

APUNTES DE LA LITERATURA BIOMEDICA

Alvaro Ruiz, Darío Londoño

Adición de budesonida inhalada a corticoides orales para prevenir recaídas de asma al dar de alta del departamento de urgencias

No se conoce si con el uso de esteroides inhalados unido a los esteroides orales después del manejo en urgencias, los pacientes presentan menos episodios de recaídas que aquellos que no reciben los esteroides inhalados. Por esta razón se decidió realizar este estudio.

Se realizó un experimento clínico controlado dobleciego, aleatorizado en un hospital universitario de Sudbury en Ontario, Canadá, durante noviembre de 1995 a septiembre de 1997.

Fueron evaluados 1.006 pacientes entre 16 y 60 años, que acudieron al departamento de urgencias de este hospital por crisis de asma; se excluyeron 743 pacientes (74%) por las siguientes razones: 37% recibían esteroides inhalados, 8% esteroides orales, 16% por presentar comorbilidad, 11% por no necesitar esteroides en el momento de la alta, 6% que fueron hospitalizados, 5% en los que no fue posible un seguimiento, 6% que ya habían sido incluidos en el estudio y los demás por causas múltiples.

De los 191 pacientes originalmente aleatorizados, tres fueron excluidos: dos de ellos por requerir hospitalización y uno por inclusión inapropiada por mejoría al cabo de un día. Fueron incluidos finalmente 188 pacientes, 94 recibieron budesonida 1600 mg/día inhalados y 94 pacientes recibieron placebo por 21 días; se perdieron de seguimiento cinco sujetos del grupo de budesonida y tres del grupo placebo. El tratamiento inhalado se asoció con 50 mg/día de prednisolona oral en todos los sujetos durante siete días y betamiméticos inhalados de acción corta regularmente. Otros agentes como teofilina, betamiméticos de acción larga, ipratropio y antibióticos fueron prescritos a discreción del médico tratante; se recomendó la suspensión de nedocromilo y cromoglicato.

Las mediciones de desenlaces se realizaron a los 21 días de tratamiento e incluyeron los siguientes elementos: frecuencia de recaídas en cada grupo, cambios del cuestionario de calidad de vida específico para asma, uso de betamiméticos, cambios en síntomas, variaciones de la evaluación global de mejoría de asma y de la función pulmonar.

Después de 21 días el 12.8% de los sujetos en el grupo budesonida y el 24.5% de los del grupo placebo, presentaron recaídas lo que conduce a una reducción en el 48% de las recaídas usando budesonida inhalada ($p = 0.049$). La medición de calidad de vida global y de cada uno de los dominios mostró mejoría significativa con el uso de la budesonida ($p = 0.001$). Asociado a lo anterior se demostró

menor uso de betamiméticos inhalados y mejoría de los síntomas. Las pruebas de función pulmonar no mostraron diferencias importantes en la evaluación a los 21 días.

El uso de budesonida 1600 mg/día por 21 días asociado a esteroides orales al dar de alta a un sujeto que acude al departamento de urgencias por crisis asmática, disminuye las recaídas, mejora los síntomas, la calidad de vida y disminuye el uso de betamiméticos inhalados. Se requiere tratar nueve sujetos para prevenir un episodio de recaída.

- Rowe BH, Bota GW, Fabris L, et al. Inhaled Budesonide in addition to oral corticoids to prevent Asthma relapse following discharge from the emergency department. *JAMA* 1999;281:2119-26.

Influencias genéticas y ambientales en el control de peso: efecto de la actividad física

La obesidad central está claramente relacionada con resistencia a la insulina y es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad coronaria. Hay factores genéticos identificados en la presencia de obesidad central y se estima que entre 40% y 70% de la variación intrapoblacional en obesidad se debe a herencia.

Dada la alta prevalencia de la enfermedad coronaria y de la diabetes y la creciente frecuencia de obesidad, es importante saber si hay factores ambientales, familiares o genéticos determinantes para la respuesta a la actividad física. También es importante conocer si la alta tendencia hereditaria significa la existencia de un factor determinante que actúa en independencia de influencias ambientales y de comportamiento. Se hizo el estudio en gemelos para obtener datos que relacionen los factores ambientales sobre una base común de predisposición genética.

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en mujeres gemelas monozigóticas y dizigóticas. Los pacientes fueron 970 gemelas tomadas de un grupo de voluntarias reunido para múltiples estudios.

Se midieron variables físicas: peso, talla, índice de masa corporal, grasa abdominal total por escanografía, resistencia a la insulina por el método del clamp euglicémico, actividad física por dos cuestionarios estandarizados. En un subgrupo se hizo una evaluación nutricional con cuestionarios de frecuencia. Finalmente se hizo una clasificación de categoría socioeconómica: profesional I (médico, abogado, académico), profesional II (profesor, enfermera, administrador), IIIa trabajador entrenado no manual, IIIb trabajador manual entrenado, IV trabajador manual no entrenado y V trabajos de limpieza y obrero.

El peso, el grado de obesidad abdominal y el contenido de grasa abdominal, estuvieron inversamente relacionados

con la categoría socioeconómica, la práctica del deporte y la actividad intensa. El mejor predictor individual de peso fue la actividad física en un modelo que incluyó edad, dieta, tabaquismo, terapia de reemplazo hormonal y estado socioeconómico.

Los gemelos monozigóticos que discordaban solamente en actividad física tenían más diferencias entre sí en peso que los que discordaban en otros aspectos. Una a dos horas de actividad física eran responsables de diferencias de 1 a 1.4 kg de peso.

La actividad física es un excelente predictor de peso total, de obesidad central y de contenido graso abdominal. Luego de controlar factores ambientales y genéticos, la influencia de la actividad física era mayor que la de cualquier otro factor. El resultado del ejercicio fue claro aún en aquellos con predisposición genética a la adiposidad y no fue menor que en aquellos sin la predisposición.

- Samaras K, Kelby PJ, Chiano MN, Spector TD, Campbel LV. Genetic and Environmental Influences on Total-Body and Central Abdominal Fat: The Effect of Physical Activity in Female Twins. *Ann Intern Med* 1999;130:873-882.

Riesgo cardiovascular y fumadores pasivos

El papel del tabaquismo en el riesgo cardiovascular está claramente definido, con aumento en el riesgo como mínimo en un 75% para aquellos expuestos. La información es consistente a través de los diferentes estadios epidemiológicos y clínicos realizados. Sin embargo, el riesgo cardiovascular del fumador pasivo no ha podido ser convenientemente estudiado por la imposibilidad para hacer estudios experimentales y por las dificultades para tener modelos animales o estadios *in vitro*. Como refuerzo a las campañas para frenar el tabaquismo sería importante establecer el riesgo atribuible del fumador pasivo.

El objetivo principal fue evaluar el riesgo relativo de tener enfermedad cardiovascular asociado con el hecho de ser fumador pasivo, en comparación con no estar expuesto, ni activa ni pasivamente al cigarrillo.

Se realizó un meta-análisis de estadios epidemiológicos sobre riesgo cardiovascular en fumadores pasivos.

Se incluyeron estudios publicados en la literatura internacional, de casos y controles sobre riesgo cardiovascular en fumadores pasivos, así como estudios de cohortes. Se encontraron 18 estudios utilizables para el metaanálisis que cumplían los criterios de calidad preestablecidos.

Se evaluó la calidad de los estudios a través de un cuestionario estandarizado que era llenado por tres investigadores, enmascarados en cuanto a los objetivos del estudio.

Se evaluó el riesgo relativo para los estudios de cohortes y el riesgo relativo indirecto para los estudios de casos y controles, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

En los estudios de cohortes el ser fumador pasivo estaba consistentemente asociado con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria (RR 1.21, IC95% 1.14-1.30); lo mismo se observó en los estudios de casos y controles (RRI 1.51, IC95% 1.26-1.81), tanto en hombres como en mujeres. La asociación también se mantenía y era coherente al analizar a aquellos expuestos en el hogar y a los expuestos en el sitio de trabajo.

El resultado del metaanálisis mostró un riesgo relativo global de enfermedad coronaria de 1.25 (IC95% 1.17-1.32) al comparar fumadores pasivos con aquellos no expuestos, equivalente a un aumento del 25% en el riesgo.

Adicionalmente se encontró una relación dosis-respuesta, con un RR de 1.23 para aquellos expuestos a menos de 20 cigarrillos al día y un RR de 1.31 para aquellos expuestos a más de un paquete de cigarrillos al día ($p=0.006$).

Los estudios de cohortes son el mejor método para obtener evidencia sobre causalidad entre los estudios no experimentales, imposibles en este caso por razones éticas. Los estudios de cohortes proporcionan evidencia de asociación de riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular en fumadores pasivos, además de la evidencia de relación dosis-efecto. El ser fumador pasivo también está asociado con aumento del riesgo en los estudios de casos y controles, que proporcionan una evidencia de menor fuerza que otros estudios analíticos.

La reunión de datos de los estadios de casos y controles y de cohortes en el metaanálisis publicado proporciona evidencia en la misma dirección, con un riesgo relativo global que muestra un aumento del 25% en el riesgo de enfermedad coronaria entre los fumadores pasivos.

Aun si se discute la utilización del metaanálisis para estudios de casos y controles y de cohortes, la evidencia proporcionada por cada uno de los dos diseños por separado es suficiente para apoyar el concepto, y la evidencia resultante de la unión de los datos en el metaanálisis es coherente. Las medidas para detener el uso de cigarrillo deben reforzarse con este nuevo aporte.

- He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive Smoking and the Risk of Coronary Heart Disease — A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *N Engl J Med* 1999; 340:920-926

Dres. Alvaro Ruiz Morales y Darío Londoño Trujillo: Profesores Asociados, Departamento de Medicina Interna, Unidad de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Santafé de Bogotá.