

ENFERMEDADES INTERSTICIALES: Combinación de prednisona, azatioprina y N-acetil-cisteína incrementa riesgos de muerte y de hospitalización en fibrosis pulmonar idiopática: la importancia de un estudio negativo

Combined therapy of prednisone, azathioprine and acetylcysteine increases the risks of death and hospitalization in pulmonary fibrosis: the importance of a negative trial

Fernando Vela-Lozada, MD.⁽¹⁾; Carlos Celis Preciado, MD.⁽²⁾

Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):214-215

REFERENCIA

Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012; 366 (21): 1968-77.

PREGUNTA

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), ¿es la terapia combinada con prednisona, azatioprina y N-acetil-cisteína (NAC), en comparación con placebo, eficaz y segura con relación a mortalidad y riesgo de hospitalización?

DISEÑO

Estudio de asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo. PANTHER-IPF (sigla el inglés de *Prednisone, Azathioprine and N-acetylcysteine: a Study That Evaluates Response in IPF*).

CEGAMIENTO

Pacientes y clínicos evaluadores.

PERIODO DE SEGUIMIENTO

Planeadas 60 semanas, completadas 32 semanas.

LUGAR

25 centros médicos en los Estados Unidos.

PACIENTES

263 pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (edad promedio 68 años, 75% hombres) con compromiso pulmonar leve a moderado (promedios CVF 60% y difusión de CO 43%% de los predichos y distancia en caminata de 6 minutos 365 metros).

INTERVENCIÓN

- Terapia combinada: NAC (600 mg tres veces por día), prednisona (0,5 mg/kg con disminución a 0,15 mg/kg durante 25 semanas) y azatioprina (dosis máxima 150 mg/día).
- NAC sola.
- Placebos.

RESULTADOS

Tras un análisis interino de los datos, el Comité de Seguridad del estudio recomendó la suspensión del brazo de terapia combinada, la cual se hizo efectiva a las 32 semanas del estudio, en octubre de 2011. El brazo de NAC sola continuó hasta completar las 60 semanas a mediados de 2012.

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

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

Correspondencia: Dr. Carlos Celis Preciado. Correo electrónico: cacelis.neumo@gmail.com

Recibido: diciembre 10 de 2012. Aceptado: diciembre 20 de 2012.

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

Desenlace	Terapia combinada	Placebo	Hazard ratio	Valor P
Muertes – No (%)				
Por cualquier causa	8 (10)	1 (1)		0,01
Causa respiratoria	7 (9)	1 (1)		0,02
Hospitalización por cualquier causa	23 (30)	7 (9)		<0,001
Exacerbación aguda No (%)	5 (6)	0		0,03
Eventos adversos serios No (%)	24 (31)	8 (10)		0,001
Estimación a las 60 semanas % (IC 95%)				
Muerte por cualquier causa	19,8 (9,9-37,2)	2 (0,3-13,6)	9,26 (1,16-74,1)	0,01
Muerte u hospitalización por cualquier causa	43,6 (30,7-59)	16,9 (8,7-31,5)	3,74 (1,68-8,34)	<0,001
Muerte por cualquier causa o deterioro \geq 10% CVF	36,3 (23,7-53)	32,4 (19,7-50)	1,46 (0,7-3,05)	0,3

- 81 pacientes fueron asignados a recibir NAC solamente, 77 a terapia combinada y 78 a placebo.

En comparación con placebo, quienes recibieron terapia combinada mostraron un incremento en las tasas de mortalidad global y respiratoria, de hospitalización, de exacerbaciones y de efectos adversos serios, que se mantuvieron al estimar los desenlaces a las 60 semanas (tabla).

CONCLUSIÓN

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática la terapia combinada de prednisona, azatioprina y NAC aumentó el riesgo de muerte, hospitalización y eventos adversos serios, en comparación con placebo.

COMENTARIO

Tras los resultados del estudio IFIGENIA en los que se demostró que el tratamiento con dosis altas de NA, asociada a prednisona y azatioprina durante un año, mejoraba de forma significativa la progresión de la enfermedad en términos de CVF (+9%) y DLCO (+24%) (1), la triple terapia se posicionó como una estrategia para el tratamiento de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (2).

Sin embargo, puesto que dicho estudio no incluyó un grupo placebo, la real eficacia de la triple terapia había sido controvertida y las guías internacionales le otorgaban una recomendación "débil" para su uso (3).

El estudio PANTHER, al incluir el grupo placebo, ha mostrado evidencia suficiente en contra del empleo de la triple terapia en el tratamiento de la enfermedad. No obstante, las causas precisas del aumento en las

tasas de mortalidad y hospitalización son desconocidas y no es posible establecer cuál o cuáles de los componentes de la terapia combinada pueden ser responsables de los desenlaces negativos. Se esperan los resultados del brazo de NAC en comparación con placebo.

Por el momento, y mientras se obtienen los datos de otros estudios en curso (3), el tratamiento del paciente con la enfermedad está basado en oxígeno, vacunación, rehabilitación pulmonar, búsqueda y tratamiento de reflujo gastroesofágico, evaluación del riesgo cardiovascular (4) y, posiblemente, pirfenidona, un medicamento antifibrótico aprobado en Europa y Japón que ha demostrado beneficio en cuanto a función pulmonar (CVF y caminata de 6 minutos), pero aún no en mortalidad o riesgo de exacerbaciones (5).

REFERENCIAS

- 1- 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.
- 2- 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: 1342-1348.
- 3- Luppi F, Spagnolo P, Cerri S, Richeldi L. The big clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18: 428-32.
- 4- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez 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.
- 5- Potts J, Yogaratnam D. Pirfenidone: a novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2013; 47: 361-7.