

RESUMEN DE LA EVALUACIÓN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

PANTHER: Prednisona, azatioprina y N-acetil-cisteína para fibrosis pulmonar.

Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr on behalf of the PANTHER-IPF study. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012 May 24;366(21):1968-77.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **AZAT:** azatioprina; **CDMC:** capacidad de difusión de monóxido de carbono; **CVF:** capacidad vital forzada; **DE:** desviación estándar; **EA:** eventos adversos; **ERGE:** enfermedad por reflujo gastroesofágico; **FPI:** fibrosis pulmonar idiopática; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NAC:** N-acetilcisteína; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **PLAC:** placebo; **PRED:** prednisona; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo. **CAR:** tomografía computerizada de alta resolución.

NOTA: Los beneficios y riesgos están calculados por riesgos acumulados salvo que se indique otra modalidad. Los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro porcentaje.

I. INTRODUCCIÓN.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad crónica de causa desconocida, caracterizada por un deterioro progresivo de la función pulmonar. El promedio de supervivencia en pacientes con FPI tras el diagnóstico es de 2 a 5 años. La triple terapia con prednisona (PRED), azatioprina (AZAT) y N-acetilcisteína (NAC) ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de la FPI, a pesar de que la eficacia y seguridad de este régimen de fármacos ha sido controvertida.

En el estudio IFIGENIA¹ no se habían observado diferencias significativas en cuanto a mortalidad en el grupo tratado con corticoides, azatioprina y N-acetilcisteína respecto al grupo al que se administraron corticoides, azatioprina y placebo. Hasta la fecha no se había realizado ningún ensayo aleatorizado en el que se incluyera placebo para prednisona y azatioprina.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: El estudio **PANTHER-IPF** (*Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine: A Study That Evaluates Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) pretende evaluar si la terapia combinada con PRED+AZAT+NAC retrasa la progresión de la enfermedad en pacientes con disminución de la función pulmonar de leve a moderada, en comparación tanto con NAC como con placebo (PLAC). **Duración programada:** 60 semanas.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (25 centros). Nivel de significación 5% (2 colas) y potencia 93% para detectar una diferencia de medias en la variable principal [**Capacidad vital forzada (CVF)**] de 0,15 litros (pues se esperaba una declinación en 60 semanas desde el inicio de 0,20 litros en el grupo de control y 0,05 litros en el grupo de terapia combinada), con lo que se estimó un tamaño de muestra de 130 pacientes por grupo.

1 Demedts M, Behr J, Buhl R on behalf of the IFIGENIA Study Group et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2005 Nov 24;353(21):2229-42.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario			
CÁLCULO TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS			
DM (Diferencia de Medias)	0,15		
s (Desv Estándar)	0,35		
c = DM / s	0,43		
Para un error alfa (2 colas)	5%	=> $Z_{\alpha/2} =$	1,960
Para un error beta (1 cola)	7%	=> $Z_{\beta} =$	1,476
n (cada grupo) =	129		
2n (total) =	258		

Las variables cuantitativas se analizan por diferencia de medias, utilizándose un modelo mixto de análisis con medidas repetidas para la variable principal. Para las variables binarias se utilizó el test exacto de Fisher. El análisis de supervivencia se hizo mediante el modelo de regresión de Cox. Las curvas de Kaplan-Meier se utilizaron para mostrar la tasa de eventos. Todos los análisis estadísticos se presentaron con valores de p bilaterales.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: pacientes de 35-85 años con FPI diagnosticada² en los 48 meses anteriores al reclutamiento, con disminución de la capacidad pulmonar de leve a moderada, definida como una capacidad vital forzada (CVF) $\geq 50\%$ y una capacidad de difusión de monóxido de carbono (CDMC) $\geq 30\%$ de los valores teóricos.

2º Criterios de exclusión: pacientes con CVF $< 50\%$, CDMC $< 30\%$, sin diagnóstico de FPI, historial de triple terapia PRED+AZAT+NAC > 12 semanas. El resto de criterios de exclusión se encuentran detallados en el protocolo del estudio.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variable primaria: "Cambio en la CVF" durante las 60 semanas previstas del estudio.

2º Variables secundarias: 1) Tasa de mortalidad; 2) Tiempo hasta la muerte; 3) Frecuencia de exacerbaciones agudas³; 4) Frecuencia de la respuesta mantenida de la CVF; 5) Otras medidas clínicas y fisiológicas.

3º Variables de seguridad: 1) Muerte por cualquier causa; 2) Muerte por causas respiratorias; 3) Hospitalización por cualquier causa; 4) Exacerbación aguda; 5) Eventos adversos graves.

Para los posteriores análisis de subgrupos se predefinieron subgrupos: a) pacientes con CVF $>$ que la media; b= resultados típicos vs atípicos en la TCAR; c) diagnóstico FPI $> \text{ó} < 1$ año; d) índice fisiológico compuesto por debajo de la media; e) en tratamiento para la ERGE; f) origen étnico, sexo; g) historial de tabaquismo; y h) enfisema.

III. LO CONSEGUIDO.

² La FPI se diagnosticó por tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) en 66 pacientes (86%) en el grupo de intervención y 61 (78%) en el grupo placebo, y mediante biopsia en 38 pacientes (49%) del grupo de intervención y 37 (47%) en el grupo placebo.

³ Las exacerbaciones agudas de la FPI se definen como alteraciones agudas, clínicamente significativos de la causa no identificable en los pacientes con FPI subyacente. Los criterios diagnósticos propuestos incluyen empeoramiento subjetivo de más de 30 días o menos, las nuevas opacidades radiológicas bilaterales, y la ausencia de infección o de otra etiología identificable.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí. Se creó un plan de aleatorización de bloques permutados con diferentes tamaños de bloques, estratificados según el centro clínico. Una vez completado el proceso de selección los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de los tres grupos de estudio en una proporción 1:1:1, a través del contacto telefónico con un sistema de respuesta de voz interactiva.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?: Sí.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de terapia combinada: [PRED+AZAT+NAC], 77 pacientes.

b) Grupo de NAC sola: [NAC] = placebo de PRED + placebo de AZAT + NAC, 81 pacientes⁴.

c) Grupo placebo: [PLAC] = placebo de PRED + placebo de AZAT + placebo de NAC, 78 pacientes.

Obsérvese que deberían haberse reclutado 130 pacientes por grupo, pero los análisis intermedios de seguridad impidieron continuar con el reclutamiento, de modo que el análisis de los datos se tuvo que hacer con el 60% de los pacientes programados inicialmente.

4º ¿Resultaron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí. La edad media fue de 68 años; mujeres 25%; raza blanca 97%; historial de tabaquismo: presente 4,5%, pasado 67,5%, nunca 28%; tiempo medio desde el diagnóstico 1 año. Enfermedades coexistentes: enfermedad arterial coronaria 20%, diabetes 16%, ERGE 60%; CVF 71%; capacidad de difusión de monóxido de carbono (CDMC) 44%; Presión parcial de oxígeno 79 mm Hg; distancia recorrida en 6 minutos: 365 m; etc.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí. **¿Y para los médicos evaluadores que asignan los eventos?:** Sí.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados.

Todos los tratamientos se administraron por vía oral: **a) Dosis PRED:** 0,5 mg/kg del peso ideal, reduciéndose gradualmente a 0,15 mg/kg durante un período de 25 semanas; **b) Dosis AZAT:** máximo 150 mg/día; se basó en el peso ideal el paciente, el tratamiento concomitante con alopurinol y la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT); **c) Dosis NAC:** 600 mg tres veces al día. Se proporcionaron algoritmos detallados para ajustar la dosis en caso de que se produjeran efectos adversos.

Visitas de seguimiento: estaban previstas visitas a los centros de todos los grupos al inicio del estudio, y a las 4, 15, 30, 45 y 60 semanas.

Los pacientes con cuadros respiratorios agudos fueron tratados por su médico de atención primaria cuando no fueron vistos en los centros de la Red de Investigación Clínica de Fibrosis Pulmonar Idiopática (IPFnet).

2º Tiempo de seguimiento conseguido: media de seguimiento, 32 semanas.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: Sí, pues se paró a las 32 semanas (poco más de la mitad del tiempo previsto) cuando un análisis intermedio determinó una significativa

⁴ Los resultados del grupo de NAC en monoterapia no se informan en este artículo (todavía están en seguimiento).

mayor mortalidad, hospitalización y eventos adversos graves en el grupo de intervención que en el grupo control.

Los datos del presente resumen son los obtenidos en el momento del análisis intermedio para el grupo de intervención (triple terapia) en comparación con el grupo placebo. Para los grupos de NAC sola y placebo se continuó el seguimiento, suspendiendo la administración de placebos para PRED y AZAT en estos grupos (el estudio continúa para estos dos grupos).

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

1) Abandonos de tratamiento: 20/77 (25,97%) en la terapia combinada y 3/78 (3,85%) en el grupo placebo suspendieron los tres fármacos del estudio ($p=0,0001$).

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas para los tres fármacos. **a) Abandono PRED:** 23/77 (29,87%) en la terapia combinada y 3/78 (3,85%) en el grupo placebo; **b) Abandono AZAT:** 31/77 (40,26%) en la terapia combinada y 4/78 (5,13%) en el grupo placebo; **c) Abandono NAC:** 24/77 (31,17%) en la terapia combinada y 4/78 (5,13%) en el grupo placebo.

De los pacientes que completaron la visita de las 15 semanas, 38/52 (73%) del grupo de intervención y 56/57 (98%) del grupo placebo estaban tomando los tres fármacos del estudio ($p<0,001$). Los resultados fueron similares a las 30 semanas (64% vs 98%, $p<0,001$), 45 semanas (66% vs 97%, $p=0,003$), y 60 semanas (60% vs 100%, $p=0,001$).

2) Pérdidas de seguimiento: no se produjeron pérdidas de seguimiento ya que los 77 pacientes del grupo de la terapia combinada y los 78 del grupo placebo se incluyeron en el análisis.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Todos los análisis se basaron en el principio de intención a tratar, con los datos de todos los pacientes que fueron aleatorizados.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias.

Los resultados se muestran al final en la tabla, para verlos con más nitidez

2º Efectos adversos: Ver tabla de resultados

3º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Dado el resultado negativo, no hace falta realizar el análisis de sensibilidad.

IV. VALIDEZ DE LA EVIDENCIA Y CONFLICTO DE INTERESES.

A) VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

¿Pregunta clara y precisa?: Sí
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?: Sí
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos en la baseline entre ambos grupos? Sí
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento y para los pacientes? Sí, Sí ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio? Sí
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto? No
¿Se contabilizaron los abandonos? Sí ¿Y las pérdidas? Sí
¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"? Sí

Sistema GRADE: La calidad de la evidencia se considera ALTA-MODERADA. La rebaja se justifica por el bajo nº de sujetos participantes (al detenerse el estudio no se terminó de reclutar a los pacientes previstos). Esta situación produjo una baja precisión reflejada en los amplios intervalos de confianza obtenidos. La interrupción anticipada del estudio produce una potencial limitación del estudio en cuanto a la variable principal, muchas de las variables secundarias y en varios subgrupos. No obstante la fuerza de la asociación y la magnitud de los resultados de las variables de seguridad y de los eventos adversos graves permiten dar validez al estudio.

K) CONFLICTOS DE INTERESES.

El estudio fue financiado por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) y la fundación Cowlin. Se diseñó y realizó por el comité de dirección de la Red de Investigación Clínica de Fibrosis Pulmonar Idiopática (IPFnet). El Instituto de Investigación Clínica Duke sirvió como centro coordinador de datos. El comité de adjudicación de la IPFnet revisó todas las muertes, hospitalizaciones y sospechas de exacerbaciones agudas. Los fármacos PRED, AZAT y sus respectivos placebos fueron comprados y NAC y su placebo fueron donados por el fabricante (Zambon).

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Los resultados del estudio PANTHER-IPF no muestran beneficio de la terapia combinada PRED+ AZAT+NAC vs placebo la progresión de la FPI, mientras que las variables de seguridad y para los efectos adversos se aprecian diferencias estadísticamente significativas en contra de la terapia combinada, tal como resumimos a continuación:

Variable principal:

Cambio de la CVF: El cambio desde el inicio fue -0,24 litros (-0,15 a -0,33) en el grupo de terapia combinada frente a -0,23 litros (-0,14 a -0,32) en el grupo placebo, con una diferencia de medias de -0,01 litros (-0,14 a 0,11), no estadísticamente significativa.

Variables de seguridad:

1) **Muerte por cualquier causa:** Los eventos fueron 8/77 (10,39%) vs 1/78 (1,28%); RR 8,1 (1,04-63,26); AAR: 20,9% (9,01% a 33,26%); **NND 11 (6 a 400)** en 32 semanas, que consideramos con una magnitud de efecto alta a moderada, y no concluyente pues la potencia resultante fue del 67,6%.

2) **Hospitalización por cualquier causa:** Los eventos fueron 23/77 (29,87%) vs 7/78 (8,97%); RR 3,33 (1,52-7,3); AAR: 9,11% (0,25% a 16,66%), **NND 5 (3 a 11)** en 32 semanas, que consideramos con una magnitud de efecto alta, con una potencia resultante del 90,69%.

3) No se encuentran diferencias para las variables "Hospitalización por cualquier causa" ni "Exacerbación aguda".

Eventos adversos graves:

1) **Cualquier evento adverso grave:** 24/77 (31,17%) vs 8/78 (10,26%); RR 3,04 (1,46-6,34); AAR: 20,91% (8,81% a 33,6%); **NND 5 (3 a 11)** en 32 semanas, que consideramos con una magnitud de efecto alta, con una potencia resultante del 89,36%.

2) **Eventos adversos graves del sistema respiratorio:** 12/77 (15,58%) vs 4/78 (5,13%); RR 3,04 (1,02-9,01); AAR: 10,46% (0,26% a 20,21%); **NND 10 (5 a 386)** en 32 semanas que consideramos con una magnitud de efecto alta a moderada, y no concluyente pues la potencia resultante fue del 56,85.

3) No se encuentran diferencias para las variables "Eventos adversos graves infecciosas" y "Eventos adversos graves gastrointestinales".

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 68 años (DE 7,5) diagnosticados de fibrosis pulmonar idiopática con disminución de la función pulmonar leve a moderada, basándonos en la evidencia de los datos expuestos en el estudio, hacemos una **recomendación fuerte en contra** de la utilización de la triple terapia PRED+AZAT+NAC, ya que esta no aporta ningún beneficio en la progresión de la enfermedad, y se asocia con un aumento de los riesgos graves y con una disminución de la supervivencia.

Justificación:

BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: El régimen de terapia PRED+AZAT+NAC en comparación con placebo no proporcionó ningún beneficio en la variable primaria ni en las variables secundarias, mientras que se asoció con un incremento de la mortalidad por cualquier causa, hospitalización por cualquier causa y eventos adversos graves relacionados con el tratamiento.

B) INCONVENIENTES Y COSTES: No procede su análisis cuando el tratamiento es claramente perjudicial respecto a placebo.

VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: No.

Paciente de 68 años (DE 7,5) con fibrosis pulmonar idiopática y disminución de la capacidad pulmonar leve a moderada (CVF ≥ 50% y CDMC ≥ 30%)						
Estudio PANTHER-IPF, mediana de seguimiento 32 semanas						
VARIABLES CUANTITATIVAS	Media (IC 95%) PRED+AZAT+NAC; n= 77	Media (IC 95%) Placebo; n= 78	Diferencia de medias (IC 95%)			
VARIABLE PRINCIPAL						
Capacidad vital forzada (litros)	-0,24 (-0,33 a -0,15)	-0,23 (-0,32 a -0,14)	-0,01 (-0,14 a 0,11)			
VARIABLES CUALITATIVAS	nº eventos (%) PRED+AZAT+NAC; n= 77	nº eventos (%) PLACEBO; n= 78	Cálculo por incidencias acumuladas en 32 semanas			Potencia
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
VARIABLES DE SEGURIDAD						
Muerte por cualquier causa	8/77 (10,39%)	1/78 (1,28%)	8,1 (1,04-63,26)	-9,11% (-16,66% a -0,25%)	-11 (-400 a -6)	67,60%
Muerte por causas respiratorias	7/77 (9,09%)	1/78 (1,28%)	7,09 (0,89-56,28)	-7,81% (-15,09% a 0,76%)	-13 (131 a -7)	59,10%
Hospitalización por cualquier causa	23/77 (29,87%)	7/78 (8,97%)	3,33 (1,52-7,3)	-20,9% (-33,26% a -9,01%)	-5 (-11 a -3)	90,69%
Exacerbación aguda	5/77 (6,49%)	0/78 (0%)	-----	-6,49% (-12,46% a 1,33%)	-15 (75 a -8)	62,57%
Eventos adversos graves	24/77 (31,17%)	8/78 (10,26%)	3,04 (1,46-6,34)	-20,91% (-33,6% a -8,81%)	-5 (-11 a -3)	89,36%
EVENTOS ADVERSOS GRAVES						
Cualquier evento adverso grave	24/77 (31,17%)	8/78 (10,26%)	3,04 (1,46-6,34)	-20,91% (-33,6% a -8,81%)	-5 (-11 a -3)	89,36%
Sistema respiratorio	12/77 (15,58%)	4/78 (5,13%)	3,04 (1,02-9,01)	-10,46% (-20,21% a -0,26%)	-10 (-386 a -5)	56,85%
Infeccioso	5/77 (6,49%)	1/78 (1,28%)	5,06 (0,61-42,36)	-5,21% (-11,94% a 2,68%)	-19 (37 a -8)	38,83%
Sistema gastrointestinal	1/77 (1,3%)	3/78 (3,85%)	0,34 (0,04-3,18)	2,55% (-4,4% a 8,78%)	39 (11 a -23)	16,78%
EVENTOS ADVERSOS						
Cualquier evento adverso	68/77 (88,31%)	61/78 (78,21%)	1,13 (0,98-1,3)	-10,11% (-22,01% a 1,59%)	-10 (63 a -5)	38,91%
Trastorno general	34/77 (44,16%)	21/78 (26,92%)	1,64 (1,05-2,56)	-17,23% (-32,3% a -3,19%)	-6 (-31 a -3)	60,83%
Piel	13/77 (16,88%)	4/78 (5,13%)	3,29 (1,12-9,65)	-11,75% (-21,71% a -1,39%)	-9 (-72 a -5)	64,58%
Renal y sistema urinario	10/77 (12,99%)	1/78 (1,28%)	10,13 (1,33-77,24)	-11,7% (-19,77% a -2,35%)	-9 (-43 a -5)	80,74%