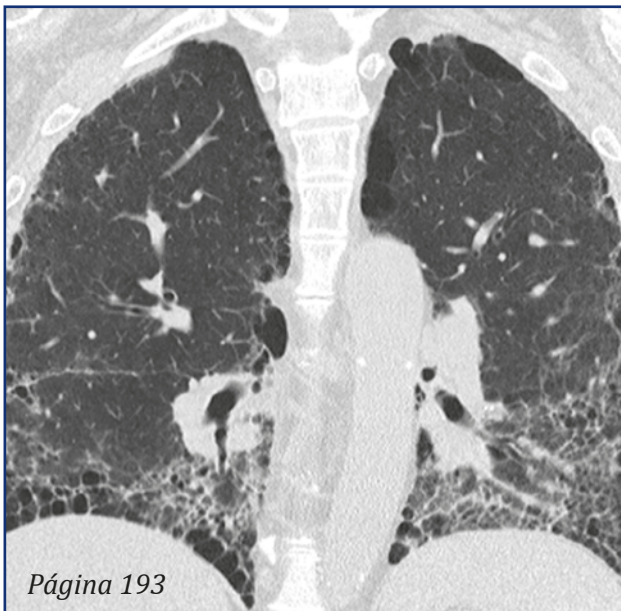


REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA

ISSN - 0121 - 5426
TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

VOLUMEN 26 No. 4 AÑO 2014



EN ESTA EDICIÓN:

Editorial

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.
Página 157

Clubes de revista

Ensayo clínico controlado de N-acetilcisteína en
fibrosis pulmonar idiopática. *Página 162*

Terapia adjunta con prednisona para pacientes con
neumonía adquirida en la comunidad: un ensayo
clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico
controlado con placebo. *Página 170*

Artículo de revisión

Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema: una
entidad poco reconocida. *Página 193*

Glosario radiológico

El signo del anillo de sello. *Página 203*

PUBLICACIÓN OFICIAL



Neumología

VOLUMEN 26 N° 4 AÑO 2014

Carrera 7 Bis N° 123 - 52 Oficina 202 Bogotá, D.C. - Colombia

Teléfono: 322 23 35 Celular: 310 666 7021

E-mail: administracion@asoneumocito.org ó asoneumocito@asoneumocito.com

Incluida en el Índice Medicus Latinoamericano y su base de datos LILACS.

Incluida en SIBRA

Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2013 – 2015

PRESIDENTE

Dr. Darío Londoño Trujillo

VICEPRESIDENTE

Dr. Diego Hernando Pardo Pinzón

SECRETARIA EJECUTIVA

Dra. Alejandra Cañas Arboleda

TESORERO

Dr. Harol Trujillo Bocanegra

TESORERO SUPLENTE

Dr. Nelson Páez Espinel

FISCAL

Dr. Alejandro Casas Herrera

FISCAL SUPLENTE

Dr. Gustavo Adolfo Hincapié Díaz

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL NORTE

Dr. Gustavo Gómez Correa

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL SUR

Dr. Maximiliano Parra

PRESIDENTE CAPÍTULO COSTA NORTE

Dr. Jorge Luis Quintero Barrios

PRESIDENTE CAPÍTULO ORIENTAL

Dra. Olga Leonor Pinto

EDITOR

Carlos Andrés Celis Preciado

EDITOR ASOCIADO

Pablo Ramón Gil Torres

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Eli Martínez
Jully Mariana Sánchez
Mauricio Orozco-Levy
Alejandro Casas

COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTOR

Gustavo Aristizábal D.
Juvenal Baena P.
José Gabriel Bustillo
Andrés Caballero A.
Hugo Caballero D.
Agustín Castillo B.
Fernando Londoño P.
Pablo Latorre T.

Darío Maldonado G.
Paulina Ojeda L.
Pedro M. Pacheco A.
Gilberto Rueda P.
Carlos Salgado T.
Carlos Torres D.
Humberto Varón A.

COORDINACIÓN EDITORIAL COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN



Cila María Russi
Tel.: 476 2800
E-mail: cilarussi@hotmail.com

IMPRESIÓN
EDITORIAL SERVIOFFSET LTDA.

Los contenidos emitidos son responsabilidad de los autores:
No comprometen el criterio del Comité Editorial o el de la Asociación
Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962
de la Administración Postal Nacional

Neumología

VOLUMEN 26 N° 4 AÑO 2014

CONTENIDO

EDITORIALES

- Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática 157
Carlos Eduardo Matiz

CLUBES DE REVISTA

- Ensayo clínico controlado de N-acetilcisteína en fibrosis pulmonar idiopática 162
Carlos Eduardo Matiz, Diana Nathalie Rincón Riaño
- Un estudio de fase 3 de pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática 164
Carlos Eduardo Matiz, Alejandro Parra Peña
- Eficacia y seguridad del nintedanib en fibrosis pulmonar idiopática 167
Carlos Eduardo Matiz, Diego Fernando Pinzón Arenas
- Terapia adjunta con prednisona para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo 170
Abraham Alí Munive, Alberto Zhong Lin
- Ensayo controlado citisina versus placebo para la cesación del tabaquismo 173
Claudia Zuluaga Serna, Alejandra Cañas Arboleda
- Tiotropio mejora la función pulmonar y el control del asma en pacientes con asma leve, moderada y severa 179
Pablo Ramón Gil Torres, Carlos Andrés Celis Preciado
- Descontinuación del esteroide inhalado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a severa no aumenta el riesgo de exacerbaciones 183
Carlos Andrés Celis Preciado
- Detección de la hipertensión arterial pulmonar en esclerosis sistémica basada en la evidencia: Estudio DETECT 188
Pablo Ramón Gil Torres, Claudio Villaquirán Torres

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema: una entidad poco reconocida 193
Jorge Alberto Carrillo, Adriana Morales-Cárdenas, Liliana Arias, Ingrid Martínez Ramírez, Arnaldo Brito

GLOSARIO RADIOLÓGICO

- El signo del anillo de sello 203
Ana Cristina Manzano, Pablo Ramón Gil Torres, Milena García, Carlos Andrés Celis Preciado

Neumología

VOLUMEN 26 N° 4 AÑO 2014

CONTENTS

EDITORIALS

- Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis 157
Carlos Eduardo Matiz

JOURNAL CLUBS

- Controlled clinical trial of N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis 162
Carlos Eduardo Matiz, Diana Nathalie Rincón Riaño
- A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis 164
Carlos Eduardo Matiz, Alejandro Parra Peña
- Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis 168
Carlos Eduardo Matiz, Diego Fernando Pinzón Arenas
- Joint therapy with prednisone for patients with community-acquired pneumonia: a random, double-blind, multicenter, placebo-controlled clinical trial 170
Abraham Alí Munive, Alberto Zhong Lin
- Placebo-controlled trial of cytosine for smoking cessation 173
Claudia Zuluaga Serna, Alejandra Cañas Arboleda
- Tiotropium improves pulmonary function and control of asthma in patients with mild, moderate, and severe asthma 179
Pablo Ramón Gil Torres, Carlos Andrés Celis Preciado
- Discontinuation of inhaled steroid in patients with moderate-to-severe COPD does not increase the risk of exacerbation 183
Carlos Andrés Celis Preciado
- Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: DETECT Trial 188
Pablo Ramón Gil Torres, Claudio Villaquirán Torres

TOPICS REVIEW

- Combination of pulmonary fibrosis and emphysema: a seldom recognized condition 193
Jorge Alberto Carrillo, Adriana Morales-Cárdenas, Liliana Arias, Ingrid Martínez Ramírez, Arnaldo Brito

RADIOLOGIC GLOSSARY

- Signet ring sign 203
Ana Cristina Manzano, Pablo Ramón Gil Torres, Milena García, Carlos Andrés Celis Preciado

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

CARLOS EDUARDO MATIZ, MD., FCCP.

Desde el 2000 se vienen intentando nuevas terapias para la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). El conocimiento de la fisiopatología ha permitido el avance en el diagnóstico, fenotipos, curso de la enfermedad, biomarcadores y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, permitiéndonos tener una esperanza con los últimos resultados de los estudios INPULSIS y ASCEND del 2014. Esto ha permitido el diseño de nuevos protocolos fase II y III, con objetivos primarios y secundarios específicos similares, con objetivos subrogados como son la capacidad vital forzada (CVF), la mortalidad, la difusión, las exacerbaciones, y la caminata de 6 minutos, en tiempos de estudio de 52 semanas promedio, que permitieron sacar conclusiones con nivel de evidencia científica y también descartar medicamentos que no producían mejoría en la sobrevida, mortalidad y la CVF (1,17).

Existen parámetros que nos demuestran la severidad y el peor pronóstico fisiológico de la enfermedad, que se correlacionan con la morbi-mortalidad de la misma cuando se

diagnostica la fibrosis pulmonar idiopática. La guía ALAT del 2014 los describe como estáticos y dinámicos. Estáticos como el grado de disnea por mMRC de 3 o 4, la difusión de monóxido de carbono (DLCO) de menos del 40%, la desaturación en la caminata de 6 minutos de menos del 88%, la extensión de la fibrosis en la TACAR de más de 2 a 3 partes de panalización, la medición de la hipertensión pulmonar, parámetros gasimétricos de insuficiencia respiratoria y enfisema combinado con fibrosis. Los dinámicos son aumento del grado de disnea, caída de más del 10% de la CVF, caída de más del 15% de la DLCO en 6 meses y progresión de los síntomas (2).

Las causas de la fibrosis pulmonar idiopática todavía están por ser identificadas. Existen factores que contribuyen a su desarrollo como son causas virales, reflujo gastroesofágico, cigarrillo o exposición ambiental a partículas inhaladas, que afectan a una minoría de la población que por factores genéticos o de envejecimiento desarrollan la enfermedad. Estos factores pueden ser múltiples como

Médico internista, Neumólogo. Profesor asociado Medicina, Universidad El Bosque. Coordinador Comité enfermedad pulmonar intersticial difusa. Asociación colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Director CEEP.

Correspondencia: Carlos Eduardo Matiz, correo electrónico: carlosmatiz@hotmail.com

Recibido: 30/08/14. Aceptado: 10/09/14.

inestabilidad genómica, mutación en los telómeros (TERT y TERC) y acortamiento de los mismos, muy similar al desarrollo del cáncer, mutación en el surfactante en la proteína C y A2, desbalance entre la fibrosis y las sustancias y células antifibróticas con una cicatrización inadecuada debida a una injuria persistente que va a producir coagulación extravascular, activación inmune, reclutamiento de fibroblastos, proliferación, activación de la síntesis de la matriz extracelular, produciendo fibrosis pulmonar y pérdida de la función no solo a nivel intersticial sino a nivel alveolar (3).

Todos los tratamientos han sido dirigidos, debido a la heterogeneidad de la enfermedad, a múltiples y diversos objetivos para detener la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática como son el mecanismo antioxidante, el fenómeno vascular y coagulante, las antiendotelinas, el fenómeno inmune, el reclutamiento de los fibroblastos, la activación y diferenciación de fibroblasto en miofibroblasto, la acumulación de la matriz y expresión de las enzimas oxidativas (4, 5).

La combinación de la N-acetilcisteína, azatioprina y prednisona fue considerada el tratamiento de elección por más de diez años para la fibrosis pulmonar idiopática con base en el estudio IFIGENIA, debido a su carácter inmune y antioxidante que se tenía en ese momento de la enfermedad. La N-acetilcisteína y su carácter de antioxidante como un precursor del glutatión, estimulando su síntesis y restableciendo los niveles, mostró en este estudio una reducción en la disminución de la CVF y la DLCO, sin efecto en la sobrevida, con muchos interrogantes con respecto a la dosis, la alta discontinuación y la falta real de placebo en el grupo control (6), por lo cual dio para que se realizara los estudios PANTHER 1 y 2. El PANTHER 1, un estudio programado para 60 semanas con objetivo principal de evaluar el cambio en la CVF con 236 pacientes con un aleatorización 1:1, 50% de los pacientes en la combinación (prednisona, azatioprina, N-acetilcisteína) y 50% en placebo. Los resultados mostraron un aumento en la mortalidad de la combinación de 8 pacientes frente a 1 ($p=0,001$), no hubo cambio en la progresión de la enfermedad ni en la CVF y se evidenció aumento en la hospitalización de 23 pacientes en la combinación

frente a 7 en placebo ($p=0,001$), por lo que decidieron suspender el estudio a las 32 semanas (7).

El PANTHER 2 fue la continuación con 264 pacientes con la aleatorización 1:1, N-acetilcisteína frente a placebo por 60 semanas, con objetivo principal de evaluar la variación en la CVF y objetivos secundarios la variación en la difusión, exacerbaciones, caminata en 6 minutos y cuestionarios de calidad de vida. Los resultados del estudio no encontraron diferencia significativa en el cambio de la CVF entre la N-acetilcisteína y placebo (-0,18 litros y -0,19 litros) respectivamente ($p=0,77$), no diferencia en las tasas de mortalidad (4,9 vs. 2,5%, $p=0,30$) o de exacerbación aguda (2,3% en cada grupo, $p=0,99$) (8).

Recomendación del resumen ejecutivo de la ATS/ERS/JRS/ALAT julio 2015 no sugiere utilizar la combinación de la terapia N-acetilcisteína, azatioprina y prednisona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Recomendación fuerte) (9)

La pirfenidona es un medicamento antifibrótico oral con múltiples efectos, sin mecanismo de acción claro, con disminución en la producción de citoquinas, quimoquinas y factores de crecimiento como el TGF- β , factor de crecimiento de fibroblasto, TNF alfa, IL-1 β , IL-6, CXCL12 y CCL2, como antioxidante, como inhibidor de los fibroblastos y proliferación en miofibroblastos y síntesis del colágeno. Este medicamento fue ampliamente investigado por los japoneses, con estudio en fase II que tuvo que ser parado por disminución de exacerbaciones y mejoría en la CVF con respecto al placebo (9).

El estudio de Taniguchi tuvo errores metodológicos con cambio en el objetivo principal por CVF, con disminución en la tasa de caída de la CVF (-90 ml vs -160 ml, $p=0,04$) y mejoría en la progresión de la enfermedad ($p=0,03$) (10) por lo cual se realizaron 2 estudios similares, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados, con grupos poblacionales comparables; el CAPACITY 004 y 006, con 779 pacientes de 40 a 80 años, en un periodo de 72 semanas en total con objetivo primario cambio en la CVF. Los resultados fueron variables con respecto a los 2 estudios, la CVF mostró una reducción de la disminución durante las 72 semanas en

el estudio 004 con una $p=0,001$, mientras que en el 006 no mostró esa disminución. La progresión de la enfermedad con la dosis de 2.403 mg/día en el 004 mostró una reducción del 36%, pero en el 006 no y hubo mejoría en la caminata de 6 minutos en el 006 de 56 metros con respecto al placebo mientras que en el 004 no hubo disminución, con eventos adversos gastrointestinales especialmente diarrea y fotosensibilidad (11).

En el estudio fase 3 (ASCEND) con 555 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática con pirfenidona 2.403 mg/día o placebo por 52 semanas el objetivo primario fue el cambio en la CVF o la muerte, con reducción del 47.9% en la proporción de pacientes que tuvieron una disminución de 10% o más del predicho de la CVF o murieron y un incremento relativo del 132,5% en la proporción de pacientes que no tuvieron disminución en la CVF ($P<0,001$). El promedio de disminución en la CVF fue de 235 ml en el grupo de la pirfenidona y 428 ml en el grupo de placebo, con una diferencia absoluta de 193 ml ($p<0,001$) y linear de 116 ml. La pirfenidona mejoró 50 metros la distancia recorrida con respecto al placebo ($P=0,04$) y mejoró la sobrevida y su progresión ($P<0,001$) (12).

El estudio ASCEND fue más estricto metodológicamente y escogió pacientes más severos, con fibrosis moderada en su clase funcional por su CVF y difusión. No sabemos qué pasa en pacientes más severos con duración de los síntomas de más de 52 semanas, calidad de vida y pruebas funcionales y si la debemos utilizar. Es obligatorio ver la adherencia, la seguridad del medicamento y sus eventos adversos, de ahí la necesidad de la identificación más temprana de la enfermedad hasta ahora no disponible. Es probable que los biomarcadores nos ayuden a iniciar un tratamiento, realizar un seguimiento y ver el pronóstico de la misma. No existen datos sobre la mejoría sintomática y de calidad de vida en los estudios, muy importante para el paciente y no solo la mejoría absoluta de la CVF de 116 ml que nos muestra el estudio ASCEND, y no hay resultados sobre la disminución de la mortalidad. Es necesario hacer un control estricto de la función hepática, de las náuseas, vómito, diarrea y de la fotosensibilidad en los pacientes con el medicamento. Según la FDA

la dosificación debe ser gradual y semanal (1 tableta cada 8 horas la primera semana, 2 tabletas cada 8 horas la siguiente semana y 3 tabletas cada 8 horas en adelante) para ver la tolerancia y adherencia al medicamento. Las 9 tabletas al día (2.403 mg/día), que fue la dosis aprobada por los estudios, es difícil de lograr dada su pobre tolerancia y la costoefectividad hasta ahora no evaluada.

Recomendación del resumen ejecutivo de Julio 2015 de la ATS/ERS/JRS/ALAT sugieren el uso de la pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Recomendación moderada) (9)

El nintedanib es un inhibidor de las tirosin kinasas. Se han visto que al inhibir estos factores de crecimiento se puede retrasar la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática. El factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y el factor derivado de las plaquetas (PDGF) están involucrados en la proliferación de fibroblastos y la deposición en la matriz extracelular, además de la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos. No es claro el papel de la neovascularización y la señal del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en la fibrosis pulmonar idiopática, donde también actúa el nintedanib.

Se realizaron 2 estudios controlados doble ciego fase 2: los estudios TOMORROW, con 432 pacientes para evaluar el cambio anual en la CVF y la disminución de las exacerbaciones. Se evaluaron 4 dosis frente a placebo, permitiendo a un subgrupo de pacientes que venían recibiendo tratamiento previo seguir tomándolo como esteroides, azatioprina, N-acetilcisteína y otros. Se encontró que la proporción de pacientes con más del 10% de disminución de la CVF anual fue menor con la dosis alta de nintedanib, 0,06 L comparado con 0,19 L del brazo de placebo ($p=0,004$). Las exacerbaciones disminuyeron con cualquier dosis comparado con los controles (HR, 0,16 95%CI, 0,04-0,70). No hubo diferencia significativa con respecto a la mortalidad entre los grupos. Hubo mayores eventos adversos especialmente diarrea y náusea en la dosis más alta de nintedanib (13).

Surgen 2 nuevos estudios denominados INPULSIS 1 y 2 de 52 semanas de duración aleatorizados, doble ciego, controlados, con 1.066 pacientes, con nintedanib 150 mg cada 12 horas frente a placebo en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Como objetivo principal se evaluó la disminución anual del a CVF. Los resultados de la disminución de la CVF anual fue en el INPULSIS 1 fue de 125,3 ml ($p=0,001$) y del INPULSIS 2 de 93,7 ml ($P=0,01$). En el INPULSIS 1 no hubo diferencia con la aparición de la exacerbación (HR: 1,15, 95% IC, $p=0,67$) y en el INPULSIS 2 si hubo diferencia del nintedanib frente al placebo (HR: 0,38, 95%IC $p=0,005$). En los cuestionarios de calidad de vida no hubo diferencia entre los grupos. Con respecto a los eventos adversos el más frecuente al igual que en los estudios anteriores es la diarrea, aunque menos del 5% de los pacientes discontinuaron el medicamento (14).

Recomendación del resumen ejecutivo de la ATS/ERS/JRS/ALAT Julio 2015 sugieren el uso del nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Recomendación moderada) (9)

Con los resultados del nintedanib en los 3 estudios se confirma el beneficio del uso de este medicamento en la fibrosis pulmonar idiopática. Al igual que con el otro medicamento, hubo mayor rigor metodológico especialmente en los estudios de Richeldi y colaboradores quienes realizaron en el INPULSIS 1 y 2 un análisis de sensibilidad mayor especialmente con la CVF y la exacerbación para los resultados, aunque no se escogieron pacientes tan severos, con CVF mayor del 80%. Llama la atención que en los subgrupos de los estudios permitieron dejar a los pacientes que venían utilizando tratamientos previos como prednisolona 15 mg/día como criterio de inclusión. Debemos evaluar su uso en pacientes con enfermedad avanzada (CVF menor de 50%), con tratamiento combinado. La adherencia al manejo a largo plazo hasta ahora no se ha evaluado. No hubo diferencia significativa en los cuestionarios de St George. Quizá lo más importante para el paciente fue la disminución de 125,3 ml de la CVF y hubo algunos pacientes incluidos con diagnóstico

por TACAR con diagnóstico de probable fibrosis pulmonar idiopática y no definitivo.

La FDA en su aprobación muestra los eventos adversos que a pesar de que se puede disminuir la dosis y ajustarla cuando se presenten, especialmente la diarrea, no hubo discontinuación en más del 5% de los pacientes. Se debe realizar un control estricto de la función hepática e interacción medicamentosa con medicamentos que actúen en citocromo p450, vigilar el riesgo de sangrado y pacientes con enfermedad cardiovascular antes de su uso.

El trasplante pulmonar debe ser una alternativa en el manejo de estos pacientes en los cuales no debemos esperar hasta un deterioro funcional para remitirlos a un centro de trasplante. Debemos indicarlo de entrada en pacientes con CVF menor de 50%, y difusión menor de 35% o en pacientes que disminuyan su CVF en más del 10%, o su difusión de más del 15%, que hayan recibido algunos de los tratamientos o la combinación de ellos y no se estabilicen o se deterioren sus síntomas. También en los que tengan más de 2 terceras partes de panalización en la TACAR. El trasplante es el único tratamiento que mejora al paciente en la parte funcional e incrementa la supervivencia de 1,5 (45%) y 10 años (22%), comparado con los resultados de los medicamentos (15).

Finalmente debemos crear centros de referencia en nuestro país para el manejo de este tipo de pacientes, para el diagnóstico precoz y manejo, igual al cáncer, con 2 o 3 medicamentos a la vez (16). Es importante identificar los diferentes fenotipos de la enfermedad para clasificar con biomarcadores su diagnóstico y pronóstico. No olvidar la parte genómica de los pacientes respondedores de los no respondedores a los tratamientos, con las alteraciones hereditarias familiares como se ven en las formas de la mutación de los telómeros, el surfactante C y las variantes MUC5b que van a influir en la respuesta al tratamiento. Existen en el momento en estudio nuevas moléculas contra IL13, ácido lisofosfatídico, inhibidores del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) e inhibidores de la lisil oxidasa que quizás nos ayuden al tratamiento de esta enfermedad (4).

Bibliografía

1. Antoniou K, Margaritopoulos G, Siafakas N. Pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: from the past to the future. *Eur Respir Rev.* 2013;22:218-91.
2. Buendía I, Caro M, Curbelo P, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Guía ALAT* 2014.
3. Maher T. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. *Clin Chest Med.* 2012;33:69–83.
4. Ahluwalia N, Shea B, Tager. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(8):867–78.
5. Stuebner M, Christine D, Garcia K. Genetic interstitial lung disease. *Clin Chest Med.* 2012;33:95–110.
6. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High dose acetylcystein in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2229-42.
7. The idiopathic pulmonary fibrosis clinical research network. Prednisone, azathioprine, and n-acetylcystein for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366:1968-77.
8. Raghu G, Anstron J, King T, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014.
9. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192:238-48.
- 10-Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35:821-9.
11. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials. *Lancet.* 2011;377:1760-9.
12. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2083–92.
13. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1079-87.
14. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2071–82.
15. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(8):343-53.
16. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis; a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J.* 2010;35:496-504.
17. Raghu G, Collard H, Amstrom K. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(10): 1044-8.

Ensayo clínico controlado de N-acetilcisteína en fibrosis pulmonar idiopática

Controlled clinical trial of N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis

CARLOS EDUARDO MATIZ, MD.⁽¹⁾; DIANA NATHALIE RINCÓN RIAÑO, MD.⁽²⁾

⁽¹⁾Médico internista, Neumólogo. Profesor asociado Medicina, Universidad El Bosque. Coordinador Comité Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Director CEEP.

⁽²⁾Residente de Primer Año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia. Correspondencia: Carlos Eduardo Matiz, correo electrónico: carlosmatiz@hotmail.com. Recibido: 06/07/14. Aceptado: 10/09/14.

Referencia

Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2093-101.

Pregunta

¿Es la terapia con N-acetilcisteína en comparación con placebo, eficaz para evitar la disminución del VEF₁ en las pruebas de función pulmonar así como segura en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática?

Diseño

Estudio de asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo. Parte del estudio PANTHER-IPF (de la sigla del inglés *Prednisone, Azathioprine and N-acetylcysteine: a Study That Evaluates Response in IPF*) el cual fue suspendido por una alerta de seguridad en el grupo que recibía los tres medicamentos. Continuó en los brazos de N-acetilcisteína en comparación con placebo y N-acetilcisteína sola.

Modelo de intervención:

Asignación paralela

Cegamiento

Doble ciego (pacientes, clínicos evaluadores, investigador, asesor de resultados).

Periodo de seguimiento

60 semanas.

Lugar

25 centros médicos en los Estados Unidos.

Pacientes

264 pacientes entre 35 y 85 años (edad promedio 68 años, 75% hombres, raza blanca) con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática con compromiso pulmonar leve a moderado (capacidad vital forzada > a 50% y difusión de monóxido de carbono > 30%).

Intervención

- N-acetilcisteína (600 mg tres veces por día).
- Placebo (tres veces por día).

Resultados

Tras iniciar el estudio PANTHER-IPF en el año 2008 y recibir a las 32 semanas la alerta de seguridad, se decidió continuar el estudio en los brazos de N-acetilcisteína solamente

Tabla 1. Desenlaces en los grupos de terapia N-acetilcisteína y placebo.

| Desenlace | N-acetilcisteína | Placebo | Diferencias (IC 95%) | Valor p |
|---------------------------------|------------------|-------------|----------------------|---------|
| CVF | -0,18 | -0,19 | 0,01 (-0,06 a 0,09) | 0,77 |
| Mortalidad %: No./No. total | 6/133 (4,5) | 3/131 (2,3) | | 0,50 |
| Exacerbaciones %: No./No. total | 3/133 (2,3) | 3/131 (2,3) | | >0,99 |
| Eventos adversos No.% | 25 (18,8) | 20 (15,3) | | 0,45 |

y placebo, los cuales contaban con 81 y 77 pacientes respectivamente, y a los que se adicionaron otros pacientes para alcanzar un tamaño de muestra estadísticamente representativo (130 pacientes). Se formó así un primer brazo con 133 y un segundo con 130.

Al comparar N-acetilcisteína con placebo, no hubo diferencias significativas respecto al deterioro de la capacidad vital forzada así como tampoco en cuanto a disminución de exacerbaciones ni mortalidad (tabla 1).

Conclusión

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad crónica de etología desconocida, relacionada muchas veces con un proceso inflamatorio sin desencadenante conocido, que altera de manera progresiva la función del pulmón, sin cura o tratamiento aprobado en la actualidad (1).

La N-acetilcisteína es un antioxidante que ha mostrado su efecto antiinflamatorio en varias patologías (2); sin embargo los estudios con los que se contaba se consideraban estadísticamente no significativos para confirmar su beneficio como tratamiento en la fibrosis pulmonar idiopática (3, 4).

Por esta razón, en 2008 se inició el estudio PANTHER, que incluía el grupo placebo vs. N-acetilcisteína sola vs. triple terapia en el tratamiento de la enfermedad; sin embargo este último grupo reportó un alerta de seguridad y tuvo que ser detenido por aumento en las tasas de mortalidad y hospitalización,

y se decidió entonces continuar estudios en los brazos de N-acetilcisteína sola vs. placebo.

Los resultados de este estudio no mostraron diferencias entre el tratamiento con N-acetilcisteína vs. placebo, así como tampoco diferencias en mortalidad, por lo cual se concluyó que la N-acetilcisteína no está indicada en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

Por el momento, el tratamiento del paciente con esta enfermedad se basa en oxígeno, vacunación, rehabilitación pulmonar, búsqueda y tratamiento de reflujo gastroesofágico y evaluación del riesgo cardiovascular (5).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martínez FJ, Behr J, Brown KK, et al; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183: 788-824.
2. Gillissen A. Anti-inflammatory efficacy of N-acetylcysteine and therapeutic usefulness. *Pneumologie.* 2011; 65(9):549-57.
3. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2229-42.
4. Luppi F, Spagnolo P, Cerri S, Richeldi L. The big clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18:428-32.
5. Peikert T, Daniels C, Beebe T, Meyer K, Ryu JH. Assessment of current practice in the diagnosis and therapy of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2008;102:1342-8.

Un estudio de fase 3 de pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

CARLOS EDUARDO MATIZ, MD.⁽¹⁾; ALEJANDRO PARRA PEÑA, MD.⁽²⁾

⁽¹⁾Médico internista, Neumólogo. Profesor asociado Medicina, Universidad El Bosque. Coordinador Comité Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Director CEEP.

⁽²⁾Residente de Primer Año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Carlos Eduardo Matiz, correo electrónico: carlosmatiz@hotmail.com. Recibido: 08/08/14. Aceptado: 10/09/14.

Referencia

King Jr. TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK et al, for the ASCEND Study Group. *N Engl J Med.* 2014;370;22.

Pregunta

¿Es eficaz y segura la terapia con pirfenidona en comparación con placebo en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática?

Diseño

Experimento clínico, doble ciego, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3, realizado para comprobar la eficacia y seguridad de pirfenidona en pacientes que padecen de fibrosis pulmonar idiopática.

Periodo de seguimiento

Semanas planeadas: 52, semanas completadas: 52.

Lugar

Realizado en nueve países, 127 centros hospitalarios, distribuidos de la siguiente forma: Estados Unidos (87), Australia (11), Brasil (6), Croacia (2), Israel (5), México (5), Nueva Zelanda (2), Perú (8) y Singapur (1).

Pacientes

Se incluyeron 555 pacientes con edades entre 40 y 80 años, con diagnóstico confirmado de fibrosis pulmonar idiopática, de al menos seis meses y no más de 48 meses de evolución, con una capacidad vital reducida con un porcentaje entre 50 y 90% al momento de la selección, una capacidad de difusión mayor al 30% y menor del 90%, y que fueran capaces de realizar en la caminata de 6 minutos más de 150 m.

Se excluyeron pacientes que tuvieran una explicación conocida para la enfermedad, pacientes con historia de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica o que estuvieran en lista de espera para trasplante.

Intervención

Terapia con pirfenidona 2.403 mg distribuidos en tres dosis iguales con las comidas, e incremento gradual hasta alcanzar la dosis máxima a las dos semanas por un periodo de 52 semanas.

Terapia con placebo durante un periodo de 52 semanas.

Resultados

En la semana 52, la proporción de pacientes que tuvo una disminución

de 10 puntos porcentuales o más en el porcentaje del predicho de la capacidad vital forzada (CVF) o que habían muerto, se redujo en un 47,9% en el grupo de pirfenidona en comparación con el grupo placebo (46 pacientes [16,5%] frente a 88 [31,8%] ($p < 0,001$)).

La proporción de pacientes sin disminución en el porcentaje del predicho de la CVF se incrementó en 132,5% en el grupo de pirfenidona (63 pacientes [22,7%] frente a 27 [9,7%]).

La disminución media desde el inicio en la CVF fue de 235 ml en la pirfenidona y 428 ml en el grupo de placebo con diferencia absoluta y relativa de 193 y 45,1% ($p < 0,001$).

La pendiente lineal de descenso de la CVF en la semana 52 fue de -122 ml con pirfenidona vs. -262 ml con placebo, con una diferencia absoluta y relativa de 140 ml y 53,5% ($p < 0,001$).

Durante el periodo de seguimiento, 25,9% de los pacientes en el grupo de tratamiento presentaron disminución de 50 metros o más en la caminata de 6 minutos comparado con 35,7% en el grupo placebo. Se observó reducción relativa del 27,5% en el grupo de pirfenidona.

En comparación con placebo, pirfenidona redujo el riesgo relativo de muerte o progresión de la enfermedad en un 43% (cociente de riesgo en el grupo de pirfenidona, 0,57; 95% intervalo de confianza [IC]: 0,43 a 0,77; $p < 0,001$).

El análisis de todas las causas de mortalidad mostró menos muertes en el grupo pirfenidona que en el placebo, aunque la diferencia no fue significativa. Adicionalmente, 11 pacientes (4,0%) murieron durante el estudio, en comparación con 20 pacientes (7,2%) en el grupo placebo (HR 0,55; 95% IC, 0 en el grupo de pirfenidona 26 - 1,15; $p = 0,10$).

Se produjeron muertes por fibrosis pulmonar idiopática en 3 pacientes (1,1%) y 7 pacientes (2,5%) en los grupos de pirfenidona y placebo, respectivamente (HR 0,44, IC 95%, 0,11-1,72, $p = 0,23$).

Conclusión

En el estudio ASCEND (Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic

Pulmonary Fibrosis), diseñado con el fin de confirmar la seguridad y eficacia de la pirfenidona en el tratamiento de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, se demostró que los pacientes tratados con pirfenidona en comparación con el grupo placebo, presentaban menor disminución de la CVF, que es un fuerte predictor de alto riesgo de mortalidad en pacientes que padecen esta enfermedad (1).

Así mismo, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática la pirfenidona redujo la proporción de quienes presentaban un descenso de 50 m o más en la prueba de caminata de 6 minutos, que es un predictor independiente de mortalidad en este tipo de pacientes.

De acuerdo con el estudio se puede concluir que la pirfenidona es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, reflejado en las pruebas de función pulmonar, mejoría de la tolerancia al ejercicio y efectos secundarios leves y tolerables.

Comentario

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad progresiva, crónica y fatal caracterizada por la pérdida irreversible de la función pulmonar, que aunque tiene periodos de estabilidad, su progreso continuo es inevitable. Su prevalencia ha aumentado en los últimos años, con una supervivencia de tres a cinco años desde el diagnóstico, muy similar a patologías como el cáncer.

Se considera que la fisiopatología de la fibrosis pulmonar idiopática se caracteriza por un depósito progresivo de colágeno y de otras moléculas de la matriz extracelular. Antes se pensaba que se debía a una respuesta inflamatoria constante que llevaba a fibrosis pulmonar crónica posterior; sin embargo, la inflamación, ya no se considera un proceso crucial puesto que las terapias antiinflamatorias han proporcionado pocos beneficios para los pacientes.

Se ha hecho evidente que el evento crucial es el comportamiento anormal de las células epiteliales alveolares, que secundario a una lesión repetitiva de las mismas, provocan su activación, haciendo que se recluten células inmunes y fibroblastos dentro

del microambiente pulmonar. El comportamiento aberrante de las células epiteliales alveolares, junto con la migración de células inmunes y fibroblastos, generan la actividad latente de TGF- β 1 (del inglés *transforming growth factor beta-1*), como también otros factores profibróticos, los cuales promueven la diferenciación de fibroblastos y células epiteliales alveolares en miofibroblastos, que conllevan sobreproducción de células de matriz extracelular en el pulmón.

Hasta la aprobación de pirfenidona en 2008, ningún fármaco ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, aunque se han realizado varios estudios clínicos de agentes potenciales. Nuevos tratamientos para la fibrosis pulmonar idiopática, entre los que se incluyen bosentan (antagonista de endotelina), imatinib (inhibidor de la tirosin kinasa), sildenafil (inhibidor de fosfodiesterasa), etanercept (anticuerpos contra el FNT- α) e interferón INF γ -1b han sido evaluados en ensayos clínicos aleatorizados, pero ninguno de estos ha demostrado una significancia estadística en el tratamiento. Además, un reciente estudio aleatorizado (PANTHER - IPF) con prednisona, azatioprina y N-acetilcisteína demostró que la triple terapia no era beneficiosa y que por el contrario aumentaba el riesgo de muerte y hospitalizaciones en comparación con placebo.

La pirfenidona es un nuevo fármaco en presentación oral con propiedades antifibróticas, antiinflamatorias y antioxidantes. Se ha demostrado que puede modular la expresión de factores profibróticos y citoquinas proinflamatorias y que suprime potencialmente la producción de especies reactivas de oxígeno (2).

Su mecanismo de acción se basa en que inhibe el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) y su regulación postranscripcional y adicionalmente mejora la producción de IL 10 contribuyendo en su actividad antifibrótica, la cual está potenciada ya que es un potente inhibidor del TGF β , que es una de las citoquinas profibróticas más estudiadas. En el pulmón

es producida por una amplia variedad de tipos celulares como macrófago alveolar, células epiteliales alveolares activadas, neutrófilos, células endoteliales, fibroblastos y miofibroblastos. El TGF β induce la proliferación de macrófagos y fibroblastos por la expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que a su vez presenta inhibición directa por la pirfenidona (3).

La eficacia clínica y seguridad de este medicamento han sido demostradas en cuatro estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlado, incluyendo uno en fase 2 y uno en fase 3, llevados a cabo en Japón y dos multinacionales en fase 3, realizados en Norte América, Europa y Australia (CAPACITY) (4).

En un meta-análisis independiente de datos de los tres estudios de fase 3, Spagnolo et al., reportaron una mejoría en el tiempo de sobrevida libre de progresión de la enfermedad en pacientes tratados con pirfenidona, y su administración fue segura y generalmente bien tolerada. En el estudio CAPACITY, los efectos adversos gastrointestinales y en piel, fueron los más representativos, sin embargo, fueron de leves a moderados y no impidieron la continuación del estudio.

En el estudio ASCEND se confirmó la eficacia y se observó un perfil de seguridad favorable; además, en general, fue bien tolerado en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Talmadge EK. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:22.
2. Takeda Y. Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Patient Preference and Adherence*. 2014;8:361-70.
3. Talmadge EK. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2014;19:740-7.
4. Cano E. Fibrosis pulmonar idiopática: tratamiento con pirfenidona. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(Supl 2):16-8.

Eficacia y seguridad del nintedanib en fibrosis pulmonar idiopática

Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis

CARLOS EDUARDO MATIZ, MD.⁽¹⁾; DIEGO FERNANDO PINZÓN ARENAS, MD.⁽²⁾

⁽¹⁾Médico internista, Neumólogo. Profesor asociado Medicina, Universidad El Bosque. Coordinador Comité Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Director CEEP.

⁽²⁾Residente de Primer Año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia. Correspondencia: Carlos Eduardo Matiz, correo electrónico: carlosmatiz@hotmail.com. Recibido: 06/07/14. Aceptado: 10/09/14.

Referencia

Richeldi L, du Bois R, Raghu G, Azuma A. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2071-82.

Pregunta

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática ¿A dosis de 150 mg dos veces al día de nintedanib, hay asociación con la reducción en el decline de la capacidad vital forzada, menos episodios de exacerbaciones agudas y preservación de la calidad de vida relacionada con el estado de salud?

Diseño

Se condujeron dos ensayos clínicos fase 3, réplicas del estudio TOMORROW (de la sigla en inglés *To improve Pulmonary Fibrosis with BIBF 1129 "nintedanib"*), denominados INPULSIS-1 e INPULSIS-2, de manera aleatorizada, doble ciego, controlado con placebo y en grupos paralelos.

Cegamiento

Pacientes y clínicos evaluadores.

Periodo de seguimiento

Doce meses, desde mayo de 2011 hasta septiembre de 2012.

Lugar

205 sitios, en 24 países en América, Europa, Asia y Australia.

Pacientes

1.066 pacientes asignados en los dos grupos, en un ratio 3:2 respecto al placebo (INPULSIS-1 con 515 e INPULSIS-2 con 551), de 40 años o mayores, edad promedio de 66,9 años, 81% hombres, con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática en los cinco años previos al estudio, con una capacidad vital forzada de 50% o más del valor predicho, difusión de monóxido de carbono (DLCO) entre 30-79% del valor predicho, tomografía axial computarizada de alta resolución realizada en los últimos doce meses y, de ser posible, biopsia pulmonar, estos últimos revisados por un único radiólogo y patólogo respectivamente, para verificar los criterios de elegibilidad.

Se excluyeron pacientes que venían recibiendo otras terapias para fibrosis pulmonar idiopática

a altas dosis como prednisolona, aziatropina y N-acetilcisteína.

Intervención

- Se administró dosis de 150 mg dos veces al día de nintedanib o placebo por 52 semanas.
- Seguimiento espirométrico en las semanas 2, 4, 6, 12, 24, 36 y 52.
- Aplicación en las semanas 6, 12, 24 y 52 del Cuestionario Respiratorio de St. George (SRGQ), para evaluar la calidad de vida relacionada con el estado de salud.

Resultados

En el INPULSIS-1, de los 515 pacientes, 513 recibieron al menos una dosis (309 nintedanib/204 placebo), con discontinuidad del tratamiento en 78 (25,2%) pacientes en el grupo de nintedanib y 36 (17,6%) en el grupo del placebo (tabla 1).

En el INPULSIS-2, de 551 pacientes, 548 recibieron al menos una dosis (329 nintedanib/219 placebo), con discontinuidad del tratamiento en 78 (23,7%) pacientes en el grupo de nintedanib y 44 (20,1%) en el grupo placebo. En ambos grupos la presencia de algún efecto adverso fue la principal causa de no continuar en el estudio.

En ambos ensayos, INPULSIS-1 e INPULSIS-2 el cambio en la capacidad vital forzada (CVF) fue significativamente menor en el nintedanib que en el placebo, con un rango de reducción de 114,7 ml de la capacidad vital forzada al año usando nintedanib, comparado con 239.9 ml al año con placebo en el INPULSIS-1 y de 113,6 ml por año y 207,3 ml por año, respectivamente en el INPULSIS-2.

El tiempo del primer episodio de exacerbación no fue estadísticamente significativo en el grupo de INPULSIS-1, a diferencia del INPULSIS-2 en el que sí se demostró un incremento en el tiempo de presentación del primer episodio de exacerbación aguda comparado con placebo (HR 0,38; 95% IC 0,19-0,77; p=0,005), con una menor proporción de pacientes reportados como exacerbaciones comparado con placebo (3,6% vs. 9,6%).

No se encontraron diferencias importantes en el SGRQ respecto a cambios en la calidad de vida relacionada con el estado de la salud, en cuanto al estado basal al inicio del estudio.

Los eventos adversos fueron muy frecuentes, principalmente los síntomas gastrointestinales, con predominio de diarrea en los dos grupos que recibieron nintedanib, que a su vez fue motivo de la mayoría de retiros de pacientes durante el estudio. El compromiso hepático con elevación de enzimas

Tabla 1. Desenlaces en los grupos.

| Desenlace | INPULSIS-1 | | INPULSIS-2 | | p |
|---|-----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|--------|
| | Nintedanib (n=307) | Placebo (n=204) | Nintedanib (n=327) | Placebo (n=217) | |
| | | | | | <0,001 |
| Cambio desde la línea basal de CVF – ml | -95,1 | -205,0 | -95,3 | -205,0 | <0,001 |
| Cambio desde la línea basal de CVF del predicho --- % | -2,8 | -6,0 | -3,1 | -6,2 | <0,001 |
| Exacerbación aguda No (%) | 5(6) | 0 | | 0,03 | |
| Eventos adversos | | n (%) | | | |
| Cualquier evento adverso | 298 (96,4) | 181 (88,7) | 311 (94,5) | 198 (94,4) | |
| Diarrea | 190 (61,5) | 38 (18,6) | 208 (63,2) | 40 (18,3) | |
| Náusea | 70 (22,1) | 12 (5,9) | 86 (26,3) | 16 (7,3) | |
| Tos | 47 (15,2) | 26 (12,7) | 38 (11,6) | 31 (14,3) | |
| Vómito | 40 (12,9) | 4 (2,0) | 34 (10,3) | 7 (3,2) | |
| Bronquitis | 36 (11,7) | 28 (13,7) | 31 (9,4) | 17 (7,8) | |

hepáticas estuvo presente en una alta proporción de pacientes; en INPULSIS-1 15 (4,9%) y en INPULSIS-2 17 (5,2%).

Conclusión

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, nintedanib reduce el decline en la capacidad vital forzada, disminuyendo la progresión de la enfermedad. Hubo diferencia significativa a favor del nintedanib para el tiempo de exacerbación y los cambios en el SGRQ en el INPULSIS-2 pero no en el INPULSIS-1.

Los eventos adversos fueron comunes en ambos ensayos, principalmente la presencia de diarrea; sin embargo la mayoría de pacientes continuó recibiendo nintedanib durante el período de tratamiento.

Comentario

Aprovechando el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la fibrosis pulmonar idiopática, relacionados con los cambios aberrantes en la proliferación de tejido fibroso (1) y la intervención de una variedad de receptores de tirosinquinasa en los que intervienen factores de crecimiento como el derivado de plaquetas, el fibroblástico y vascular (2), nuevos medicamentos como el nintedanib, han surgido como innovaciones para el tratamiento de una enfermedad de la que existe poca intervención farmacológica.

Desde el estudio TOMORROW en fase de ajuste de dosis, se observaron beneficios de este medicamento, que sugerían intervención sobre la progresión

de la enfermedad y la mejor calidad de vida de los pacientes que la padecían (3). INPULSIS-1 e INPULSIS-2 confirmaron este primer dato, pues demostraron menor progresión en la disminución de la capacidad vital forzada a un año.

Sin embargo, conviene mencionar que el estudio fue realizado en pacientes con compromiso leve a moderado, lo que indicaría el inicio de tratamiento en fases tempranas de la enfermedad, aspecto que debe ser evaluado en nuevos estudios, y que adicionalmente gran número de la población estudiada presentó efectos secundarios, principalmente diarrea, que pueden intervenir en la continuidad del tratamiento y la adherencia al mismo.

Por otro lado, sería importante la evaluación de la mortalidad a largo plazo, ya que no fue factor tenido en cuenta como desenlace en este estudio. Será relevante para estudios futuros determinar si tal disminución de la progresión del deterioro de la función pulmonar, actúa de igual forma en la intervención de la mortalidad.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. King Te Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011;378:1949-61.
2. Chaudhary NI, Roth GJ, Hilberg F, Müller-Quernheim J, Prasse A, Zissel G. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signaling attenuates fibrosis. *Eur Respir J*. 2007;29:976-85.
3. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1079-87.

Terapia adjunta con prednisona para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo

Joint therapy with prednisone for patients with community-acquired pneumonia: a random, double-blind, multicenter, placebo-controlled clinical trial

ABRAHAM ALÍ MUNIVE MD.⁽¹⁾; ALBERTO ZHONG LIN, MD.⁽²⁾

⁽¹⁾Médico internista, Neumólogo. Jefe Neumología Adultos. Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Residente de Primer año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Correspondencia: Abraham Alí Munive, correo electrónico: aali@neumologica.org. Recibido: 06/09/14. Aceptado: 10/09/14

Referencia

Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:1511-8.

Pregunta

¿Cuál es el beneficio de adicionar corticoides sistémicos comparado con placebo para el tratamiento de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad? ¿Reduce el tiempo hacia la estabilidad clínica?

Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo.

Cegamiento

Pacientes y clínicos evaluadores.

Periodo de seguimiento

53 meses.

Lugar

7 hospitales de tercer nivel en Suiza.

Pacientes

785 pacientes (edad promedio de 74 años, 487 (62%) hombres) con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad definida por nuevo infiltrado en la radiografía de tórax y la presencia de alguno de los siguientes signos y síntomas: tos, producción de esputo, disnea, temperatura corporal > 38°C, auscultación pulmonar anormal o estertores, conteo leucocitario > 10.000 cels o < 4.000 cels.

Intervención

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria (razón 1:1) para recibir prednisona 50 mg día durante siete días o placebo. Prednisona (n=392) o placebo (n=393).

Resultados

Tras la realización del análisis por intención de tratar se evidenció

que el tiempo promedio hacia la estabilidad clínica (días hasta la normalización de los signos vitales durante 24 horas o más) fue significativamente más corto en el grupo de prednisona (3,0 días; IQR 2,5-3,4) que en el placebo (4,4 días; IQR 4,0-5,0), con un HR de 1,33 (95% IC 1,15-1,50, $p < 0,0001$).

El tiempo promedio para el egreso hospitalario fue más corto para el grupo de prednisona. La duración total del tratamiento antibiótico no mostró diferencias entre ambos grupos, pero la duración del antibiótico endovenoso fue menor en el grupo de prednisona. Los niveles séricos de proteína C reactiva fueron significativamente más bajos en el grupo de prednisona a los 3, 5 y 7 días, respectivamente (tabla 1).

La mortalidad a 30 días por todas las causas no difirió entre los grupos. La incidencia de cualquier evento adverso en relación con el uso de corticoide fue mayor en el grupo de prednisona, específicamente la frecuencia de hiperglucemia intrahospitalaria que requirió el uso de insulina.

Conclusión

El tratamiento con prednisona durante 7 días en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad, reduce el tiempo hacia la estabilidad clínica, la estancia hospitalaria y la duración del tratamiento endovenoso, con mayor frecuencia de hiperglucemia.

Comentario

El empleo de los corticoides sistémicos en neumonía adquirida de la comunidad teóricamente podría

tener beneficio por su efecto antiinflamatorio; sin embargo, a pesar de la base racional, su uso es aún controvertido y existen pocos estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo que evalúen los beneficios de esta terapia de forma adjunta o complementaria al tratamiento antibiótico convencional (1).

Hasta el momento se han llevado a cabo dos revisiones sistemáticas y tres metaanálisis en los cuales se concluye que la terapia con corticoides en neumonía adquirida en la comunidad puede ofrecer beneficios; no obstante, no existe hasta el momento un estudio aleatorizado con suficiente poder que lo compruebe (2-4).

Fue por este motivo que Blum y colaboradores decidieron investigar a través de este estudio de efectos a corto plazo de la prednisona comparándola con placebo en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, queriendo evaluar el tiempo que se tardaría en lograr la estabilidad clínica como desenlace primario.

El estudio mostró que el uso de prednisona 50 mg/día durante 7 días en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad redujo 1,4 días el tiempo en lograr la estabilidad clínica así como el tiempo de estancia hospitalaria en 1 día y la duración del tratamiento con antibiótico endovenoso. Adicionalmente, la terapia con prednisona fue bien tolerada, mostrando únicamente un aumento transitorio en la tasa de hiperglucemia intrahospitalaria y la necesidad de uso de insulina para corregirlo, sin incrementar el tiempo de estancia total.

En un sistema de salud como el colombiano, obtener un día menos de hospitalización y retiro

Tabla 1. Desenlaces de los grupos de prednisona y placebo.

| Desenlaces | Prednisona (n=392) | Placebo (n=393) | Hazard ratio | Valor p |
|--|--------------------|-----------------|--|---------|
| Tiempo hacia la estabilidad clínica, días | 3,0 (2,5-3,4) | 4,4 (4,4-5,0) | HR 1,33 (1,15 a 1,50) | <0,0001 |
| Tiempo efectivo de egreso hospitalario, días | 6,0 (6,0-7,0) | 7,0 (7,0-8,0) | HR 1,19 (1,04 a 1,38) | 0,012 |
| Tratamiento antibiótico IV, días | 4,0 (3,0-6,0) | 5,0 (3,0-7,0) | Diferencia -0,89 días (-1,57 a -0,20 días) | 0,011 |
| Muerte por cualquier causa | 16 (4%) | 13 (3%) | OR 1,24 (0,59 a 2,62) | 0,57 |

anticipado del antibiótico endovenoso, supone un aporte importante. La escasez de camas y recursos genera la posibilidad que este estudio tenga aplicabilidad en nuestro medio. Los efectos secundarios relacionados con la hiperglicemia obligan a que no se aplique la terapia en el grupo de pacientes con trastornos previos de la glicemia.

Bibliografía

1. Rodríguez de Castro y Solé-Violán. Corticoides en la neumonía adquirida en la comunidad. Argumentos en contra. Arch Bronconeumol. 2011; 47(5): 219-21.
2. Lamontagne F, Briel M, Guyatt GH, Cook DJ, Bhatnagar N, Meade M. Corticosteroid therapy for acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and severe pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Crit Care. 2010;25:420-35.
3. Nie W, Zhang Y, Cheng J, Xiu Q. Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis. Plos One. 2012;7:e47926.
4. Shafiq M, Mansoor MS, Khan AA, Sohail MR, Murad MH. Adjuvant steroid therapy in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. J Hosp Med. 2013;8:68-75.

Ensayo controlado citisina versus placebo para la cesación del tabaquismo

Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation

CLAUDIA ZULUAGA SERNA, MD.⁽¹⁾, ALEJANDRA CAÑAS ARBOLEDA, MD.⁽²⁾

⁽¹⁾Residente primer año Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Internista, Neumóloga, Hospital Universitario San Ignacio, Profesora Asociada Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Alejandra Cañas Arboleda, correo electrónico: alejandra.canas@javeriana.edu.co

Recibido: 06/08/14. Aceptado: 10/09/14.

Referencia

West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-controlled trial of cysticine for smoking cessation. *Engl J Med.* 2011; 365(13):1193–00.

Pregunta

En pacientes fumadores ¿Es la terapia con citisina mejor que el placebo para ayudar a dejar de fumar?

Diseño

Estudio de asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo con un grupo paralelo.

Cegamiento

Doble ciego.

Periodo de seguimiento

El reclutamiento inició el 10 de diciembre de 2007. Todos los pacientes se siguieron durante doce meses y el último reclutamiento se hizo el 2 de septiembre de 2010.

Lugar

Centro Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center, Warsaw, Polonia.

Pacientes

Pacientes que fumaban diez o más cigarrillos al día y deseaban dejar de fumar. Se excluyeron embarazadas, en lactancia o que estuvieran planeando un embarazo, con hipertensión arterial no controlada, enfermedad aterosclerótica severa diagnosticada o diagnóstico de desorden psiquiátrico. No se incluyeron fumadores que tuvieran enfermedad avanzada relacionada con el cigarrillo.

Intervención

Se aleatorizaron 740 pacientes en dos grupos de 370 cada uno; uno recibió citisina y el otro placebo. Todos los pacientes recibieron terapia comportamental y asistían a un número mínimo de sesiones de seguimiento para mantener el estímulo para la cesación. La visita inicial fue de aleatorización y entrega del medicamento. Se le suministraba un régimen de tabletas durante 25 días, con tabletas de 1,5 mg; esquema: una tableta cada 2 horas (día 1 a 3), 5 tabletas al día (día 4 al 9), 4 tabletas por día (día 13 a 16), 3 tabletas al día (día 17 al 20) y 2 tabletas al día (día 21 a 25). Posteriormente recibían una llamada

Tabla 1. Efecto de la citisina en la cesación del tabaco *

| Desenlaces | Citisina (n=370) | Placebo (n=370) | Diferencia en puntos de porcentaje (IC95%) [†] | Tasa relativa (IC95%) [‡] |
|--|---------------------|--------------------|--|---------------------------------------|
| | Porcentaje (n) | | | |
| Desenlace primario: abstinencia a 12 meses | 8,4 (31) | 2,4 (9) | 6,0 (2,7 – 9,2) [‡] | 3,4 (1,7 – 7,1) |
| Abstinencia a 6 meses | 10,0 (37) | 3,5 (13) | 6,5 (2,9 – 10,1) [‡] | 2,9 (1,5 – 5,3) |
| Punto de prevalencia a 12 meses | 13,2 (49) | 7,3 (27) | 5,9 (1,6 – 10,3) [‡] | 1,8 (1,2 – 2,8) |

*El desenlace primario fue abstinencia a 12 meses después de finalizar el tratamiento, de acuerdo con los criterios estándar de Russell. El desenlace secundario fue abstinencia a 6 meses de acuerdo con los criterios estándar de Russell. El punto de prevalencia a 12 meses se define como abstinencia en la semana previa a la visita de seguimiento. Los criterios Russell estándar incluyen la clasificación de pérdida hasta el seguimiento, así como falla en el tratamiento, verificación bioquímica de la abstinencia al final del seguimiento, y el autorreporte de continua abstinencia (menos de 5 cigarrillos fumados en cada uno de los 6 meses de seguimiento). No hubo asociaciones significativas entre las medidas basales y el desenlace primario.

[†]La tasa relativa es el porcentaje en el grupo de citisina dividido por el porcentaje del grupo placebo.

[‡]p<0,001.

[‡]p=0,01.

Tabla 2. Eventos adversos reportados por diez o más participantes en el estudio*

| Evento | Citisina (n=370) | Placebo (n=370) | Punto de diferencia de porcentajes (IC95%) [†] | Tasa relativa (IC95%) [‡] |
|---|----------------------------------|--------------------|--|---------------------------------------|
| | Porcentaje (número de pacientes) | | | |
| Cualquier evento gastrointestinal | 13,8 (51) | 8,1 (30) | 5,7 (1,2 – 10,2) [‡] | 1,7 (1,6 – 2,6) |
| Epigastralgia | 3,8 (14) | 3,0 (11) | 0,8 (-1,8 – 3,4) | 1,3 (0,6 – 2,8) |
| Náuseas | 3,8 (14) | 2,7 (10) | 1,1 (-1,5 – 3,6) | 1,4 (0,6 – 3,1) |
| Dispepsia | 2,4 (9) | 2,7 (10) | 1,1 /-1,5 – 3,6) | 1,4 (0,6 – 3,1) |
| Boca seca | 2,2 (8) | 0,5 (2) | 1,6 (0 – 3,3) | 4 (0,9 – 18,7) |
| Cualquier evento psiquiátrico | 4,6 (17) | 3,2 (12) | 1,4 (-1,4 – 4,2) | 1,4 (0,7 – 2,9) |
| Mareo | 2,2 (8) | 1,1 (4) | 1,1 (-0,7 – 2,9) | 2,0 (0,6 – 6,6) |
| Somnolencia | 1,6 (6) | 1,1 (4) | 0,5 (-1,1 – 2,2) | 1,5 (0,4 – 5,3) |
| Cualquier evento en el sistema nervioso | 2,7 (10) | 2,4 (9) | 0,3 (-2,0 – 2,6) | 1,1 (0,5 – 2,7) |
| Cefalea | 1,9 (7) | 2,2 (8) | -0,3 (-2,3 – 1,8) | 0,9 (0,3 – 2,4) |
| Piel y tejido celular subcutáneo | 1,6 (6) | 1,4 (5) | 0,3 (-1,5 – 2,0) | 1,2 (0,4 – 3,9) |

*La incidencia de eventos se analizó de acuerdo con la categorización y términos preferidos por el "Medical Dictionary for Regulatory Activities System Organ Class (SOC)". Los participantes que reportaron más de un evento en un sistema, fueron contabilizados sólo una vez en la misma categoría. Las categorías SOC para otros eventos (aquellos reportados por menos de 10 participantes) fueron las siguientes: generales (5 en citisina y 5 con placebo), cardíacos (4 citisina y 2 placebo), infecciones (1 con placebo), sistema inmune (1 con placebo) y metabolismo y nutrición (1 con placebo).

[†]Las diferencias se calcularon de acuerdo con valores no redondeados.

[‡]El riesgo relativo es el porcentaje en el grupo citisina dividido por el porcentaje en el placebo.

[‡]p=0,02. No hubo otras diferencias significativas.

telefónica el día de la suspensión del tabaco, una semana después, y con una visita opcional. Luego recibían una visita clínica 4 semanas después del día de suspensión del tabaco y finalmente se hacían llamadas de seguimiento a los 6 y 12 meses a fin de averiguar por la abstinencia.

Resultados

El desenlace primario fue la tasa de abstinencia a 12 meses, la cual fue de 8,4% (31 participantes) en el grupo de citisina comparado con 2,4% (9 participantes) en el placebo, con una diferencia del 6%

de puntos (IC 85% 2,3–9,2; $p=0,001$) (tabla 1). El punto de prevalencia de 7 días para abstinencia a 12 meses de seguimiento, fue de 13,2% en citisina versus 7,3% con placebo ($p=0,01$).

El desenlace secundario fue la abstinencia sostenida por los primeros 6 meses y el punto de prevalencia a los 12 meses de seguimiento. La abstinencia sostenida a los 6 meses fue diez veces más probable en el grupo de citisina que en el placebo, donde fue sólo tres veces más probable y el resultado fue estadísticamente significativo, con una diferencia de 6,5 puntos por ciento (IC 2,9 – 10,1; $p<0,001$). Las diferencias del efecto de la citisina vs. placebo fueron

más bajas que las de la vareniclina y la terapia de reemplazo con nicotina en otros estudios.

En el grupo de citisina se reportaron con más frecuencia efectos adversos de tipo gastrointestinal, que en el grupo placebo (tabla 2).

Conclusión

La citisina fue efectiva para la cesación del tabaco en este ensayo. Su costo bajo comparado con otras farmacoterapias, la convierten en una opción y un tratamiento atractivo para fumadores en países de bajos o medianos ingresos. Estos resultados fueron en un único centro.

Citisina comparado con nicotina para la cesación del tabaquismo

Referencia

Walker N, Howe C, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, Parag V, et al. Cistisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2353-62.

Pregunta

En pacientes fumadores ¿Es la terapia con citisina tan efectiva como la terapia de reemplazo con nicotina para ayudar a dejar de fumar?

Diseño

Estudio de no inferioridad con asignación aleatoria, abierto.

Cegamiento

Estudio abierto.

Periodo de seguimiento

6 meses.

Lugar

Se eligieron los pacientes que llamaron a la línea de abandono del tabaco de Nueva Zelanda.

Pacientes

Se incluyeron 1.310 pacientes mayores de 18 años, quienes fumaban a diario, con un grado de dependencia al cigarrillo intermedio calculado por la escala de Fagerstrom de 1 a 10 que se interpreta como alta dependencia por encima de 5 y baja si está por debajo de esta cifra.

Intervención

A todos los participantes se les ofreció vía telefónica terapia comportamental de baja intensidad (un promedio de 3 llamadas de 10 a 15 minutos en 8 semanas). Se asignaron de forma aleatoria a dos grupos: uno a terapia de reemplazo con nicotina por 8 semanas (dosis de acuerdo con la guía local para dejar de fumar y la preferencia del participante para decidir la presentación preferida de nicotina parches de 7 mg, 14 mg y 21 mg, chicles de 2 mg, 4 mg y tabletas masticables de 1 mg y 2 mg) y otro que recibió terapia con citisina (curso de 25 días con suspensión del tabaco el quinto día de terapia (día 1-3: 6 tabletas al día, día 4–12: 5 tabletas al día, día 13-16: 4 tabletas a día, día 17–20: 3 tabletas al día y día 21–25: 2 tabletas al día).

Resultados

Entre 3.001 personas evaluadas, fueron elegibles 1.310 para ser aleatorizados en dos grupos de 655 pacientes a recibir citisina versus terapia de reemplazo con nicotina.

En el desenlace primario, citisina no fue inferior a la terapia de reemplazo con nicotina. Las tasas de abstinencia a 30 días fueron más altas en el grupo de citisina que en el de terapia de reemplazo con nicotina. El grupo citisina tuvo 9,3 veces más probabilidad de abandonar el tabaquismo que el de terapia con nicotina, con un número necesario a tratar de 11 pacientes para evidenciar el efecto. El análisis de subgrupo por sexos demostró más alta abstinencia con citisina a un mes en mujeres y no arrojó diferencia significativa (no inferioridad) en hombres (tabla 1).

El desenlace secundario de cesación a una semana, 1, 2 y 6 meses fue similar al desenlace primario

con excepción en los 6 meses, cuando la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los eventos adversos reportados fueron mayores en el grupo de citisina que en el de terapia de reemplazo con nicotina; el primer grupo tuvo 1,7 veces más incidencia de efectos adversos que el segundo, con diferencia estadísticamente significativa (IC 1,4–2; $p > 0,001$).

Conclusión

La citisina fue superior a la terapia de reemplazo con nicotina como terapia para abandonar el tabaco entre los fumadores motivados a dejarlo. Los eventos adversos con la citisina fueron dos veces más comunes y similares a los observados en ensayos previos. Se evidenciaron más tasas de abandono en el subgrupo de mujeres, efecto que no había sido reportado previamente con agonistas parciales del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$.

Tabla 1. Desenlaces en los grupos de terapia combinada y placebo.

| | Citisina (n=655) | TRN (n=655) | Riesgo relativo (IC95%) | Diferencia de riesgo (IC95%) | P |
|--|---------------------|----------------|----------------------------|------------------------------------|---------|
| Número total/número % | | | | | |
| Abstinencia continua | | | | | |
| Tasa de abandono | | | | | |
| 1 semana | 394 (60) | 303 (46) | 1,3 (1,2 – 1,4) | 13,9 (8,5 – 19,2) | < 0,001 |
| 1 mes | 264 (40) | 203 (31) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 9,3 (4,2 – 14,5) | < 0,001 |
| 2 meses | 202 (31) | 143 (22) | 1,4 (1,2 – 1,7) | 9,0 (4,3 – 13,8) | < 0,001 |
| 6 meses | 143 (22) | 100 (15) | 1,4 (1,1 – 1,8) | 6,6 (2,4 – 10,8) | 0,002 |
| Análisis de sensibilidad a 1 mes | | | | | |
| Casos completos | 264/565 (47) | 203/560 (36) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 10,5 (4,8 – 16,2) | <0,001 |
| Por protocolo | | | | | |
| Población con violaciones al protocolo excluyendo incumplimiento | 252/537 | 100/551 | 1,3 (1,1 – 1,5) | 10,8 (5,0 – 16,6) | <0,001 |
| Población con violaciones al protocolo incluyendo incumplimiento | 189/330 | 167/407 | 1,4 (1,2 – 1,6) | 16,2 (9,1 – 23,4) | <0,001 |
| Punto de prevalencia a siete días | | | | | |
| Tasa de abandono | | | | | |
| 1 semana | 266 (41) | 199 (30) | 1,3 (1,2 – 1,6) | 10,2 (5,1 – 15,4) | <0,001 |
| 1 mes | 273 (42) | 215 (33) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 8,9 (3,7 – 14,1) | <0,001 |
| 2 meses | 246 (38) | 206 (32) | 1,2 (1,0 – 1,4) | 6,1 (1,0 – 11,3) | 0,020 |
| 6 meses | 206 (31) | 196 (30) | 1,1 (0,9 – 1,2) | 1,5 (-3,5 – 6,5) | 0,549 |

Comentario

El tabaquismo es la principal causa de muerte evitable en el mundo. En Colombia mueren cada año alrededor de 20.000 personas por causas atribuibles al cigarrillo. No obstante, la encuesta nacional de salud de 2007 sugiere que se ha presentado una reducción de la prevalencia de tabaquismo en el país, con cifras reportadas de 12,8% y 21% (2, 3).

Dentro de las intervenciones disponibles para dejar de fumar se incluyen consejería breve e intensiva, medicamentos y terapias alternativas.

Se ha demostrado que el uso de fármacos es la intervención que más aumenta las tasas de cesación (4); sin embargo, la disponibilidad de moléculas consideradas de primera línea, es limitada por falta de cubrimiento por el sistema de salud o por ausencia de información acerca de la efectividad y seguridad del medicamento (5).

Se han reportados estudios recientes con citisina, un medicamento emergente que previamente venía siendo utilizado en Europa del Este por más de 50 años para la cesación del tabaquismo. Citisina es un agonista parcial del receptor nicotínico, similar a la vareniclina pero a diferencia de ésta, que es sintética, es un derivado natural de la raíz del árbol de *Cystisus laborinum* y actualmente sólo tiene licencia para comercializarse en Europa del Este. Desde 2006, tras una revisión realizada por Etter, y conociendo su mecanismo de acción similar al de la vareniclina, se han realizado más estudios a fin de evaluar el riesgo, beneficio y costo de la terapia con citisina con miras a lograr su comercialización fuera de Europa del Este.

En lo concerniente a las intervenciones realizadas que han demostrado incrementos en la tasa de cesación, está la consejería, con tasas a seis meses que fluctúan entre 2,1 y 5,1% en ensayos clínicos (7). Un metaanálisis realizado por Fiore y colaboradores (6) evidencia que la consejería menor de tres minutos incrementa las tasas de abstinencia 1,3 veces, mientras que la consejería entre tres y diez minutos muestra un incremento de la tasa de 5,1 veces. De igual forma, las intervenciones intensivas demostraron mayor efectividad que la consejería breve con incremento de la tasa de abstinencia 6,1 veces.

En cuanto a los medicamentos estudiados, Fiore y colaboradores realizaron un metaanálisis basado en 80 estudios, en el que encontraron tasas de abstinencia a seis meses con uso de terapia con reemplazo de nicotina (TRN) entre 19,0% (goma de mascar) y 26,7% (atomizador nasal) e incrementos del riesgo absoluto respecto al placebo entre 5,2% y 12,9% respectivamente (OR 2,5 y 1,3 IC 95% 1,2–1,7 y 1,7–3,0) (6). Ninguna forma de TRN ha demostrado superioridad sobre otra (6, 8).

De otra parte, un metaanálisis de Cochrane basado en 36 estudios, compara bupropión SR con placebo y muestra tasas de abstinencia a seis meses del 17% vs. 9% respectivamente (RR 1,69 IC 95% 1,53–1,85) (9), datos que fueron respaldados por Wu y Fiore (6).

La vareniclina también está en primera línea como lo respalda un metaanálisis de Fiore y colaboradores en el que se evidencian tasas de abstinencia comparada con placebo que demuestran que el uso de vareniclina 1 mg al día, hace 33,2 veces más probable que el paciente abandone el tabaquismo comparado con el placebo, que lo hace sólo 13,8 veces (11). No obstante, con este medicamento hubo reporte de efectos neuropsiquiátricos y cardiovasculares.

Respecto a la terapia con citisina, se cuenta con un estudio publicado en el *New England Journal of Medicine* en 2011, en el que, al compararla con placebo, demostró tasas de abstinencia a 1 año de 8,4% vs. 2,4%, con resultados estadísticamente significativos (IC95% 2,3–9,2; $p=0,001$). Como desenlace secundario, la abstinencia sostenida a los 6 meses fue de 10% vs. 3,5% comparado con placebo, con resultados estadísticamente significativos (IC 95%; 2,9–10,1; $p<0,001$). Se reportaron más efectos adversos en el grupo de citisina, con 1,7 veces más probabilidad de desarrollarlos (IC95%, 1,4–2; $p>0,001$). Posteriormente, en 2014, se llevó a cabo un estudio de no inferioridad publicado en la misma revista, en el que se comparó citisina vs. nicotina y se demostraron tasas de abstinencia a un mes más altas en el grupo de citisina que en el de TRN. Los pacientes que recibieron terapia con citisina tienen 9,3 veces más probabilidad de abandonar el tabaquismo

que aquellos que reciben TRN, con un número necesario a tratar de 11 para observar el efecto. En el desenlace secundario a una semana, 1, 2 y 6 meses, el desenlace secundario fue similar al primario excepto a los seis meses cuando la diferencia no fue estadísticamente significativa. Sólo el 5% de los pacientes discontinuó la citisina. La mayoría de síntomas fueron gastrointestinales y trastornos del sueño, muy similares a los que se reportan con vareniclina. No se observaron efectos cardiovasculares ni psiquiátricos con vareniclina; no obstante, el estudio no tenía el tamaño suficiente para demostrarlos. Los síntomas anteriores no han sido reportados en Europa del Este; sin embargo, no se conoce el funcionamiento del sistema de reporte de eventos adversos allí.

A pesar de las dificultades descritas, la citisina parece ser una terapia efectiva para la cesación del tabaquismo si se considera que los estudios han demostrado efectividad, perfil de seguridad adecuado y bajo costo. De acuerdo con su mecanismo de acción similar al de la vareniclina, cabría diseñar un estudio para evaluar de forma apropiada el perfil de seguridad, la efectividad y los eventos adversos del medicamento en comparación con vareniclina, con el objetivo de plantear una nueva alternativa para el abandono del hábito tabáquico.

De cara a las limitaciones descritas, los resultados publicados resultan consecuentes, y por tanto se considera importante evaluar la posibilidad de realizar estudios en nuestra población para determinar la eficacia y seguridad del medicamento.

Conflicto de intereses

Alejandra Cañas Arboleda ha recibido patrocinio de Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Glaxo y Bayer para la asistencia a congresos científicos y ha participado en estudios patrocinados por Glaxo y Sanofi.

Los demás autores no declaran conflictos de interés.

Bibliografía

1. Alba LH, Murillo R, Becerra N, Páez N, Cañas A, Mosquera C, et al. Recomendaciones para la cesación de la adicción al tabaco en

Colombia: guía de práctica clínica basada en la evidencia. *Biomédica*. 2013; 33(2) 186-204.

2. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, CENDEX, S.E.I S.A. Encuesta Nacional de Salud 2007. 1ª Ed. Bogotá D.C.: Ministerio de la Protección Social; 2009.
3. Ministerio de Salud. II Estudio nacional de factores de riesgo de enfermedades crónicas- ENFREC II. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud; 1999.
4. República de Colombia. Ley 1335 de 2009. Diario Oficial No. 47.417 de 21 de julio de 2009.
5. Lemmens V, Oenema A, Knut IK, Bruj J. Effectiveness of smoking cessation intervention among adults: a systematic review of reviews. *Eur J Cancer Preven*. 2008;17:535-44. doi.org/10.1097/CEJ.0b013e3282f75e48
6. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2008.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Brief interventions and referral for smoking cessation in primary care and other. Marzo, 2006.
8. Ministry of Health. New Zealand smoking cessation guidelines. Wellington: Ministry of Health; 2007.
9. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD000031. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000031
10. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2006;6:300. doi.org/10.1186/1471-2458-6-300
11. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:1359-66. doi.org/10.1503/cmaj.110218
12. Wagena EJ, Knipschild P, Zeegers MP. Should nortriptyline be used as a first-line aid to help smokers quit? Results from a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2005;100:317-26. doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.00998.x
13. Ministry of Health. New Zealand smoking cessation guidelines. Wellington: Ministry of Health; 2007.
14. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz N. Clonidine for smoking cessation (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD000058. doi.org/10.1002/14651858.CD000058.pub2
15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.
16. Etter JF. Cytisine for smoking cessation: a literature review and a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2006;166:1553-9.
17. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytosine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68:1037-42.
18. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2011;2:CD006103.

Tiotropio mejora la función pulmonar y el control del asma en pacientes con asma leve, moderada y severa

Tiotropium improves pulmonary function and control of asthma in patients with mild, moderate, and severe asthma

PABLO RAMÓN GIL TORRES, MD.⁽¹⁾; CARLOS ANDRÉS CELIS PRECIADO, MD.⁽²⁾

⁽¹⁾Residente de tercer año de Medicina Interna, Universidad ICESI, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

⁽²⁾Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Pablo Ramón Gil Torres, correo electrónico: pablogil@outlook.com
Recibido: 06/07/14. Aceptado: 10/09/14.

Referencia

Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. *Chest*. 2015;147(2):388-96.

Pregunta

En pacientes con asma leve, moderada o severa no controlada a pesar de tratamiento adecuado, ¿cuáles son los efectos de la adición de tiotropio con relación a función pulmonar, control de la enfermedad, riesgo de exacerbaciones y efectos adversos?

Diseño

Revisión sistemática y meta-análisis.

Periodo de búsqueda

Septiembre de 2014.

Estudios

Se incluyeron ensayos clínicos controlados (paralelos o cruzados) con al menos cuatro semanas de duración que incorporaron adultos

y adolescentes mayores de 12 años con asma estable sintomática, de cualquier grado de severidad, en tratamiento con esteroide inhalado o esteroide inhalado más agonista beta 2 de larga acción, en quienes se empleó tiotropio inhalado (5 mcg una vez al día por medio del dispositivo Respimat[®] o 18 mcg a través del HandiHaler[®]), en comparación con cualquier tratamiento.

Desenlaces

- **Primarios:** Función pulmonar en términos de VEF₁ pico o valle y pico flujo (PEF) en la mañana o en la tarde.
- **Secundarios:** Control del asma evaluado con el cuestionario ACQ-7 (del inglés *Asthma Control Questionnaire*), calidad de vida determinada con el cuestionario AQLQ (del inglés *Mini-Asthma Quality of Life Questionnaire*), uso de medicamento de rescate (disparos/día), días por semana libres de síntomas, exacerbaciones de asma (número de pacientes con uno o más episodios que requirieron

empleo de esteroides), retiros del estudio (totales y debidos a eventos adversos) y seguridad (eventos adversos y eventos adversos serios).

Métodos

Se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE, EMBASE/Excerpta Medica, CINAHL, Scopus y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* hasta septiembre de 2014, así como las bases de datos de la compañía farmacéutica productora del medicamento.

Ambos autores, de forma independiente, estuvieron involucrados en la selección de los estudios, extracción de la información y evaluación del riesgo de sesgo, la cual se realizó de acuerdo con las recomendaciones del instrumento Cochrane. El análisis fue realizado por intención a tratar.

Los estudios seleccionados fueron agrupados en tres protocolos:

- 1- Tiotropio como terapia adicional al esteroide inhalado en pacientes con asma leve a moderada, en comparación con esteroide.
- 2- Tiotropio adicional al esteroide inhalado, en comparación con combinación de esteroide más agonista beta 2 de larga acción inhalados en pacientes con asma moderada.
- 3- Terapia triple: tiotropio junto a la combinación de esteroide inhalado y agonista beta 2 de larga

acción, en comparación con combinación fija en pacientes con asma severa.

La severidad del asma se midió de acuerdo con los criterios GINA (del inglés *Global Initiative for Asthma*).

Resultados

En total se incluyeron 13 estudios (duración entre 4 y 52 semanas) con 4.966 pacientes. Seis no fueron publicados. Sólo uno no era patrocinado por la industria farmacéutica. En el instrumento Cochrane todos mostraron un riesgo de sesgo bajo salvo uno, el cual tenía una generación de secuencia poco clara y el cegamiento poseía un alto riesgo de sesgo (tabla 1).

Asma leve

Diez estudios compararon el tiotropio como terapia adicional al esteroide inhalado, en comparación con esteroide, en pacientes con asma leve a moderada. Los resultados mostraron que la adición de tiotropio mejoró la función pulmonar en términos del PEF en la mañana y en la tarde (cambio promedio de 22 y 24 mL/min, respectivamente), VEF₁ pico y valle (cambio promedio de 150 y 140 mL, respectivamente).

Tiotropio también mejoró los resultados del ACQ-7 y AQLQ, aunque sin llegar a la diferencia mínima clínicamente importante y disminuyó el número de pacientes con al menos un episodio de

Tabla 1. Resultado de los desenlaces primarios evaluados. (tio: tiotropio, ICS: esteroide inhalado, LABA: agonista beta 2 de larga acción).

| Resultado | Diferencia promedio entre tio + ICS vs. ICS (IC 95%) | Diferencia promedio entre tio + ICS vs. LABA+ ICS (IC 95%) | Diferencia promedio entre tio + IC + LABA vs. IC + LABA (IC 95%) |
|-----------------------------|--|--|--|
| VEF ₁ pico (mL) | 150 (110 a 180) | 20 (-10 a 5) | 120 (90 a 160) |
| VEF ₁ valle (mL) | 140 (110 a 160) | 20 (-20 a 60) | 80 (40 a 110) |
| PEF mañana (L/min) | 22,0 (17,7 a 26,4) | 6,6 (1,6 a 11,7) | 15,9 (7,1 a 24,8) |
| PEF tarde (L/min) | 24,7 (20,4 a 29,0) | 3,3 (-4,8 a 11,6) | 21,2 (11,8 a 30,5) |
| ACQ-7 (cambio) | -0,14 (-0,19 a -0,09) | 0,00 (-0,07 a 0,07) | -0,20 (-0,25 a -0,09) |
| AQLQ (cambio) | 0,07 (0,01 a 0,13) | -0,12 (-0,06 a 0,18) | 0,12 (0,05 a 0,18) |
| Exacerbaciones (RR) | 0,74 (0,57 a 0,95) | 1,23 (0,83 a 1,83) | 0,70 (0,53 a 0,94) |

exacerbación del asma (10,5 vs. 13,3%, respectivamente) con un RR de 0,74 (IC95% 0,57-0,95) y un NNTB de 36 (IC95% 19-276).

No se encontraron diferencias significativas en los días libres de síntomas de asma, retiros del estudio y eventos adversos.

Asma moderada

Cuatro estudios compararon la adición de tiotropio al esteroide inhalado en comparación con el uso de combinación de agonista beta 2 de larga acción con esteroide inhalado en pacientes con asma moderada. Tres de ellos emplearon dosis medias de esteroides y uno dosis altas.

Se observó una mejoría en el PEF en la mañana con el tiotropio aunque de magnitud pequeña (6,6 L/min), mientras que en el de la tarde no se evidenció una diferencia significativa, como tampoco la hubo en el VEF₁. No se hallaron diferencias en el puntaje ACQ-7, los días libres de síntomas de asma, el número de pacientes con al menos una exacerbación del asma, los retiros del estudio o los eventos adversos.

Los pacientes que recibían la combinación con agonista beta2 de larga acción, experimentaron una reducción significativa en el número de uso de medicamentos de rescate (-0,2 disparos/día) y mejoría en el AQLQ aunque sin llegar a la diferencia mínima clínicamente importante.

Asma severa

Tres estudios compararon la triple terapia con tiotropio y la combinación de agonista beta 2 de larga acción con esteroide inhalado.

La adición de tiotropio se asoció con una mejoría significativa del PEF en la mañana (16 L/min) y en la tarde (20 L/min) al igual que en el VEF₁ pico y valle (120 y 80 mL, respectivamente). Nuevamente, hubo una mejoría en los cuestionarios AQLQ y ACQ-7 sin llegar a la diferencia mínima clínicamente importante.

Además, la triple terapia redujo el número de pacientes que experimentaron al menos una exacerbación del asma (18,2% vs. 24%, respectivamente),

con un RR de 0,70 (IC95% 0,53-0,94) y un NNTB de 17 (IC95% 9-99).

No se observaron diferencias en el resto de desenlaces.

Conclusión

Tiotropio no es inferior al agonista beta 2 de larga acción y es superior al placebo en pacientes con asma moderada a severa que no están controlados adecuadamente por dosis baja a media de esteroide inhalado o dosis altas de esteroide inhalado más agonista beta 2 de larga acción. Los beneficios principales se centran en la función pulmonar, y en los pacientes con asma severa, en el incremento en el control y en la reducción del número de exacerbaciones.

Comentario

Tiotropio es un anticolinérgico inhalado de larga acción con selectividad y alta afinidad por el subtipo M₃ del receptor muscarínico, por lo que su mecanismo de acción es prolongado. Este medicamento inhibe el músculo liso de la vía aérea llevando a broncodilatación prolongada. Además, se han descrito otros efectos antiinflamatorios no broncodilatadores que explican su potencial beneficio (1).

Las señales de transducción intracelular para la regulación muscarínica del tono del músculo liso de la vía aérea, son complejas y existen varios mecanismos moleculares que explican el beneficio de este medicamento solo o combinado con agonistas beta 2 o esteroide inhalado en pacientes asmáticos (2).

En su última actualización de abril de 2015, la guía GINA recomienda el empleo de tiotropio como opción adicional en los pasos 4 y 5 del tratamiento y señala que su principal beneficio radica en la reducción de exacerbaciones (3).

La revisión confirma la recomendación de GINA al señalar que la adición de tiotropio a la combinación fija de esteroide y beta 2 de larga acción en pacientes con asma severa, reduce el número de exacerbaciones, con un NNTB de 17, además de mejorar la función pulmonar.

Así mismo, Rodrigo y cols. reportan que tiotropio podría tener un papel en los pasos 2 y 3 al mejorar la función pulmonar, con un efecto menos evidente en cuanto al control del asma, la calidad de vida y la reducción de exacerbaciones.

Vale la pena aclarar que los resultados aplican en su mayoría a la dosis de 5 mcg suministrada por el dispositivo Respimat® sin que se hayan encontrado diferencias en los eventos adversos reportados.

De otra parte, al evaluar este estudio es penitente tener en cuenta varias limitaciones potenciales incluyendo el uso de datos de ensayos que no han sido publicados y evaluados por pares, la dificultad para evaluar la significancia clínica de los cambios así como para lograr la diferencia mínima clínicamente importante, la duración corta de la mayoría de ellos (casi un 40% duraron menos de 12 semanas) y la mejoría lograda en varios puntos en pacientes que tomaban otros medicamentos a altas dosis (teofilina de liberación sostenida, antileucotrienos, esteroides orales e incluso omalizumab).

Los resultados de tres revisiones recientes de la Colaboración Cochrane permiten precisar un poco más el papel del tiotropio en el manejo del asma (4-6).

La primera de ellas señala que, en comparación con la adición de beta 2 de larga acción, agregar tiotropio al esteroide inhalado no ha mostrado ser superior, por lo que la evidencia acumulada no lo recomendaría (4).

La segunda, que evaluó la adición de tiotropio a esteroide inhalado en comparación con dosis altas de esteroide inhalado, solo encontró un estudio de baja calidad, que por tanto no permite hacer recomendaciones al respecto (5).

Finalmente, la revisión de Anderson y cols. señala que en pacientes que reciben esteroide inhalado, la adición de tiotropio reduce el riesgo de exacerbaciones y mejora la función pulmonar, en comparación con el empleo de la misma dosis de esteroide (6).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Popescu FD. The pharmacological rationale for the use of inhaled tiotropium in asthma. *Pneumologia*. 2015;64:52-3.
2. Novelli F, Costa F, Latorre M, Malagrino L, Celi A, Vagaggini B. Tiotropium: a new therapeutic option in asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2013;79:109-15.
3. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>. Fecha de acceso: 10/09/14.
4. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD011438.
5. Evans DJ, Kew KM, Anderson DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD011437.
6. Anderson DE, Kew KM, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD011397.

Descontinuación del esteroide inhalado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a severa no aumenta el riesgo de exacerbaciones

Discontinuation of inhaled steroid in patients with moderate-to-severe COPD does not increase the risk of exacerbation

CARLOS ANDRÉS CELIS PRECIADO, MD.

Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Carlos Celis Preciado, correo electrónico: cacelis.neumo@gmail.com
Recibido: 16/08/14. Aceptado: 10/09/14.

Referencia

Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al; WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1285-94.

Pregunta

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que reciben triple terapia con anticolinérgico de larga acción (ACLA), beta 2 agonista de larga acción (BALA) y esteroide inhalado, ¿es la descontinuación del esteroide inhalado, en comparación con su continuación, no inferior en cuanto a prevención de exacerbaciones?

Diseño

Estudio de asignación aleatoria, de no inferioridad. WISDOM (del inglés *Withdrawal of Inhaled Steroids during Optimized Bronchodilator Management*).

Asignación y cegamiento

Enmascarada, con cegamiento de pacientes y médicos.

Sitios y seguimiento

Se llevó a cabo en 200 centros clínicos en 23 países, a lo largo de 52 semanas.

Pacientes

Se enrolaron 2.488 pacientes con EPOC severa (61%) y muy severa (38%) y al menos una exacerbación en el año previo (1.537 tuvieron una exacerbación y 903 dos o más). Edad promedio 64 años, 83% hombres, 65% exfumadores, con VEF₁ postbroncodilatador promedio de 0,97 litros (34% del predicho), disnea mMRC 1,8 y puntaje SGRQ (del inglés *St George's Respiratory Questionnaire*) de 46. El 70% recibía esteroide inhalado, 65% BALA, 47% ACLA y 38% los tres medicamentos. En cuanto a comorbilidades, 28,2% tenían trastornos cardíacos, 45,8% vasculares y 40% hipertensión arterial.

Se excluyeron pacientes con exacerbaciones en las seis semanas previas, empleo de oxígeno diurno, rehabilitación pulmonar en las últimas cuatro semanas, asma, bronquiectasias, antecedente de resección pulmonar, neoplasia en tratamiento o antecedente de infarto del miocardio o arritmia en los tres meses previos u hospitalización por falla cardíaca en el año anterior.

Los participantes completaron un periodo inicial de seis semanas con tiotropio 18 mcg/día, salmeterol 50 mcg cada 12 horas y fluticasona 500 mcg cada 12 horas.

Intervención

1.243 participantes fueron asignados a continuación de la triple terapia por 52 semanas y 1.244 a discontinuación progresiva del esteroide inhalado cada seis semanas, de una dosis total de 1.000 mcg de fluticasona a 500 mcg, después a 200 mcg y finalmente a 0 mcg, y a permanecer sin el esteroide inhalado por el resto de las cuarenta semanas.

Desenlaces

- **Primario:** Tiempo a la primera exacerbación moderada o severa a los doce meses. Límite superior del margen de no inferioridad 1,20 (poder 90%, alfa 1 cola: 0,025).

- **Secundarios:** disnea (mMRC), función pulmonar (cambio en el VEF₁ valle), calidad de vida (SGRQ) y tiempo a la primera exacerbación severa.

Seguimiento

81% de los participantes completó el estudio y se realizó un análisis por intención a tratar.

Resultados

La discontinuación del esteroide inhalado no fue inferior con relación al riesgo de exacerbaciones moderadas a severas, exacerbaciones severas, cambio en disnea o calidad de vida. El grupo que suspendió el esteroide inhalado mostró una reducción de 43 ml en el VEF₁ valle (p=0,001) (tabla 1). No se observaron diferencias entre los grupos con relación a eventos adversos serios o fatales, cardiovasculares o neumonía.

Conclusiones

En pacientes con EPOC moderada a severa y antecedente de una exacerbación en el último año que reciben terapia triple (tiotropio+salmeterol+fluticasona), la discontinuación del esteroide inhalado no fue inferior a continuarlo para prevenir el riesgo

Tabla 1. Desenlaces primarios y secundarios del estudio WISDOM.

| Desenlace | Suspensión EI | Continuación EI | Comentario |
|--|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Tiempo a la primera exacerbación moderada o severa | -- | -- | HR 1,20 (IC95%, 0,98 – 1,48) |
| Riesgo de exacerbación moderada o severa | 47% | 44% | HR 1,06 (IC95% 0,94-1,19), p=0,35 |
| Tasa ajustada de exacerbación moderada o severa | 0,95 (IC95% 0,87-1,04) | 0,91 (IC95%0,83-0,99) | |
| Disnea (mMRC) | +0,035 | -0,028 | p=0,06 |
| Calidad de vida SGRQ) | +1,15 | +0,07 | p=0,047 |
| VEF ₁ | | | +43 ml (p<0,001) |
| Eventos adversos serios | 24,2% | 23,5% | NS |
| Neumonía | 5,5% | 5,8% | NS |

de exacerbaciones moderadas a severas; no se observó diferencia con relación a disnea, calidad de vida, exacerbaciones severas, neumonía o eventos adversos. Los datos si mostraron una disminución en el VEF₁ a lo largo del seguimiento.

Comentario

Según la última actualización de la iniciativa GOLD (del inglés *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*), los esteroides inhalados están indicados en pacientes con EPOC con limitación del flujo aéreo grave o muy grave (VEF₁ <50% del predicho) y/o exacerbaciones frecuentes que no se controlan adecuadamente con broncodilatadores de acción prolongada (Evidencia A), al reducir el riesgo de nuevas exacerbaciones; así mismo, se han recomendado para el tratamiento del síndrome de solapamiento asma/EPOC (ACOS) y se ha señalado que no deben usarse como monoterapia en los pacientes con EPOC (1). No obstante, en los últimos años se ha producido una reevaluación de su papel en el tratamiento de la enfermedad (2).

El estudio WISDOM mostró que en pacientes con EPOC con síntomas leves a moderados (puntuación de disnea mMRC <2), pero con función pulmonar baja (VEF₁ <50 %) y menos de dos exacerbaciones en el último año, se podría considerar una descontinuación progresiva del esteroide inhalado a partir de triple terapia, al no aumentar el riesgo de exacerbaciones o de deterioro de síntomas, calidad de vida o eventos adversos. No obstante, en la semana 18, tras la retirada del esteroide, el descenso promedio del VEF₁ valle fue 38 ml mayor (p<0,001) y 43 ml (p=0,001) al final de las 52 semanas de seguimiento (3-8).

Entre las limitaciones del estudio se han señalado (3-8):

- Seguimiento de menos de un año, probablemente no lo suficientemente largo para evaluar exacerbaciones dado que dichos eventos ocurren con una frecuencia promedio de 1,3 a 2 por año, lo cual es importante si se tiene en cuenta la tendencia observada de mayor riesgo

de exacerbaciones severas en el grupo de descontinuación (p=0,08).

- El empleo del tiempo hasta la primera exacerbación, en lugar de la frecuencia de las exacerbaciones, como desenlace primario, teniendo en cuenta que el tiempo libre de esteroides en el grupo de retirada fue sólo de nueve meses.
- No análisis separado de los pacientes según la gravedad de la EPOC para evaluar respuesta diferencial.
- No estratificación de los pacientes según recuento de eosinófilos en sangre o en esputo, elevados hasta en 30% de los pacientes con EPOC y que ha demostrado predecir la respuesta al esteroide inhalado.
- El racional para el protocolo de descontinuación (pasando de 1.000 a 500 a 200 mcg al día cada seis semanas) no está claro y este podría ser no práctico para su uso en la experiencia diaria.
- El criterio de inclusión que dice que los pacientes deberían haber tenido una o más exacerbaciones de EPOC en el año anterior. Dado que el 70 % de los sujetos finalmente incluidos en el estudio ya venían en tratamiento con esteroide inhalado, implicaría que los pacientes sin exacerbaciones durante el empleo del esteroide inhalado fueran excluidos del estudio, grupo que, en teoría, podría beneficiarse más de su retiro, incluyendo así a los que al parecer no estaban bien controlados con el esteroide inhalado.
- Si bien hubo una diferencia significativa en la tasa de disminución del VEF₁ a favor de los pacientes que continuaron el esteroide inhalado, se ha considerado que esta no fue clínicamente relevante. Sin embargo, se ha manifestado desacuerdo con esta interpretación, ya que el VEF₁ promedio de estos pacientes al ingresar fue de tan sólo 900 ml, lo cual indica que el tratamiento con esteroide inhalado podría contribuir a reducir la disminución excesiva de la función pulmonar en la EPOC.

Con relación a este último aspecto, los mecanismos por medio de los cuales los esteroides inhalados podrían preservar la función pulmonar, aún no están claros, y se describen al menos tres: potenciación de la broncodilatación inducida por los beta agonistas al aumentar el número de receptores beta 2 en la pared bronquial, efecto antiexudativo al reducir el edema de pared e inducción de vasoconstricción pulmonar al disminuir la liberación de mediadores proinflamatorios (8).

Recientemente se revisó el concepto de descenso del tratamiento en la EPOC (9) y tres trabajos adicionales reportaron información acerca de la discontinuación de los esteroides inhalados (10-12).

Dos de ellos, INSTEAD y OPTIMO, uno aleatorio y otro una cohorte prospectiva de efectividad, respectivamente, señalan que en pacientes con EPOC moderada y menos de dos exacerbaciones en el último año, la suspensión del esteroide inhalado no se relaciona con deterioro de la función pulmonar, la disnea, la calidad de vida o aumento de las exacerbaciones a lo largo de 26 semanas de seguimiento (10-11).

Por su parte, el COSMIC, de diseño aleatorio y llevado a cabo en sujetos con EPOC moderada a severa e historia de dos exacerbaciones, reporta que la discontinuación del esteroide inhalado se asoció con deterioro del VEF₁ y la disnea, así como con el aumento de exacerbaciones leves y síntomas nocturnos (12).

El estudio de Magnussen y cols. sin duda podría tener implicaciones prácticas. Un principio básico en la medicina es tratar a los pacientes con la mínima cantidad de medicamentos necesarios para alcanzar los objetivos clínicos. Estos datos cobran especial relevancia al tener presente la evidencia acumulada acerca de los efectos adversos asociados con el empleo de esteroides inhalados en el paciente con EPOC, tales como aumento del riesgo de neumonía (13), si bien no de la mortalidad asociada (14), incremento en el riesgo de tuberculosis (15), micobacterias no tuberculosas (16), influenza (17), diabetes (18), cataratas (19), osteoporosis y candidiasis orofaríngea (20).

Se esperan nuevos estudios clínicos que permitan precisar el grupo que obtendrá el mayor beneficio del uso crónico de esteroides inhalados en pacientes con EPOC (21).

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/> Fecha de acceso: 10/09/14.
2. Babu KS, Kastelik JA, Morjaria JB. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a pro-con perspective. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(2):282-300.
3. Halpin DM, Quint JK. The WISDOM of inhaled corticosteroids in COPD. *Thorax.* 2014;69(12):1071-2.
4. Agustí A. Inhaled steroids in COPD: Reasons for a debate. *Rev Port Pneumol (2006).* 2015;21(4):175-7.
5. Laniado-Laborín R. Discontinuing inhaled steroids might not be safe in severe COPD cases. *Evid Based Med.* 2015;20(2):57.
6. Stanbrook MB. ACP journal club. For preventing exacerbations of COPD, withdrawal of inhaled glucocorticoids was noninferior to continuation. *Ann Intern Med.* 2015;162(6):JC5.
7. Balkissoon R. Journal club. *J COPD E.* 2015; 2(1): 85-90.
8. Rodríguez Roisin R, Arismendi E. Inhaled corticosteroids withdrawal in severe patients with chronic obstructive pulmonary disease: a wisdom decision? *Arch Bronconeumol.* 2015;51(2):57-8.
9. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and de-escalation of therapy in COPD: myths, realities and perspectives. *Drugs.* 2015. [Epub ahead of print].
10. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1548-56.
11. Rossi A, Guerriero M, Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res.* 2014;15:77.
12. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, Pasma HR, Hensing CA, Creutzberg EC; COSMIC (COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization) Study Group. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. (COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization) Study Group. *Thorax.* 2005;60(6):480-7.
13. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD010115.
14. Festic E, Scanlon PD. Incident pneumonia and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A double effect of inhaled corticosteroids? *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(2):141-8.

15. Ni S, Fu Z, Zhao J, Liu H. Inhaled corticosteroids (ICS) and risk of mycobacterium in patients with chronic respiratory diseases: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2014;6(7):971-8.
16. Andrzejak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax.* 2013;68(3):256-62.
17. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, Shen LJ, Calverley PM, Löfdahl CG, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2014;145(6):1286-97.
18. Gläser S, Krüger S, Merkel M, Bramlage P, Herth FJ. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration.* 2015;89(3):253-64.
19. Weatherall M, Clay J, James K, Perrin K, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2009;14(7):983-90.
20. Battaglia S, Cardillo I, Lavorini F, Spatafora M, Scichilone N. Safety considerations of inhaled corticosteroids in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31(11):787-96.
21. Agusti A, Fabbri LM. Inhaled steroids in COPD: when should they be used? *Lancet Respir Med.* 2014;2(11):869-71.

Detección de la hipertensión arterial pulmonar en esclerosis sistémica basada en la evidencia: Estudio DETECT

Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: DETECT Trial

PABLO RAMÓN GIL TORRES, MD.⁽¹⁾; CLAUDIO VILLAQUIRÁN TORRES, MD.⁽²⁾

⁽¹⁾Residente de tercer año de Medicina Interna, Universidad ICESI, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

⁽²⁾Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Claudio Villaquirán Torres, correo electrónico: claudiovillaquiran@gmail.com

Recibido: 15/08/14. Aceptado: 10/09/14.

Referencia

Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D. The DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1340-9.

Pregunta

En pacientes con esclerosis sistémica y alto riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar, ¿es posible desarrollar un algoritmo de detección basado en evidencia que tenga mejor rendimiento diagnóstico que las recomendaciones de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Medicina Respiratoria (ESC/ERS) para la detección temprana de hipertensión arterial pulmonar?

Diseño

Estudio de corte transversal, multicéntrico. DETECT (de la sigla del inglés *Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis*).

Cegamiento

No aplica.

Periodo de alistamiento

Entre 2008 y 2011.

Lugar

62 centros especializados de 18 ciudades en Estados Unidos, Europa y Asia.

Pacientes

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de esclerosis sistémica (acorde con los criterios del Colegio Americano de Reumatología, incluyendo pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo que cumplieran esos criterios) con alto riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar (más de tres años de evolución a partir del primer síntoma no Raynaud y capacidad de difusión de monóxido de carbono -DLCO-predicha < 60%).

Se excluyeron pacientes con hipertensión pulmonar confirmada mediante cateterismo cardíaco derecho previo al inicio del estudio, que recibieran tratamiento reconocido para hipertensión pulmonar y/o que tuvieran una capacidad vital forzada (CVF) <40% del

predicho, falla renal, evidencia previa de enfermedad cardíaca izquierda clínicamente relevante o estado de embarazo.

Intervención

Se evaluaron 112 variables potencialmente asociadas con hipertensión arterial pulmonar en esclerosis sistémica, agrupadas en cuatro categorías: parámetros clínicos y demográficos y exámenes de laboratorio, electrocardiografía y ecocardiografía. Se practicó cateterismo cardíaco derecho a todos los pacientes luego de la recolección de la información previamente descrita. Se realizó un análisis estadístico en tres etapas: con el modelo de regresión logística uni y multivariable se seleccionaron variables candidatas asociadas a hipertensión arterial pulmonar; posteriormente estas fueron reducidas empleando la regresión logística multivariable y el concepto del comité científico sobre su confiabilidad y plausibilidad clínica. Finalmente se construyó un algoritmo de decisión en dos pasos con base en dos modelos de regresión logística multivariable. Se calculó el área bajo la curva ROC para evaluar la capacidad discriminativa del algoritmo de decisión respecto a la diferenciación de pacientes con hipertensión arterial pulmonar y sin hipertensión pulmonar. Además, se evaluó un algoritmo alternativo con especificidad del 65% en su segundo paso y se comparó el desempeño con relación a las recomendaciones de las guías ESC/ERS en la población del estudio.

Resultados

Se tamizaron 646 pacientes con esclerosis sistémica de los cuales 158 no lograron los criterios de elegibilidad (en su mayoría por tener DLCO > 60%). De 488 pacientes restantes, 466 fueron llevados a cateterismo cardíaco derecho el cual reveló hipertensión pulmonar en 145 (31%) e hipertensión arterial pulmonar en 87 (19%). Los resultados se enfocaron en esos 87 pacientes con hipertensión arterial pulmonar vs. los 321 pacientes sin hipertensión pulmonar.

Se construyó un algoritmo de decisión en dos pasos: el primero incluyó seis variables no ecocardiográficas para generar un resultado de predicción que permitiera la exclusión de pacientes con bajo riesgo de tener hipertensión arterial pulmonar (sensibilidad asignada 97%) y determinara la orden de toma de ecocardiografía. Estas variables fueron: CVF% predicho/DLCO% predicho, tener o haber tenido telangiectasias, presencia de anticuerpos anticentrómero, valor del NT pro BNP sérico, urato sérico y desviación del eje a la derecha en el electrocardiograma.

En el segundo paso (especificidad asignada del 35%) la puntuación del primer paso fue combinada con dos variables ecocardiográficas para generar un puntaje de predicción de riesgo de tener hipertensión arterial pulmonar y así determinar si el paciente debía ser referido a cateterismo cardíaco derecho para el diagnóstico. Estas variables fueron: área de la aurícula derecha y velocidad del *jet* de regurgitación tricuspídea.

Se practicó el algoritmo a los 408 pacientes (87 con hipertensión arterial pulmonar y 321 sin hipertensión pulmonar) tomados en cuenta para el estudio con los resultados observados en la figura 1.

La capacidad discriminatoria combinada para el paso uno (puntuación >300) expresada como el área bajo la curva ROC fue de 84,4% (95% IC 79,5 – 89,8%). El área bajo la curva ROC para el total de la puntuación de riesgo del paso uno y las dos variables ecocardiográficas seleccionadas (paso dos si puntuación > 35) fue de 88,1% (IC 95% 82,4 – 92,3%). De los 408 pacientes inicialmente seleccionados, 304 pasaron al segundo paso y 52 no. De estos últimos, 2 fueron falsos negativos (tenían hipertensión arterial pulmonar en el cateterismo cardíaco derecho). Posteriormente, de los 304 pacientes que pasaron al segundo paso, 198 cumplieron los criterios de remisión a cateterismo cardíaco derecho y 69 no. De esos 69, un paciente fue falso negativo. De los 198 pacientes restantes, 69 tuvieron hipertensión arterial pulmonar en el cateterismo cardíaco derecho. En general, el algoritmo tuvo tres falsos negativos (4%) y 69 verdaderos positivos.

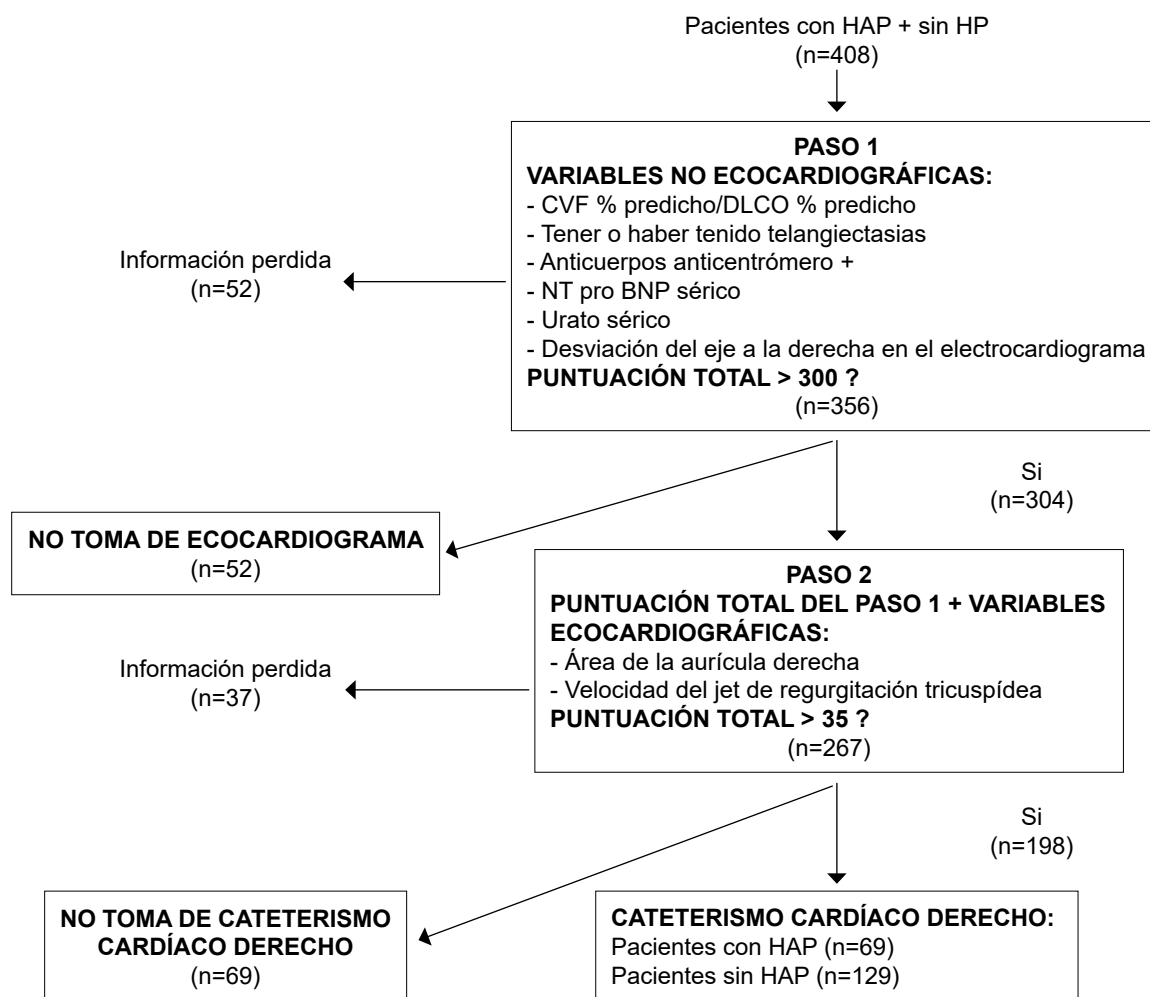


Figura 1.

La exclusión de una sola variable del algoritmo DETECT tuvo un impacto mínimo en su desempeño. No obstante, si se pierde más de una variable el modelo no puede ser usado de forma confiable. En la práctica clínica, en caso de perder la información de una variable a esta se le debe asignar una puntuación de 50 (excepto para tener o haber tenido telangiectasias a la que se asignan 65 puntos).

Comparado con las guías ESC/ERS para detección de hipertensión arterial pulmonar, el algoritmo DETECT tuvo menos falsos negativos (4% vs. 29%). La proporción de cateterismo cardíaco derecho que no confirmó el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (falsos positivos) fue similar

entre el algoritmo DETECT y las guías ESC/ERS (65 vs. 60%). Al aplicar el algoritmo DETECT se recomendó que al 62% de los pacientes se le practicara cateterismo cardíaco derecho, una mayor proporción que si se emplean las recomendaciones de la guía ESC/ERS (40%). No obstante, cuando se empleó la modificación del paso 2 (especificidad del 65%) con indicación de cateterismo cardíaco derecho solo si la puntuación es mayor a 40, el algoritmo recomendó ordenarlo a un 41% de los pacientes a costa de un incremento de los falsos negativos de 4 al 15%, lo cual es aún más bajo que los falsos negativos cuando se usa la guía ESC/ERS (29%).

Tabla 1. Comparación del modelo DETECT y las guías ECS/ERS.

| | Tasa de remisión a CCD | Tasa de falsos negativos | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | Valor predictivo positivo (%) | Valor predictivo negativo (%) |
|--|------------------------|--------------------------|------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Análisis primario del algoritmo DETECT (n=319) | 62 | 4 | 96 | 48 | 35 | 98 |
| Análisis del algoritmo DETECT con especificidad del 65% en el paso 2 (n=319) | 41 | 15 | 85 | 72 | 47 | 94 |
| Guías ECS/ERS (n=371)* | 40 | 29 | 71 | 69 | 40 | 89 |

*Evaluado en su subgrupo de pacientes con información disponible para las variables definidas en la guía con los siguientes criterios para remisión a cateterismo cardíaco derecho, CCD: velocidad de regurgitación del *jet* tricuspídeo mayor a 3,4 m/s o velocidad entre 2,8 y 3,4 m/s y síntomas (dolor anginoso, síncope/casi síncope, disnea, edema periférico) o velocidad <2,8 m/s y síntomas (descritos atrás) y la presencia de variables ecocardiográficas adicionales sugerentes de hipertensión pulmonar (área de la aurícula derecha mayor a 16 cm² y/o radio de diámetro ventricular derecho/diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo mayor a 0,8).

Conclusión

El nuevo modelo basado en la evidencia para la detección no invasiva de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica, es una herramienta sensible, con baja tasa de falsos negativos, que permite la identificación temprana de la enfermedad y direcciona su tratamiento.

Comentario

Las iniciativas de tamización previas (1, 2) sin la realización sistemática de cateterismo cardíaco derecho dieron lugar a las recomendaciones de las guías (3) basadas en síntomas y resultados del ecocardiograma sin la información del número de diagnósticos de hipertensión arterial pulmonar perdidos (falsos negativos). Este es el primer estudio sobre detección de hipertensión arterial pulmonar que hizo cateterismo cardíaco derecho de forma sistemática a todos los pacientes y desarrolló un algoritmo basado en evidencia empleando información clínica que está a la mano y una prueba no invasiva (ecocardiograma) validada (4) para identificar de forma temprana la hipertensión arterial pulmonar en una población con síntomas mínimos.

El uso de este algoritmo diagnóstico en la práctica clínica es factible dada la simplicidad de las

variables que emplea y su uso en dos pasos. Esto permite minimizar el número de diagnósticos de hipertensión arterial pulmonar perdidos. No obstante, se debe tener en cuenta que el grupo seleccionado al cual se debe aplicar es a los pacientes con esclerosis sistémica y alto riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar, es decir, a aquellos con más de tres años de evolución a partir del primer síntoma no Raynaud y capacidad DLCO predicha menor al 60%.

El algoritmo diagnóstico del estudio DETECT cuenta con alta sensibilidad (96%) aunque con baja especificidad (48%), lo que llevó a un mayor número de indicaciones de cateterismo cardíaco derecho en la población estudiada cuando se comparó con las recomendaciones de la ESC/ERS. No obstante, la proporción de cateterismo cardíaco derecho que no confirmó un diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar fue similar entre ambas estrategias (65 vs. 60%). Además, la proporción de indicación de cateterismo cardíaco derecho mediante el algoritmo DETECT respecto a las guías ESC/ERS, puede ser menor debido a que estas últimas se aplican a la población general con esclerosis sistémica sin la especificación para la población en alto riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar. Cuando se ajustó la

especificidad de este algoritmo para recomendar cateterismo cardíaco derecho en una proporción similar a las guías ESC/ERS, se mantuvo un número menor de diagnósticos de hipertensión arterial pulmonar perdidos (falsos negativos).

Finalmente, vale aclarar que este estudio es de corte transversal así que no es posible determinar el desempeño del algoritmo a largo tiempo o dar lugar a recomendaciones sobre qué tan frecuentemente deben ser evaluados los pacientes. De igual forma, al ser seleccionados solo pacientes con esclerosis sistémica, su aplicación a la población general puede dar lugar a una alta tasa de falsos negativos para los demás grupos de hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud. De esta forma, su aplicabilidad se basa en pacientes con esclerosis sistémica y alto riesgo de hipertensión arterial pulmonar optimizando el empleo de los recursos en el diagnóstico de esta población y permitiendo su intervención temprana con un mejor pronóstico (5, 6). La calculadora de riesgo con este algoritmo está disponible de forma gratuita en Google Play y App Store bajo el título “detect PAH”.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3792–800.
2. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1088–93.
3. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30:2493–537.
4. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004;43:461–6.
5. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3522–30.
6. Galiè N, Rubin Lj, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;371:2093–100.

Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema: una entidad poco reconocida

Combination of pulmonary fibrosis and emphysema: a seldom recognized condition

JORGE ALBERTO CARRILLO⁽¹⁾, ADRIANA MORALES-CÁRDENAS⁽²⁾, LILIANA ARIAS⁽¹⁾,
INGRID MARTÍNEZ RAMÍREZ⁽³⁾, ARNALDO BRITO⁽⁴⁾

Resumen

OBJETIVO: revisar definición, fisiopatología, manifestaciones clínicas, alteraciones en estudios de imágenes, pruebas de función pulmonar y pronóstico de los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema.

MÉTODO: se realizó una revisión de la literatura en PubMed, para lo cual se usaron los términos MeSH: “fibrosis pulmonar”, “enfisema pulmonar” y la palabra “combinación”, limitando la búsqueda a la literatura publicada en los últimos cinco años. Para ilustrar la revisión se escogieron casos representativos de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema estudiados en nuestra institución.

RESULTADOS: la búsqueda arrojó 163 referencias con los criterios seleccionados, se revisaron 46 artículos en inglés, francés y español que se consideraron relevantes para el cumplimiento del objetivo de la revisión.

CONCLUSIONES: el término de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se refiere a la evidencia de enfisema y fibrosis en patología o en estudios de tomografía computarizada de alta resolución (tomografía computarizada de alta resolución). Inicialmente se describió en pacientes con patrón de neumonía intersticial usual y enfisema; sin embargo, se describe la coexistencia de fibrosis pulmonar y enfisema en pacientes con patrones de fibrosis pulmonar diferentes al de la neumonía intersticial usual. Los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema comparten antecedentes, manifestaciones clínicas, alteraciones radiológicas y pruebas de función pulmonar características, que difieren del grupo de pacientes con fibrosis pulmonar sin enfisema y aquellos con enfisema sin fibrosis. La morbimortalidad de aquellos con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema difiere de la de los pacientes con enfisema o fibrosis pulmonar idiopática. Las opciones terapéuticas son limitadas.

Palabras clave: fibrosis pulmonar, enfisema, combinado, asociación, fisiopatología.

Abstract

OBJECTIVE: to review the definition, pathophysiology, clinical manifestations, alterations in image studies, lung function tests, and prognosis of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema.

METHOD: we reviewed the literature on PubMed, using the following MeSH search terms: “pulmonary fibrosis”, “lung emphysema”, and the word “combination”, limiting the search to literature published over the past five years. In order to illustrate the review, we chose cases representative of combined pulmonary fibrosis and emphysema studied at our institution.

RESULT: the query showed 163 references with the selected criteria; 46 articles published in English, French, and Spanish were considered relevant for the objective of the review and therefore reviewed.

CONCLUSIONS: the term combination of pulmonary fibrosis and emphysema refers to the evidence of emphysema and fibrosis on pathology or on high-resolution computed tomography scans. It was first described in patients with a pattern of usual interstitial pneumonia and emphy-

⁽¹⁾Médico Radiólogo. Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Médico general. Centro de estudio de enfermedades autoinmunes (CREA), Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogotá, Colombia.

⁽³⁾Fellow de Neumología. Médico internista. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

⁽⁴⁾Residente Radiología. Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Jorge Alberto Carrillo Bayona, correo electrónico: jorcarbaya@hotmail.com.

Recibido: 06/07/14. Aceptado: 10/09/14.

sema; however, the coexistence of pulmonary fibrosis and emphysema is also described in patients with patterns of pulmonary fibrosis different from usual interstitial pneumonia. Patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema share historical backgrounds, clinical manifestations, radiologic alterations, and characteristic lung function tests; these characteristics are different from those of the group of patients with pulmonary fibrosis without emphysema and those with emphysema without fibrosis. The morbidity and mortality of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema are different from those of patients with emphysema or idiopathic pulmonary fibrosis. Therapeutic options are limited.

Keywords: pulmonary fibrosis, emphysema, combined, association, pathophysiology.

Introducción

La fibrosis pulmonar y el enfisema difieren en cuanto a manifestaciones clínicas, alteraciones radiológicas y cambios funcionales. El enfisema reduce el retroceso elástico del pulmón y aumenta la distensibilidad pulmonar y los volúmenes pulmonares, en tanto que la fibrosis cursa con incremento de la retracción elástica del pulmón y disminución de la distensibilidad pulmonar y de los volúmenes pulmonares). Las alteraciones descritas en la tomografía computarizada de alta resolución de pacientes con enfisema incluyen áreas parenquimatosas de menor densidad en relación con el parénquima pulmonar adyacente, con o sin pared definida, centrilobulillares o subpleurales, de predominio apical, mientras que las de fibrosis incluyen opacidades intralobulillares, distorsión de la arquitectura pulmonar, bronquiectasias de tracción y panal de abejas de predominio basal (1, 2).

La tomografía computarizada de alta resolución de tórax permitió definir la presencia de enfisema concomitante en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en los años setenta (1, 3).

En 2005, Cottin y colaboradores (4) describieron la asociación de fibrosis pulmonar y enfisema como una entidad con características tomográficas, epidemiológicas, clínicas y funcionales similares. El 84% de los pacientes de la serie presentaron enfisema y patrón de neumonía intersticial usual o neumonía intersticial no específica (NINE). Posteriormente, se ha descrito enfisema en pacientes con otros patrones de fibrosis pulmonar.

En nuestra institución se ha detectado un número significativo de casos que cumplen los criterios descritos para combinación de fibrosis pulmonar y

enfisema. Las diferencias en la presentación clínica, los hallazgos radiológicos y las pruebas de función pulmonar en comparación con los pacientes con enfisema o fibrosis pulmonar idiopática, justifican una revisión detallada de la literatura.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura en la base de datos de PubMed. Se usaron los términos MESH “*pulmonary fibrosis*”, “*emphysema*” y “*combined*”.

Se incluía un artículo si el resumen estaba disponible, contenían datos originales, eran reportes de caso o series de caso, y reportaban pacientes con criterios de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema.

Además, se incluyeron las referencias de los artículos que se consideraron relevantes para la revisión.

Las imágenes usadas para ilustrar la revisión corresponden a casos propios de la institución.

Resultados

La búsqueda arrojó 163 artículos, de los cuales se escogieron 46 de acuerdo con los criterios de elegibilidad para considerar en la revisión. Se clasificaron de acuerdo con subtemas: epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, pruebas de función pulmonar, hallazgos radiológicos, pronóstico y tratamiento.

Discusión

Historia

En 1974 Auerbach realizó la primera descripción de la asociación de fibrosis pulmonar y enfisema en una serie de 1.824 pacientes fumadores con diagnóstico previo de enfisema, en quienes documentó la presencia histopatológica de fibrosis

y engrosamiento de arterias de pequeño calibre y arteriolas (5). En 1990, Wiggins y cols. (2), describieron una serie de ocho pacientes con diagnóstico histológico de alveolitis fibrosante, hallazgos en de enfisema en ápices pulmonares en tomografía computarizada, pruebas de función pulmonar normales y disminución en la difusión de monóxido de carbono.

Definición

En la actualidad no existe una definición precisa para esta entidad; sin embargo, se puede considerar que es una asociación radiológica y/o histopatológica de enfisema y fibrosis pulmonar, en un paciente con disnea, disminución en la difusión de monóxido de carbono y antecedente de tabaquismo.

Epidemiología

Se desconoce la prevalencia de la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. No obstante, se estima que representa entre el 5 y el 10% de los casos de enfermedad pulmonar intersticial (6, 7), con mayor prevalencia en el género masculino (OR=18, $p=0,0003$) (8), (relación hombre mujer de 9:1) (4). La edad promedio de aparición es de 65 años (7).

Se describe una relación entre el humo del cigarrillo y la presencia de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (OR= 63; $p=0,002$) (9), especialmente en fumadores con índices de paquete año mayores a 40 (3, 7).

Otras asociaciones descritas incluyen enfermedades autoinmunes, neumonitis de hipersensibilidad (1, 10, 11), exposición a minerales (asbestosis, carbón, talcosis) (1, 5, 12–14) y alteraciones congénitas de las proteínas del surfactante (15). La presencia de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema en pacientes con enfermedades autoinmunes fue descrita por Cottin et al (7) en un grupo de 34 pacientes (18 con artritis reumatoide, 10 con esclerosis sistémica y 6 con poliautoinmunidad), de los cuales 30 eran fumadores, con un promedio de edad de 57 años (+11) y una relación hombre: mujer de 23:11. Los estudios de marcadores autoinmunes en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y

con fibrosis pulmonar idiopática sin enfisema describen mayor prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) (42,5% vs. 26,7%, $p<0,05$) y anticitoplasmáticos (ANCA) (17,5% vs. 0%, $p<0,05$) en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (16).

Fisiopatología

Se ha propuesto una predisposición genética en los pacientes que desarrollan combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (17). En todas las series de pacientes con dicha combinación se describe asociación entre la presencia de enfermedad y antecedente de tabaquismo. En aquellos con enfisema y fibrosis pulmonar se considera que el estrés oxidativo inducido por el tabaco y sus productos de degradación (como la nicotina), desempeña un papel importante en la fisiopatología mediante la amplificación de la expresión de genes inflamatorios que codifican citoquinas, quemoquinas, mediadores, receptores y otras proteínas inflamatorias (17, 18). Uno de los mediadores inflamatorios descritos, cuya expresión se induce por la nicotina, es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), cuyos niveles se hallan elevados (sobreexpresión mediada por el promotor de la proteína C del surfactante) en ratones con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema inducida (19, 20).

De otro lado, se han descrito mecanismos comunes en la fisiopatología del enfisema y la fibrosis pulmonar idiopática, como por ejemplo, envejecimiento celular mediado por telomerasas, disregulación de las vías moleculares que responden al estrés mecánico (vía Wnt) y alteración en la producción de proteínas moduladoras del ciclo celular de los fibroblastos (caveolinas) (1) (figura 1).

La mutación en las telomerasas (enzimas reguladoras del envejecimiento celular) se ha identificado como un factor de riesgo para desarrollar fibrosis pulmonar (descrita en el 15-20% de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática) (21). Por otra parte, en el enfisema se describe alteración en las telomerasas relacionada con la exposición crónica al humo de cigarrillo.

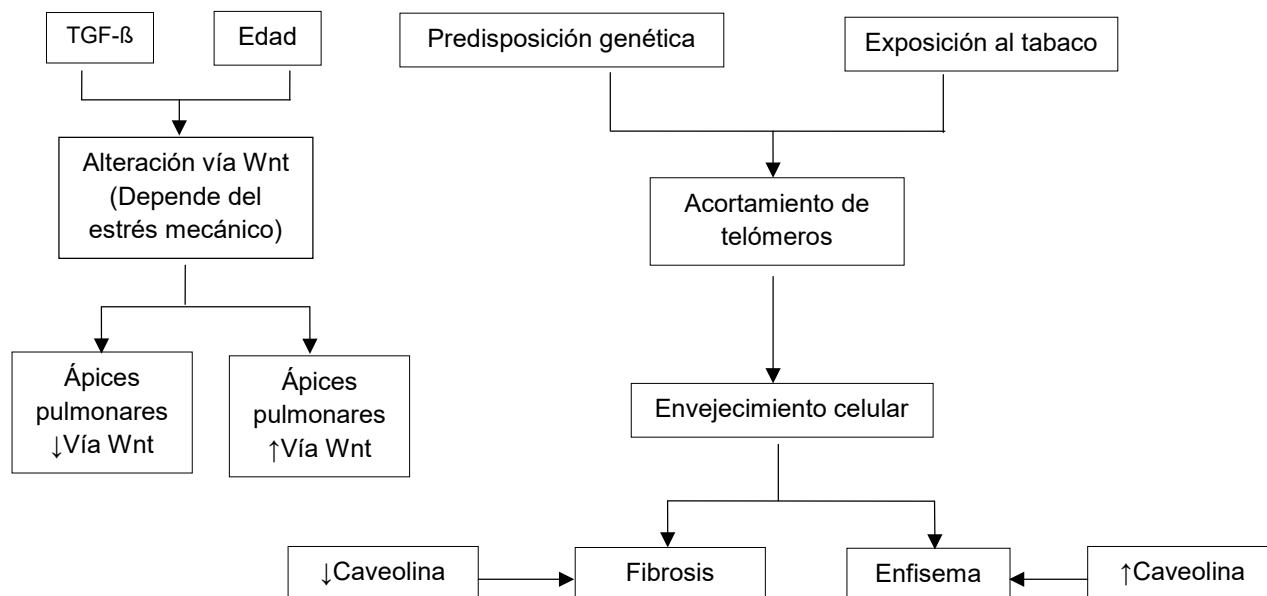


Figura 1. Fisiopatología propuesta en la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. Factor de necrosis tumoral alfa, TNF α ; factor transformante beta 1, TGF β 1.

Por su parte, la vía de señalización Wnt se relaciona con procesos de reparación pulmonar. Su sobreexpresión condiciona hiperplasia de células epiteliales alveolares con fibrosis pulmonar secundaria (en zonas de estrés mecánico) (21–23). En el enfisema se ha descrito inhibición de la vía Wnt mediada por productos de degradación del tabaco, que produce disminución en el número de células epiteliales alveolares con destrucción secundaria del parénquima pulmonar (23, 24).

La caveolina 1 desempeña un rol en el control del ciclo celular de los fibroblastos por la regulación de la expresión del factor transformante beta 1 (TGF β 1). En pacientes con fibrosis pulmonar la disminución en la expresión de la caveolina 1 se relaciona con hiperproliferación de fibroblastos y aumento en la producción de colágeno, además de engrosamiento de las paredes alveolares y aumento de las fibras de colágeno y reticulina, así como de la expresión de miocitos positivos para alfa-actinina, más disminución secundaria de la distensibilidad pulmonar (21, 25, 26). De otra parte, el aumento de la expresión de caveolina 1 se asocia con la aparición de enfisema por aumento de la senescencia celular de los fibroblastos (22).

Existe poca información acerca del papel de los mecanismos inflamatorios en estos pacientes. Ying y cols. realizaron mediciones de óxido nítrico exhalado (FeNO) y conteos celulares en muestras de esputo inducido de pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, enfisema, fibrosis pulmonar idiopática y sanos. El trabajo demostró que la expresión de los niveles de óxido nítrico, óxido nítrico inducible y porcentaje de eosinófilos alveolares eran mayores en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y fibrosis pulmonar idiopática (en comparación con los pacientes con enfisema o sanos) y concluye que la inflamación pulmonar en la combinación en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema es similar a la del grupo de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (27).

En general, se conoce que el enfisema y la fibrosis presentan comportamientos mecánicos opuestos. En el enfisema hay una reducción de las fuerzas de retroceso elástico, con aumento en la distensibilidad pulmonar y aumento en los volúmenes pulmonares con disminución en el flujo espiratorio máximo. En la fibrosis pulmonar hay un aumento del retroceso elástico, disminución de la distensibilidad y reducción de los volúmenes pulmonares con preservación

o aumento del flujo espiratorio máximo. Desde el punto de vista clínico, alguna de las dos predomina y raramente coexisten estos patrones, excepto en fumadores (1) (tabla 1).

En los casos con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, la coexistencia de estas alteraciones explica la “pseudonormalización” de la espirometría y los volúmenes pulmonares.

Manifestaciones clínicas

El síntoma más frecuente en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema es disnea que se exagera con el ejercicio (17). En la serie de Cottin y cols. (4) se encontró una prevalencia de disnea de esfuerzo en 60 pacientes. Los hallazgos más frecuentes en el examen físico fueron estertores (87%) e hipocratismo digital (43%).

Otros síntomas y signos menos prevalentes son tos seca o productiva, sibilancias, cianosis peribucal y astenia (28).

Pruebas de función pulmonar

La espirometría puede ser normal o ligeramente alterada (4). Sin embargo, en su serie de 17 casos Días y cols. (18) encontraron: patrón restrictivo en 47%, obstructivo en 18%, atrapamiento aéreo en 24% y pruebas normales en el 12% de los pacientes. En la serie de Cottin y cols. (4) el promedio de la capacidad pulmonar total (CPT) fue de 88% + 17 (% del predicho), de la capacidad vital forzada (CVF)

88% + 18, del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) 80% + 21 y la relación VEF₁/CVF del 69% + 13. La tasa de caída usual de la relación VEF₁/CVF es significativamente mayor en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema al compararlos con fibrosis pulmonar idiopática (29), y menor al compararlos con pacientes con enfisema ($p < 0,05$) (30).

La difusión de monóxido de carbono (DLco) en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema suele estar severamente alterada. En la serie de Cottin y cols. (4) el promedio de DLco fue de 37% + 16. La DLco es significativamente menor en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema al compararlos con los pacientes con fibrosis pulmonar sin enfisema o enfisema sin fibrosis pulmonar ($p < 0,01$) (30, 31).

Hipertensión pulmonar

Aproximadamente el 50% de los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema tienen hipertensión pulmonar (35, 3).

Al comparar pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y pacientes con fibrosis pulmonar idiopática se ha encontrado que los primeros tienen significativamente mayor prevalencia de hipertensión pulmonar (34,3 vs. 12,7%, $p = 0,006$) (9) y mayor presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) (82 + 20 vs. 57 + 15 mm Hg) (8).

Manifestaciones radiológicas e histopatología

En la radiografía de tórax se identifican hallazgos de fibrosis como opacidades reticulares o reticulonodulares de predominio basal y periférico (subpleural) asociados a cambios de enfisema que incluyen aumento en la radiolucidez y disminución de la vascularización de predominio apical (4).

En la tomografía computarizada de alta resolución de tórax se pueden encontrar cambios de fibrosis que incluyen: opacidades intralobulillares, engrosamiento de septos interlobulillares, distorsión de la arquitectura pulmonar, panal de abejas y bronquiectasias de tracción, asociados a cambios de enfisema manifestados por áreas centrilobulillares,

Tabla 1. Características fisiológicas del enfisema pulmonar y la fibrosis pulmonar.

| Características | Enfisema | Fibrosis pulmonar |
|--------------------------|----------|-------------------|
| Retroceso elástico | ↓ | ↑ |
| Distensibilidad | ↑ | ↓ |
| Volúmenes pulmonares | ↑ | ↓ |
| Flujo espiratorio máximo | ↓ | — ↑ |

hipodensas, avasculares, sin pared definida (enfisema centrilobulillar) o lesiones avasculares, subpleurales, de pared fina (enfisema paraseptal). En algunos pacientes las lesiones de enfisema centrilobulillar pueden confluir con destrucción extensa del parénquima pulmonar y en otros se pueden observar lesiones avasculares de pared fina (bulas) o combinaciones de enfisema centrilobulillar, enfisema paraseptal y bulas (3, 4, 17, 33–35).

En la serie de Cottin y cols. (4) (61 pacientes) las alteraciones más frecuentes en la tomografía computarizada de alta resolución fueron: panal de abejas (95%), opacidades reticulares (87%), bronquiectasias de tracción (69%), enfisema centrilobulillar (97%) y enfisema paraseptal (93%).

Kitaguchi y cols. (28) en el trabajo que comparó 47 pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (diagnóstico basado en alteraciones de la tomografía computarizada de alta resolución) y 82 pacientes con enfisema sin fibrosis encontraron enfisema de predominio apical y fibrosis de predominio basal en todos los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y mayor frecuencia de enfisema paraseptal en el grupo con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. La prevalencia de alteraciones intersticiales en esta serie fue en su orden: retículo (84%), panal de abejas (75%) y vidrio esmerilado (62%). En la mitad de los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se encontraron bulas mayores de 2 cm de diámetro con pared mayor de 1 mm de espesor.

En la serie de Jankowich y cols. (36) de 10 pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se encontraron áreas extensas de vidrio esmerilado relacionadas con patrón de neumonía intersticial descamativa en la biopsia de pulmón de 2 pacientes, hallazgo que sugiere heterogenicidad en los pacientes que cumplen criterios de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema.

Brillet y cols. (34) describieron tres patrones en la tomografía computarizada de alta resolución de 61 pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema : a) *transición progresiva*, con enfisema difuso y zona de transición entre el enfisema buloso

y el panal de abejas, b) *enfisema paraseptal* con bulas subpleurales de mayor tamaño en las bases y c) *procesos separados* con áreas independientes de enfisema y fibrosis. Estos patrones corresponden a perfiles específicos en las pruebas de función pulmonar.

Se describe una buena correlación entre los hallazgos imagenológicos y el estudio histopatológico. El patrón de neumonía intersticial usual es el más frecuente en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, pero se han encontrado otros patrones histopatológicos de fibrosis como neumonía intersticial no específica y neumonía intersticial descamativa (36) (figuras 1 y 2).

El estudio de Inomata (31) que comparó hallazgos histológicos de pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y fibrosis pulmonar idiopática sin enfisema, describió en el primer grupo lesiones quísticas de pared gruesa, de mayor diámetro que los quistes del patrón en “panal de abejas” (72,7% de 22 pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y 0% de 25 pacientes con fibrosis pulmonar sin enfisema o enfisema sin fibrosis pulmonar, $p=0,001$). La presencia de las lesiones quísticas se asoció con mayor extensión de enfisema en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema.

Pronóstico

En la serie de Cottin y cols. (4) la sobrevida fue del 87,5% a dos años y 54,6% a 5 años, con un promedio de sobrevida de 6,1 años.

La hipertensión pulmonar es un factor de mal pronóstico con una media de sobrevida de 6 años (37). En los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema e hipertensión pulmonar, la presencia de mayor resistencia vascular pulmonar, mayor frecuencia cardíaca, menor índice cardíaco y menor DLco se han asociado con menor sobrevida (38).

No hay un consenso en la mortalidad comparativa entre los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y fibrosis pulmonar idiopática. Mejía y cols. (8), en un estudio de cohorte de 110 pacientes (28% con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema) encontraron que los pacientes con

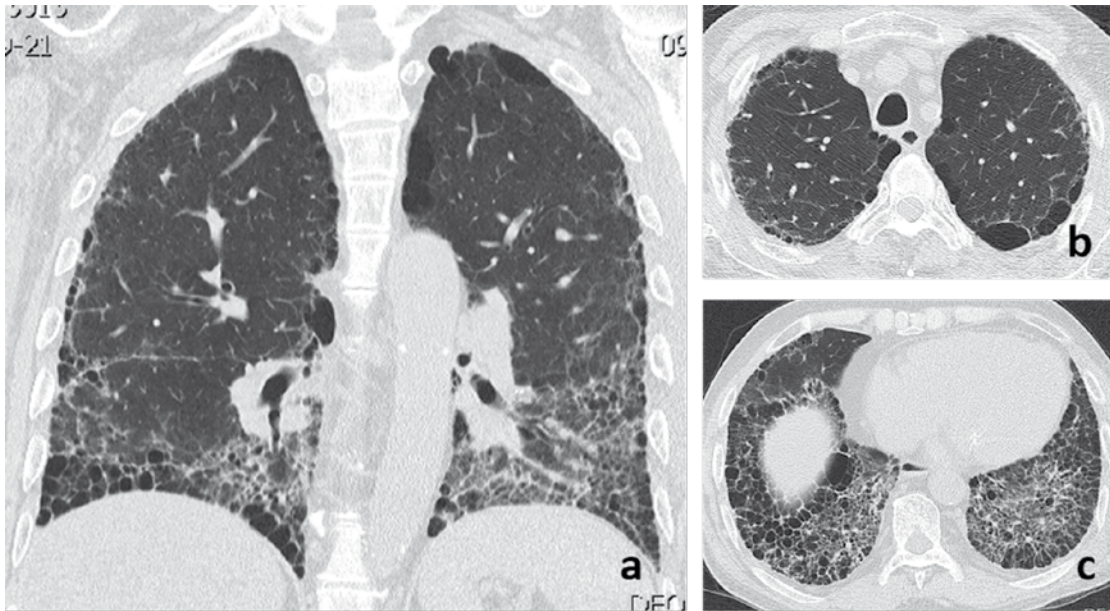


Figura 2. Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. Enfisema paraseptal y patrón de neumonía intersticial usual. Hombre de 60 años, con antecedente de artritis reumatoide y tabaquismo. a, b y c. Tomografía axial computarizada de alta resolución, reconstrucción coronal y cortes axiales (ápices y bases). Lesiones avasculares, subpleurales, de pared fina menores de 10 mm (enfisema paraseptal). Panal de abejas, bronquiectasias de tracción y opacidades intralobulillares basales con pérdida de volumen de lóbulos inferiores.

combinación de fibrosis pulmonar y enfisema tenían menor tiempo promedio de supervivencia (25 vs. 34 meses, $p=0,022$). Las variables de mayor asociación con mortalidad fueron la capacidad vital forzada (CVF) menor al 50% del predicho (HR 2,6 IC 95% 1,19-5,68; $p=0,016$) y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) mayor a 75 mm Hg (HR 2,25 IC 95% 1,12-4,54; $p=0,022$). Ryerson y cols. (6) encontraron que los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema tenían menos fibrosis en la tomografía computarizada, mayor CVF, pero mayor requerimiento de oxígeno ($p<0,01$ en todas las variables) que aquellos con fibrosis pulmonar idiopática. Sin embargo, respecto a la mortalidad no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos. Takaroni y cols. (39), hallaron menor mortalidad en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, aunque con una muestra menor (59 pacientes). La disparidad en las series refleja la heterogeneidad de la extensión de enfisema y fibrosis pulmonar en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema que puede condicionar

diferentes pronósticos (17). En un estudio de correlación entre la cuantificación de hallazgos en tomografía computarizada de alta resolución y pruebas de función pulmonar en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, se sugiere que los cambios por fibrosis son los que más contribuyen a la progresión y pronóstico de la enfermedad (40).

Adicionalmente, los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar y lesión pulmonar aguda posterior a la cirugía de resección pulmonar (1). Kitaguchi y cols. (28) en un estudio retrospectivo de 47 pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, reportaron una incidencia del 46,8% de cáncer pulmonar, de los cuales la mayoría fue carcinoma de células escamosas (54,5%), seguido por adenocarcinoma (31,8%), en concordancia con lo reportado por Girard y cols. (41) (45 y 37% respectivamente). La incidencia de cáncer reportada, en combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, es significativamente mayor a la de los pacientes con enfisema sin fibrosis (14%)

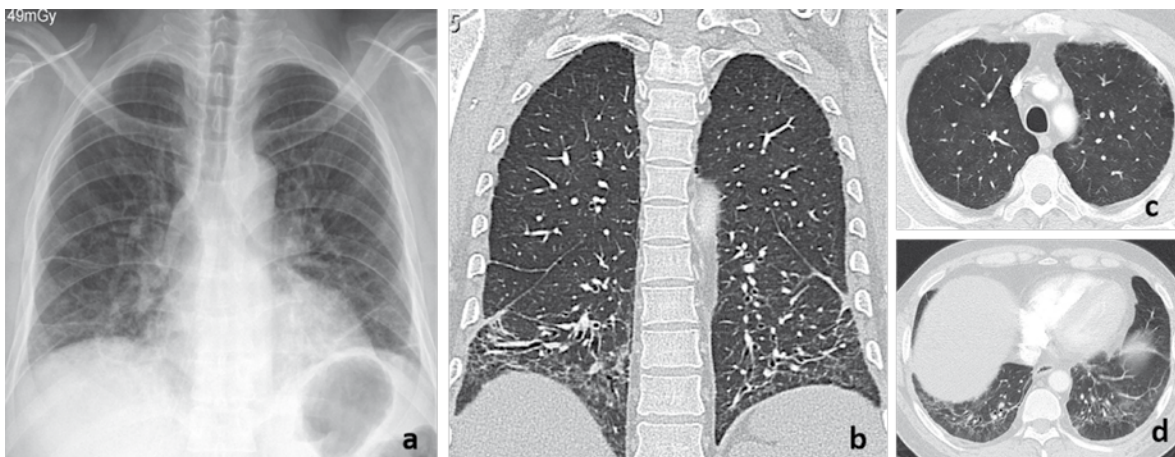


Figura 3. Enfisema paraseptal y patrón de NINE. Mujer de 48 años IPA 6. a. Radiografía de tórax. Opacidades reticulares basales bilaterales. b, c y d. Tomografía axial computarizada de alta resolución, reconstrucción coronal y cortes axiales (ápices y bases). Lesiones avasculares subpleurales apicales, bilaterales (enfisema paraseptal). Áreas de vidrio esmerilado basales, bilaterales, simétricas, opacidades intralobulillares y bronquiectasias de tracción.

(42) (HR 4,62, IC95% 1,58-13,55) (44) y a la de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (23%) (43). Esto puede explicarse por la teoría del “triple golpe”, en la que hay una predisposición genética derivada de oncogenes, precipitada por la exposición al tabaco y la alteración en la arquitectura pulmonar (enfisema y fibrosis pulmonar) (1).

Saito y cols. (45) encontraron que el 70% de los pacientes que desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria poslobectomía (por cáncer de pulmón) presentaron patrón histológico de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. Otros trabajos describen mayor incidencia de falla respiratoria y reintubación en estos pacientes (17%) (46).

Tratamiento

Las opciones terapéuticas son limitadas. El oxígeno está indicado en caso de hipoxemia (1).

Se han realizado estudios para evaluar la respuesta a corticoides e inmunomoduladores, sin demostrar mejoría en las pruebas de función pulmonar (PFP) ni en la clínica (34).

En el estudio de Cottin y cols. (4) se realizó un análisis retrospectivo de la respuesta terapéutica en una cohorte de 61 pacientes con combinación

de fibrosis pulmonar y enfisema. El 50% recibió corticosteroide, 21% terapia inmunosupresora o inmunomoduladora y 23% corticoides inhalados. Un 48% de los pacientes presentó deterioro clínico y solo un 8% mejoró su patrón restrictivo. En el control imagenológico (disponible en 36 pacientes), 2 presentaron mejoría, 16 empeoraron y 18 permanecieron estables.

La suspensión del tabaco y el tratamiento para la hipertensión pulmonar arterial con vasodilatadores tampoco han demostrado beneficio (3).

El trasplante pulmonar es una opción ante la mortalidad elevada de esta patología (1).

Conclusiones

La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema es una entidad poco reconocida, con clara asociación con el tabaquismo y un pronóstico diferente al de las entidades aisladas. Se debe establecer si representa un fenotipo de los pacientes con fibrosis pulmonar o un fenotipo de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)/enfisema o si por el contrario debe considerarse una entidad diferente. El diagnóstico se realiza a través de imágenes diagnósticas o estudios histopatológicos. No hay consenso acerca de la fisiopatología. No obstante, se han

involucrado los productos de degradación del cigarrillo y vías moleculares comunes en la fisiopatología del enfisema y la fibrosis pulmonar en el desarrollo de la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. La presencia de hipertensión pulmonar se asocia con mayor mortalidad en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. No hay consenso en la mortalidad comparativa del grupo de pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y fibrosis pulmonar idiopática (sin enfisema). La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se asocia con mayor riesgo de cáncer pulmonar y complicaciones posoperatorias en cirugías de tórax.

Bibliografía

- Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. 2012;141:222–31.
- Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med*. 1990;84:365–9.
- Portillo K, Morera J. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a new phenotype within the spectrum of smoking-related interstitial lung disease. *Pulm Med*. 2012;2012:867870.
- Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586–93.
- Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC. Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: a microscopic study. *Chest*. 1974;65:29–35.
- Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;144:234–40.
- Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 2011;63:295–304.
- Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136:10–5.
- Qiao Y, Kewu H, Yi D, Baohui L, Ziliang H, Huaping D, et al. Cigarette smoking contributes to idiopathic pulmonary fibrosis associated with emphysema. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127:469–74.
- Cormier Y, Brown M, Worthy S, Racine G, Müller NL. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2000;16:56–60.
- Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytönen H, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Partanen K, Terho EO. Long-term risk of emphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:662–5.
- Huuskonen O, Kivisaari L, Zitting A, Kaleva S, Vehmas T. Emphysema findings associated with heavy asbestos-exposure in high resolution computed tomography of Finnish construction workers. *J Occup Health*. 2004;46:266–71.
- Leigh J, Driscoll TR, Cole BD, Beck RW, Hull BP, Yang J. Quantitative relation between emphysema and lung mineral content in coalworkers. *Occup Environ Med*. 1994;51:400–7.
- Marchiori E, Lourenço S, Gasparetto TD, Zanetti G, Mano CM, Nobre LF. Pulmonary talcosis: Imaging findings. *Lung*. 2010;188:165–71.
- Cottin V, Reix P, Khouatra C, Thivolet-Béjui F, Feldmann D, Cordier J. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with familial SFTPC mutation. *Thorax*. 2011;66:918–9.
- Tzouveleakis A, Zacharis G, Oikonomou A, Mikroulis D, Margaritopoulos G, Koutsopoulos A, et al. Increased incidence of autoimmune markers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMC Pulm Med*. 2013;13:31.
- Papiris SA, Triantafyllidou C, Manali ED, Kolilekas L, Baou K, Kagouridis K, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7:19–31; quiz 32.
- Dias OM, Baldi BG, Costa AN. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an increasingly recognized condition*. *J Bras Pneumol*. 2014;40:304–12.
- Albaugh G, Kann B, Strande L, Vemulapalli P, Hewitt C, Alexander JB. Nicotine induces endothelial TNF-alpha expression, which mediates growth retardation in vitro. *J Surg Res*. 2001;99:381–4.
- Lundblad LKA, Thompson-Figueroa J, Leclair T, Sullivan MJ, Poynter ME, Irvin CG, et al. Tumor necrosis factor-alpha overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1363–70.
- Zou H, Stoppani E, Volonte D, Galbiati F. Caveolin-1, cellular senescence and age-related diseases. *Mech Ageing Dev*. 2011;132:533–42.
- Dasari A, Bartholomew JN, Volonte D, Galbiati F. Oxidative stress induces premature senescence by stimulating caveolin-1 gene transcription through p38 mitogen-activated protein kinase/Sp1-mediated activation of two GC-rich promoter elements. *Cancer Res*. 2006;66:10805–14.
- Chilosi M, Carloni A, Rossi A, Poletti V. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema. *Transl Res*. 2013;162:156–73.
- Kneidinger N, Yildirim AÖ, Callegari J, Takenaka S, Stein MM, Dumitrascu R, et al. Activation of the WNT/β-catenin

- pathway attenuates experimental emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:723–33.
25. Razani B, Lisanti MP. Critical review Caveolin-deficient mice : insights into caveolar function and human disease. *J Clin Invest.* 2001;108(11):1553–61.
 26. Shivshankar P, Brampton C, Miyasato S, Kasper M, Thanickal VJ, Le Saux CJ. Caveolin-1 deficiency protects from pulmonary fibrosis by modulating epithelial cell senescence in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;47:28–36.
 27. Zhao Y, Cui A, Wang F, Wang X-J, Chen X, Jin M-L, et al. Characteristics of pulmonary inflammation in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chin Med J (Engl).* 2012;125:3015–21.
 28. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2010;15:265–71.
 29. Kim YJ, Shin SH, Park J-W, Kyung SY, Kang SM, Lee S-P, et al. Annual change in pulmonary function and clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema and idiopathic pulmonary fibrosis: over a 3-year follow-up. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014;77:18–23.
 30. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hayashi R, Hanaoka M, Honda T, Kubo K. Annual changes in pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema: over a 5-year follow-up. *Respir Med.* 2013;107:1986–92.
 31. Inomata M, Ikushima S, Awano N, Kondoh K, Satake K, Masuo M, et al. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features. *BMC Pulm Med.* 2014;14:104.
 32. Cottin V, Brillet PY, Nunes H, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Press Medicale.* 2007;36:936–44.
 33. Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, Cohen M, Shitrit D, Kramer MR. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med.* 2005;99:948–54.
 34. Brillet PY, Cottin V, Letoumelin P, Landino F, Brauner MW, Valeyre D, et al. Combined apical emphysema and basal fibrosis syndrome (emphysema/fibrosis syndrome): CT imaging features and pulmonary function tests. *J Radiol.* 2009;90:43–51.
 35. Takahashi M, Fukuoka J, Nitta N, Takazakura R, Nagatani Y, Murakami Y, et al. Imaging of pulmonary emphysema: a pictorial review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3:193–204.
 36. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration.* 2008;75:411–7.
 37. Cottin V. Clinical case: Combined pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension--clinical management. *BMC Res Notes.* 2013;6(suppl 1):S2.
 38. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* 2010;35:105–11.
 39. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103:1209–15.
 40. Ando K, Sekiya M, Tobino K, Takahashi K. Relationship between quantitative CT metrics and pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Lung.* 2013;191:585–91.
 41. Girard N, Marchand-adam S, Naccache J, Borie R, Ravel A, Kiakouama L, et al. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(8): 1162-70.
 42. Nakayama M, Satoh H, Sekizawa K. Risk of cancer in COPD patients. *Chest.* 2003;123:1775–6.
 43. Araki T, Katsura H, Sawabe M, Kida K. A clinical study of idiopathic pulmonary fibrosis based on autopsy studies in elderly patients. *Intern Med.* 2003;42:483–9.
 44. Kwak N, Park C-M, Lee J, Park YS, Lee S-M, Yim J-J, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med.* 2014;108:524–30.
 45. Saito H, Minamiya Y, Nanjo H, Ito M, Ono T, Motoyama S, et al. Pathological finding of subclinical interstitial pneumonia as a predictor of postoperative acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2011;39:190–4.
 46. Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, Ikeya T, Takahashi N, Saitou Y, et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: A semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology.* 2008;53:707–14.

El signo del anillo de sello

Signet ring sign

ANA CRISTINA MANZANO, MD.⁽¹⁾; PABLO RAMÓN GIL TORRES, MD.⁽²⁾; MILENA GARCÍA, MD.⁽³⁾; CARLOS ANDRÉS CELIS PRECIADO, MD.⁽⁴⁾

⁽¹⁾Radióloga, IDIME. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Residente de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Universidad ICESI. Cali, Colombia.

⁽³⁾Internista, Fellow de Neumología, Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

⁽⁴⁾Internista, Neumólogo, Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Ana Cristina Manzano, correo electrónico: crispetamanzano@gmail.com

Recibido: 17/08/14. Aceptado: 10/09/14.

En su Glosario de Términos de Radiología Torácica, la Sociedad Fleischner lo define como una imagen en forma de anillo, conformada por el corte transversal de las paredes de un bronquio dilatado y la arteria acompañante adyacente, más pequeña (1) (figura 1).

El signo del anillo de sello es el signo tomográfico cardinal de las bronquiectasias (1). No obstante, también se ha descrito en enfermedades caracterizadas por un flujo arterial pulmonar reducido o anormal (2), en tromboembolia pulmonar crónica (3) y en hidatidosis pulmonar (4).

La interrupción proximal de la arteria pulmonar derecha es una anomalía del desarrollo poco común y se asociada con malformaciones cardiacas congénitas como defecto del septo ventricular, tetralogía de Fallot, coartación de aorta, estenosis aórtica subvalvular, transposición de grandes vasos y fístula aortopulmonar. En esta entidad la arteria se amputa de forma abrupta en el hilio y la sangre es suplida por vasos sistémicos colaterales, principalmente arterias bronquiales. Los hallazgos tomográficos se caracterizan por la ausencia completa de la porción mediastinal de la arteria pulmonar derecha y aumento de vasos colaterales.

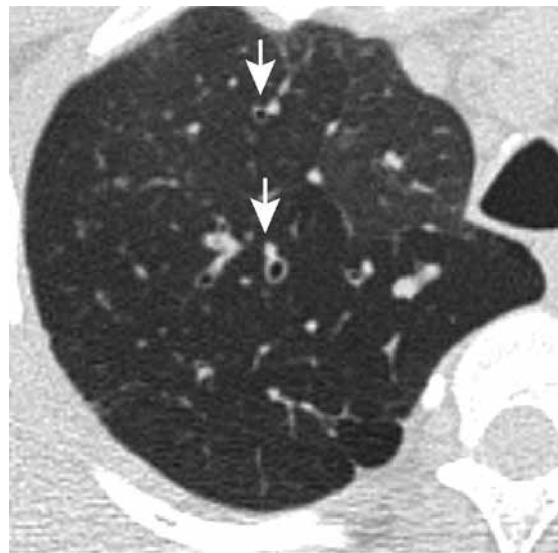


Figura 1. Signo del anillo de sello. Las flechas señalan la imagen del bronquio dilatado adyacente a su arteria de menor calibre.

Los hallazgos en el parénquima incluyen infiltrados reticulares, engrosamiento septal, consolidación subpleural, cambios quísticos y dilatación bronquial acompañando a la pequeña arteria sistémica para constituir el signo del anillo sello. El engrosamiento bronquial y las bronquiectasias se asocian con la hipertrofia de los vasos colaterales sistémicos (2).

En tromboembolia pulmonar crónica, el mecanismo fisiopatológico descrito para la formación del signo del anillo de sello se atribuye a la disminución del tamaño de la arteria pulmonar por un efecto obstructivo crónico que causa disminución del flujo que a su vez produce una dilatación recíproca de la pared del bronquio (3).

Aunque el término “anillo de sello” ha sido ampliamente utilizado para describir este signo, en un sentido estricto, la combinación del bronquio dilatado y el vaso sanguíneo que lo acompañan simulan morfológicamente más a un anillo de perla (figura 2). Es por esto por lo que algunos autores han sugerido cambiar su nombre a signo del “anillo de perla”.



Figura 2. Anillo de perla.

Bibliografía

1. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;46: 697-722.
2. Ryu DS, Spirn PW, Trotman-Dickenson B, Hunsaker A, Jung SM, Park MS. HRCT findings of proximal interruption of the right pulmonary artery. *J Thorac Imaging*. 2004;19:171-5.
3. Remy-Jardin M, Remy J, Louveigny S, Artaud D, Deschildre F, Duhamel A. Airway changes in chronic pulmonary embolism: CT findings in 33 patients. *Radiology* 1997;203:355-60.
4. Koul PA, Koul AN, Wahid A, Mir FA. CT in pulmonary hydatid disease: unusual appearances. *Chest*. 2000;118(6):1645-7.
5. Oullette, H. The signet ring sign. *Radiology*. 1999;212:67-8.
6. Bonavita J, Naidich DP. Imaging of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012;33(2):233-48.