

Colección

Trabajos Clave

Serie

Indicaciones Terapéuticas de la N-Acetilcisteína (III)

Actualizan el Uso Terapéutico de la N-Acetilcisteína y los Mecanismos de Acción Involucrados

Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin, Klinikum Kassel, Alemania

Pneumologie

65(9):549-557, Sep 2011



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Actualizan el Uso Terapéutico de la N-Acetilcisteína y los Mecanismos de Acción Involucrados

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base a la traducción al español* del artículo

Grundlagen der Antiinflammatorischen Wirkung von N-Acetylcystein und Dessen Therapeutische Einsatzmöglichkeiten

(Principios de la Acción Antiinflamatoria de la N-Acetilcisteína y sus Posibles Usos Terapéuticos)

del autor

Gillissen A

integrante de

Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin,
Klinikum Kassel, Alemania

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

Pneumologie

65(9):549-557, Sep 2011

La N-acetilcisteína es un fármaco con efecto mucolítico, antioxidante y antiinflamatorio. Como consecuencia de sus múltiples mecanismos de acción, esta molécula se indica en la terapia de las bronquitis aguda y crónica, la fibrosis pulmonar idiopática y la intoxicación por paracetamol, entre otras afecciones.

Introducción

La N-acetilcisteína es un precursor de la L-cisteína, así como un dador de grupos sulfhidrilo. Este fármaco interviene en la formación de glutatión y la reducción de las especies reactivas del oxígeno. Dado su efecto mucolítico comprobado desde hace décadas, se utiliza en el tratamiento de las afecciones bronquiales agudas y crónicas. Asimismo, ha sido evaluada para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades del intersticio pulmonar, la intoxicación por paracetamol y la enfermedad cardíaca isquémica, renal o hepática, entre otros.

En el presente trabajo, se describen las propiedades antiinflamatorias de la N-acetilcisteína, con énfasis en los parámetros relacionados con la biología molecular.

Eficacia

La N-acetilcisteína se caracteriza por su eficacia antioxidante, mediada tanto por efectos directos como por medio de la estimulación de la vía del glutatión. La molécula de N-acetilcisteína presenta un grupo sulfhidrilo; la oxidación de estos grupos da lugar a puentes disulfuro, los cuales permiten enlazar dos moléculas del fármaco (Figura 1). Estos complejos, al igual que el glutatión reducido, actúan mediante la reducción de radicales como el peróxido de hidrógeno, el anión hidroxilo y el ácido hipocloroso. Mientras que la acción inhibitoria de la N-acetilcisteína sobre el oxígeno molecular es casi nula, la reducción de los aniones hidroxilo es rápida y eficaz. La capacidad reductora de la N-acetilcisteína es máxima para este anión, en compa-

ración con sus efectos sobre el ácido hipocloroso y el peróxido de hidrógeno.

Por otra parte, se reconoce que este fármaco es un precursor del glutatión intracelular en modelos *in vitro*. De igual forma, se advierte que las células del epitelio bronquial pueden formar glutatión a partir de la N-acetilcisteína. La administración sistémica de este producto se vincula con su posterior desacetilación hepática, lo que permite disponer de niveles de cisteína para la síntesis de glutatión. Por medio de este efecto, la N-acetilcisteína colabora de modo indirecto con el efecto de este antioxidante endógeno.

Uso en medicina respiratoria

Bronquitis y EPOC

La N-acetilcisteína se ha utilizado como complemento terapéutico en el abordaje de pacientes con bronquitis aguda y EPOC, sobre la base de los resultados de estudios en los que se demostró disminución de la tasa de exacerbaciones y mejoría de la función pulmonar. Estas acciones se atribuyeron a las acciones mucolítica y antioxidante de la N-acetilcisteína. No obstante, en el ensayo aleatorizado *Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study* (BRONCUS), la terapia con 600 mg diarios de N-acetilcisteína durante tres años no presentó diferencias con el placebo en términos de la disminución anual del volumen espiratorio forzado, la incidencia de exacerbaciones o la mejoría de la capacidad de difusión en pacientes con EPOC en estadio II o III. Se especula que la dosis de 600 mg pudo resultar insuficiente; se admite además que no se consideraron

otros parámetros, como la hiperinsuflación pulmonar. Además, cuando se comparó la dosis de 600 mg/día y la de 1 200 mg diarios frente a placebo, se comprobó la superioridad clínica significativa de 1 200 mg/día frente a la dosis inferior y al placebo. Se agrega que un subgrupo de participantes de este estudio que no recibieron esteroide alguno por vía inhalatoria mostró una disminución en la frecuencia de exacerbaciones asociada con el uso de N-acetilcisteína. Por otra parte, se advierte que la evaluación del volumen espiratorio forzado no constituye una forma adecuada de definir el efecto de la N-acetilcisteína en pacientes con EPOC, ya que esta variable no suele modificarse como respuesta al uso de fármacos. En este contexto, se señala que otros factores, como la hiperinsuflación pulmonar, no fueron considerados en el modelo de análisis.

En cambio, en otros ensayos clínicos se verificaron resultados favorables de la terapia con N-acetilcisteína en individuos con EPOC. Stav y Raz, en un estudio de diseño cruzado y controlado con placebo que incluyó a pacientes con EPOC de grado II y III, comprobaron que un tratamiento de 6 semanas con 1 200 mg/día de N-acetilcisteína mejoró la capacidad de carga y la función pulmonar. Además, y en comparación con el grupo placebo, los pacientes del grupo de tratamiento activo con N-acetilcisteína presentaron mejoría de la capacidad vital forzada, de la capacidad de inspiración y de la duración de la carga. Se cita que en las pautas GOLD (*Global Initiative for COPD*) no se propone el uso de N-acetilcisteína como mucolítico en estos pacientes, mientras que, en las normativas alemanas, se informa que se trata de una opción beneficiosa y recomendada por la opinión de expertos. En las recomendaciones británicas, se señala que el fármaco puede prescribirse en pacientes con EPOC mientras se compruebe una mejoría de los enfermos. Se destaca que la acción antioxidante de la N-acetilcisteína parece describirse sólo en individuos con EPOC grave o con exacerbaciones de esta enfermedad. Por otra parte, el uso de altas dosis de N-acetilcisteína (1 200 mg diarios durante 10 días) en pacientes con exacerbaciones de la EPOC, se asoció con una normalización más rápida de los valores de la proteína C-reactiva y de los niveles séricos aumentados de la interleuquina 8 en comparación con el placebo.

Fibrosis pulmonar

En la fibrosis pulmonar idiopática se describe la participación de neutrófilos activados y monocitos, que liberan mediadores proinflamatorios y especies reactivas del oxígeno, los cuales a su vez se correlacionan con la activación de factores del crecimiento y la proliferación de fibroblastos y células epiteliales. Algunos fármacos inducen también fibrosis pulmonar por mecanismos oxidantes, como se describe para la bleomicina y la nitrofurantoina. En este sentido, se ha demostrado que las moléculas que incluyen tioles, como

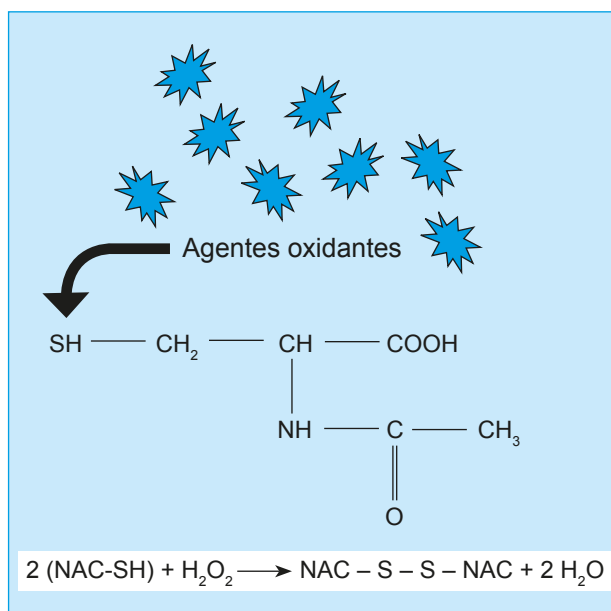


Figura 1. Representación simplificada de la acción antioxidante directa de la N-acetilcisteína (NAC). Las especies reactivas del oxígeno actúan por oxidación del grupo sulfhidrilo (SH) de la molécula de NAC y resultan, a su vez, reducidas.

la N-acetilcisteína, inhiben la proliferación de los fibroblastos en el marco de la fibrosis pulmonar idiopática.

En un estudio, se demostró que la adición de 1 800 mg diarios de N-acetilcisteína a la terapia inmunosupresora se asoció con la mejoría de los parámetros bioquímicos y funcionales respiratorios en una cohorte de 20 personas con enfermedad pulmonar intersticial. Entre los pacientes que completaron el ensayo, se verificó un aumento significativo del contenido de glutatión con reducción asociada de los niveles de metionina en el lavado broncoalveolar. Asimismo, se comprobaron cambios favorables en la capacidad vital, la capacidad de difusión y el gradiente alveolo-arterial de oxígeno. Como consecuencia, se llevó a cabo el estudio *Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetyl-Cysteine* (IFIGENIA), en el cual participaron 75 sujetos con fibrosis pulmonar que recibieron azatioprina, prednisona y N-acetilcisteína.

En ese estudio clínico, la incorporación de N-acetilcisteína no sólo mejoró la función pulmonar, sino que se comprobó una reducción de la incidencia de efectos adversos del tratamiento inmunosupresor. Si bien no se incluyó un grupo placebo, dada la reducida eficacia de la asociación de azatioprina y corticoides en modelos previos, se postula que la N-acetilcisteína constituyó el principio más activo de esta alternativa de tratamiento.

Otros usos clínicos

En los pacientes con artritis, se observa expresión de citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleuquinas 1 y 6. La inflamación

produce hiperplasia sinovial, formación de osteofitos, infiltración de células inflamatorias en el tejido óseo y el cartílago y degeneración articular. Gran parte de estos procesos se vinculan con fenómenos de oxidorreducción, ya que, por la actividad de las células inflamatorias, se comprueba liberación de especies reactivas del oxígeno con deficiencia relativa de antioxidantes. En modelos *in vitro* y de experimentación, se ha comprobado que la N-acetilcisteína induce la inhibición de las citoquinas inflamatorias con recuperación del cartílago, si bien no se demostraron cambios en los niveles articulares de ácido hialurónico.

En otro orden, la actividad de la N-acetilcisteína podría asociarse con efectos antagonistas de los procesos mutagénicos relacionados con la carcinogénesis. Si bien no se dispone de estudios efectuados en seres humanos, los datos de los modelos de experimentación permiten suponer que la N-acetilcisteína logra reducir los procesos bioquímicos significativos para la inducción de neoplasias.

Por otra parte, se hace énfasis en que la indicación de grandes dosis de paracetamol se asocia con el agotamiento de las reservas hepáticas de glutatión, con necrosis de los hepatocitos que resulta potencialmente mortal. Dado que ciertos metabolitos del paracetamol pueden conjugarse con un grupo tiol para una posterior eliminación por vía biliar, la N-acetilcisteína está aprobada como tratamiento de la intoxicación por paracetamol, debido a que restablece la reserva hepática de glutatión. Se acota que la N-acetilcisteína reduce los procesos de fibrosis hepática, con menor degeneración de los hepatocitos ante la exposición a otros tóxicos, como el alcohol o los metales pesados.

Asimismo, la N-acetilcisteína parece una alternativa eficaz como profilaxis de la nefropatía por contraste. Esta afección es una complicación de la administración por vía intravenosa de estas sustancias; la incidencia se reduce ante la implementación de medidas preventivas, como el uso de contrastes no iónicos de baja carga osmótica y la hiperhidratación de los pacientes. En modelos clínicos y experimentales, la indicación de N-acetilcisteína parece reducir el riesgo de lesiones renales asociadas con estas sustancias. De igual modo, se ha propuesto que la terapia con N-acetilcisteína podría atenuar los daños inducidos por la reperusión en el contexto de la isquemia miocárdica, dado que estas lesiones parecen el resultado de la acción de las especies reactivas del oxígeno liberadas por los granulocitos.

Acción antioxidante

La inflamación se correlaciona con la liberación de especies reactivas del oxígeno. Estas moléculas pueden vincularse con disfunción endotelial. El incremento de los niveles de anión superóxido y la inactivación del óxido nítrico (NO) por acción del peroxinitrito causan un efecto facilitador de la aterosclerosis, así como una mayor expresión de moléculas de adhesividad celular

(ICAM-1) y de adhesividad celular vascular (VCAM-1). La disminución de la concentración de NO se relaciona tanto con una mayor adhesión de los monocitos y los macrófagos a las células del endotelio como con un incremento de la migración de estos elementos del sistema inmunitario hacia la íntima vascular. Estas anomalías desencadenan procesos proliferativos en la pared de los vasos, con oxidación de las partículas de lipoproteínas de baja densidad, expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (ENOS) y formación y liberación de biomarcadores inflamatorios.

En este contexto, los antioxidantes como la N-acetilcisteína inhiben la expresión de moléculas de adhesividad celular mediadas por citoquinas. Asimismo, este fármaco parece impedir la transcripción del factor nuclear kappa beta. Aunque la N-acetilcisteína no modifica la expresión de selectina E, otras moléculas con tioles podrían actuar por esta vía de acción. Así, la N-acetilcisteína, entre otros efectos, reduce el estrés oxidativo inducido por el factor de relajación endotelial y la expresión de ICAM-1 en las células endoteliales expuestas al humo del tabaco. Se ha informado que este fármaco es un antagonista del incremento de los niveles plasmáticos de leptina inducidos por fenómenos de oxidorreducción. Asimismo, la N-acetilcisteína estimula la ENOS, con mayor síntesis de NO; en coincidencia, el aumento de los niveles de glutatión inducido por la N-acetilcisteína se correlaciona con mayor transcripción del gen de la NO sintasa inducible, de modo semejante al descrito para la ENOS. Por consiguiente, se señala que este fármaco se vincula con diversos efectos antiinflamatorios, relacionados en su mayor parte con la inhibición de las especies reactivas del oxígeno. Como corolario, se observa una minimización potencial de la disfunción endotelial mediada por estas sustancias. La mayor parte de estos efectos se demostraron en modelos *in vitro* y en ensayos experimentales con animales, si bien no se dispone de datos obtenidos de estudios clínicos.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados de modelos *in vitro* y de experiencias con animales, se ha informado que la N-acetilcisteína se correlaciona con efectos inhibitorios sobre reacciones moleculares y celulares asociados con procesos de oxidorreducción. Este fármaco se relaciona con acciones directas e indirectas relacionadas con efectos antioxidantes; como consecuencia de la inhibición de las reacciones proinflamatorias asociadas con la oxidorreducción, la N-acetilcisteína se vincula con actividad antiinflamatoria. Estos efectos antioxidantes parecen eficaces tanto en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática como en aquellos con intoxicación con paracetamol. En individuos con fibrosis pulmonar, se ha propuesto su utilización en forma conjunta con azatioprina y corticoides, o bien incluso como monoterapia. En el caso de pacientes con EPOC,

la N-acetilcisteína redujo el volumen de hiperinsuflación pulmonar y, si bien las pautas GOLD no proponen el uso sistemático del fármaco como mucolítico en estos pacientes, las normativas alemanas lo consideran una opción beneficiosa y recomendada por la opinión de expertos. Asimismo, las pautas británicas de NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) señalan que la N-acetilcisteína puede prescribirse en pacientes con EPOC mientras se compruebe una mejoría de los enfermos.

En la fibrosis pulmonar idiopática, las normativas británicas aconsejan el uso de N-acetilcisteína junto con corticoides y fármacos inmunosupresores. Las pautas de la *American Thoracic Society* (ATS) y de la *European Respiratory Society* (ERS) aconsejan la misma forma de aplicación en la fibrosis pulmonar idio-

pática y agregan la opción de uso como monoterapia. Mientras tanto, dado su potencial antiinflamatorio, este fármaco sería eficaz como inhibidor de acciones hepatotóxicas y nefrotóxicas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales del autor, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133616