

Recomendamos a nuestros lectores visitar la versión online de la revista (www.ramr.org), donde se puede acceder directamente a los links para leer los artículos citados que son de acceso gratuito.

ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE LA ESPECIALIDAD

Evolución cognitiva de los pacientes con distress respiratorio agudo del adulto

Función neuropsicológica a largo plazo en sobrevivientes de injuria pulmonar aguda

The Adult Respiratory Distress Syndrome Cognitive Outcomes Study

Long term Neuropsychological Function in Survivors of Acute Lung Injury

Autores: Mikkelsen M, Taylor Thompson B, Angus D et al.

Am J Resp Crit Care Med 2012; 185: 1307-1315

Comentado por: Carlos H. Bevilacqua

Los autores, entre los que reconocemos como muy familiares a B. Taylor Thompson y Derek C. Angus, examinando pacientes sobrevivientes del estudio FACTT (con el que se intentaba conocer de qué manera influiría en el pronóstico una estrategia “conservadora” de administración de fluidos guiada por catéter de Swan-Ganz o por catéter venoso central, en el manejo de pacientes con injuria pulmonar aguda), condujeron un subestudio diseñado para explorar la evolución cognitiva de los pacientes sobrevivientes, con una batería de comunicaciones telefónicas correspondientes a los dos meses y al año del alta.

A su vez, este estudio deriva del ARDSnet que condujera el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos, y que demostrara la significativa mejoría en la sobrevida que producía la ventilación mecánica con pequeños volúmenes corrientes (6ml vs 12 ml/kg de peso teórico).

El objetivo era determinar a través de esas comunicaciones telefónicas si se podían determinar las consecuencias en la morbilidad neuropsicológica, y las discapacidades psiquiátricas o cognitivas resultantes.

Se denominó a este estudio como ACOS (ARDS-Net Cognitive Outcome Study).

Estas llamadas telefónicas se realizaron a sujetos angloparlantes, desde la Universidad de Pittsburg, y fueron llevadas a cabo por personal especializado no médico.

De los 1001 pacientes randomizados en el FACTT, 406 sobrevivientes eran reclutables para el ACOS. Se logró comunicación con 261 pacientes y sólo 213 aceptaron participar. Catorce de ellos fallecieron antes del test inicial. Sólo 122 de los 199 (61%) fueron encuestados por lo menos una vez, y estos pacientes provenientes de 28 hospitales constituyen la cohorte completa del ACOS.

A los doce meses, 22 de esos pacientes habían fallecido, dos estaban en coma y 22 física o mentalmente incapacitados de contestar una encuesta neurofisiológica realizada por teléfono.

Uno de los instrumentos empleados era el *Hayling Sentence Completion Test* (HSCT), en el que se le solicita al participante que complete una oración con la palabra final faltante (por ejemplo: Carlos saludó a Juana con un *beso o abrazo*). Seguidamente se le solicita lo contrario, esto es que evite emplear la palabra que usualmente se emplearía en esa circunstancia (por ejemplo: Escriba su nombre en la primera *línea*). En este caso, el paciente debe inhibirse de colocar lo más usual.

Cuarenta y uno de los 55 sobrevivientes al año mostraban trastornos cognitivos. Mucho más que la memoria y la fluidez en el lenguaje, las funciones ejecutivas fueron alteradas en el 49% de los examinados.

Además de los resultados sobre los daños cognitivos detectados, también es evidente que resulta muy dificultosa una encuesta telefónica a largo plazo (doce meses) en lo que se refiere a reclutamiento, permanencia y capacidad para completar la prueba. La mayor parte de las encuestas se llevó a cabo mediante dos comunicaciones, para evitar el cansancio que implicaba mantener la atención durante alrededor de 45 minutos.

Además, se halló que los pacientes sometidos a manejo conservador de fluidos padecieron más frecuentemente trastornos cognitivos ($p = 0.005$)

y que los niveles más bajos de PaO_2 durante el estudio se asociaron con dificultades cognitivas y psiquiátricas más evidentes ($p = 0.02$).

Lecturas sugeridas

1. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E et al. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury *N Engl J Med* 2005; 353: 1685-93.
2. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM et al. One-Year Outcomes in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 683-93.
3. Herridge MS, Tansey CM, Matté A et al. Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1293-304.
4. Evaluating Health Outcomes and Quality of Life After Acute Lung Injury Among Participants of the ALTA, OMEGA, and EDEN (ARDS Network) Studies (The ALTOS Study).

Prednisona, azatioprina, y N-acetilcisteína en fibrosis pulmonar idiopática (PANTHER - FPI)

The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network

Autores: Raghu G, Anstrom K, King T, Lasky J, Martínez FJ.

N Engl J Med 2012;366:1968-77

Publicado online el 20 de Mayo, 2012.

Comentado por: Tulio Papucci, Juan Ignacio Enghelmayer

Miembros de la Sección "Patología Difusa y/o Intersticial" de la AAMR

Contexto clínico. Antecedentes

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad crónica, progresiva, de causa desconocida, con un patrón histopatológico de neumonía intersticial usual y una supervivencia media de 2 a 5 años después del diagnóstico. Para su tratamiento, es de uso generalizado la combinación de azatioprina con prednisona y N-acetilcisteína (NAC) (Triple terapia), a pesar de la falta de evidencia y de recomendación en las guías Internacionales¹.

De hecho, en las últimas guías existe una recomendación débil en contra del uso de la triple terapia así como de la NAC como monoterapia. Esto es que dichas drogas no deberían ser utilizadas en la mayoría de los pacientes con FPI, pero pueden ser útiles en una minoría de los mismos. Asimismo hay una recomendación fuerte en contra del uso de prednisona como monoterapia¹.

Por otro lado, otros expertos en el tema hablan de una recomendación débil a favor del uso de estas drogas².

A pesar de estas recomendaciones, la triple terapia sigue siendo comúnmente usada para tratar la fibrosis pulmonar idiopática.

La seguridad y eficacia de este régimen eran previamente desconocidos. El objetivo del presente estudio (FPI-PANTHER) fue evaluar la seguridad y la eficacia de la terapia de combinación con azatioprina, prednisona, y N-acetilcisteína en pacientes con FPI.

Sinopsis del estudio

Este estudio, denominado Panther-FPI, comparó la seguridad y eficacia del régimen de 3 fármacos contra la N-acetilcisteína sola o versus placebo en pacientes con FPI que tenían caída leve a moderada de la función pulmonar.

El objetivo primario del estudio fue la variación longitudinal de la capacidad vital forzada (FVC) durante las 60 semanas que duró el ensayo clínico. Objetivos secundarios incluyeron tasa de mortalidad, el tiempo transcurrido hasta la muerte, la frecuencia de las exacerbaciones agudas, la frecuencia de respuesta mantenida en la FVC y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad.

El estudio incluyó a pacientes de 35 a 85 años de edad con diagnóstico de FPI y con disminución leve a moderada de la función pulmonar ($FVC \geq 50\%$ y una capacidad de difusión de monóxido de carbono $\geq 30\%$ del valor predicho).

Este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, comparó a la triple terapia contra NAC sola (acompañada de placebos de prednisona y azatioprina) y contra placebos de cada uno de los 3 fármacos.

Es decir que se constituyeron 3 ramas en el estudio: 77 pacientes fueron incluidos en el grupo de tratamiento combinado (triple terapia de drogas activas) y 78 estaban en el grupo de 3 placebos a partir de diciembre de 2009 hasta octubre de 2011. Un tercer grupo de N-acetilcisteína más solo los placebos correspondientes, con 81 pacientes, no fue incluido en este análisis.

Un análisis de los datos provisional, programado de antemano, reveló un aumento de la mortalidad (8 vs 1, $p = 0.01$), del número de hospitalizaciones (23 vs 7, $p < 0.001$), y eventos adversos graves (24 frente a 8, $p = 0,001$) en el grupo de la triple terapia frente al grupo placebo. Como resultado, se dio por terminado el estudio de manera prematura para el grupo de la triple terapia, a las 32 semanas, por recomendación del comité de vigilancia.

Además, no hubo mejoría de la CVF en el grupo de la triple terapia en comparación con el grupo

placebo (-0,24 litros vs -0,23litros L, $p = 0.85$). Sin embargo, la terminación anticipada del grupo de la triple terapia limitó la capacidad de evaluar el efecto en el desenlace primario del estudio (FVC).

Estos datos, que muestran un aumento de las tasas de muerte y hospitalización, proporcionan pruebas convincentes en contra del uso de la combinación de azatioprina, prednisona y la N-acetilcisteína en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática con deterioro leve a moderado de la función pulmonar.

Las razones exactas de este aumento de la mortalidad y hospitalización se desconocen y es difícil determinar con precisión cuál de los 3 fármacos es responsable de los resultados adversos. Además, se debe tener en cuenta que estos resultados se aplican sólo a los pacientes con FPI bien definida, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Conclusión

El tratamiento combinado con un régimen de 3 fármacos de prednisona, azatioprina y N-acetilcisteína aumenta los riesgos de hospitalización y muerte en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, según este nuevo estudio.

Bibliografía

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. 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. Bradley B, Branley HM, Egan J, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and the New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: Suppl 5: v1-v58.