

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.