

MUCOLÍTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

JAVIER SORRIBES MONFORT. MIR-3 MFYC
MANUEL BATALLA SALES. TUTOR DOCENTE
CS RAFALAFENA, CASTELLÓN
FEBRERO DE 2012

INTRODUCCIÓN

En la resolución del 23 de Enero de 2012, la Secretaria Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud indica la financiación restringida para determinados fármacos. Entre los fármacos que dejan de estar financiados excepto para una lista cerrada de diagnósticos, encontramos los mucolíticos (1,2):

MESNA ACETILCISTEINA CARBOCISTEINA	490	Bronquitis NEOM (no especificada de otra manera)
	491	Bronquitis crónica
	492	Enfisema
	493	Asma
	494	Bronquiectasia
	495	Alveolitis alérgica extrínseca
	496	Obstrucción crónica de vías respiratorias no clasificadas bajo otros conceptos

Como vemos, se restringe el uso de Mesna, Acetilcisteína y Carbocisteína a EPOC y Asma, lo que nos llevó a plantearnos la siguiente duda: ¿están indicados los mucolíticos en la EPOC? Esta duda, sobre todo centrado en la acetilcisteína, fue la que motivó la búsqueda que realizamos a continuación.

FICHAS TÉCNICAS

Mediante una rápida búsqueda en Consaem, podemos encontrar distintas indicaciones para distintos preparados comerciales de acetilcisteína. Así, las indicaciones de Flumil Forte (Acetilcisteína 600mg comprimidos efervescentes) se dice (3):

La Acetilcisteína está indicada como tratamiento coadyuvante en los procesos respiratorios que cursan con hipersecreción mucosa excesiva o espesa tales como bronquitis aguda y crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, atelectasia debida a obstrucción mucosa, complicaciones pulmonares de la fibrosis y otras patologías relacionadas.

Sin embargo, en un preparado equivalente como es Acetilcisteína Edigen EFG (Acetilcisteína 600mg comprimidos efervescentes), la lista de indicaciones cambia (4):

Reducción de la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión, en procesos catarrales y gripales.

Esto significa, por tanto, que determinados preparados de Acetilcisteína no tienen indicación en su ficha técnica para el tratamiento de la EPOC. En cualquier caso, la dosis recomendada en todos los casos es de 600mg/día, lo cual es relevante para los artículos que veremos a continuación.

REVISIONES

Mediante una búsqueda en PubMed con los siguientes términos:

"Acetylcysteine"[Mesh] AND "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]

Se obtienen 13 revisiones, que limitando la búsqueda a las que no se encuentran en inglés ni en castellano se quedan en 6. A continuación pasamos a comentarlas, de más antigua a más reciente, sobre todo buscando resultados sobre la utilidad que encuentran para nuestra pregunta clínica:

- Dekhuijzen, 2004 (5): Revisión centrada en justificar la farmacología de la acetilcisteína respecto al estrés oxidativo. Concluye que una dosis de Acetilcisteína 600mg al día es más eficaz que el placebo a la hora de reducir el número de exacerbaciones, a pesar de que muchos de los estudios que se incluyen bordean la significación estadística y que los criterios de inclusión quedan poco claros. A la hora de recomendar o no el uso rutinario de estos fármacos en la EPOC, el autor no se pronuncia y se remite al estudio BRNCUS, del que hablaremos más abajo.
- García Río, 2004 (6): Revisión de la revista Archivos de Bronconeumología (publicación de la SEPAR) sobre varios tratamientos para la EPOC, como corticoides sistémicos, ambroxol, etc... Sobre los mucolíticos, se dice que "podrían resultar beneficiosos en algunos pacientes con esputo muy viscoso" pero recalca el bajo valor de los ECA incluidos. En cuanto a la acetilcisteína como antioxidante, se dice que en el EPOC leve podrían ser de utilidad a la hora de prevenir las exacerbaciones, pero antes de recomendarla de forma sistemática remite también al estudio BRNCUS.
- Sutherland et al, 2006 (7): Metaanálisis que incluye tan sólo 8 ensayos clínicos, contando como uno de los pocos criterios de selección que el paciente sea seguido durante al menos 3 meses. El parámetro analizado no es el número de exacerbaciones / año, sino el hecho de que el paciente haya sufrido alguna exacerbación durante el tiempo de seguimiento. En este sentido, encuentra utilidad en la acetilcisteína (OR 0.49), aunque esta se atenúa con los corticoides inhalados. Como conclusiones, sugieren que la acetilcisteína podría ser útil en algún subgrupo de pacientes con EPOC, lo que llama la atención dado que en el análisis de su metaanálisis no se realizan subgrupos.
- Sadowska et al, 2006 (8): Repasa los efectos beneficiosos y adversos del tratamiento con acetilcisteína, centrándose sobre todo en dosis superiores a la estándar (600mg/d). Respecto a la dosis estándar, se habla de ella como "prometedora", pero no ha conseguido demostrar los efectos contra el estrés oxidativo que los autores buscaban. No se recomienda de rutina.
- Dekhuijzen et al, 2006 (9): Otra de las revisiones que busca justificación en el estrés oxidativo del que supuestamente protege el fármaco. Respecto a las exacerbaciones y la pérdida de función pulmonar, poco más se aporta respecto al BRNCUS. Como el anterior, se plantea si los 600mg al día son la dosis adecuada dado que se reseñan estudios comparando 600mg vs 1200mg, pero tan sólo in vitro.
- Poole, 2006 (10): Revisión sistemática Cochrane que concluye, con la bibliografía revisada, que la acetilcisteína sí reduce las exacerbaciones en la EPOC. Además evalúa, como novedad respecto al resto de revisiones, si tratar sistemáticamente a los pacientes con acetilcisteína es o no coste-efectivo. Muy influenciado por el entonces reciente BRNCUS, concluye que no lo es,

en términos de prevención de las exacerbaciones. Además, no encuentra ningún efecto estadísticamente significativo en cuanto al deterioro de la función pulmonar.

- Sadowska et al, 2007 (11): Repasa las limitaciones del tratamiento con acetilcisteína, que in vitro han resultado muy prometedoras pero que no han conseguido demostrarse in vivo. Así, refiere que la mayoría de estudios se han realizado en voluntarios sanos, lo que limita mucho su aplicabilidad en la EPOC. Como conclusión, a pesar de todas las consideraciones anteriores, comentan que dada la actual falta de terapias efectivas para detener la progresión de la EPOC, la acetilcisteína y sus derivados podrían llegar a ser en un futuro, una vez se perfeccionen, drogas prometedoras.

ENSAYOS CLÍNICOS

Revisar todos los ensayos clínicos sobre el tema sería inviable, así que a continuación repasamos los más relevantes¹:

- Decramer et al, 2005 (12): Artículo en el que se expresan los resultados del tan anticipado estudio BRONCUS. En este estudio multicéntrico, se comparó 600mg de acetilcisteína vs placebo, en el que probablemente sea el estudio metodológicamente más completo sobre el tema. El número de exacerbaciones al año es de 1'25 en un grupo y de 1'29 en el otro, lo que corresponde a un RR de 0.99 (IC 0.89-1.10). Los autores despachan las conclusiones de forma muy clara: "La N-acetilcisteína no es efectiva en la prevención del deterioro de la función pulmonar y en la prevención de las exacerbaciones en pacientes con EPOC."
- Van Overveld et al, 2005 (13): Estudio que mezcla valores de laboratorio (marcadores de estrés oxidativo, en los que sí encuentra beneficio para la acetilcisteína) y clínicos (valores espirométricos, en los que no se encuentra ninguno).
- Zheng et al, 2008 (14): ECA multicéntrico llevado a cabo en china utilizando carbocisteína, que encuentra efectividad en la prevención de las exacerbaciones (RR: 0.75), aunque con un intervalo de confianza rozando la significación estadística (0.62-0.92). Existen también dos respuestas a este estudio (15,16), que cuestionan estos resultados y la metodología de este estudio, lo que pone en entredicho estos resultados.
- Stav et al, 2009 (17): ECA cruzado a doble ciego que intenta evaluar la utilidad de la acetilcisteína a dosis de 1200mg/d, evaluando valores espirométricos. Resultados favorables al fármaco, pero muy limitado por el escaso seguimiento (6 semanas en cada rama con 2 más de lavado) y el escasísimo número de pacientes (42 en total).
- Schermer et al, 2009 (18): Estudio en Atención primaria, ECA a doble ciego con 3 años de seguimiento, intentando evaluar número de exacerbaciones y parámetros espirométricos en 3 ramas: propionato de fluticasona, acetilcisteína y placebo, con 286 pacientes. No se encuentra efecto beneficioso en ninguno de los tratamientos.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

En este apartado se revisan tan sólo 4 guías:

- SEPAR-ALAT, 2009 (19): En esta guía se dice "el tratamiento con agentes mucolíticos-antioxidantes reducen el número de exacerbaciones (evidencia B)", basándose para ello en la revisión Cochrane que ya hemos comentado más arriba (10).

¹ Es decir, aquellos que son más recientes o en que los "outcomes" son clínicos y no de parámetros experimentales como marcadores de estrés oxidativo o mediadores inflamatorios. Los resultados se obtuvieron mediante la misma búsqueda que en el caso de las revisiones.

- semFYC-SEPAR, 2010 (20): La guía más reciente para Atención Primaria, concluye que "Los mucolíticos no deberían utilizarse en los pacientes con EPOC (evidencia moderada, recomendación débil en contra)". Reconoce, no obstante, que "un ECA reciente muestra que el uso de carbocisteína a largo plazo, comparado con placebo, reduce el número de exacerbaciones, retrasa el empeoramiento de los síntomas y mejora la CVRS de los pacientes con EPOC", basándose para ello en el estudio de Zheng et al (14–16) que hemos comentado más arriba.
- NICE 2010 (21): Ninguna búsqueda bibliográfica está completa sin repasar lo que dice la NICE sobre el tema. Es bastante clara sobre el tema: "Do not routinely use mucolytic drugs to prevent exacerbations in people with stable COPD". Sí podría usarse, no obstante, en pacientes con esputo muy espeso, retirándolo si no hay mejoría clínica (reducción de la tos o del esputo).
- GOLD 2011 (22): La guía con más proyección internacional a la hora del manejo de la EPOC es clara respecto a los mucolíticos: "aunque algunos pacientes con esputo viscoso podrían beneficiarse de los mucolíticos, los beneficios generales parecen ser muy escasos; el uso generalizado de estos agentes no se puede recomendar en el momento actual (evidencia D)". Sí reconoce el cierto efecto antioxidante de la acetilcisteína, basándose para ello en ensayos clínicos que no se han revisado aquí por su antigüedad (se citan 4: ninguno posterior a 1994, la mayoría de los años 80).

CONCLUSIONES Y COMENTARIO

Extraer alguna conclusión de tanta bibliografía y tan contradictoria entre sí es complicado, a pesar de que las guías de práctica clínica son bastante claras, a excepción de la SEPAR-ALAT (19), respecto al tema.

En general, en cuanto a los parámetros clínicos, parece claro que los mucolíticos, especialmente la acetilcisteína estudiada, no tienen un efecto claro de prevención de las exacerbaciones, y si lo tienen, éste no es del peso suficiente como para que su uso rutinario resulte coste-efectivo. Sí podría ser beneficioso, como dicen NICE y semFYC y ya recaló García Ríó en 2004 (6,20,21), en pacientes con esputo muy viscoso, retirándolo pasado un tiempo si no resulta efectivo.

Respecto al efecto antioxidante de la acetilcisteína, que ha motivado la mayoría de ensayos clínicos y revisiones, parece ser que sí existe y sí podría llegar a prevenir exacerbaciones, pero para que éste tenga relevancia clínica son necesarias dosis de fármaco muy superiores a las que se recomiendan actualmente en las fichas técnicas de los fármacos (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaria Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud. Resolución del 23/1/2012 [Internet]. 2012 Jan 23; Available from: http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/farmacia/pdf/RESOL_UTILIZAC_RECETA_MEDICA_RESTRINGIDA.pdf
2. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Escrito del 31/1/2012 [Internet]. 2012 Jan 31; Available from: http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/farmacia/pdf/69_RESOL_MEDICAMENTOS_FINANCIACION_RESTRINGIDA.pdf
3. Pharmazam, SA. Ficha técnica de Flumil Forte 600mg [Internet]. 2001 Dec 1; Available from: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62663&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>

4. Edigen. Ficha técnica de Acetilcisteína Edigen 600mg EFG [Internet]. 2006 May 1; Available from: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67829&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
5. Dekhuijzen PNR. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004 Apr;23(4):629–36.
6. García Ríos F. Otros fármacos (no broncodilatadores) en la EPOC. *Arch. Bronconeumol.* 2004 Mar;40 Suppl 1:34–40.
7. Sutherland ER, Crapo JD, Bowler RP. N-acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2006 Dec;3(4):195–202.
8. Sadowska AM, Verbraecken J, Darquennes K, De Backer WA. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(4):425–34.
9. Dekhuijzen PNR, van Beurden WJC. The role for N-acetylcysteine in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(2):99–106.
10. Poole PJ. Role of mucolytics in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(2):123–8.
11. Sadowska AM, Manuel-Y-Keenoy B, De Backer WA. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(1):9–22.
12. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 May 30;365(9470):1552–60.
13. van Overveld FJ, Demkow U, Górecka D, de Backer WA, Zielinski J. New developments in the treatment of COPD: comparing the effects of inhaled corticosteroids and N-acetylcysteine. *J. Physiol. Pharmacol.* 2005 Sep;56 Suppl 4:135–42.
14. Zheng J-P, Kang J, Huang S-G, Chen P, Yao W-Z, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008 Jun 14;371(9629):2013–8.
15. Mohapatra PR, Aggarwal D. Carbocisteine for acute exacerbations of COPD. *Lancet.* 2008 Nov 8;372(9650):1630–1; author reply 1631–2.
16. Waller P, Suissa S. Carbocisteine for acute exacerbations of COPD. *Lancet.* 2008 Nov 8;372(9650):1630; author reply 1631–2.
17. Stav D, Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study. *Chest.* 2009 Aug;136(2):381–6.
18. Schermer T, Chavannes N, Dekhuijzen R, Wouters E, Muris J, Akkermans R, et al. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis. *Respir Med.* 2009 Apr;103(4):542–51.
19. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Guía EPOC 2009. Guía de práctica clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC [Internet]. SEPAR; 2009. Available from: http://issuu.com/separ/docs/guia_epoc_2009_separ?mode=window&backgroundColor=%23222222
20. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). EPOC: Desde la Atención Primaria a la Especializada [Internet]. semFYC

Ediciones; 2010. Available from: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf

21. National Institute for Health and Clinical Excellence (Great Britain), National Collaborating Centre for Acute and Chronic C. Chronic obstructive pulmonary disease (NICE Guidance 101) [Internet]. NICE; 2010. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf>

22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (revised 2011) (GOLD) [Internet]. GOLD-COPD; 2011. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Jan21.pdf