

BENEFICIOS DE LA N-ACETILCISTEÍNA (NAC)

**En el manejo de la Enfermedad
Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)**



CONTENIDO

- **Introducción**
- **Fisiopatología de la EPOC**
- **Papel del moco en las vías respiratorias**
- **Hipersecreción mucosa en la EPOC**
- **Efectos beneficiosos de NAC en la EPOC**
- **Medidas para mejorar el manejo de los pacientes con la EPOC**
- **Papel de NAC en el manejo de la EPOC**
- **Estudios recientes sobre los beneficios de NAC en el tratamiento de la EPOC**
 - **Metaanálisis de la influencia de NAC sobre las exacerbaciones de bronquitis crónica o EPOC**
 - **Metaanálisis del efecto de NAC sobre las exacerbaciones de la EPOC**
 - **Beneficios de NAC combinada con actividad física sobre la calidad de vida en pacientes con la EPOC**
- **Conclusiones**
- **Referencias**

CONCEPTOS CLAVE

- La prevalencia y el impacto de la EPOC se ha incrementado en las últimas décadas.
- En la EPOC, el moco deja de ser una barrera protectora para convertirse en parte del proceso fisiopatológico.
- Las exacerbaciones de la EPOC afectan de manera adversa el curso clínico de la enfermedad e incrementan la mortalidad.
- El componente inflamatorio en la EPOC es más importante de lo que habitualmente se considera.
- El estrés oxidativo desempeña un papel esencial en el daño del tejido pulmonar y en las exacerbaciones de la EPOC.
- La N-Acetilcisteína (NAC) es un precursor del glutatión (GSH), un antioxidante endógeno.
- NAC es un mucolítico con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.
- Varios estudios y metaanálisis han demostrado la efectividad de altas dosis de NAC para mejorar los parámetros de la función pulmonar y prevenir las exacerbaciones de la EPOC.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una importante causa de discapacidad, reducción de la calidad de vida y mortalidad en todo el mundo. Se estima que la prevalencia de la EPOC en la población general es de alrededor 1% y de aproximadamente 10% en personas mayores de 40 años. La prevalencia y el impacto de la EPOC se ha incrementado en las últimas décadas por el envejecimiento de la población y la exposición continua a factores de riesgo (polución ambiental, humo de cigarrillo). Además, en las últimas décadas, la prevalencia de la EPOC se ha incrementado no solamente en los varones sino también en las mujeres. Se proyecta que la EPOC podría llegar a ser la tercera causa de muerte en el mundo en el año 2020, lo que implica una significativa carga para los sistemas de salud y la sociedad.

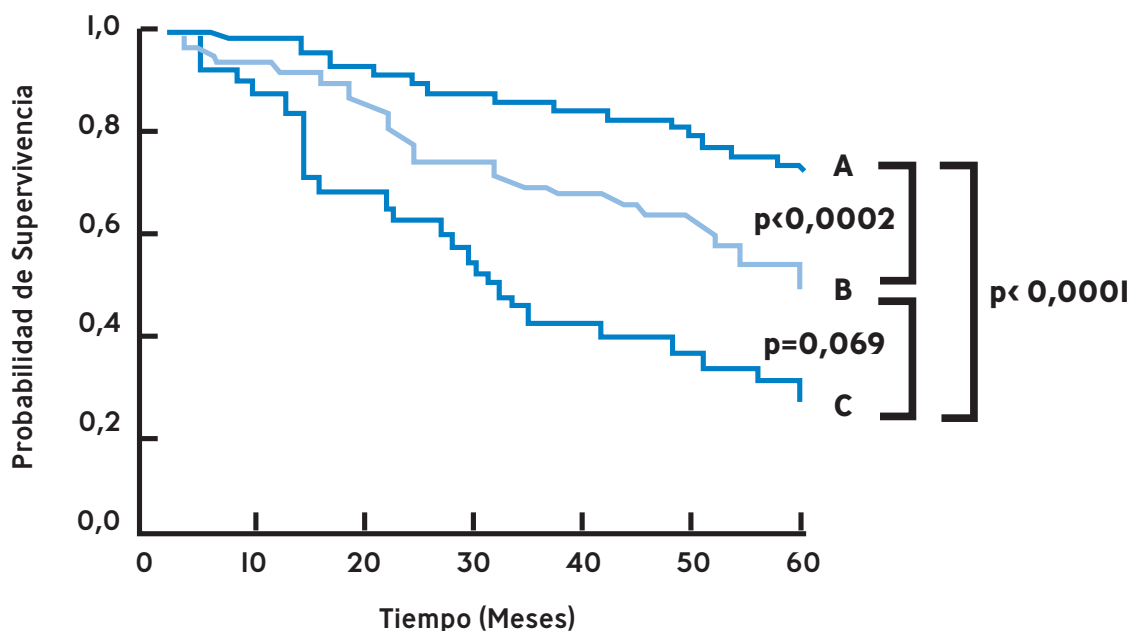
La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo, habitualmente progresiva y parcialmente reversible, asociada a una reacción inflamatoria pulmonar persistente frente a contaminantes del aire (polución am-

biental, humo del tabaco o leña). Puede estar asociada a manifestaciones respiratorias (disnea, tos y expectoración), exacerbaciones y patologías concomitantes.

El diagnóstico de la EPOC se efectúa mediante una espirometría que evidencia la obstrucción al flujo aéreo al establecer una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) y la capacidad vital forzada (CVF) que sea $<0,70$ luego de la administración de un broncodilatador inhalado ($VEF_1/CVF <0,70$).

Los pacientes suelen padecer exacerbaciones, caracterizadas como episodios más intensos de disnea, tos y expectoración, que pueden durar de días a semanas. Las exacerbaciones pueden ser muy discapacitantes, requieren atención médica de urgencia, incluso hospitalización, e incrementan el riesgo de muerte del paciente (Figura 1). La prevención de las exacerbaciones en la EPOC es esencial no solo por sus efectos perjudiciales inmediatos sino también por sus consecuencias a largo plazo.

Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que ilustran la relación entre el incremento del número de exacerbaciones de la EPOC y el aumento de la mortalidad.



Curva A: sin exacerbaciones

Curva B: 1 ó 2 exacerbaciones

Curva C: 3 o más exacerbaciones

Las exacerbaciones de la EPOC, particularmente si son severas y requieren hospitalización, tienen un impacto negativo sobre la evolución de los pacientes e incrementan la mortalidad. Los pacientes afectados muestran una progresión más rápida de la enfermedad, mayor inflamación de las vías aéreas y reducción sustancial de la calidad de vida (Adaptado de Soler-Cataluña y col. Thorax 2005)

FISIOPATOLOGÍA DE LA EPOC

Hasta hace algunas décadas atrás no existía el concepto de la EPOC y clínicamente se hablaba de dos cuadros básicos: bronquitis crónica y enfisema pulmonar. La bronquitis crónica era concebida de manera fundamentalmente clínica como la producción de moco durante por lo menos tres meses al año en los últimos dos años, mientras que el concepto de enfisema era esencialmente anatómico y se demostraba por medio de estudios de imágenes al evidenciar la destrucción del tejido alveolar y el agrandamiento del espacio aéreo. Estos trastornos se diferenciaban por su expresión clínica dado que en la bronquitis crónica prevalecía la tos y el incremento de la producción de esputo mientras que lo que caracterizaba al enfisema era la disnea. Ambas entidades se encuentran englobadas actualmente dentro de un denominador común que es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

La EPOC es un trastorno heterogéneo, con múltiples factores de riesgo y una fisiopatología compleja. El principal factor de riesgo es el humo de ci-

garrillo (fumadores activos y pasivos), pero también tienen influencia factores genéticos, medioambientales (polución), biológicos (envejecimiento, sistema inmunitario, estrés oxidativo) y presencia de patologías concomitantes.

El componente inflamatorio en la EPOC es más importante de lo que habitualmente se considera. El estrés oxidativo desempeña un papel esencial en el daño del tejido pulmonar. El impacto del estrés oxidativo se manifiesta por incremento de la inflamación, daño tisular, y mayor proclividad a la fibrosis y al enfisema.

La hiperinsuflación es central en la fisiopatología de la EPOC. La disnea genera ansiedad, taquipnea y mayor atrapamiento de aire, lo que tiende a perpetuarse en un círculo vicioso. El mayor requerimiento ventilatorio se asocia asimismo con desacondicionamiento, limitación progresiva de la actividad física y deterioro de la calidad de vida.

PAPEL DEL MOCO EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La producción normal de moco es imperceptible en las vías aéreas. Por lo tanto, si la producción de moco es perceptible para el paciente significa que se produce más de lo que se necesita. El moco que se produce de manera normal es eliminado por vía digestiva y deglutido gracias al sistema conocido como escalador mucociliar. El moco que se produce en cantidades por encima de lo normal se denomina esputo y debe ser considerado un signo de patología respiratoria como infección, como EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística u otras patologías. Si un paciente, y especialmente un fumador, refiere que produce moco debe tenerse en cuenta que esta situación refleja alguna anormalidad subyacente. Actualmente se sabe que el aumento de producción de moco en la EPOC es un factor que incrementa la tasa de morbilidad y mortalidad.

El moco es un gel extracelular característico de las membranas mucosas. Se puede observar como una película muy fina de gel que cubre las mucosas y se compone de aproximadamente 97% de agua y 3% de sólidos, principalmente mucinas. Las mucinas son proteínas glicosiladas que constituyen aproximadamente 30% del contenido sólido del moco. En el moco existen también otras sustancias como sales, enzimas, detritus, lípidos, inmunoglobulinas y proteínas. El moco cubre el epitelio respiratorio como una red diluida que mantiene su forma, pues a pesar de que está constituido principalmente por líquido, presenta muchas de las características de un sólido al ser un gel. Como gel presenta propiedades de un sólido deformable blando y elástico pero también las de un fluido viscoso.

El moco cumple un papel esencial en la protección a

las injurias ambientales dado que actúa como barrera defensiva frente a las agresiones del medioambiente externo. Captura partículas contaminantes, toxinas, bacterias y otros microorganismos, y los conduce fuera del sistema respiratorio a través del batido ciliar y la tos, mecanismos que son parte esencial de la estructura defensiva del aparato respiratorio.

La estructura del moco se constituye como una bicapa en la que la capa superior es un gel y la capa inferior, de características solubles (capa sol), es más líquida y menos viscosa que la capa gel. Entre ambas capas se extiende una delgada película de surfactante que las separa. Las cilias del epitelio respiratorio se mueven de manera rítmica (batido ciliar) de 12 a 15 veces por segundo dentro de la capa sol del moco. Debido a esto, la capa sol se conoce también como "líquido o fluido periciliar", y si la viscosidad de este líquido se incrementa las cilias se mueven con dificultad. La velocidad de desplazamiento de la capa gel del moco es de 1 mm por minuto.

El moco de la vía aérea, que en conjunto con las cilias de las células epiteliales se moviliza en forma constante y rítmica, constituye lo que se denomina el "escalador mucociliar". Este escalador, junto con la tos, es un mecanismo esencial para mantener las vías aéreas estériles y libres de bacterias y sustancias contaminantes, al impulsar el moco hacia la laringe y permitir posteriormente su deglución. Las partículas contaminantes, las bacterias y otros gérmenes son atrapados en la capa gel por su adherencia y viscosidad. Luego son transportados por el escalador ciliar hasta el punto más alto de la vía aérea para finalmente pasar al aparato digestivo donde son digeridos y eliminados.

HIPERSECRECIÓN MUCOSA EN LA EPOC

Durante mucho tiempo, la producción de moco en la EPOC fue considerado un mecanismo secundario de la enfermedad que era utilizado como dato únicamente para el diagnóstico de la bronquitis crónica, y de hecho ni siquiera formaba parte de la definición de la EPOC en las guías. Sin embargo, las evidencias actuales sugieren que la hipersecreción mucosa crónica en la EPOC es de gran importancia fisiopatológica. En la EPOC, el moco se produce en mayor cantidad y se modifican sus características reológicas. En la EPOC, así como en otras enfermedades respiratorias, el moco deja de ser una barrera protectora para convertirse en parte del proceso fisiopatológico. A diferencia del moco normal, el moco en los pacientes con la EPOC pre-

senta una proporción mayor de proteínas y mucinas. Esto implica que se incrementa su viscosidad, lo que dificulta su eliminación y produce obstrucción bronquial. El aclaramiento mucociliar se reduce y se generan zonas de menor ventilación por obstrucción con alteración del intercambio gaseoso (alteración de la relación ventilación/perfusión). También se facilita así la colonización por bacterias y otros microorganismos, lo que a su vez agrava los mecanismos de la EPOC. La hipersecreción mucosa en la EPOC se asocia con incremento de la declinación de la función pulmonar y progresión de la enfermedad evidenciada por un aceleramiento de la caída anual del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁). Se asocia con un mayor índice de

mortalidad prematura y con una mayor tasa de exacerbaciones, incluidas las que requieren internación para su manejo.

Por lo tanto, es importante reducir la producción de moco en la EPOC dado que la hipersecreción mu-

cosa es parte del mecanismo fisiopatológico central. Para el manejo de la hipersecreción mucosa en la EPOC se utilizan diversos fármacos como los expectorantes, los mucorreguladores, los mucuquinéticos, y los mucolíticos, entre los que se destaca la N-Acetilcisteína (NAC) por su eficacia y seguridad.

EFFECTOS BENEFICIOSOS DE NAC EN LA EPOC

La N-Acetilcisteína (NAC) es un mucolítico que rompe los puentes disulfuro de las mucinas por poseer un grupo sulfhidrilo libre en su molécula. De esta manera reduce la viscosidad del moco incrementada en la EPOC por exceso de mucinas y disminución del líquido periciliar.

NAC no es solamente un mucolítico y sus efectos beneficiosos podrían deberse a otras propiedades. Tiene una actividad antioxidante que protege del efecto nocivo de los radicales libres. Reduce la inflamación bronquial a través de la disminución de la concentración de lisozimas y lactoferrina en el moco de los fumadores. Inhibe la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos, y reduce el número y la activación de neutrófilos y macrófagos en el lavado broncoalveolar de los fumadores. Además, inhibe la adherencia de bacterias a las células ciliadas del epitelio respiratorio.

Desde el punto de vista clínico, reduce la frecuencia de exacerbaciones en la EPOC especialmente en pacientes que no usan corticoides inhalados. La administración de NAC ha demostrado reducir la declinación funcional que caracteriza a muchos pacientes con la EPOC, especialmente en pacientes de más de 50 años de edad y en seguimientos a largo plazo. Asimismo, mejora el desempeño de la actividad física y la calidad de vida en los pacientes.

La N-Acetilcisteína es un precursor tiol de L-cisteína y de glutatión reducido (GSH). El GSH es un tripeptido constituido por 3 aminoácidos: glutamato, cisteína y glicina. Posee un enlace peptídico específico entre el grupo amino de la cisteína y el grupo carboxilo de la cadena lateral del glutamato. Es el principal antioxidante de las células, se encuentra en todos los tejidos y ayuda a proteger a las células de las especies reactivas del oxígeno como los radicales libres y los peróxidos. El sulfhidrilo (SH) o tiol de la cisteína actúa como donante de electrones y es responsable de la actividad biológica del glutatión. Sin embargo, la cisteína no puede ser administrada sola, puesto que se oxida inmediatamente a cistina (dímero de dos cisteínas unidas mediante un puente disulfuro), por lo que debe ser administrada en forma de N-Acetilcisteína.

La NAC se absorbe en forma rápida y fácil luego de su administración y se transforma rápidamente en L-cisteína, un precursor inmediato de la síntesis intracelular de GSH a través de un proceso de desacetilación. El aporte externo de NAC permite incrementar la disponibilidad de GSH en el organismo. Se debe tener en cuenta que el humo del cigarrillo causa una reducción dosis-dependiente de GSH, un poderoso antioxidante intrínseco. En los fumadores, esto favorece el desequilibrio de las sustancias oxidantes y de los mecanismos proinflamatorios. Los mecanismos inflamatorios y oxidativos que se encuentran incrementados en la EPOC reducen la cantidad de GSH disponible, produciendo un desequilibrio en los mecanismos de oxidación-antioxidación. Por lo tanto, el aporte externo de NAC facilita la eficacia de los mecanismos que interfieren con la oxidación. La eficacia de NAC como antioxidante se debe no solo a su función indirecta como fuente de GSH, sino también a su acción directa neutralizando el efecto perjudicial de radicales libres como OH, H₂O₂ y O₂. Al inhibir el proceso oxidativo y restablecer el equilibrio redox neutraliza los efectos inflamatorios originados por el propio estrés oxidativo. Por otra parte, NAC disminuye la estimulación de elastasa, un poderoso estimulante de la producción de mucinas. También interfiere con mecanismos proinflamatorios que produce el exceso de radicales libres de oxígeno, ya que evita el efecto estimulante sobre la producción de citoquinas proinflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión en el epitelio bronquial.

Un estudio reciente encontró asimismo que NAC tuvo un efecto antioxidante y modulador de la respuesta inflamatoria en un modelo de exacerbaciones de la EPOC inducidas por lipopolisacáridos, especialmente cuando se emplearon altas concentraciones de NAC (Cazzola y col. Respir Res. 2017). Por lo tanto, la eficacia de la NAC excede sus propiedades mucolíticas al presentar también mecanismos antioxidantes de protección del epitelio bronquial.

N-ACETILCISTEÍNA - RESUMEN DE PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

La N-Acetilcisteína (NAC) es un derivado de la cisteína, un aminoácido natural que reduce la viscosidad del moco de las vías respiratorias rompiendo por reducción los puentes disulfuro de la fracción proteica de las glucoproteínas. La NAC no despolimeriza las proteínas y los medios de defensa locales no son perturbados por la N-Acetilcisteína. Los efectos de la NAC exceden sus propiedades mucolíticas al incrementar la disponibilidad de glutatión (GSH) y favorecer mecanismos antioxidantes de protección del epitelio bronquial. En consecuencia, la NAC fluidifica las secreciones espesas de las vías aéreas, facilita la expectoración, normaliza la respiración y se opone a los reflejos de la tos.

FARMACOCINÉTICA

La N-Acetilcisteína es absorbida a nivel intestinal. Se alcanzan concentraciones séricas máximas en 2 a 3 horas. La vida media es de aproximadamente 6 horas y se degrada principalmente en hígado, riñones y pulmones.

MEDIDAS PARA MEJORAR EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON LA EPOC

Se recomienda que el manejo óptimo de la EPOC incluya medidas no farmacológicas como la actividad física, la rehabilitación pulmonar, las inmunizaciones periódicas y el cese del hábito de fumar. El abordaje farmacológico debe estar dirigido a mejorar la función pulmonar, disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida y prevenir las exacerbaciones.

Los desafíos para mejorar el manejo de los pacientes con la EPOC incluyen el diagnóstico temprano, una evaluación precisa y completa del paciente, la consideración de la expresión clínica (tos y esputo, comorbilidad cardíaca, estado nutricional, inflamación sistémica, grado de insuficiencia respiratoria e intolerancia al ejercicio) y la detección de pacientes con alto riesgo de exacerbaciones.

A fin de guiar el tratamiento, la evaluación minuciosa del paciente debe procurar una determinación de la gravedad de la enfermedad, su impacto en la salud general y el riesgo de eventos futuros. La espirometría es indispensable pero no suficiente, y deben evaluarse también los síntomas, las comorbilidades y los factores asociados con riesgo de exacerbaciones.

Se recomienda educar a los pacientes acerca de la enfermedad y los objetivos de la terapia, alentarlos a completar el ciclo de tratamiento, entrenarlos en el uso correcto de los dispositivos, mejorar las habilidades para el autocontrol y mejorar la adherencia al tratamiento. Se ha demostrado que mejorar la adherencia a las pautas terapéuticas reduce las exacerbaciones y la mortalidad.

PAPEL DE NAC EN EL MANEJO DE LA EPOC

En los últimos años, varios estudios han examinado la efectividad de altas dosis de NAC como tratamiento adicionado a la terapia habitual en el manejo de la EPOC, especialmente con el propósito de reducir los síntomas, prevenir las exacerbaciones y mejorar el curso clínico de la enfermedad.

El estudio HIACE (*Effect of High Dose N-acetylcysteine on Air Trapping and Airway Resistance of Chronic Obstructive Pulmonary Disease—a Double blinded, Randomized, Placebo-controlled Trial*) comparó NAC 600 mg dos veces al día con placebo,

adicionado a la terapia habitual, y encontró que la frecuencia de exacerbaciones fue significativamente menor con NAC que con placebo luego de un año de tratamiento. Un metaanálisis conducido por Shen y col. también demostró el efecto beneficioso de altas dosis de NAC (1200 mg/día) para prevenir las exacerbaciones de la EPOC.

En el estudio PANTHEON (*Placebo-controlled study on efficacy and safety of N-acetylcysteine High dose in Exacerbations of chronic Obstructive pulmonary disease*) se administraron altas dosis

de NAC (1200 mg/día) o placebo durante un año, además de la terapia habitual, en pacientes con la EPOC estable moderada a severa que habían manifestado al menos dos exacerbaciones en los últimos dos años, estratificados según el uso previo o no de corticoesteroides inhalados (CI) al inicio del estudio.

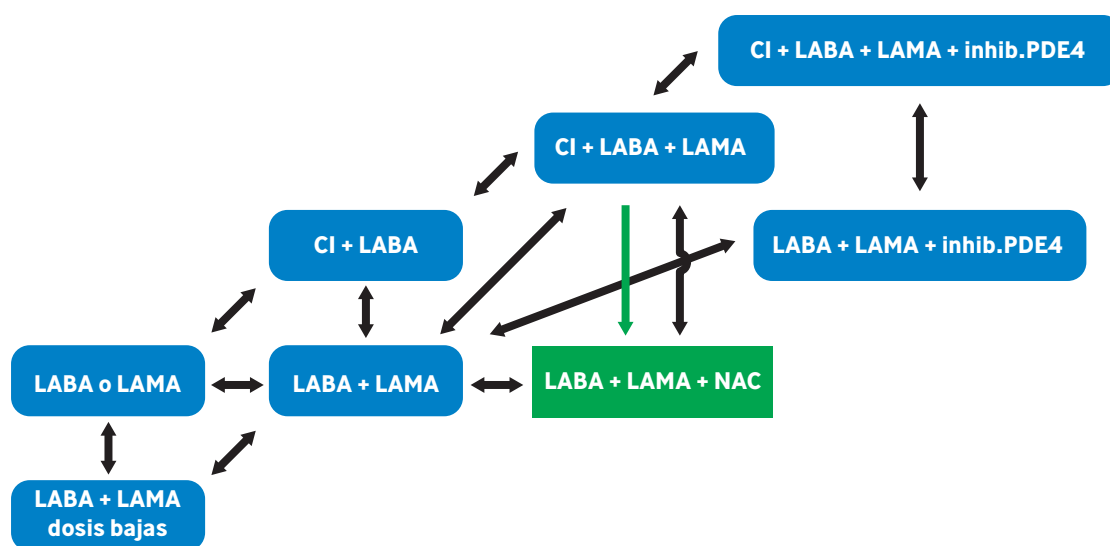
El estudio PANTHEON mostró que el uso de altas dosis de NAC redujo de modo significativo la tasa global de exacerbaciones en el subgrupo de pacientes que nunca habían sido tratados con CI ($P = 0,003$). Asimismo, la adición de NAC en altas dosis a los broncodilatadores de acción prolongada logró el mismo beneficio ($P = 0,015$). Los pacientes que recibieron NAC agregado a un broncodilatador de acción prolongada, con o sin CI, mostraron reducción significativa de las exacerbaciones, en comparación con los pacientes que recibieron placebo y un broncodilatador de acción prolongada más CI ($P < 0,001$).

Los resultados favorables de los estudios con NAC llevaron a que las guías recientes del *American College of Chest Physicians* y la *Canadian Thoracic*

Society recomienden el tratamiento con NAC oral para prevenir exacerbaciones en pacientes con la EPOC moderada o severa y antecedente de dos o más exacerbaciones en los dos años previos. Estas guías proponen, asimismo, que a los pacientes que presentan exacerbaciones de la EPOC debería informarse acerca de la posibilidad de recibir NAC y el bajo riesgo de efectos adversos de NAC.

De acuerdo con estos recientes desarrollos se ha propuesto un nuevo abordaje para el escalonamiento y el desescalonamiento del tratamiento (Cazzola y col. *Drugs* 2015). Para los pacientes con hiperinsuflación o enfisema, es preferible combinar dos broncodilatadores (LABA + LAMA) antes que indicar un LABA + CI. Si el paciente presenta riesgo de exacerbaciones, se puede utilizar NAC en lugar de un CI en triple terapia (LABA + LAMA + NAC). Además, teniendo en cuenta que NAC ayuda a prevenir las exacerbaciones, en muchos pacientes su uso podría tener asimismo un papel en el desescalonamiento de la terapia combinada (Figura 2).

Figura 2. Esquema propuesto de abordaje terapéutico que incluye el uso de NAC para el escalonamiento y el desescalonamiento en pacientes con la EPOC que presentan riesgo de exacerbaciones.



LABA: agonista beta adrenérgico de acción prolongada;

LAMA: anticolinérgico de acción prolongada;

CI: corticoesteroide inhalatorio;

Inhib. PDE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4.

Adaptado de Cazzola M. Reporte del Congreso de European Respiratory Society (ERS), Londres, 2016.

ESTUDIOS RECIENTES SOBRE LOS BENEFICIOS DE NAC EN EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

Metaanálisis de la influencia de NAC sobre las exacerbaciones de bronquitis crónica o EPOC

El estudio PANTHEON documentó que el uso a largo plazo de NAC 1200 mg (600 mg dos veces al día) puede prevenir las exacerbaciones en pacientes con bronquitis crónica o EPOC moderada a severa. Sin embargo, dado que las evidencias de otros estudios publicados no eran del todo consistentes con estos resultados, M. Cazzola y un grupo de investigadores de la Unidad de Farmacología Clínica Respiratoria de la Universidad Tor Vergata de Roma, Italia, decidieron llevar a cabo un metaanálisis para examinar si la administración de NAC es efectiva para prevenir las exacerbaciones de la EPOC y si los efectos están relacionados con la dosis empleada. A tal fin, los investigadores efectuaron una revisión sistemática de ensayos que examinaran dosis altas (>600 mg/día) y bajas (≤600 mg diarios) de la EPOC y su influencia sobre la tasa de exacerbaciones.

Los resultados de este metaanálisis que incluyó 13 estudios y 4155 pacientes con la EPOC (1933 tratados con NAC y 2222 que recibieron placebo o medicación de control) muestran que los pacientes tratados con NAC tuvieron un número significativamente menor de exacerbaciones de bronquitis crónica o EPOC (riesgo relativo 0,75; IC 95%: 0,66 a 0,84; $P < 0,01$). El efecto protector de NAC fue más evidente en los pacientes sin evidencia de obstrucción de las vías aéreas. La administración de NAC fue bien tolerada y el riesgo de reacciones adversas no fue dependiente de la dosis. Según los autores, los resultados de este metaanálisis sugieren que los pacientes con la EPOC que presentan obstrucción al flujo aéreo podrían recibir NAC a una dosis ≥1200 mg/día para prevenir las exacerbaciones, mientras que si un paciente padece la EPOC pero no se observa obstrucción del flujo aéreo podría ser suficiente el tratamiento con 600 mg/día.

Metaanálisis del efecto de NAC sobre las exacerbaciones de la EPOC

El metaanálisis de Cazzola y col., citado previamente, brindó evidencia de que el tratamiento con bajas y altas dosis de NAC puede reducir la frecuencia de exacerbaciones de la EPOC. Otro metaanálisis, publicado por Shen y col., sugirió que el tratamiento a largo plazo con altas dosis de NAC puede reducir la tasa de exacerbaciones pero que los efectos

de dosis bajas (600 mg/día) de NAC eran inciertos. Teniendo en cuenta la discrepancia de estos resultados, un grupo de investigadores liderados por K. Fowdar llevaron a cabo otro metaanálisis para investigar los efectos de NAC en pacientes con la EPOC estable. Las variables de resultado empleadas fueron el número de pacientes con al menos una exacerbación, la tasa de exacerbaciones y los cambios en los parámetros de la función pulmonar.

Los estudios fueron seleccionados en la base de datos de PubMed y Medline utilizando como palabras clave: EPOC, bronquitis crónica, enfisema, N-Acetilcisteína y NAC. De 574 artículos encontrados en la búsqueda primaria se examinaron en forma detallada 29 artículos y 12 fueron finalmente incluidos en el metaanálisis. Todos los estudios fueron controlados y randomizados, y en general, de buena calidad metodológica. El total de la muestra de pacientes comprendido en el metaanálisis fue de 2691, de los cuales 1339 habían sido asignados a NAC y 1352 a grupos de control.

El número de pacientes con al menos una exacerbación de la EPOC, utilizado como parámetro de resultado, mostró que la administración de NAC redujo en forma significativa la prevalencia de exacerbación de la EPOC (RR = 0,85; IC 95%: 0,76 a 0,96; $P = 0,006$). Los análisis de subgrupos mostraron reducciones significativas en la tasa de exacerbaciones tanto con altas dosis (RR = 0,90; IC 95%: 0,82 a 0,996; $P = 0,041$) como bajas dosis de NAC (RR = 0,83; IC 95%: 0,69 a 0,99; $P = 0,043$). La duración del tratamiento también influyó en el efecto de NAC sobre la tasa de exacerbaciones. Se encontró una reducción significativa en la tasa de exacerbaciones en los pacientes que recibieron 6 o más meses de tratamiento (RR = 0,85; IC 95%: 0,74 a 0,98; $P = 0,024$) pero no entre los pacientes que recibieron menos de 6 meses de tratamiento.

Según los autores, NAC puede influir sobre el curso de la EPOC a través de varios mecanismos. Uno de estos es la actividad antioxidante de NAC, dado que NAC puede disminuir las concentraciones plasmáticas de malondialdehído y superóxido dismutasa así como la exhalación de H_2O_2 debido a sus propiedades antioxidantes. Las propiedades antiinflamatorias de NAC pueden disminuir los niveles séricos de proteína C reactiva, de proteína catiónica eosinófila y de interleuquina 8 en el esputo. NAC puede contribuir también a inhibir el crecimiento

bacteriano reduciendo la adherencia de las bacterias a las células del epitelio ciliado. Además, NAC podría desempeñar también un papel en la inhibición de la infección por virus sincitial respiratorio, el que se considera que está asociado estrechamente con las exacerbaciones de la EPOC.

Por lo tanto, el metaanálisis de Fowdar y col. demostró que el uso de dosis altas como de dosis bajas de NAC redujo las tasas de exacerbaciones de la EPOC. El uso a largo plazo, durante un período igual o superior a 6 meses, también redujo la prevalencia de exacerbaciones de la EPOC. NAC no afectó la tasa global de exacerbaciones, el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁), la capacidad vital forzada (CVF) ni la capacidad inspiratoria. Según los autores, este metaanálisis demuestra que el tratamiento a largo plazo con NAC puede reducir el riesgo de exacerbaciones de la EPOC.

Beneficios de NAC combinada con actividad física sobre la calidad de vida en pacientes con la EPOC

Un estudio conducido por Salve y col. se propuso determinar el efecto combinado de 600 mg de NAC una vez al día y actividad física programada en el hogar además del tratamiento habitual durante 10 semanas, comparado con placebo (grupo de control con tratamiento habitual). En este ensayo randomizado y controlado, conducido en un centro de atención terciaria a lo largo de 2 años, se incorporaron 100 pacientes con diagnóstico de la EPOC estable de acuerdo a los criterios de GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). La calidad de vida fue evaluada al inicio del estu-

dio utilizando el cuestionario SGRQ-C (*St. George's Respiratory Questionnaire for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), una herramienta específica para la evaluación de pacientes con la EPOC. La evaluación con SGRQ-C se repitió al término de 10 semanas de tratamiento.

El grupo de estudio (N = 50) fue tratado con NAC 600 mg una vez al día combinado con actividad física diariamente (20 minutos de caminata) además del tratamiento habitual. Los pacientes del grupo de control (N = 50) recibieron el tratamiento habitual y placebo. Al finalizar las 10 semanas de tratamiento, se observó una mejoría significativa en el puntaje SGRQ-C y en la calidad de vida del grupo de estudio (P = 0,0001), mientras que el incremento en el puntaje de SGRQ-C y en el puntaje de calidad de vida del grupo control no fue significativo. Se observó que el cambio promedio en SGRQ-C fue significativo en el grupo de estudio en comparación con el grupo control. El cambio promedio en el puntaje en el grupo de estudio fue 4,72, mientras que el mismo cambio en el grupo control fue de 1,32 (P = 0,007 para la comparación).

De acuerdo con los resultados del estudio de Salve y col., en forma global se observó una mejoría estadísticamente significativa en los puntajes de SGRQ-C y en la calidad de vida (P = 0,03) del grupo de estudio. Según los autores, estos resultados permiten afirmar que la administración de N-Acetilcisteína 600 mg una vez al día, asociado a una caminata diaria de 20 minutos y al tratamiento habitual, mejora la calidad de vida en los pacientes con la EPOC estable.

CONCLUSIONES

- Las exacerbaciones de la EPOC incrementan la mortalidad y tienen un impacto claramente adverso sobre la evolución de los pacientes.
- La eficacia de la NAC excede sus propiedades mucolíticas al presentar también mecanismos antioxidantes de protección del epitelio bronquial.
- Varios estudios y metaanálisis han demostrado que el tratamiento a largo plazo con NAC puede mejorar los parámetros de la función pulmonar y reducir la frecuencia de exacerbaciones de la EPOC.
- Los pacientes con la EPOC que presentan obstrucción al flujo aéreo pueden beneficiarse de la administración de NAC a una dosis ≥ 1200 mg/día para prevenir las exacerbaciones.
- En pacientes con riesgo de exacerbaciones, se puede utilizar triple terapia con dos broncodilatadores (LABA + LAMA) asociados a NAC en lugar de un corticoesteroide inhalado.
- Se ha demostrado que el uso de NAC durante un período igual o superior a 6 meses, tanto con dosis altas como con dosis bajas, reduce las tasas de exacerbaciones.
- En los pacientes con la EPOC estable, el uso de NAC 600 mg/día asociado a una caminata diaria de 20 minutos, adicionado al tratamiento habitual, mejora significativamente la calidad de vida.

REFERENCIAS

- Cazzola M, Calzetta L, Facciolo F, Rogliani P, Matera MG. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir Res.* 2017 Jan 24;18(1):26.
- Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, Matera MG. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2015 Sep;24(137):451-61.
- Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and De-escalation of Therapy in COPD: Myths, Realities and Perspectives. *Drugs.* 2015 Sep;75(14):1575-1585.
- Fowdar K, Chen H, He Z, Zhang J, Zhong X, Zhang J, Li M, Bai J. The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. *Heart Lung.* 2017 Mar - Apr;46(2):120-128.
- Hanania N y Cazzola M. Reporte del Simposio Nuevos desafíos en el manejo de las enfermedades respiratorias. European Respiratory Society (ERS), Londres, 2016.
- Sadowska AM. N-Acetylcysteine mucolysis in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2012 Jun;6(3):127-35.
- Salve VT, Atram JS. N-Acetylcysteine Combined with Home Based Physical Activity: Effect on Health Related Quality of Life in Stable COPD Patients- A Randomised Controlled Trial. *J Clin Diagn Res.* 2016 Dec;10(12):OC16-OC19.
- Shen Y, Cai W, Lei S, Zhang Z. Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD.* 2014 Jun;11(3):351-8.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005 Nov;60(11):925-31.
- Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD. The 1-year, double-blind, randomized placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013;144:106-18.
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol.* 2017 Mar;53(3):128-149.

Acemuk

N-Acetilcisteína



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



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

