

N-acetilcisteína intravenosa mejora la sobrevida libre de trasplante en estadios tempranos de falla hepática aguda no-acetaminofeno

Juan Pablo Arab V.¹, Juan Marcelo Zapata C.², María Isabel Ruiz M.³, Andrea Bretón I.³, Soledad Palma R.³, Valentina Emperiale S.³, Patricio Astudillo P.³ y Marco Arrese J.⁴

Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure

Pregunta

¿En pacientes con falla hepática aguda no relacionada a acetaminofeno, el uso de N-acetilcisteína (NAC), comparado con placebo, mejora la sobrevida global y libre de trasplante?

Para responder a la pregunta clínica, se analiza el siguiente artículo de investigación:

Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64¹.

Contexto

La falla hepática aguda (FHA) consiste en un trastorno de inicio súbito e intenso de la función del hígado que se manifiesta como ictericia y es seguido de encefalopatía hepática y coagulopatía dentro de las 8 semanas del inicio, en ausencia de daño hepático previo. Otros autores han propuesto incluir cuadros de falla hepática que aparecen hasta 12 e incluso 24 semanas desde el inicio del cuadro icterico. Es un síndrome poco frecuente (2.000 casos por año en EE.UU.)², con múltiples etiologías y, por tanto, diferente curso clínico, aunque la mayoría de los pacientes tiene un mal pronóstico si no se realiza trasplante oportuno (80% mortalidad)³. La sobrevida sin tratamiento es baja, y tiene mejor pronóstico en aquellos pacientes que cursan con grados menores de encefalopatía^{4,5}.

La etiología más importante en EE.UU. y Europa es la sobredosis de acetaminofeno^{5,6}, tanto accidental como voluntaria. En Chile, el virus hepatitis A continúa siendo el principal responsable⁷, aún cuando las intoxicaciones por paracetamol han aumentado en los últimos años. La relevancia de la FHA por acetaminofeno radica no sólo en su alta incidencia, sino también en la existencia de un tratamiento efectivo capaz de mejorar la sobrevida libre de trasplante⁸. Desde la

década del 70 se utiliza N-acetilcisteína (NAC) como tratamiento de la intoxicación de acetaminofeno, ya que previene o disminuye el daño hepático cuando es administrada precozmente dentro de las primeras 24 h post-intoxicación⁹, aunque aún se discute su efectividad en indicaciones más tardías^{10,11}. Como mecanismo de acción se plantea su acción antioxidante, actuando sobre la reserva de glutatión y aumentando la entrega y extracción de oxígeno a los tejidos, mejorando de esta manera las anomalías de la microcirculación¹². Recientemente, se ha planteado su uso en FHA no acetaminofeno, como una medida adicional para mejorar la sobrevida de los pacientes.

Métodos

Características generales

Pacientes-criterios de inclusión: Se evaluaron 173 pacientes mayores de 18 años con FHA, definida como cualquier grado de encefalopatía y coagulopatía (*International Normalized Ratio* (INR) mayor o igual a 1,5) causado por una enfermedad de menos de 24 semanas de duración.

Criterios de exclusión: Pacientes con antecedentes o sospecha de sobredosis por acetaminofeno, uso previo de NAC, isquemia hepática, falla hepática causada por embarazo o cáncer, pacientes con hipotensión refractaria, *shock* séptico, mayores de 70 años y aquellos pacientes que recibirían un trasplante en menos de 8 horas.

Grupos analizados similares en cuanto a variables confundentes conocidas: Sí.

Intervención: Según randomización en 2 grupos:

- 1) Infusión de NAC en dextrosa 5% (n = 81) por 72 horas.
- 2) Placebo consistente en dextrosa 5% (n = 92) por 72 horas.

¹Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
²Departamento de Medicina Intensiva, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
³Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
⁴Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 31 de marzo de 2012
 Aceptado: 18 de mayo de 2012

Correspondencia a:
 Dr. Juan Pablo Arab Verdugo
 Departamento de Gastroenterología.
 Facultad de Medicina.
 Pontificia Universidad Católica de Chile.
 Marcoleta #367.
 Código Postal: 833-0024
 Santiago, Chile.
 Fono/Fax: 56-2-6397780.
 E-mail: jparab@med.puc.cl

Se siguió el mismo esquema de administración en ambos grupos: dosis de carga fue de 150 mg/k/h en 1 h, seguido de 12,5 mg/k/h por 4 h, y luego infusión continua de 6,25 mg/k por las restantes 67 h.

Resultados (Outcomes) evaluados: El resultado primario fue la sobrevida global a las 3 semanas después de la randomización. Los resultados secundarios fueron sobrevida libre de trasplante, tasa de trasplantes, duración de estadía hospitalaria y número de sistemas en falla, siendo este último compuesto.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico randomizado multicéntrico, 22 centros participantes. Seguimiento de 3 semanas (luego visitas al año y a los 2 años).

Randomización: Se realizó de forma central, estratificando según grado de encefalopatía (I-II vs III-IV) y según centro hospitalario con un factor bloqueante de 4.

Secuencia de randomización: No se especifica la obtención de la secuencia de randomización.

Grupos similares en relación a variables conocidas: Sí, excepto en relación a la duración media entre ictericia y encefalopatía, que fue significativamente mayor en el grupo placebo, así como también la proporción de mujeres.

Ciego: Doble ciego. Pacientes y equipo de salud. Sólo los dos estadísticos que analizaron los resultados, no lo fueron.

Placebo: Sí

Escenario: Multicéntrico, 22 centros.

Tipo de análisis de resultados: Por intención de tratar, incluyendo a todos los pacientes randomizados (n = 182), excepto 9 que violaron el protocolo.

Seguimiento: 100% a 3 semanas luego de la admisión al estudio. Visitas a 1 y 2 años, sin descripción de porcentaje de seguimiento.

Ausencia de cointervenciones: Desconocido.

Interrumpido precozmente por beneficio: No.

Resultados principales

Se analizan los resultados a 3 semanas (Tabla 1), ya que los datos a largo plazo no son reportados en el artículo de investigación. La sobrevida global no mejoró significativamente con el uso de NAC, tanto en el grupo total (NAC 70% (60%-81%) vs placebo 66% (56%-77%), p = 0,283) en los análisis de subgrupos de pacientes con encefalopatía I-II y III-IV. En cambio, la sobrevida libre de trasplante aumentó significativamente en el grupo total (NAC 40% (28%-51%) vs placebo 27% (18%-37%), p = 0,043) y, especialmente, en el subgrupo de pacientes con encefalopatía grado I-II, (NAC 52% (38%-65%) vs placebo 30% (17%-43%), p = 0,010); sin un aumento significativo en los pacientes con encefalopatía III-IV. La tasa global de trasplantes fue menor en el grupo NAC, sin alcanzar la significancia estadística; pero sí en el grupo I-II (NAC 28%

Tabla 1

Outcome	Grado encefalopatía	Tasa de eventos grupo placebo	Tasa de eventos grupo NAC	Riesgo relativo (RR)	Reducción*/incremento de riesgo relativo (RRR/IRR)	Reducción*/incremento de riesgo absoluto (RRA/IRA)	Número necesario para tratar (NNT)
Sobrevida global	I-II	75% (n = 56)	79% (n = 58)	1,06 (0,87-1,29)	0,06 (0,87-1,29)	0,04 (-0,11-0,2)	23 (NS)
	III-IV	53% (n = 36)	48% (n = 23)	0,91 (0,54-1,53)	0,09* (0,54-1,53)	0,05* (-0,31-0,21)	20 (NS)
	Total	66% (n=92)	70% (n = 81)	1,06 (0,87-1,3)	0,06 (0,87-1,3)	0,04 (-0,1-0,18)	25 (NS)
Sobrevida libre de trasplante	I-II	30% (n = 56)	52% (n = 58)	1,7 (1,07-2,72)	0,7 (1,07-2,72)	0,21 (0,04-0,39)	5 (3-27)
	III-IV	22% (n = 36)	9% (n = 23)	0,39 (0,09-1,68)	0,61* (0,09-1,68)	0,14* (-0,31-0,04)	7 (NS)
	Total	27% (n = 92)	40% (n = 81)	1,45 (0,95-2,23)	0,45 (0,95-2,23)	0,12 (-0,02-0,26)	8 (NS)

RR: riesgo relativo. RRR/IRR: reducción o incremento del riesgo relativo de presentar el outcome. RRA/IRA: reducción o incremento del riesgo absoluto de presentar el outcome. NNT: número necesario a tratar para obtener un evento favorable. Intervalos de confianza (IC) fueron calculados con un 95% de seguridad.

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

(15%-40%) vs placebo 46% (32%-60%), $p = 0,037$). La duración de la estadía hospitalaria y la comparación según número de sistemas orgánicos comprometidos tampoco mostraron diferencias significativas.

Comentario

Riesgo de sesgo: Riesgo moderado desde el punto de vista metodológico. Fue un estudio randomizado, sin especificar la secuencia de randomización, ni los resultados del seguimiento a largo plazo, con ciego adecuado y por intención de tratar.

Una fuente de sesgo posible es la diferencia significativa entre el inicio de la ictericia y la encefalopatía, ya que se ha demostrado que mientras mayor sea este intervalo, peor es la sobrevida espontánea¹³. Parece importante destacar además, que 2 de los 9 pacientes que fueron randomizados y luego, excluidos del estudio por violación de protocolo recibieron tratamiento, y no fueron considerados en el análisis. Otra fuente de sesgo podría estar dada porque sólo un 60% aproximadamente de los pacientes recibió las 72 h de NAC que se habían previsto inicialmente y el 40% restante recibió tratamiento incompleto.

Relevancia de los resultados: Parece muy promotor el poder extender el uso de un fármaco efectivo en la FHA por acetaminofeno, a otras etiologías, especialmente en Chile, donde la mayoría de los casos corresponden a hepatitis viral. La escasez de donantes de órganos en nuestro país hace necesario buscar medidas adicionales que mejoren la sobrevida en la FHA.

Una pregunta importante que se desprende de este

estudio es si el uso de NAC se puede extrapolar a estadíos tempranos de FHA con alteración de la coagulación, pero sin encefalopatía.

Aplicabilidad externa: El uso de NAC en FHA parece razonable en población adulta (excepto en aquellos grupos que cumplan criterios de exclusión). La determinación de grado de encefalopatía es usual en la clínica, no representa un impedimento. El tamaño estadístico es lo suficientemente grande para que las conclusiones sean válidas (poder estadístico 80%), las variables de seguridad (IC 95% y $p < 0,05$) son adecuadas, y el *outcome* significativo, sobrevida libre de trasplante, es ciertamente relevante; el NNT es adecuado para una patología con alta mortalidad. Los efectos adversos registrados fueron mínimos y sin diferencias en incidencia, excepto náuseas y vómitos (NAC 14% vs placebo 4%, $p = 0,031$). El costo de la implementación de terapia NAC, fármaco disponible en nuestro medio y de fácil uso, para el grupo de pacientes descrito, parece representar un beneficio en relación a los costos.

Un punto en contra es la etiología de la FHA en la población estudiada, dado que nuestra principal etiología en Chile (virus hepatitis A), ni siquiera aparece dentro de las causas estudiadas.

Conclusiones

El uso de N-acetilcisteína en pacientes con falla hepática aguda no acetaminofeno, en estadíos tempranos (con encefalopatía grado I-II), comparado con el uso de placebo, mejora la sobrevida libre de trasplante.

Referencias

- 1.- Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137: 856-64.
- 2.- Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 217-26.
- 3.- Moreno E, García GI, Loinaz SC, Gómez SR, González-Pinto I, Hernández GD. Liver transplantation in patients with fulminant hepatic failure. *Br J Surg* 1995; 82: 118-21.
- 4.- Williams R, Gimson AE. Intensive liver care and management of acute hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 820-6.
- 5.- Rahman T, Hodgson H. Clinical management of acute hepatic failure. *Intensive Care Med* 2001; 27: 467-76.
- 6.- Bernstein D, Tipodi J. Fulminant hepatic failure. *Crit Care Clin* 1998; 14: 181-97.
- 7.- Poniachik J, Quera R, Lui A. Insuficiencia hepática fulminante. *Rev Med Chile* 2002; 130: 691-8.
- 8.- Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19 (2): CD003328.
- 9.- Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319: 1557-62.
- 10.- Mehrpour O, Shadnia S, Sanaei-Zadeh H. Late extensive intravenous administration of N-acetylcysteine can reverse hepatic failure in acetaminophen overdose. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30: 51-4.
- 11.- Pajoumand A, Jalali N, Abdollahi M, Shadnia S. Successful treatment of acetaminophen overdose associated with hepatic failure. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22: 453-8.
- 12.- Harrison PM, Wendon JA, Gimson AES, Alexander GJM, Williams R. Improvement by Acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 324: 1852-7.
- 13.- Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest* 2008; 134: 1092-102.