

N-ACETILCISTEÍNA EN EL TRATAMIENTO
DE LA EPOC: IMPORTANCIA DE LAS
VARIACIONES GENÉTICAS

ARTÍCULO COMENTADO POR EL DR. EDUARDO GIUGNO

Título original: Effect of N-acetylcysteine in COPD patients with
different microsomal epoxide hydrolase genotypes.
Zhang JQ *et al.* Department of Respiratory Critical Care Medicine,
International Journal of COPD 2015;10: 917–923.

INVESTI

Acemuk
N-Acetilcisteína

N-acetilcisteína en el tratamiento de la EPOC: importancia de las variaciones genéticas

Título original: Effect of N-acetylcysteine in COPD patients with different microsomal epoxide hydrolase genotypes.

Zhang JQ *et al.* Department of Respiratory Critical Care Medicine, Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, People's Republic of China.

International Journal of COPD 2015;10: 917–923.

EN LOS PACIENTES CON EPOC Y LENTA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA EPHX1, EL TRATAMIENTO CON N-ACETILCISTEÍNA MEJORÓ SIGNIFICATIVAMENTE LOS PARÁMETROS RESPIRATORIOS Y LA SINTOMATOLOGÍA, REDUCIENDO LAS EXACERBACIONES.

INTRODUCCIÓN

Algunos artículos recientes aportaron nuevas evidencias sobre el empleo de N-acetilcisteína (NAC) en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estos estudios mostraron, por un lado, la importancia de la farmacogenómica y, por otro, cuál es la dosis más eficaz para obtener una respuesta terapéutica adecuada.

FUNCIÓN ANTIOXIDANTE DE NAC Y LA IMPORTANCIA DE LA FARMACOGENÓMICA

El estrés oxidativo

El estrés oxidativo participa en muchos de los procesos patogénicos de la EPOC, como el daño a los alvéolos y el epitelio bronquial, la inactivación de antiproteasas, la hipersecreción de mucus, la disfunción de la barrera vascular con producción de edema en la pared bronquial, el broncoespasmo y la inflamación secundaria a la activación de los macrófagos por acción de las citocinas proinflamatorias.

Mecanismo de acción de NAC

NAC es un tiol y un agente mucolítico precursor de la L-cisteína y del glutatión reducido (GSH), y es esta última su propiedad farmacodinámica más importante. Se desempeña como antioxidante restableciendo las reservas de GSH intracelular que habitualmente están disminuidas en situaciones donde existe aumento del estrés oxidativo y de la inflamación.

Los resultados de diversas investigaciones demostraron que NAC puede reducir el número de exacerbaciones agudas en la EPOC, aunque existe controversia sobre su capacidad para mejorar las pruebas de función respiratoria.

En este artículo los autores demuestran que en ciertas poblaciones de pacientes con EPOC, NAC también puede mejorar estas pruebas.

Farmacogenómica

Sobre la base del mecanismo de acción de NAC, es importante conocer el estado de las defensas antioxidantes en el paciente con EPOC. Como los polimorfismos de estas defensas pueden afectar la respuesta terapéutica con NAC, para su detección se dispone de la farmacogenómica. La farmacogenómica es la disciplina que estudia las variaciones genéticas que influyen en la respuesta de un individuo a un fármaco. El conocimiento de que un paciente posee una determinada variación genética permite aplicar un tratamiento personalizado, adaptando la dosis. Así se logra una disminución de eventos adversos y un aumento de la eficacia del fármaco.

La farmacogenómica combina la bioquímica con el conocimiento de las variantes en el ADN del genoma humano que se conocen como "polimorfismos de nucleótidos simples".

ESTUDIOS DE FARMACOGENÓMICA EN LA EPOC

La enzima epóxido hidrolasa (EPHX1) metaboliza xenobióticos como hidrocarburos policíclicos aromáticos, aminas aromáticas y epóxidos reactivos producidos por el humo del cigarrillo y la contaminación ambiental, transformándolos en agua y otros compuestos no tóxicos. La enzima se encuentra extensamente distribuida en el retículo endoplasmático de las células epiteliales de los bronquios.

Se encontró una correlación significativa entre el polimorfismo del exón 3 de la enzima que codifica a la EPHX1 y los fumadores con EPOC. Esta relación fue significativamente

más alta que en los fumadores sanos. Este polimorfismo disminuía en forma marcada la actividad de EPHX1.

POLIMORFISMOS DE EPHX1 Y RESPUESTA TERAPÉUTICA CON NAC

Zhang *et al.* buscaron polimorfismos genéticos en pacientes con EPOC fumadores y confirmaron el hallazgo de otros investigadores: estos pacientes tenían disminuida la actividad de la EPHX1.

Los autores decidieron verificar la hipótesis de que los pacientes con EPOC y con baja actividad de EPHX1 podrían tener una respuesta diferente al tratamiento con NAC.

Métodos

Participantes. Se incorporaron al estudio 219 pacientes fumadores con EPOC estable según el criterio de las guías *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* de 2011. Los pacientes debían reunir los siguientes requisitos:

- Valores de espirometría post-broncodilatación: $FEV_1/FVC < 70\%$ (FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada)
- Edad entre 60 y 80 años
- Duración de EPOC ≥ 5 años

El grupo control estuvo constituido por 223 fumadores sin EPOC.

Genotipificación de ADN. En todos los participantes, el ADN se obtuvo de leucocitos de sangre periférica. Se determinó el polimorfismo de EPHX1 mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

Según la actividad enzimática del fenotipo de EPHX1, los pacientes se clasificaron en grupo normal, rápido, lento y extremadamente lento.

Diseño del estudio y determinaciones. Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos de actividad enzimática EPHX1: extremadamente lenta/lenta o rápida/normal.

La dosis de NAC administrada fue de 600 mg/2 veces por día durante un año. Se determinaron los siguientes parámetros:

- Edad y sexo
- Nivel de tabaquismo
- Índice de masa corporal
- Fármacos administrados durante el estudio
- Tasa de exacerbaciones durante el último año
- Función respiratoria
- Cuestionario SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*)
- Prueba 6MWD (*6 minutes walk distance*)

Los 4 últimos parámetros se determinaron al inicio, a los 6 y 12 meses.

Un episodio de exacerbación se definió como aumento de tos, esputo o disnea, que requirió la administración de antibióticos o corticoides orales o la necesidad de hospitalización.

Se registraron los eventos adversos.

Resultados

La frecuencia del fenotipo EPHX1 de actividad lenta fue significativamente más alta en el grupo EPOC en relación con el grupo control (54,3% y 32,3%, respectivamente; $P < 0,001$). En contrapartida, la frecuencia del fenotipo EPHX1 de actividad rápida fue significativamente más baja en el grupo EPOC en relación con el grupo control (4,1% y 15,7%, respectivamente; $P < 0,001$).

Al término de los 12 meses, se observó mejoría significativa en FEV_1 y en $FEV_1\%$ del valor predictivo en el grupo de actividad lenta ($n = 157$) (**Figura 1**). Estos parámetros no se modificaron

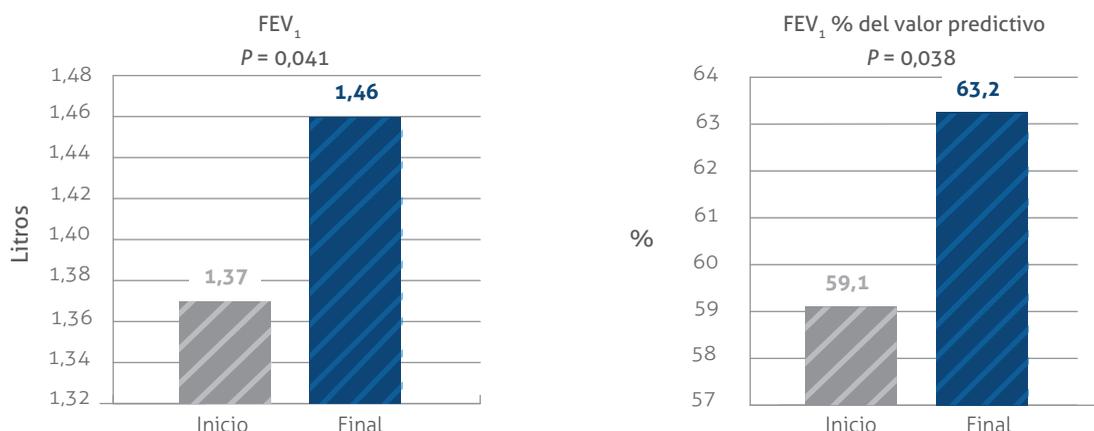


Figura 1. Variaciones entre el inicio y el final del tratamiento en los parámetros espirométricos del grupo con actividad lenta de la enzima EPXH1. Elaborado sobre el contenido del artículo de Zhang *et al.*

en forma sustancial en el grupo de actividad rápida ($n = 62$). Según la intensidad de la EPOC, los pacientes con actividad enzimática lenta se clasificaron en grado leve a moderado o de grave a muy grave. En el primer grupo se observaron mejorías significativas en los parámetros de espirometría entre el inicio y el término del tratamiento (FEV_1 1,55 y 1,65 l, respectivamente; $P = 0,030$) y $FEV_1\%$ del valor predictivo 68,4 y 73,1 l, respectivamente; $P = 0,01$).

También se observaron mejorías en el grupo grave a muy grave, pero sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. Al término del estudio, las tasas de exacerbaciones en ambos grupos (actividad lenta y rápida) se redujeron significativamente en relación con el inicio (**Figura 2**). Sin embargo, en el grupo de actividad lenta, la reducción fue significativamente mayor que en el grupo de actividad rápida ($P < 0,001$).

Se observó mejoría significativa en las puntuaciones del cuestionario de síntomas SGRQ en el grupo de actividad lenta entre el inicio y el término del tratamiento (40,9 versus 37,8, respectivamente [$P = 0,033$]). Esta diferencia no se observó en el grupo de actividad rápida.

No se registraron eventos adversos serios en ninguno de los grupos.

Discusión y conclusiones

Este estudio demostró que, en los pacientes con EPOC y lenta actividad de la enzima EPHX1, el tratamiento con NAC

mejoró significativamente los parámetros respiratorios y la sintomatología, y redujo las exacerbaciones.

En general, la EPHX1 descompone a diversos xenobióticos que son tóxicos por su acción prooxidante y, por lo tanto, se la considera como una enzima protectora del aparato respiratorio.

Los pacientes con el fenotipo de muy lenta actividad de EPHX1 tienen mayor estrés oxidativo que aumenta la gravedad de la EPOC. Es en estos casos en los que se lograría el mayor beneficio con NAC, ya que posee un mecanismo de acción antiinflamatorio y antioxidante mediante la reposición de las reservas de glutatión. Ciertos trabajos previos señalaron que se obtiene una mayor eficacia terapéutica cuando NAC se administra en etapas precoces de la EPOC.

Estos resultados enfatizan la utilidad de la farmacogenómica, una disciplina que se está imponiendo cada vez más en los tratamientos farmacológicos para aplicar enfoques personalizados y a la medida de cada individuo.

La dosis administrada de 600 mg/2 veces por día de NAC se presenta como la más eficaz, especialmente en enfermos con este polimorfismo enzimático. Otros trabajos ya señalaron que esta dosis es la que logra la mejor respuesta terapéutica sin que aumenten los eventos adversos de NAC, que por otra parte son muy bajos.

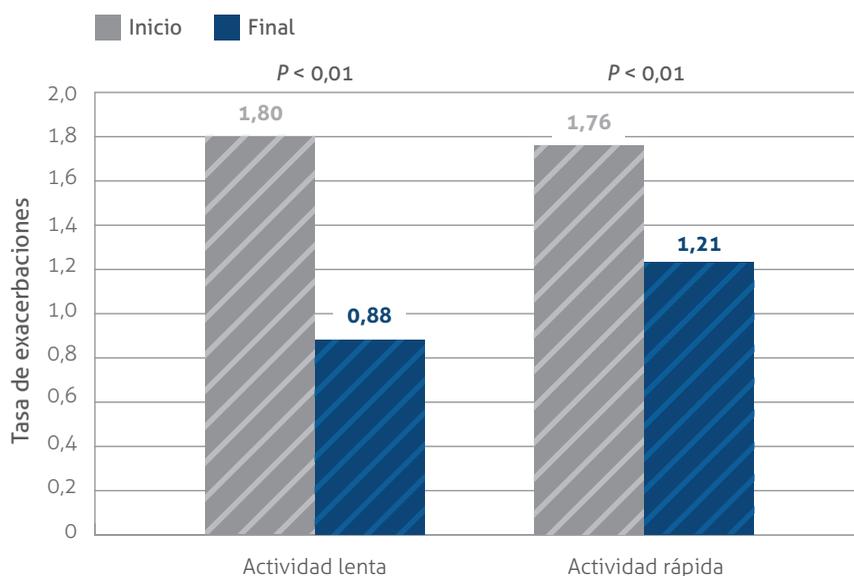


Figura 2. Variaciones en las tasas de exacerbación en los grupos de actividad enzimática lenta y rápida entre el inicio y el término del tratamiento. Elaborado sobre el contenido del artículo de Zhang *et al.*

Comentario del Dr. Eduardo Giugno

Director del Hospital Dr. Antonio A. Cetrángolo
Profesor adjunto de Neumonología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

Además del déficit de AAT (alfa-1-antitripsina), existen otros factores genéticos, todavía poco conocidos, que son capaces de incrementar el riesgo de EPOC en un fumador habitual, como polimorfismos en el gen de la EPHX1. Esta enzima metaboliza y neutraliza los epóxidos intermediarios altamente reactivos que se forman con el humo del tabaco y con otros contaminantes. Zhang *et al.* buscaron polimorfismos genéticos en pacientes con EPOC fumadores y confirmaron el hallazgo de otros investigadores acerca de que estos pacientes tenían disminuida la actividad de la EPHX1, pero agregaron un dato adicional que puede tener considerable relevancia terapéutica: comprobaron que los pacientes con EPOC y con baja actividad de la enzima EPHX1 tuvieron mejor respuesta terapéutica con NAC, incluyendo mejoría de los parámetros respiratorios.

Es de destacar la calidad de la metodología empleada, ya que, además de determinar el polimorfismo de EPHX1 utilizando la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa, se clasificó a los pacientes según la actividad enzimática del fenotipo de EPHX1 en grupo normal, rápido, lento y extremadamente lento.

Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas cruciales en el entendimiento de los factores hereditarios que determinan la respuesta a los tratamientos antioxidantes con NAC en estos pacientes.

Trabajos previos demostraron que NAC, aparte de su acción mucolítica, puede reducir la tasa de exacerbaciones y la sintomatología por su capacidad antioxidante y antiinflamatoria. En el estudio de Zhang *et al.* fue clave el papel de la farmaco-

genómica, que permite conocer cómo impacta la diferencia en los genes de un individuo sobre la respuesta a una medicación determinada.

El nuevo paradigma de la terapia personalizada debe combinar la información molecular (genética), no genética, demográfica y la observación clínica para definir el mejor tratamiento para un paciente, tanto en la selección de fármacos como en su dosificación, con el objetivo de optimizar su experiencia terapéutica. La farmacogenómica también permite diseñar fármacos a la medida adaptados a sus características hereditarias para incrementar la efectividad y minimizar los efectos secundarios indeseables.

En la Argentina ya se trabaja en estas disciplinas en laboratorios e institutos dependientes de hospitales como el Italiano de Buenos Aires, el de Pediatría Juan Garrahan, el de Infecciosas F. Muñiz o el Departamento de Ciencia y Tecnología de la Universidad de Quilmes. En 2015, la Sociedad Argentina de Genética (SAG) y el Instituto de Medicina Experimental (IMEX) CONICET/Academia Nacional de Medicina organizaron una jornada sobre la temática.

La dosis administrada de 1200 mg/día de NAC se presenta como la más eficaz.

Más y mayores estudios prospectivos en grupos de pacientes con EPOC con diferentes orígenes étnicos y diversos polimorfismos del gen de la enzima antioxidante ayudarán a definir qué pacientes pueden beneficiarse más del tratamiento con NAC.

Producción científica y editorial de EC-t Ediciones Científico-técnicas SRL.
© 2016 Derechos reservados. Maza 100 1º C (1206). Ciudad de Buenos Aires.
www.ect-ediciones.com

La presente obra tiene como objetivo informar a los profesionales de la salud sobre el tratamiento de las afecciones respiratorias. Agradecemos a todos los que, de una forma u otra, han colaborado para que este material, de indudable interés científico y didáctico, pueda ser difundido.

Acemuk

N-Acetilcisteina

Acemuk

N-Acetilcisteína



- **Mucolítico**
- **Antioxidante**
- **Antiinflamatorio**

Cod 10013385 | 2016 - Material exclusivo para profesionales de la salud.

INVESTI

Investi Farma S.A. | Fray Justo Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Bs. As.
Tel: (54.11) 4346.9913 - 0810.333.5431 | info@investi.com.ar
www.investi.com

