometrías seriadas, realizadas en un subgrupo de enfermos, revelaron valores significativamente más altos de VEF₁ en el intervalo de 24 horas entre las dosis en el día 1, en la semana 12 y en la semana 26, a favor del tratamiento con NVA237.

Los pacientes asignados a la terapia con NVA237 presentaron un puntaje sustancialmente más alto en el



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

TDI en la semana 26 (1.84 en comparación con 0.80 en el grupo placebo); la diferencia entre los grupos (de 1.04) fue superior a 1 punto, considerada clínicamente relevante. Los pacientes tratados con NVA237 tuvieron 1.7 veces más probabilidades de presentar una mejoría clínicamente importante en el TDI (≥ 1), respecto de los enfermos del grupo placebo ($p = 0.001$). Igualmente, en la semana 12, el porcentaje de enfermos con mejoría de 1 punto o más en ese índice fue mayor en el grupo de tratamiento activo, respecto del grupo placebo ($p = 0.013$).

En la semana 26, los pacientes asignados a NVA237 presentaron valores sustancialmente más bajos (mejores) en el SGRQ, respecto de los del grupo placebo, con una diferencia entre los grupos de -2.81. Ésta, si bien fue estadísticamente significativa, no alcanzó el umbral establecido para la relevancia clínica (reducción de 4 puntos o más). La proporción de pacientes con mejorías clínicamente relevantes del SGRQ fue considerablemente más alta en el grupo de tratamiento activo (56.8%) en comparación con el grupo control (46.3%; *odds ratio* [OR] = 1.58; $p = 0.006$).

El tratamiento con NVA237 redujo considerablemente el riesgo de exacerbaciones de la EPOC, en términos del intervalo hasta la primera exacerbación moderada a grave (*hazard ratio* [HR] = 0.69; $p = 0.023$). En el transcurso de las 26 semanas del estudio, el 17.5% de los enfermos tratados con NVA237, en comparación con el 24.2% de los pacientes del grupo control, presentaron una o más exacerbaciones moderadas a graves; el riesgo de exacerbaciones graves también disminuyó, en forma significativa, en los sujetos tratados con NVA237 (HR = 0.35; $p = 0.022$). Se registró un descenso sustancial en el porcentaje de internaciones por exacerbaciones agudas de la EPOC (1.7% respecto 4.2%; OR = 0.34; $p = 0.024$) y una reducción numérica en el índice de exacerbaciones moderadas a graves en relación con el tratamiento con NVA237 (0.43 y 0.59 por año; *rate ratio* = 0.72; $p = 0.071$). La utilización de medicación de rescate fue considerablemente inferior en el grupo de tratamiento activo ($p = 0.005$), respecto del grupo control.

La incidencia de efectos adversos fue inferior en los enfermos asignados a NVA237 (57.5%), en comparación con los sujetos del grupo placebo (65.2%), esencialmente como consecuencia del índice más alto de agravamientos de la EPOC en este último grupo. Los otros efectos adversos, incluso aquellos atribuibles a los efectos anticolinérgicos (trastornos gastrointestinales, problemas urinarios y sequedad de boca) fueron poco frecuentes en ambos grupos.

Los eventos adversos graves y los eventos adversos que motivaron la interrupción del protocolo fueron menos comunes en los pacientes tratados con NVA237, respecto de los asignados a placebo. Con la excepción de los agravamientos serios de la EPOC (menos comunes en el grupo de tratamiento activo), los restantes efectos adversos graves se registraron con una frecuencia similar en ambos grupos. Tres enfermos del grupo de tratamiento activo presentaron

fibrilación auricular; sin embargo, sólo en uno de ellos la complicación se consideró posiblemente vinculada con la terapia. Dos pacientes tratados con NVA237 presentaron insuficiencia cardíaca congestiva; no obstante, este efecto adverso no se vinculó con la terapia. Se registraron tres fallecimientos en el grupo de tratamiento activo, y tres, en el grupo placebo; ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento.

Se registraron prolongaciones del intervalo QT corregido (> 450 ms en los hombres y > 470 ms en las mujeres) en el 4% de los enfermos tratados con NVA237 y en el 1.1% de los pacientes asignados a placebo. Se registraron cambios en el intervalo QT corregido de 30 a 60 ms y de más de 60 ms en el 11.8% de los sujetos tratados con NVA237 y en el 8.2% de los enfermos asignados a placebo. Ningún participante presentó un intervalo QT corregido > 500 ms.

Discusión

Los BAAP y los AMAP representan pilares terapéuticos esenciales en los sujetos con EPOC. Los primeros se utilizan desde hace mucho tiempo; en cambio, los AMAP sólo comenzaron a usarse después de 2002 en Europa y a partir de 2004 en los Estados Unidos y en Canadá. Los nuevos AMAP, por ejemplo el NVA237 y el aclidinio, ofrecerían ventajas respecto del tiotropio, en términos de los efectos adversos.

En el estudio GLOW1, el tratamiento con NVA237 una vez por día se asoció con mejorías del VEF_1 mínimo a las 12 semanas; la diferencia entre el grupo de tratamiento activo y el control fue de 108 ml. La mejoría surgió al final del primer día de terapia y se mantuvo durante toda la investigación. El aumento del puntaje del TDI, en los enfermos que recibieron NVA237, superó la diferencia clínicamente relevante, de un punto. Además, el 56% de estos pacientes lograron el umbral de 4 puntos en el SGRQ. El tratamiento con NVA237 también redujo el riesgo de exacerbaciones agudas. La eficacia fue similar a la que se refirió en estudios previos, con tiotropio. De hecho, el NVA237 prolongó considerablemente el intervalo hasta la primera exacerbación moderada o grave y el riesgo de exacerbaciones graves que motivaron la internación. A diferencia del tiotropio, el NVA237 actúa más rápidamente.

Aunque el fármaco indujo prolongaciones del intervalo QT corregido con mayor frecuencia que el placebo, ningún paciente presentó intervalos de más de 500 ms. Por lo tanto, el agente parece tener un muy buen perfil de tolerabilidad y asociarse con un riesgo bajo de efectos adversos cardíacos.

Los autores recuerdan que los efectos adversos cardíacos, en el contexto del uso de agentes antimuscarínicos, obedecen al bloqueo de los receptores M2, involucrados en la conducción auriculoventricular y en la fuerza de la contracción. El perfil favorable del NVA237 parece depender de la mayor afinidad del agente por los receptores M3 y por la baja afinidad por los receptores M2; además, la disociación de estos últimos tiene lugar rápidamente.

La hiperinsuflación se correlaciona fuertemente con la capacidad inspiratoria; por ende, el incremento de la capacidad inspiratoria después del uso de broncodilatadores se vincula con una reducción de hiperinsuflación dinámica y de la disnea. La capacidad inspiratoria aumentó considerablemente en los enfermos que recibieron NVA237; este beneficio deberá ser específicamente analizado en los trabajos futuros.

Conclusiones

Los resultados del GLOW1 sugieren que el tratamiento con NVA237 una vez por día se asocia con mejoría significativa del VEF₁ y de la calidad de vida y con reducciones considerables de la disnea, del índice de exacerbaciones agudas y de la utilización de medicación de rescate, en comparación con el placebo, en los enfermos con EPOC moderada a grave. El efecto broncodilatador se observó a los cinco minutos de la primera dosis y persistió durante las 24 horas del intervalo entre las dosis y a lo largo de todo el período de tratamiento. El fármaco fue seguro y se toleró bien, con una baja incidencia de los efectos adversos clásicamente vinculados con los agentes antimuscarínicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resic.php/137005

4 - Disminución de la Hiperinsuflación Pulmonar y Pulso de Oxígeno en la EPOC: Resultados del Estudio Aleatorizado NETT

Come C, Divo M, Washko G y colaboradores

Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Lung Deflation and Oxygen Pulse in COPD: Results from the NETT Randomized Trial]

Respiratory Medicine 106(1):109-119, Ene 2012

En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la disminución de la hiperinsuflación pulmonar mediante la cirugía de reducción de volumen pulmonar se asocia con mejoría del pulso de oxígeno, un indicador del volumen sistólico.

Diversos estudios recientes en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sugirieron una vinculación entre la limitación al flujo espiratorio de aire, la hiperinsuflación y la disfunción cardíaca. En un estudio poblacional con personas sanas y pacientes con EPOC leve, la magnitud del enfisema, valorada con tomografía computarizada (TAC), y la gravedad de la obstrucción al flujo de aire, determinada mediante espirometría, se asociaron con reducción del volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo, del volumen minuto y del gasto cardíaco. Los hallazgos se atribuyeron a la compresión extrínseca del ventrículo izquierdo por la hiperinsuflación pulmonar, así como también al posible remodelado de la vasculatura pulmonar, presente en los pacientes con enfisema.

En un trabajo reciente con 138 enfermos con EPOC leve a grave, la hiperinsuflación pulmonar se asoció significativamente con trastornos del llenado ventricular y con disfunción del ventrículo derecho. Los primeros se vincularon también, en forma independiente, con la menor tolerancia para el ejercicio. Aunque los trabajos anteriores, con muestras limitadas de pacientes, mostraron resultados contradictorios, en general se acepta que la disminución de la hiperinsuflación pulmonar mejora la función cardíaca. En la presente ocasión, los autores analizaron este posible beneficio, en el contexto del *National Emphysema Treatment Trial* (NETT). En dicha investigación, los pacientes fueron sometidos a mediciones de los volúmenes pulmonares y a prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PCP) y fueron asignados a cirugía de reducción del volumen pulmonar (CRVP) o a tratamiento farmacológico.

El objetivo del presente trabajo fue determinar si la disminución de la hiperinsuflación pulmonar (DHP), a juzgar por los cambios en el cociente entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total (VR/CPT), se asocia con mejorías de la función del ventrículo izquierdo, valorado con el pulso de oxígeno (pulso-O₂), un indicador no invasivo del volumen minuto.

Pacientes y métodos

En el estudio NETT se compararon los efectos de la CRVP y de la terapia médica sobre la supervivencia y la capacidad para el ejercicio en pacientes con EPOC; los enfermos no presentaban disfunción importante del ventrículo izquierdo ni enfermedad vascular pulmonar. Todos los participantes fueron sometidos a PCP y a pruebas funcionales pulmonares al inicio (después de completada la rehabilitación pulmonar) y luego del reclutamiento. En un subgrupo de enfermos también se efectuaron determinaciones de los gases en sangre en el contexto de la PCP. Para el presente análisis sólo se incluyeron los pacientes para quienes se dispuso de datos completos al inicio y a los seis meses.

La PCP se realizó respirando oxígeno al 30%; en los enfermos que participaron en el subestudio de gases en sangre, cada minuto durante la prueba se determinó el consumo de oxígeno (VO₂), la producción de dióxido de carbono (VCO₂), la frecuencia cardíaca y la carga de trabajo. La cohorte de validación estuvo integrada por 718 pacientes que realizaron la PCP, sin determinación de los gases en sangre.

Los autores recuerdan que en los enfermos con EPOC, el pulso-O₂ (relación entre el VO₂ y la frecuencia cardíaca) se utiliza como marcador del volumen sistólico, de modo tal que los cambios en el pulso-O₂ se vinculan con las modificaciones en este último parámetro.

El criterio principal de valoración para el presente ensayo fue el porcentaje de cambio del pulso-O₂, respecto de los valores basales. En el subgrupo de enfermos sometidos a estudio de gases en sangre, el pulso-O₂ máximo se calculó a partir del VO₂ máximo y de la frecuencia cardíaca. En un subgrupo de pacientes que mantuvieron el ejercicio durante al menos 3 minutos y que alcanzaron los 25 watts, se

compararon los valores basales y los obtenidos durante el seguimiento en el pulso- O_2 a 5, 10, 15 y 20 watts. En la cohorte de validación, los cambios en el pulso- O_2 se evaluaron en condiciones de reposo, durante el pedaleo sin carga y durante el ejercicio máximo.

La magnitud de la hiperinsuflación se determinó mediante el cociente VR/CPT; los cambios se expresaron como porcentaje de los valores basales. Según los hallazgos de la TC, el enfisema pudo afectar predominantemente los lóbulos superiores o comprometer otras regiones pulmonares.

Tanto los enfermos sometidos a CRVP como los pacientes asignados a tratamiento médico se clasificaron según presentaron o no DHP. El umbral para establecer la DHP se obtuvo en el subgrupo de enfermos con determinación de gases en sangre, sobre la base de la mejoría mínima detectada en el 75% de los pacientes sometidos a CRVP. Las comparaciones estadísticas se realizaron con la prueba de la *t*.

Resultados

En el NETT se incluyeron 1 218 enfermos, 847 de los cuales completaron las valoraciones basales y a los seis meses; 238 pacientes participaron en el subestudio de gases en sangre. Las muestras finales estuvieron integradas por 129 sujetos en el subestudio y por 718 enfermos en la cohorte de validación.

Sesenta y siete de los 129 pacientes del subestudio de gases en sangre fueron asignados a tratamiento farmacológico, en tanto que 62 fueron sometidos a CRVP. En el 48% de los pacientes se logró la DHP (76% en el grupo de cirugía y 24% en el grupo de terapia farmacológica). Los enfermos que presentaron DHP tuvieron, por lo general, enfisema de los lóbulos pulmonares superiores ($p = 0.02$).

Se comprobó una relación inversa significativa entre los cambios en el pulso- O_2 y las modificaciones en el cociente VR/CPT (coeficiente de correlación de Spearman de -0.50; $p < 0.0001$).

La DHP que lograron los enfermos sometidos a CRVP fue más importante que la que presentaron los sujetos con DHP, asignados a tratamiento médico (medianas de -18% y -9.3%, respectivamente; $p = 0.0003$). Las medianas de las modificaciones absolutas en el VR y en la CPT en los sujetos que lograron la DHP con la cirugía fueron de -1.36 litro y de -1.09 litro, respectivamente; en los pacientes sometidos a tratamiento médico, los cambios fueron de -0.6 l y -0.27 l, en el mismo orden. En los enfermos tratados farmacológica o quirúrgicamente que no lograron la DHP, el cociente entre el VR y la CPT aumentó en 1.9% y en 4.4%, respectivamente.

En comparación con los pacientes sin DHP en ambos grupos, los enfermos sometidos a CRVP que tuvieron DHP presentaron mejorías significativas en el pulso- O_2 , al momento del ejercicio máximo. Los sujetos que presentaron DHP luego de la cirugía también tuvieron un cambio más importante del pulso- O_2 con el ejercicio máximo, en comparación con los enfermos que tuvieron DHP en asociación con el tratamiento farmacológico; la diferencia, sin embargo, no fue estadísticamente

significativa (mediana de 13.6% respecto de 1.8%; $p = 0.12$).

En un paso posterior se analizaron los cambios absolutos en el pulso- O_2 (valores obtenidos a los seis meses menos los valores basales) a distintas cargas de trabajo cardiopulmonar, es decir a 5, 10, 15 y 20 watts (ejercicio submáximo), en 67 de los 129 enfermos del subestudio de gases en sangre. Este grupo estuvo integrado por 34 pacientes asignados a tratamiento farmacológico (11 con DHP y 23 sin DHP) y por 33 sujetos sometidos a CRVP (24 con DHP y 9 sin DHP).

Los pacientes que lograron la DHP mediante la cirugía presentaron, por lo general, enfisema con predominio de los lóbulos pulmonares superiores y tuvieron, en condiciones basales, mayor hiperinsuflación en comparación con los sujetos sin DHP sometidos a CRVP. No se registraron diferencias entre los grupos en la utilización de fármacos, en ningún momento de evaluación. En los pacientes con DHP luego de la cirugía, las diferencias en los valores del pulso- O_2 se ampliaron para cada carga de trabajo y se tornaron significativas a los 20 watts. Esta mejoría en el pulso- O_2 se relacionó con una reducción sustancial de la frecuencia cardíaca, aunque sin modificaciones en el VO_2 . Estos hallazgos, por el contrario, no se comprobaron en los restantes grupos (sin DHP luego de la cirugía, con DHP y sin DHP en respuesta al tratamiento médico).

La cohorte de validación estuvo integrada por 718 pacientes: 335 enfermos fueron tratados farmacológicamente (263 sin DHP y 72 con DHP) y 383 sujetos fueron sometidos a CRVP (80 no lograron la DHP y 303 presentaron una DHP). Las características basales fueron semejantes a las de los participantes en quienes se determinaron los gases en sangre. Los fármacos utilizados fueron similares en los dos grupos.

Los pacientes que lograron la DHP mediante la cirugía tuvieron disminuciones más importantes del cociente VR/CPT, en comparación con los enfermos que presentaron DHP en relación con el tratamiento médico (-18.2% respecto de -10%; $p < 0.0001$). Los sujetos de ambos grupos, sin DHP, presentaron aumentos de los cocientes (4.6% y 3.6%, en promedio, en los grupos asignados a farmacoterapia y a cirugía, respectivamente) y agravamiento del pulso- O_2 (-3.2% y -4.5% en promedio, en el mismo orden). A los seis meses se comprobaron mejorías más importantes en el pulso- O_2 con el ejercicio máximo en el grupo que logró la DHP luego de la cirugía, en comparación con los sujetos que presentaron DHP en respuesta al tratamiento farmacológico (18.9% y 1.1% en promedio, respectivamente; $p < 0.0001$).

En los pacientes sometidos a CRVP que presentaron DHP, la mejoría del pulso- O_2 fue significativa en reposo (0.32 ml/latido; $p < 0.0001$), durante el pedaleo sin carga (0.47 ml/latido; $p < 0.0001$) y con el ejercicio máximo (1.16 ml/latido; $p < 0.0001$). Las mejorías, con el ejercicio submáximo, se asociaron con reducciones en la frecuencia cardíaca y con mejoras en el VO_2 . En los pacientes que tuvieron DHP en respuesta al tratamiento médico se observaron cambios similares

durante el ejercicio máximo y durante el pedaleo sin carga. A ambos momentos, el pulso- O_2 se agravó en los enfermos de los dos grupos, que no presentaron DHP. En los pacientes que lograron la DHP luego de la CRVP, la concentración promedio de la hemoglobina se redujo significativamente; la saturación media de oxígeno aumentó en reposo (0.60%; $p < 0.0001$), durante el pedaleo sin carga (0.89%; $p < 0.0001$) y con el ejercicio máximo (0.59%, $p = 0.0006$).

En la cohorte de validación, 386 enfermos presentaron mejoría del pulso- O_2 con el ejercicio submáximo. La probabilidad de mejoría del pulso- O_2 en los sujetos con DHP fue 2.23 veces más alta, en comparación con los sujetos sin DHP ($p < 0.0001$). La relación se atenuó, pero se mantuvo significativa, después de considerar el tratamiento, la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la distribución del enfisema, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (como porcentaje del valor esperado) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (*odds ratio* [OR] = 1.88; $p = 0.0008$).

Discusión

En el presente estudio con 847 participantes del NETT, la DHP, determinada por los cambios en el cociente entre el VR y la CPT, después de la CRVP y en algunos pacientes tratados farmacológicamente, se asoció con mejoría del pulso- O_2 , a los seis meses de la asignación. La mejoría del pulso- O_2 fue significativa en reposo y con el ejercicio máximo y submáximo. La DHP se vinculó con una disminución de la frecuencia cardíaca y con aumento de la captación de oxígeno, independientemente de la modalidad terapéutica indicada. De hecho, la magnitud de la mejoría se relacionó en forma directa con la DHP. Al menos tres trabajos anteriores en pequeña escala mostraron resultados similares. En la presente ocasión, la inclusión de un mayor número de enfermos permitió determinar los efectos en la función cardíaca, a juzgar por el pulso- O_2 , atribuibles directamente a los cambios en la hiperinsuflación pulmonar.

Si bien el trabajo no tuvo por finalidad estudiar los mecanismos involucrados en la mejoría de la función cardíaca después de la CRVP, la información en conjunto sugiere la participación de diversos mecanismos. Las reducciones de las presiones intratorácicas podrían afectar la precarga y la poscarga ventricular; la CRVP podría asociarse también con efectos antiinflamatorios que influyen directamente en la función cardíaca. En cambio, en al menos dos estudios no se observaron cambios en la resistencia vascular pulmonar. Sea cual fuere el mecanismo, las mejoras en las variables hemodinámicas centrales se asociarían con mejor aporte o utilización de oxígeno en los músculos periféricos.

El diseño *post hoc* y la utilización de un marcador no invasivo de la función cardíaca fueron algunas de las limitaciones del presente estudio. Además, destacan los autores, durante las PCP los pacientes respiraron oxígeno al 30% y no aire. Por último, en el NETT se estudiaron enfermos con EPOC grave, de modo tal que

los resultados podrían no ser aplicables a los pacientes con hiperinsuflación pulmonar menos importante.

En conclusión, los resultados en conjunto indican que la disminución de la hiperinsuflación pulmonar se asocia con mejoría de la función del ventrículo izquierdo. Los estudios futuros ayudarán a conocer las relevancias clínicas de los hallazgos encontrados.

 + Información adicional en www.siicSalud.com/dato/resiic.php/137011

5 - Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Comorbilidades

Decramer M, Janssens W

University of Leuven, Leuven, Bélgica

[Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Comorbidities]

Lancet Respiratory Medicine 1(1):73-83, Mar 2013

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica a menudo presentan otras afecciones, como trastornos cardiovasculares, cáncer de pulmón, osteoporosis y debilidad muscular. El tratamiento apropiado de estas comorbilidades mejora la evolución de la enfermedad respiratoria.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa la cuarta causa de mortalidad; además, se asocia con importantes consecuencias clínicas y para los sistemas de salud. Este último fenómeno obedece esencialmente a la complejidad de la enfermedad y a su frecuente vinculación con otras morbilidades, como trastornos cardiovasculares, cáncer de pulmón, diabetes, debilidad muscular, osteoporosis, ansiedad y depresión. De hecho, los pacientes con EPOC habitualmente fallecen como consecuencia de estas otras afecciones y no por la EPOC en sí misma. En un estudio, el 40% de los fallecimientos se atribuyó, definitiva o probablemente, a la EPOC, en tanto que el 50% de los decesos no se relacionó con la enfermedad. En el presente artículo, los autores resumen las relaciones más importantes de la EPOC, con especial atención en los mecanismos posiblemente involucrados en las interacciones, y las consecuencias terapéuticas.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular abarca, entre otros, una serie de trastornos como enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular pulmonar, coronariopatías, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular (ACV) y ataque isquémico transitorio. En esta ocasión, los autores analizaron específicamente la relación entre la EPOC y la enfermedad cardíaca isquémica.

La insuficiencia respiratoria progresiva sólo ocasiona la muerte en alrededor de un tercio de los pacientes con EPOC. El análisis global de dos amplios estudios —el *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) y el

Cardiovascular Health Study (CHS)– con más de 20 000 enfermos reveló una prevalencia de enfermedad cardiovascular del 20% al 22% en los pacientes con EPOC, en comparación con el 9% en la población sin EPOC. En el ARIC, el 32% de los decesos en los sujetos con EPOC grave (estadio III de la *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* [GOLD]) obedeció a causas respiratorias, el 24% fue atribuible a cáncer de pulmón y el 13% se vinculó con problemas cardíacos. Igualmente, en el *Towards a Revolution in COPD Health* (TORCH), sólo el 4% de los fallecimientos entre las personas con EPOC en estadio moderado (GOLD II) se atribuyeron a complicaciones respiratorias; el 25% murió por cáncer de pulmón y el 28% de los decesos fue motivado por eventos cardiovasculares. Los resultados de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) confirmaron la relación entre la menor función pulmonar y la mortalidad por causa cardiovascular.

Un amplio estudio de población reveló una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y de ACV entre los pacientes con EPOC. La rigidez arterial es un marcador de eventos cardiovasculares y predice la mortalidad en la población general. Se ha visto que los enfermos con EPOC tienen mayor rigidez arterial, respecto de los controles comparables en cuanto a edad y hábito de fumar. Además, la rigidez arterial se asoció con la magnitud de la obstrucción al flujo de aire y con el enfisema, valorado mediante tomografía computarizada (TAC). Los pacientes con EPOC también tienen mayor riesgo de ACV. Por último, los enfermos con EPOC presentan comúnmente otros trastornos asociados con un aumento del riesgo cardiovascular. En el ARIC y en el CHS, la hipertensión arterial fue 1.4 y 1.6 veces más frecuente en los sujetos con EPOC en estadio II y con EPOC en estadios III y IV, respectivamente. Para la diabetes, la dislipidemia y el síndrome metabólico, en cambio, los resultados han sido menos concluyentes.

La vinculación entre la EPOC y la enfermedad cardiovascular obedecería básicamente a la presencia de factores comunes de riesgo cardiovascular; el tabaquismo tiene una importancia decisiva en este sentido. La inactividad física, la ingesta de dietas no saludables y la predisposición genética también serían importantes.

Además del hábito de fumar, la exposición a las partículas en suspensión aérea de menos de 2.5 μm y de menos de 0.1 μm cumple un papel etiopatogénico decisivo debido a que dichas partículas pueden depositarse en los bronquiolos y alvéolos e inducir bronquiolitis e inflamación, los primeros trastornos que caracterizan la EPOC. La acumulación progresiva de macrófagos, neutrófilos, linfocitos T y linfocitos B en las pequeñas vías aéreas se asocia con liberación de cantidades importantes de citoquinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina (IL) 1, IL-6 e IL-8, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, proteasas (metalopeptidasa de la matriz 9 y 12 y elastasa) y especies reactivas de oxígeno. Estos mediadores inducen la activación del endotelio vascular, de las

plaquetas y de las células hepáticas. Clásicamente, la EPOC se caracteriza por un estado procoagulante y de inflamación sistémica, asociado con disfunción endotelial, formación de placas de ateroma y progresión de la enfermedad aterosclerótica.

Las placas de ateroma susceptibles a la ruptura son aquellas que tienen un centro importante de lípidos, mayor cantidad de lipoproteínas de baja densidad oxidadas y células inflamatorias; además, se caracterizan por la proliferación significativa de las células de músculo liso y por tener una capa fibrosa delgada. Los episodios de inflamación pulmonar aguda serían trascendentes para la ruptura de las placas y en la etiopatogenia de los síndromes coronarios agudos. De hecho, en un amplio estudio del Reino Unido, las infecciones de las vías aéreas se asociaron más fuertemente con los síndromes coronarios agudos, en comparación con las infecciones del tracto urinario. Las exacerbaciones agudas de la EPOC aumentaron considerablemente el riesgo de IAM.

Los estudios epidemiológicos sugirieron una relación entre la inactividad física, las dietas no saludables, la obesidad, el control inadecuado de la glucemia, la menor función pulmonar y la hiperreactividad de la vía aérea y la EPOC. La hipoxemia aguda, la anemia crónica y la insuficiencia respiratoria grave son otros factores que pueden contribuir a la aparición de eventos coronarios. La combinación de broncodilatadores (inhales u orales) y ciertos antibióticos puede asociarse con arritmias y muerte súbita, en tanto que el remodelado vascular pulmonar puede motivar insuficiencia cardíaca derecha aguda. La hiperinsuflación compromete la precarga y la poscarga ventricular y se relaciona con disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca aguda.

Cáncer de pulmón

La EPOC es un factor de riesgo independiente de cáncer de pulmón; el riesgo es 2 a 6 veces más alto respecto del que se observa en los fumadores sin EPOC. Independientemente del tabaquismo, la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) aumenta el riesgo de cáncer de pulmón. La EPOC incrementa la probabilidad de este tipo de cáncer, incluso en los enfermos que no fuman.

La obstrucción al flujo de aire y el enfisema también son factores de riesgo independientes de cáncer de pulmón. Se estima que alrededor del 50% de los pacientes con esta afección tiene EPOC, de allí que este tumor sea una causa importante de mortalidad en estos enfermos y, especialmente, en los pacientes con EPOC leve a moderada. El riesgo de cáncer de pulmón de células escamosas es particularmente alto, respecto del adenocarcinoma; el riesgo persiste hasta por 20 años, luego del cese del hábito de fumar.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa el 85% de todos los cánceres de pulmón en los Estados Unidos; el carcinoma de células escamosas (el cáncer de pulmón más común en los sujetos con EPOC) es el subtipo histológico más frecuente, sobre todo en los hombres.

El carcinoma de células escamosas es atribuible a factores genéticos y epigenéticos vinculados con la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores. La EPOC aumenta el riesgo de cáncer de pulmón por mecanismos múltiples y complejos. Las regiones cromosómicas vinculadas con ambas enfermedades son la 15q25 (en la cual se encuentran los genes de los receptores nicotínicos de la acetilcolina), la 5p15 (con el gen de la telomerasa de la transcriptasa inversa [*TERT*]), la 4q31 (la cual incluye el *HHIP* y el gen de la glucoforina A [*CYPA*]) y la 6p21 (que incluye el gen *BAG6*). Estas regiones aumentan el riesgo de aparición de EPOC y de cáncer de pulmón y se asocian con la expresión de proteínas involucradas en la fisiopatología de ambas enfermedades.

La exposición de las células epiteliales del tracto respiratorio al humo del cigarrillo se acompaña de modificaciones en las histonas, por metilación y acetilación, y de cambios en la expresión del ARN. La inflamación crónica sería otro factor involucrado en la carcinogénesis. La hipoxia, la liberación de factores de crecimiento vascular y la secreción de proteasas contribuyen al crecimiento y a la invasión tumoral. En los enfermos con cáncer de pulmón en estadio temprano, la obstrucción al flujo de aire y el enfisema parecen aumentar el riesgo de recurrencias locales, después de la cirugía.

Osteoporosis, debilidad muscular y caquexia

La reducción de la masa grasa, de la masa muscular y de la masa ósea se asocia con la aparición de enfisema. En el NHANES III se confirmó la vinculación independiente entre la obstrucción al flujo de aire y la menor densidad mineral ósea. El 33% y casi el 100% de las mujeres con EPOC grave presentaron osteoporosis y osteopenia, respectivamente. La disminución de la masa ósea se observó, incluso, en las pacientes con EPOC en estadio II. Si bien el riesgo fue más bajo en los hombres con EPOC grave, éste fue tres veces superior al esperado. El aumento del riesgo persistió incluso después de considerar diversos factores de confusión, por ejemplo, el tratamiento con corticoides, la inactividad, los trastornos nutricionales, el tabaquismo y el hipogonadismo.

Una revisión sistemática de 13 estudios con 775 pacientes con EPOC reveló una prevalencia de osteoporosis y de osteopenia del 9% al 69% y del 27% al 67%, respectivamente. En general, la frecuencia de osteoporosis se relacionó con la gravedad de la EPOC, la presencia de enfisema, la rigidez arterial, los marcadores de inflamación sistémica, el índice de masa corporal, los niveles de la parathormona, el tratamiento con corticoides por vía sistémica y la actividad física.

En un estudio reciente, el 32% de los enfermos con EPOC tuvo disminución de la fuerza muscular; la frecuencia fue más alta en los pacientes con EPOC más grave (38% en los enfermos con EPOC en estadio IV, en

comparación con 25% entre los sujetos con EPOC en estadio I y II). El trastorno compromete sustancialmente la tolerancia para la actividad física y la calidad de vida e incrementa los costos para los sistemas de salud y los índices de mortalidad. La inactividad física y la inflamación sistémica son los factores especialmente involucrados en la reducción de la fuerza muscular. El tratamiento regular con corticoides por vía sistémica, la hipoxemia, la hipercapnia, la desnutrición, los trastornos electrolíticos, la insuficiencia cardíaca y el hipogonadismo también tendrían una vinculación causal.

La caquexia es la pérdida involuntaria de más del 5% del peso corporal, en combinación con inflamación sistémica, anorexia y pérdida de la masa muscular. Si bien el gasto energético en reposo está aumentado en los sujetos con EPOC, diversos estudios demostraron que esta anomalía no se correlaciona con la capacidad pulmonar total o con el VEF₁. La hipoxia, asociada con mayor estrés oxidativo y con la liberación de factor inducible por la hipoxia 1 (HIF-1), y la inflamación sistémica serían mecanismos fundamentales en la aparición de la caquexia. La hipoxia y la inflamación afectan los niveles séricos de grelina, de leptina, de factor de crecimiento similar a la insulina 1 y de hormona de crecimiento e inducen un estado de resistencia a la insulina. Todos estos trastornos generan un estado catabólico. El TNF- α y el HIF-1 se asocian con activación de los osteoclastos.

Comorbilidades y envejecimiento

Las células senescentes tienen menor capacidad de recuperación y acumulan daños del ADN. En los pacientes con EPOC, los telómeros de los glóbulos blancos y de las células epiteliales pulmonares son más cortos, respecto de los sujetos sin EPOC. En los animales, los telómeros acortados se asocian con la aparición de enfisema. El incremento de la expresión de la sirtuina 1 (SIRT1) representa un blanco terapéutico interesante en los enfermos con EPOC. Las sirtuinas son desacetilasas de histonas de tipo III; su menor expresión se vincula con la aparición de EPOC.

Consecuencias terapéuticas en los pacientes con EPOC

Los betabloqueantes (BB) cardioselectivos, por ejemplo el atenolol y el bisoprolol, pueden utilizarse con seguridad en los pacientes con EPOC. Una revisión Cochrane confirmó que los BB reducen el riesgo de mortalidad y de exacerbaciones agudas en las personas con EPOC. En los pacientes con cáncer de pulmón y EPOC, la resección del tumor puede complicarse. La reducción de la masa ósea debe ser correctamente detectada y tratada con calcio, vitamina D y, en algunos casos, con agentes que inhiben la resorción ósea. La rehabilitación pulmonar mejora la fuerza muscular y la calidad de vida.

La interrupción del tabaquismo es fundamental, ya que disminuye el riesgo de progresión de la EPOC y los índices de mortalidad. Si bien los tratamientos antiinflamatorios podrían ser de beneficio, los



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

corticoides por vía inhalatoria u oral no reducen los marcadores de inflamación sistémica.

Los broncodilatadores representan el pilar terapéutico esencial en los sujetos con EPOC. El *Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium* (UPLIFT) y el TORCH mostraron beneficios en relación con el uso de tiotropio y con el tratamiento con tiotropio en combinación con fluticasona y salmeterol, respectivamente. En el UPLIFT, el tratamiento se asoció con reducción de la incidencia de IAM.

En términos de las terapias para las enfermedades intercurrentes, las estatinas merecen atención especial ya que podrían afectar favorablemente la evolución de la EPOC y reducir el riesgo de cáncer de pulmón en estos enfermos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de angiotensina también ejercerían efectos favorables sobre la supervivencia en los pacientes con EPOC.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136067

6 - Sulfato de Magnesio por Vía Intravenosa e Inhalatoria para el Tratamiento de las Exacerbaciones Asmáticas en Adultos y Niños: Revisión Sistemática y Metanálisis

Shan Z, Rong Y, Liu L y colaboradores

Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China

[*Intravenous and Nebulized Magnesium Sulfate for Treating Acute Asthma in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis*]

Respiratory Medicine 107(3):321-330, Mar 2013

El sulfato de magnesio por vía intravenosa, en combinación con la terapia con beta₂ agonistas y corticoides por vía sistémica, mejora la función pulmonar y reduce el riesgo de internaciones en los niños, en tanto que mejora la función pulmonar en los adultos; en cambio, el sulfato de magnesio por vía inhalatoria sólo parece eficaz en estos últimos.

Se estima que 1 de cada 10 adultos y que 1 de cada 3 niños en todo el mundo tienen asma; la prevalencia de la enfermedad ha aumentado considerablemente en los últimos 10 años, especialmente en la población pediátrica. A pesar de esta tendencia, el porcentaje de pacientes con asma bronquial mal controlada sigue siendo alto.

El tratamiento estándar para el asma consiste en la utilización de beta₂ agonistas, agentes anticolinérgicos por vía inhalatoria y corticoides. Un porcentaje considerable de pacientes asmáticos, sin embargo, presenta exacerbaciones agudas moderadas a graves que motivan la internación y que se asocian con morbilidad sustancial y con índices significativos de mortalidad.

Diversos estudios sugirieron que el sulfato de magnesio sería una estrategia terapéutica adicional eficaz para los pacientes que no responden

satisfactoriamente al tratamiento estándar. El magnesio reduce el calcio intracelular en las células de músculo liso al inhibir el ingreso del calcio extracelular y al suprimir su liberación en el retículo endoplasmático; también, el sulfato de magnesio activa las bombas de sodio y calcio. La inhibición de la interacción entre el calcio y la miosina motiva la relajación muscular. El sulfato de magnesio estabiliza los linfocitos T y suprime la desgranulación de las células cebadas, motivo por el cual la liberación de mediadores inflamatorios disminuye. En los terminales nerviosos motores colinérgicos, el magnesio reduce la excitabilidad al inhibir la liberación de acetilcolina. Finalmente, añaden los expertos, el magnesio estimula la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina, que parecen reducir la gravedad del asma.

El sulfato de magnesio se utiliza en muchos países para el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas graves o que ponen en peligro la vida, en los pacientes que no responden a las terapias convencionales. Las normativas de BTS/SIGN de 2012 establecen que una única dosis de sulfato de magnesio por vía intravenosa es eficaz y segura en los adultos con exacerbaciones asmáticas de este tipo; en cambio, las recomendaciones para los niños son menos precisas. Los expertos destacan que, en el Reino Unido, el sulfato de magnesio es utilizado para el tratamiento del asma aguda en más del 90% de las salas de guardia de adultos; sin embargo, las normas no hacen mención a la utilidad del sulfato de magnesio por vía inhalatoria.

En la presente revisión sistemática y metanálisis, los autores tuvieron por objetivo determinar el papel del sulfato de magnesio por vía intravenosa (SMIV) e inhalatoria (SMI) en los niños y adultos con exacerbaciones asmáticas.

Métodos

Se identificaron los estudios aleatorizados en los cuales se utilizó SMIV o SMI, como terapia adyuvante en combinación con beta₂ agonistas; los estudios debían referir, como parámetros evolutivos, la funcionalidad respiratoria o la internación. Según la edad, los pacientes se clasificaron en dos grupos: de 2 a 16 años y de 16 años o más (niños y adultos, respectivamente). Se incluyeron los trabajos en los cuales se comparó el tratamiento con sulfato de magnesio más beta₂ agonistas respecto de estos últimos más placebo; en cambio, se excluyeron los estudios que compararon la terapia con sulfato de magnesio respecto del tratamiento con beta₂ agonistas.

Los artículos correspondientes se identificaron a partir de una búsqueda en PubMed/Medline, Embase, Central y CINAHL, hasta octubre de 2011. La calidad de los estudios se determinó con la escala Jadad de 1 a 5 puntos (los puntajes más altos indican mayor calidad).

Se tuvieron en cuenta el año de publicación de los estudios, el tamaño y las características de las muestras, los tratamientos indicados, las variables evolutivas y los resultados. Se estimaron las diferencias promedio estandarizadas (DPE) para la función pulmonar y los riesgos relativos (RR) para la internación. La

heterogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico I^2 y con la Q de Cochran. Cuando se comprobó heterogeneidad mínima se aplicaron modelos de efectos fijos de Mantel-Haenszel, en tanto que cuando la heterogeneidad fue importante se utilizaron modelos de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird. El efecto general y el sesgo de publicación se analizaron con diagramas de bosque y con gráficos en embudo, respectivamente. Los análisis de sensibilidad permitieron conocer la influencia de cada uno de los trabajos en las estimaciones globales.

Resultados

La búsqueda inicial reveló 194 artículos; 16 de ellos con SMIV y 9 con SMI reunieron los criterios de inclusión para la revisión y el metanálisis.

SMIV en las exacerbaciones asmáticas

Se evaluaron 12 trabajos en adultos y 4 en niños. En todos los ensayos, los pacientes fueron tratados con β_2 agonistas y con esteroides por vía sistémica. Las DPE para la funcionalidad respiratoria y los RR para las internaciones se analizaron juntamente con modelos de efectos aleatorios y fijos, en igual orden.

En los adultos, el tratamiento con SMIV se asoció con efectos significativos sobre la función pulmonar (DPE: 0.30; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.05 a 0.55; $p = 0.02$), pero con efectos mínimos sobre el riesgo de internación por asma (RR: 0.86; IC 95%: 0.73 a 1.01; $p = 0.06$). En los niños, la administración de SMIV se asoció con efectos favorables sobre los parámetros respiratorios (DPE: 1.94; IC 95%: 0.80 a 3.08; $p = 0.0008$), así como sobre el riesgo de internación (RR: 0.70; IC 95%: 0.54 a 0.91; $p = 0.008$). No se encontró sesgo de publicación. Los resultados no se modificaron en los análisis de sensibilidad en los cuales se excluyeron en forma secuencial cada uno de los trabajos.

SMI en las exacerbaciones asmáticas

Fueron evaluados nueve estudios en adultos y uno en niños. Con excepción de dos trabajos, en los restantes, los pacientes fueron tratados simultáneamente con β_2 agonistas y corticoides por vía sistémica. Los dos parámetros de evolución se analizaron con modelos de efectos fijos, dado que no se encontró heterogeneidad importante entre los ensayos. En los adultos, el tratamiento con SMI se asoció con efectos beneficiosos sobre la función pulmonar (DPE: 0.23; IC 95%: 0.06 a 0.41; $p = 0.009$) y el riesgo de internación (RR: 0.63; IC 95%: 0.43 a 0.92; $p = 0.02$). Sin embargo, el único estudio en niños no mostró efectos positivos del SMI en la función pulmonar (DPE: 0.36; IC 95%: -0.14 a 0.86; $p = 0.16$) o en el riesgo de internación (RR: 2.0; IC 95%: 0.19 a 20.93; $p = 0.56$). No se encontró sesgo de publicación.

Al excluir los 2 trabajos en los cuales los pacientes no fueron tratados con corticoides por vía sistémica, los resultados fueron los mismos. Para la población adulta, los análisis de sensibilidad con la eliminación de un estudio a la vez también mostraron resultados similares.

Discusión y conclusión

En la presente revisión sistemática se analizaron 25 trabajos en adultos y niños con exacerbaciones asmáticas, tratados con SMIV ($n = 16$; 585 pacientes y 600 controles) o con SMI ($n = 9$; 294 pacientes y 275 controles). Los resultados sugirieron diferencias en la eficacia del sulfato de magnesio entre los adultos y los niños, motivo por el cual los estudios en ambas poblaciones se analizaron por separado.

En general, los datos indicaron que el SMIV, agregado al tratamiento con β_2 agonistas y corticoides por vía sistémica, se asocia con beneficios en términos de la función pulmonar, tanto en los niños como en los adultos, así como con una reducción del 30% del riesgo de internación en los niños. La terapia con SMI se vinculó con mejoras de los parámetros respiratorios y con una disminución del 37% del riesgo de internación en los adultos con exacerbaciones asmáticas graves. Si bien el SMI no resultó eficaz en los niños, estas observaciones derivaron de un único estudio, de modo tal que las conclusiones no pueden considerarse definitivas.

Las diferencias entre el presente metanálisis y la revisión previa efectuada por Mohammed, en la cual el SMI fue eficaz en los niños, podrían obedecer, al menos en parte, a los artículos incluidos en cada caso y a los años en los cuales éstos fueron publicados.

Las muestras de pacientes en los ensayos evaluados en la presente ocasión fueron reducidas (no más de 150 individuos en los grupos de terapia con sulfato de magnesio). Tampoco fue posible excluir por completo el sesgo de selección. Debido a que los parámetros pulmonares evaluados en cada estudio fueron distintos, en la presente revisión se consideró la DPE. Cabe destacar, asimismo, que en los estudios no se consideró la gravedad del asma y que, en la mayoría de ellos, los pacientes no fueron tratados con bromuro de ipratropio por vía inhalatoria, un fármaco que actualmente se incluye de manera sistemática en la terapia de las exacerbaciones asmáticas agudas. Sin duda, se requieren más trabajos para establecer conclusiones definitivas, en especial en la población pediátrica.

Los resultados sugieren que el SMIV y el SMI podría ser un tratamiento adicional eficaz para los niños y adultos, respectivamente, con exacerbaciones asmáticas graves que no responden a las terapias convencionales. En cambio, los datos para la eficacia del SMIV en los adultos y del SMI en los niños fueron menos concluyentes. El sulfato de magnesio, señalan los autores, es una opción terapéutica segura y fácilmente accesible, de modo tal que su uso no debería limitarse en los pacientes que presentan exacerbaciones asmáticas graves, refractarias al tratamiento estándar. Sin embargo, se necesitan más estudios para establecer conclusiones definitivas, en particular para el SMI en los niños, como también para comparar la eficacia de ambas alternativas terapéuticas entre sí y respecto del placebo. Sólo así se podrán determinar las dosis óptimas y la vía de administración más adecuada.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Medicina Respiratoria



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

7 - Combinación de Teofilina, Salmeterol y Fluticasona en el Tratamiento del Asma

Nie H, Zhang G, Hu S y colaboradores

Respiratory Medicine 107(3):347-354, Mar 2013

El asma es una enfermedad crónica que se caracteriza por inflamación, obstrucción e hiperreactividad de la vía aérea. El objetivo del tratamiento del asma está dirigido al control de la inflamación y a aliviar la broncoconstricción y los síntomas. Las normas actuales de tratamiento de esta enfermedad coinciden en que la terapia antiinflamatoria de elección son los corticoides inhalatorios, en tanto que también son frecuentes las combinaciones con beta₂ agonistas de acción prolongada, que suelen mejorar los síntomas y reducen las exacerbaciones, pero existen casos en que el control es insuficiente, incluso con el empleo de dosis máximas.

La teofilina, una metilxantina, ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento del asma, pero se encuentra en desuso dado que es un broncodilatador menos eficaz que los beta₂ agonistas y su dosis se debe titular cuidadosamente para que los niveles en sangre se encuentren entre 10 y 20 µg/ml y, así, evitar efectos adversos como náuseas, vómitos y arritmias cardíacas. Algunos estudios recientes han demostrado que la teofilina ejerce efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores en concentraciones de 5 a 10 µg/ml y que puede ser utilizada en pacientes con asma leve o en combinación con dosis bajas de corticoides inhalatorios, sin efectos adversos graves.

Así, los autores postulan que la combinación de teofilina con salmeterol y propionato de fluticasona sería más eficaz que la unión de los dos últimos fármacos únicamente, por lo que el objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia de estos dos esquemas.

Se reclutaron 407 sujetos adultos, no fumadores, de 18 a 68 años, que cumplieron los criterios diagnósticos de asma, no recibían medicación alguna antes del inicio de la investigación, tenían al menos una reacción cutánea (*prick test*) positiva y no habían presentado infecciones de la vía respiratoria inferior al menos 8 semanas antes de la intervención.

Fueron excluidos los individuos que hubieran tenido exacerbaciones del asma o sido tratados con teofilina o cualquier otro tratamiento, a excepción de la combinación de salmeterol y propionato de fluticasona o salbutamol por vía inhalatoria, dentro de un período de adaptación de 4 semanas previo a la investigación. También se excluyó a las personas que tuvieran antecedentes de enfermedades graves o trastornos pulmonares, individuos tabaquistas y embarazadas o en período de lactancia.

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, estratificado, de grupos paralelos. Luego de un período de adaptación de 4 semanas se administró tratamiento por 24 semanas y los sujetos fueron seguidos cada 4

semanas para evaluación. En la visita inicial se realizó examen físico, estudios de laboratorio y pruebas funcionales pulmonares y se prescribieron inhaladores de salmeterol y propionato de fluticasona, en dosis de 50 y 250 µg por disparo, respectivamente, dos veces por día, durante el período de adaptación, además de salbutamol por vía inhalatoria, a demanda. Se registraron los síntomas y la necesidad de usar salbutamol y, tras 4 semanas, los individuos fueron clasificados según las pruebas de control del asma. Fueron excluidos los pacientes en los que la enfermedad no estuviera completamente controlada (puntaje < 10 de la prueba) o completamente controlada (puntaje de 25).

Luego del período de adaptación, los pacientes fueron aleatorizados para recibir salmeterol, propionato de fluticasona (en dosis iguales que el período de adaptación) y placebo, o bien los dos fármacos más 200 mg de teofilina por vía oral, dos veces por día. Los sujetos fueron estratificados en dos grupos según la gravedad de los síntomas: en primer lugar, aquellos con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) menor del 60% del valor normal esperado y, segundo, aquellos con un porcentaje > 60%. Se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de teofilina. Se registraron los síntomas, las exacerbaciones y el grado de control del asma cada 4 semanas; además, se tomaron muestras de esputo para medir marcadores inflamatorios antes de las 24 semanas de tratamiento y después de éstas.

Para el análisis estadístico se efectuaron pruebas de la *t* de Student y pruebas de Mann-Whitney. Se consideraron significativos los valores de *p* menores de 0.05.

De los 407 pacientes reclutados inicialmente, 325 fueron aleatorizados luego del proceso de exclusión; de éstos, 162 recibieron salmeterol, fluticasona y teofilina. Sesenta individuos abandonaron el estudio; 33 formaban parte del grupo placebo. Las características demográficas y basales fueron similares en ambas cohortes, sin diferencias significativas en la función pulmonar basal o la media del puntaje de control de asma. La media de la concentración sérica de teofilina fue de 7.8 mg/l (entre 3.6 y 15.9 mg/l), nivel menor al rango terapéutico sugerido de 10 a 20 mg/l.

El análisis de los puntajes de control del asma reveló que, luego de 24 semanas, la enfermedad fue bien controlada en el 39.3% y 39.2% de los pacientes que recibieron teofilina o placebo, respectivamente (*p* = 0.996), y fue controlada por completo en el 42.2% y 43.1%, en igual orden (*p* = 0.888). En estas cohortes, el 18.5% y 17.7% de los sujetos, respectivamente, presentaron asma insuficientemente controlada (*p* = 0.861) al finalizar el período de tratamiento. No se detectaron sujetos con asma sin control en ninguno de los grupos.

No hubo diferencias significativas en la media del puntaje basal de control del asma entre los grupos de

teofilina y placebo, que fue de 16.3 ± 5.1 y 15.9 ± 4.6 , respectivamente ($p > 0.05$); en ambas cohortes, el tratamiento mejoró este puntaje, a 23.6 ± 4.2 ($p < 0.001$) y 22.9 ± 4.3 ($p < 0.001$), en igual orden. En ambos grupos, el grado de mejoría de este puntaje fue similar ($p > 0.05$).

Ocho de los pacientes tratados con teofilina debieron abandonar el protocolo por exacerbaciones moderadas del asma, mientras que 12 sujetos que recibieron placebo debieron hacerlo por este motivo, sin diferencia significativa entre los grupos ($p = 0.363$). Sin embargo, sólo 2 de los sujetos del primer grupo interrumpieron el tratamiento por exacerbaciones graves, mientras que 11 lo hicieron en el segundo grupo; esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.011$). El número total de pacientes con al menos una exacerbación fue de 40 y 61, respectivamente ($p = 0.004$), en tanto que el número total de exacerbaciones en estos grupos fue de 79 y 152, en igual orden ($p = 0.023$).

Los parámetros basales de espirometría y flujo espiratorio máximo (FEM) no fueron diferentes entre los grupos ($p > 0.05$); en ambas cohortes se detectó mejoría en la función pulmonar luego de 24 semanas de tratamiento. En los pacientes que recibieron teofilina se observó mejoría de los valores de VEF_1 , de $68.8 \pm 9.7\%$ basal a $82.4 \pm 10.2\%$ final ($p < 0.001$), en tanto que la relación VEF_1 /capacidad vital forzada (CVF) aumentó de $64.4 \pm 10.7\%$ a $80.9 \pm 8.7\%$ ($p < 0.001$), el flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la CVF (FEF_{25-75}) aumentó de $44.3 \pm 15.8\%$ a $66.9 \pm 18.8\%$ ($p < 0.001$) y la variabilidad diurna del FEM se redujo de $21.8 \pm 6.7\%$ a $10.9 \pm 3.2\%$ ($p < 0.001$). Además, en los sujetos que recibieron placebo estos parámetros se modificaron de $70.2 \pm 8.9\%$ a $81.3 \pm 8.7\%$ ($p < 0.001$), de $65.1 \pm 11.8\%$ a $81.2 \pm 9.1\%$ ($p < 0.001$), de $45.1 \pm 16.7\%$ a $57.4 \pm 17.6\%$ ($p < 0.001$) y de $22.1 \pm 7.1\%$ a $11.5 \pm 3.4\%$ ($p < 0.001$), respectivamente. El efecto de ambos tratamientos fue similar en todos los parámetros analizados ($p > 0.05$), excepto en el FEF_{25-75} , donde la teofilina fue superior al placebo ($p < 0.001$).

Ambas cohortes no fueron diferentes en cuanto a la determinación basal de eosinófilos en esputo o a la concentración de proteína catiónica eosinofílica ($p > 0.05$); en ambas cohortes, los niveles de marcadores inflamatorios mejoraron luego del tratamiento. En los sujetos tratados con teofilina se detectó una reducción de $13.1 \pm 6.2\%$ a $4.1 \pm 2.2\%$ entre el inicio y el final de tratamiento y de 176.4 ± 89.4 a 63.6 ± 39.5 $\mu\text{g/l}$ en estos dos marcadores, respectivamente ($p < 0.001$). Por otro lado, la reducción en los sujetos recibieron placebo fue de $12.7 \pm 5.8\%$ a $6.3 \pm 2.7\%$ y de 171.7 ± 93.4 $\mu\text{g/l}$ a 89.4 ± 45.6 $\mu\text{g/l}$, respectivamente ($p < 0.001$). La comparación de ambas cohortes reveló que la mayor mejoría se produjo en los pacientes que recibieron teofilina ($p < 0.01$).

Los resultados del presente estudio demostraron que ambos tratamientos generaron mejoría en el control del asma, pero el agregado de teofilina a la combinación de salmeterol y fluticasona provocó la reducción significativa del número de pacientes con al menos una exacerbación y el número de exacerbaciones totales,

en comparación con la combinación de salmeterol, fluticasona y placebo. Además, se detectaron mejores resultados de la teofilina en cuanto a los valores de FEF_{25-75} y la inflamación eosinofílica de la vía aérea. Las exacerbaciones son una causa importante de morbilidad y representan gran parte de los costos económicos del asma, por lo que su prevención es un objetivo importante del tratamiento de esta enfermedad. También, el FEF_{25-75} es el indicador principal de obstrucción de la vía aérea pequeña, cuya inflamación es central en la patogénesis de esta enfermedad.

Los autores concluyen que el agregado de teofilina a la combinación de corticoides inhalatorios y β_2 agonistas de acción prolongada es beneficioso en el tratamiento del asma, incluso en bajas dosis, ya que minimiza los efectos adversos. Además, agregan, la teofilina es útil contra las exacerbaciones de la enfermedad, dado que mejora la función de la vía aérea pequeña y reduce la inflamación.



Información adicional en
www.sicisud.com/dato/resiic.php/136082

8 - La Neumonía como Complicación de un Accidente Cerebrovascular Agudo

Chen L, Chang C, Wang W y colaboradores

Journal of the Chinese Medical Association 76(2):78-82, Feb 2013

El accidente cerebrovascular (ACV) es una de las principales causas de mortalidad alrededor del mundo. En 2008, 6.2 millones de personas murieron a causa de un ACV o afecciones relacionadas. Aunque la muerte suele sobrevenir debido a complicaciones neurológicas, hasta la mitad de los pacientes con ACV agudo puede fallecer debido a otras complicaciones médicas, y una de las más comunes es la neumonía. La infección pulmonar sucede en un 10% a 20% de los pacientes con ACV y se asocia con evolución clínica desfavorable, mayor discapacidad y mortalidad.

Para los individuos con neumonía aguda de la comunidad, hay métodos como el *Pneumonia severity index* (PSI) y el puntaje CURB-65, que proveen valores predictivos para el análisis de riesgo de cada caso; sin embargo, poco se sabe acerca de los factores pronósticos en los pacientes con neumonía en el contexto de un ACV.

Este estudio investiga la incidencia de neumonía luego de un ACV isquémico, describe los principales patógenos involucrados y analiza posibles factores predictivos para la mortalidad a los 30 días.

Este estudio retrospectivo utilizó datos de las historias clínicas de pacientes que ingresaron al *National Yang-Ming Hospital* de Taiwán debido a un ACV entre junio de 2006 y mayo de 2010. Se excluyó a los individuos menores de 18 años, los fallecidos dentro de los 3 días posteriores a su internación, los que presentaron ACV de tipo hemorrágico y los que no fueron sometidos a radiografías de tórax en el momento de su ingreso. La

confirmación del diagnóstico, el tipo y la localización del ACV, así como la evaluación diaria de su evolución, se basaron en procedimientos de imagen y criterios clínicos previamente publicados y aceptados, como la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS).

El diagnóstico de neumonía se hizo de acuerdo con criterios de los *Centers for Disease Control and Prevention*, y la información fue sometida a un comité de revisión en el que participaron radiólogos y neumonólogos. El protocolo fue aprobado por el *International Review Board*.

Los datos demográficos, radiológicos y de laboratorio fueron extraídos de las historias clínicas de los pacientes. Se revisó la información de los 30 días posteriores al ACV, excepto en los casos de muerte antes de dicho lapso.

La información demográfica incluyó la edad, el sexo, las comorbilidades, los antecedentes de tabaquismo y la escala de Glasgow (EG) al inicio de los cuadros neurológicos y pulmonares de cada paciente, además del tiempo transcurrido entre el ACV y la presentación de la neumonía.

Los datos de laboratorio que se sometieron a revisión incluyeron hemogramas con recuentos diferenciales, proteína C-reactiva (PCR), análisis bioquímicos, saturación de hemoglobina por oximetría de pulso y análisis de gases en sangre arterial. La gravedad del cuadro pulmonar se evaluó mediante el PSI y el CURB-65. El PSI está basado en la edad, las comorbilidades y los hallazgos anormales en el examen físico y los análisis de laboratorio, mientras que el CURB-65 evalúa la presencia de confusión, la uremia, la frecuencia respiratoria, la presión arterial y la edad al momento de la presentación de la neumonía.

Los microorganismos causales fueron aislados de hemocultivos o del líquido de derrame pleural. También, se consideró como agente etiológico al microorganismo aislado de un cultivo de esputo, si se correspondía con la evaluación por tinción de Gram de la misma muestra.

Los pacientes fueron sometidos a tomografías computarizadas y resonancias magnéticas de cerebro y radiografías de tórax, que fueron evaluadas en forma independiente por radiólogos cegados respecto a la información clínica y epidemiológica.

Desde junio de 2006 hasta mayo de 2010, 495 pacientes ingresaron debido a un ACV isquémico. Cincuenta y uno de estos individuos presentaron una neumonía luego del evento, por lo que la frecuencia de neumonía como complicación del ACV isquémico fue de 10.3%.

El promedio de edad de los 51 pacientes fue de 80.3 años, y el 72.5% era de sexo masculino. Las principales causas del ACV fueron la aterosclerosis de arterias grandes (72.5%), la oclusión de vasos pequeños (21.6%) y los cardioembolismos (3.9%). La comorbilidad más común fue la hipertensión arterial, presente en el 70.6% de los casos.

El promedio de tiempo transcurrido entre el ictus y la neumonía fue de 4.4 días. En el 52.9% de los casos, la infección pulmonar se manifestó dentro de los 3 primeros días posteriores al ACV.

Los agentes causales más comunes fueron *Klebsiella pneumoniae* (n = 12), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 5) y *Escherichia coli* (n = 5).

La clasificación de PSI más común al momento del diagnóstico de neumonía fue la clase IV (45.1%), seguida de la clase V (43.1%) y la clase III (9.8%). Todos los pacientes recibieron antibióticos por vía intravenosa luego del diagnóstico. Doce pacientes fallecieron, todos debido a sepsis a partir del foco pulmonar, por lo cual la tasa de mortalidad a los 30 días fue de 23.5%. La clase V de PSI presentó una mortalidad del 36.4%, la clase IV, 17.4% y la clase III, 0%.

En cuanto a la puntuación CURB-65, los resultados fueron: 1 (9.8%), 2 (33.3%), 3 (40.1%) y 4 (9.8%). La mortalidad fue de 60% para los pacientes con puntaje 4, 29.2% para el puntaje 3, 11.8% en los individuos con 2 y 0% para un puntaje de 1.

La presentación radiológica más común fue la consolidación alveolar unilateral. No hubo patrones que se asociaran significativamente con una mayor mortalidad.

Las variables vinculadas con una mayor mortalidad fueron los puntajes elevados de la NIHSS, un CURB-65 de 3 o más puntos, resultados bajos en la EG en el día de instalación de la neumonía y la presencia de *shock*. En los análisis de regresión de Cox, sólo la EG menor de 9 en la fecha de presentación de la neumonía fue un buen indicador de la mortalidad a los 30 días (*hazard ratio* [HR] = 6.72; p = 0.001)

El ACV y los estados postictales son los factores de riesgo más importantes para la presentación de neumonía aspirativa. Pese a la elevada frecuencia de aparición de este cuadro y el efecto deletéreo que ejerce sobre los resultados clínicos de los pacientes, no se cuenta con una herramienta para investigar esta entidad. Este estudio encontró que una EG compatible con un estado semicomatoso (< 9), una puntuación alta en el CURB-65 y la inestabilidad hemodinámica se relacionan con una peor supervivencia a corto plazo en los pacientes con neumonía posterior a un ACV.

En este protocolo, los patógenos que se aislaron con mayor asiduidad (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*) no coinciden con los más frecuentes en la neumonía aspirativa de la comunidad (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y Enterobacteriaceae spp). Este hallazgo coincide con lo descrito en otros estudios y pone en duda la elección empírica de antibióticos. En estos pacientes, la elección de antimicrobianos debería estar basada en las infecciones hospitalarias.

Este estudio presenta varias limitaciones. Sus principales desventajas son el tamaño pequeño de la muestra y la naturaleza retrospectiva del análisis. Además, ciertos potenciales marcadores pronósticos, como la procalcitonina sérica, no fueron tenidos en cuenta. Asimismo, los factores pronósticos que se utilizaron no fueron validados mediante la evaluación de otra cohorte.

La neumonía es una complicación grave del ACV isquémico. Una vez que se presenta, una evaluación inmediata que incluya la EG, el CURB-65 y el estado

hemodinámico puede ayudar a predecir los resultados a corto plazo.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136095

9 - Beneficios del Tratamiento Intermitente en Presencia de Linfadenopatía Tuberculosa

Jindal S, Aggarwal A, Whig J y colaboradores

International Journal of Tuberculosis and Lung Disease
17(2):234-239, Feb 2013

La presentación clínica más frecuente de la tuberculosis extrapulmonar es la linfadenopatía tuberculosa periférica. Este cuadro puede presentarse en forma aislada o en combinación con la afectación pulmonar. El tratamiento de los pacientes que presentan linfadenopatía tuberculosa periférica, en general, se asemeja al administrado en caso de tuberculosis pulmonar.

En la India, el esquema terapéutico empleado para la mayoría de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar consiste en la administración de quimioterapia día por medio mediante la estrategia de tratamiento con observación directa (DOT) en el contexto del *India's Revised National Tuberculosis Programme* (RNTCP). Según los resultados de estudios anteriores, el tratamiento intermitente es eficaz en presencia de linfadenopatías y otros tipos de tuberculosis extrapulmonar. No obstante, la eficacia de los esquemas terapéuticos intermitentes es cuestionada y vinculada con la resistencia farmacológica, aunque no se cuenta con información suficiente al respecto.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia de la administración de tratamiento farmacológico tres veces por semana mediante la estrategia DOT durante 6 meses en presencia de linfadenopatía tuberculosa periférica.

El estudio se llevó a cabo en diferentes centros operativos pertenecientes al RNTCP en pacientes ambulatorios de 5 años en adelante que presentaban adenomegalias periféricas y superficiales. Los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista clínico de acuerdo con la información incluida en las historias clínicas y obtenida mediante el examen físico y de laboratorio. No se incluyeron pacientes con infección por VIH. Todos los pacientes adultos fueron explorados mediante radiografía de tórax, en tanto que el diagnóstico de tuberculosis se confirmó mediante biopsia o punción de los ganglios afectados. La evaluación clínica incluyó la ubicación, el recuento y la medición de los ganglios afectados. Asimismo, se evaluó la presencia de sensibilidad, fluctuación y adhesión.

Todos los pacientes fueron tratados mediante el esquema estándar RNTCP categoría III DOT. Éste consiste en la administración día por medio de rifampicina (R, RMP) en dosis de 450 mg, isoniazida (H, INH) en dosis de 600 mg y pirazinamida (Z, PZA) en dosis de 1 500 mg, en forma intensiva durante 2 meses,

seguida por una fase de mantenimiento de 4 meses de duración. Durante esta última etapa, se administró RMP e INH. La dosis se adecuó al peso corporal de los pacientes. Los pacientes fueron evaluados a las 2, 4, 8, 16 y 24 semanas de iniciado el tratamiento.

Al finalizar los 6 meses de seguimiento, se evaluaron los resultados terapéuticos y los pacientes fueron clasificados según la cura, la mejoría, la estabilidad o el empeoramiento clínico. Los pacientes estables o con empeoramiento clínico fueron distribuidos en dos grupos para recibir el mismo tratamiento durante 3 meses más o suspenderlo en forma definitiva. Una vez concluido el tratamiento, se llevaron a cabo evaluaciones de seguimiento a los 9 meses de finalizado el período de extensión de 3 meses y a los 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Se incluyeron 551 pacientes de una media de 27 ± 12 años, de los cuales el 44.5% eran de sexo masculino y el 12% tenían menos de 15 años. Los síntomas clínicos más frecuentes fueron la fiebre, la tos, la anorexia y la disminución ponderal. Las linfadenopatías se presentaron en cantidades variables de 1 a 10. El diagnóstico microbiológico de tuberculosis en una muestra de esputo fue positivo solo en dos pacientes, en tanto que, en el 63% de los casos, no se contó con muestras de esputo y, en el 36.7%, el análisis resultó negativo. La radiografía de tórax fue normal en 404 pacientes, en tanto que 6 pacientes presentaron infiltrados locales. El diagnóstico fue realizado principalmente sobre la base de los análisis histocitológicos que indicaron la presencia de granulomas en el 80% de los pacientes. Además, 114 sujetos presentaron exudados inflamatorios positivos para bacilos resistentes al ácido-alcohol (BAAR, por sus siglas en inglés).

Una vez finalizados los 6 meses de tratamiento, el 93.8% de los pacientes había alcanzado la cura o una mejoría significativa. Luego de un año adicional de seguimiento, sólo un sujeto presentó un empeoramiento del cuadro clínico, en tanto que el resto permaneció estable desde el punto de vista clínico. Los 34 pacientes que no mejoraron fueron distribuidos para continuar o suspender el tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos al finalizar los 3 y 12 meses adicionales de seguimiento. La ausencia de beneficios terapéuticos no se relacionó con la cantidad, la ubicación y el tamaño de las linfadenopatías, la presencia de fluctuaciones o el sexo de los pacientes, pero fue más probable entre aquellos con síntomas sistémicos.

La aspiración con aguja fina permite realizar un diagnóstico relativamente temprano de linfadenopatía tuberculosa periférica y es recomendada como método diagnóstico de primera línea, tanto en adultos como en la población pediátrica. Si bien se acepta que el régimen antituberculoso de 6 meses de duración es eficaz, se plantearon dudas respecto de su duración y de la utilidad del tratamiento intermitente. Según los resultados de una revisión reciente, el tratamiento diario es superior en comparación con el tratamiento intermitente. No obstante, existen cuestiones

metodológicas que limitan la interpretación de dichos resultados. Las observaciones obtenidas en el presente estudio permitieron demostrar la eficacia del DOT en pacientes con linfadenopatía tuberculosa periférica. Esto coincide con lo observado en otros estudios.

La persistencia de linfadenopatías y la aparición de nódulos nuevos representan desafíos clínicos en caso de tuberculosis. En muchos casos existe una asociación con la infección por VIH, aunque la prevalencia de dicha infección en pacientes con tuberculosis es baja. Los hallazgos obtenidos en el presente estudio no indican beneficios adicionales ante la prolongación del tratamiento en presencia de linfadenopatía tuberculosa periférica. Esto coincide con lo informado en otros estudios. Es posible que cierta proporción de pacientes presenten una etiología alternativa como la sarcoidosis. Asimismo, la persistencia y el agrandamiento de los ganglios afectados pueden tener lugar en ausencia de recaídas bacteriológicas. Es fundamental monitorizar a los pacientes y emplear diferentes estrategias diagnósticas. Además, para lograr resultados favorables, los individuos que reciben DOT deben presentar un nivel adecuado de compromiso y cumplimiento terapéutico.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona la ausencia de seguimiento clínico más allá de los 6 o 12 meses. Además, no se analizó la infección por VIH y la cantidad de pacientes incluidos fue limitada. De todos modos, es posible concluir que la administración de DOT 3 veces por semana durante 6 meses brinda resultados satisfactorios en presencia de linfadenopatía tuberculosa periférica. En cambio, no se observaron beneficios ante la prolongación del tratamiento durante 9 meses.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136103



+ Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2 (2014) 29

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
Correo electrónico (e-mail).....
Domicilio profesional
C.P. Localidad País Teléfono
desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
Firma

.....
Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Tabaquismo y disminución de la función...	• Dr. E. Martínez López. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
1	La Tos y la Producción de Espudo Crónicas...	• Dr. M. Miravittles. Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, 08036, Barcelona, España
2	Obesidad y Asma	• Dr. K. R. Sarmah. Department of Pulmonary Medicine, Gauhati Medical College, Assam Medical Collage, Dibrugarh, India
3	Eficacia y Seguridad del Tratamiento...	• Dr. A. D'Urzo. Department of Family and Community Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá
4	Disminución de la Hiperinsuflación Pulmonar...	• Dr. C. E. Come. Pulmonary and Critical Care Division, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, MA 02115, Boston, Massachusetts, EE.UU.
5	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica...	• Dr. M. Decramer. Respiratory Division, University of Leuven, Leuven, Bélgica
6	Sulfato de Magnesio por Vía Intravenosa...	• Dr. Z. Shan. Department of Nutrition and Food Hygiene, Hubei Key Laboratory of Food Nutrition and Safety, School of Public Health, Tongji Medical College, Wuhan, China
7	Combinación de Teofilina, Salmeterol...	• Dr. H. Nie. Department of Respiratory Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, 430060, Wuhan, China
8	La Neumonía como Complicación...	• Dr. S. C. Chen. National Yang-Ming University Hospital, 260, Taiwan, Taiwán
9	Beneficios del Tratamiento Intermitente...	• Dr. S. K. Jindal. Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2 (2014) 30

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son las causas principales de producción de esputo?	A) Tabaquismo. B) Bronquiectasias. C) Bronquitis crónica. D) Todas son correctas.
2	¿Cuál es la prevalencia de asma a nivel mundial?	A) 50 millones de afectados. B) 100 millones de afectados. C) 200 millones de afectados. D) 300 millones de afectados.
3	¿Cuáles son los beneficios asociados con el nuevo antimuscarínico de acción prolongada, NVA237, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica?	A) El fármaco mejora la función pulmonar. B) El fármaco mejora la disnea. C) El fármaco mejora la calidad de vida. D) Todos ellos.
4	¿Cuáles son los efectos de la disminución de la hiperinsuflación pulmonar, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)?	A) Mejoría del pulso de oxígeno. B) Disminución de la frecuencia cardíaca. C) Aumento de la captación de oxígeno. D) Todos ellos.
5	¿Cuál de los siguientes trastornos es habitual en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)?	A) La enfermedad cardíaca isquémica. B) El cáncer de pulmón. C) La osteoporosis. D) Todos ellos.
6	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto respecto del tratamiento con sulfato de magnesio en los pacientes con exacerbaciones asmáticas graves?	A) El sulfato de magnesio por vía intravenosa mejora la función pulmonar y reduce el riesgo de internaciones en los niños. B) El sulfato de magnesio por vía intravenosa mejora la función pulmonar en los adultos. C) Ambos enunciados son correctos. D) El sulfato de magnesio por vía inhalatoria sólo parece eficaz en los niños.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas son correctas.	El tabaquismo, las bronquiectasias y la bronquitis crónica son las causas principales de producción de esputo y se encuentran vinculadas entre sí y correlacionadas con la cantidad de cigarrillos consumidos por año.	D
2	300 millones de afectados.	La prevalencia del asma es de aproximadamente 300 millones de personas, y se espera que para 2025 haya aumentado en otros 100 millones.	D
3	Todos ellos.	Este nuevo agente se asocia con todos estos beneficios.	D
4	Todos ellos.	Independientemente de la modalidad terapéutica aplicada (cirugía de reducción de volumen pulmonar o tratamiento médico), los pacientes con EPOC que logran una disminución de la hiperinsuflación pulmonar presentan todas estas modificaciones.	D
5	Todos ellos.	Todos estos trastornos son comunes en los pacientes con EPOC; su tratamiento apropiado mejora la evolución de la enfermedad respiratoria.	D
6	Ambos enunciados son correctos.	En una revisión sistemática y metanálisis se demostró que el sulfato de magnesio por vía intravenosa, en los niños y mejora la función pulmonar en los adultos. En cambio, el sulfato de magnesio por vía inhalatoria sólo parece eficaz en estos últimos.	C