

Artículo de revisión

N-acetilcisteína un fármaco multiuso: aplicación en trastornos psiquiátricos y enfermedades neurodegenerativas

N-acetylcysteine a multipurpose drug: application in psychiatric disorders and neurodegenerative diseases.

Betancourth Sanmartín Kevin Eduardo*, Méndez Mendoza Karla Nicole**, Domínguez Villizhanay Juan Diego***, León Martínez Fernando Mauricio****

* Investigador independiente, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador; <https://orcid.org/0009-0004-2903-8624>

**Investigador independiente, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador; <https://orcid.org/0009-0007-4108-5476>

*** Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador; <https://orcid.org/0000-0002-7880-4354>

**** Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador; <https://orcid.org/0000-0002-3969-2986>

fleon@ucacue.edu.ec

Recibido: 02 de mayo del 2024

Revisado: 28 de mayo del 2024

Aceptado: 22 de junio del 2024

Resumen.

Objetivo: Investigar el uso de NAC como tratamiento en trastornos psiquiátricos y enfermedades neurodegenerativas. Materiales y métodos: Análisis descriptivo de artículos en español, inglés y portugués publicados en los últimos 9 años, en base de datos como: Scopus, Web of Sciences, Science Direct, PubMed, SciELO, Elsevier y Redalyc. Se utilizan descriptores DEC, MeSH y operadores booleanos. Resultados: La NAC es eficaz como mucolítico, antídoto para intoxicaciones por paracetamol y coadyuvante en trastornos respiratorios. También muestra propiedades proneurogénicas y neuroprotectoras, reduciendo el estrés oxidativo e inflamación cerebral en diversas enfermedades como EP, EA, TOC y otras. Conclusiones: La NAC tiene potencial terapéutico en afecciones neurológicas y psiquiátricas; pero se requieren más estudios para comprender su efectividad y alcance completo.

Palabras clave: Acetilcisteína; Enfermedades Neurodegenerativas; Tratamiento; Mucolítico.

Abstract

Objective: To investigate the use of NAC as a treatment in psychiatric disorders and neurodegenerative diseases. Materials and methods: Descriptive analysis of articles in Spanish, English and Portuguese published within the last 9 years, in data bases such as: Scopus, Web of Sciences, Science Direct, PubMed, SciELO, Elsevier and Redalyc. DEC, MeSH descriptors and Boolean operators were used. Outcomes: NAC is effective as a mucolytic, an antidote for paracetamol poisoning and an adjuvant in respiratory disorders. It also shows proneurogenic and neuroprotective properties, reducing oxidative stress and brain inflammation in various diseases such as PD, AD, OCD and others. Conclusions: NAC has therapeutic potential in neurological and psychiatric conditions; more studies are required to understand its full effectiveness and practical uses.

Keywords: Acetylcysteine; Neurodegenerative Diseases; Treatment; Mucolytic.

Introducción.

La N-acetilcisteína (NAC) es un compuesto químico utilizando ampliamente como expectorante para afecciones respiratorias. Sin embargo, en los últimos años se ha descubierto que esta molécula tiene potencial terapéutico en el

ámbito de la neurología y la psiquiatría. En particular, se ha comprobado que la N-acetilcisteína posee características antiinflamatorias y antioxidantes, la cuales tienen la capacidad de proteger a las células nerviosas del daño causado por la oxidación y reducir la

inflamación cerebral, lo que es importante para prevenir la progresión de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, Alzheimer, entre otras. Además, la NAC puede regular al glutamato, primordial neurotransmisor excitatorio que se encuentra desequilibrado en diversas condiciones neurodegenerativa (1).

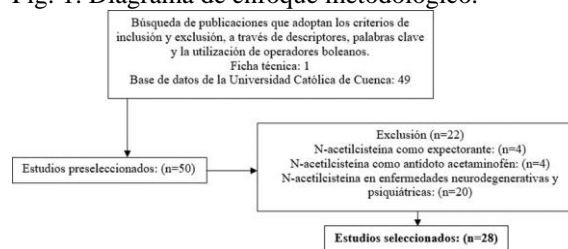
En cuanto a los trastornos psiquiátricos, la N-acetilcisteína ha mostrado efectos prometedores en la reducción de síntomas asociados como el trastorno obsesivo-compulsivo, la depresión y la dependencia de sustancias nocivas. Se cree que su mecanismo de acción está relacionado con la modulación del sistema glutamatérgico, porque juega un papel importante en el control de impulsos y el ánimo. Adicionalmente; en el ámbito médico, la NAC ha sido ampliamente utilizada como un antídoto eficaz en la prevención de la lesión hepática aguda inducida por paracetamol. Recientes investigaciones han propuesto regímenes modificados de administración, como el de 12 horas, que muestran una menor incidencia de efectos adversos en comparación con el régimen estándar de 20-25 horas. Sin embargo, todavía queda por explorar su posible impacto en el tiol redox y el metabolismo del paracetamol (1,2). Conforme se van recopilando cada vez más datos científicos y clínicos sobre el potencial terapéutico de la NAC en trastornos psiquiátricos y enfermedades neurodegenerativas, se abre un futuro prometedor para esta molécula. Por lo tanto, es esencial destacar que la investigación en este campo continúa en desarrollo y que se necesitan estudios adicionales para comprender completamente su alcance y efectividad. Por esta razón, la presente investigación tiene como objetivo investigar el uso de NAC como tratamiento en trastornos psiquiátricos y enfermedades neurodegenerativas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio bibliográfico sobre el papel de la N-acetilcisteína en enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, se consideraron revistas médicas, ensayos controlados aleatorizados, metaanálisis, artículos de revisión y originales. Se emplearon palabras clave como Acetilcisteína, enfermedades neurodegenerativas, tratamiento, mucolítico, glutamato y función cognitiva con los operadores booleanos AND, OR, NOT para facilitar la búsqueda en base de datos Scopus, Web of

Sciences, Science Direct, PubMed, SciELO, Elsevier y Redalyc. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar artículos relevantes en español, inglés y portugués publicados en los 9 últimos años, preseleccionando inicialmente 50 estudios y se confirmó la pertinencia de 28 estudios para la investigación.

Fig. 1: Diagrama de enfoque metodológico.



Fuente: Desarrollado por los autores

Resultados

La OMS considera a la NAC como un fármaco requerido en un sistema básico de salud, tanto por su uso como mucolítico y antídoto a sobredosis de paracetamol; actualmente se desarrollan estudios para demostrar una efectividad en el uso de trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas. La administración puede ser por vía oral (VO) o intravenosa (IV), además; posee propiedades proneurogénicas y neuroprotectoras (3).

La NAC actúa como precursor de la L-cisteína, también como donante de grupos sulfhidrilo. Participan en la producción de glutatión y en la reducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), se emplea como agente mucolítico para tratar afecciones respiratorias agudas y crónicas (4). El mecanismo de acción de la NAC, se caracteriza por actuar en múltiples vías especialmente en el cerebro: posee la acción de modular las vías inflamatorias, puede atravesar la barrera hematoencefálica y atenuar la desregulación de dopamina y glutamato mejorando la unión entre los receptores dopaminérgicos y la supervivencia neuronal (5).

La cisteína es el componente limitante de la velocidad en la producción del antioxidante glutatión; el estrés oxidativo y la reducción del estado antioxidante son comunes en muchos trastornos psiquiátricos y enfermedades neurodegenerativas. La NAC regula el glutamato a través del antiportador de glutamato de cisteína

(Sistema Xc-) y el transportador de glutamato glial (GLT1) esenciales en la homeostasis del glutamato. El sistema Xc- intercambia glutamato extracelular por cisteína intracelular en relación 1:1 promoviendo la activación de receptores mGlu2/3 e inhibiendo la liberación presináptica de glutamato y facilitando la liberación vesicular de dopamina, además; la NAC neutraliza los radicales libres (OH, NO₂, CO₃) (6,7). Por otro lado, los niveles elevados de citocinas (IL-6, proteína C reactiva y TNF- α) son evidentes en pacientes con depresión y trastornos psiquiátricos. La NAC puede reducir dichos marcadores inflamatorios influyendo en la cascada inflamatoria de manera directa y mejorando el estrés oxidativo por medio de reacciones redox (5,8).

Se ha examinado su uso en afecciones como; enfermedades del intersticio pulmonar, EPOC, intoxicación por paracetamol y enfermedades cardíacas isquémicas, renales o hepáticas; entre otras. Se evidencia propiedades antiinflamatorias de la NAC gracias a la biología molecular; posee eficacia antioxidante mediada por la estimulación de la vía del glutatión. Este fármaco actúa como un precursor del glutatión intracelular en experimentos realizados en cultivos celulares (4). Según Rodríguez, et al. (9). La NAC ha sido ampliamente estudiada como tratamiento coadyuvante en trastornos respiratorios caracterizados por una hipersecreción mucosa excesiva. Entre las afecciones figura la bronquitis crónica asociada a EPOC, enfisema, fibrosis quística, atelectasia, entre otras. Además, de emplearse en numerosos estudios para el tratamiento de enfermedades respiratorias agudas y crónicas ha demostrado reducir la frecuencia de empeoramiento y mejorar la función pulmonar, por sus propiedades mucolíticas y antioxidante basadas en la capacidad de romper puentes de disulfuro de cistina en mucoproteínas y ejerciendo efectos antioxidantes y antiinflamatorio. Su rápida absorción y eliminación renal hacen que este compuesto sea seguro y bien tolerado, considerando así la administración IV en pacientes gravemente enfermos hospitalizados (4,9,10).

Se menciona que en las pautas GOLD no está la utilización de NAC como expectorante en personas con estas patologías, sin embargo; en las normas alemanas se informa que se trata de una opción recomendada que genera gran beneficio por parte de expertos, mientras que los consejos británicos

indican la prescripción en pacientes con EPOC, al mismo tiempo que se evidencia mejoría de los enfermos. Por ende, han decidido emplear altas dosis diarias (1200mg) en individuos con exacerbaciones de EPOC evidenciando la normalización inmediata de los valores de la proteína C-reactiva y niveles séricos de IL-8 (4).

En la fibrosis pulmonar idiopática data la presencia de neutrófilos activados y monocitos que liberan mediadores proinflamatorios y ROS activando producción de fibroblastos y células epiteliales, además de que algunos fármacos pueden inducir fibrosis pulmonar. Se ha evidenciado que las moléculas que incluyen tioles, como por ejemplo la NAC bloquean la proliferación de fibroblastos en el marco de fibrosis pulmonar idiopática. En consecuencia, se realizó el estudio IFIGENIA en la que participaron 75 sujetos la patología antes mencionada, incorporando la NAC para mejorar la función pulmonar, comprobando la disminución de la incidencia en reacciones adversas del medicamento (rams) en el tratamiento inmunosupresor (4).

A partir de la pandemia de COVID-19, los investigadores han explorado el potencial terapéutico de la NAC en el tratamiento de esta enfermedad. Gamarra et al (11). Sugiere que la NAC podría ser beneficiosa para pacientes con COVID-19 debido a su capacidad para restaurar los niveles de glutatión y ejercer efectos antioxidantes y antiinflamatorios, logrando regular la respuesta inmune. Se ha especulado que a mayor dosis de NAC administrada por IV podrá desempeñar un papel complementario en el manejo de casos graves COVID-19 y en la gestión de sus complicaciones pulmonares y cardiovasculares.

La NAC como antioxidante inhibe la presentación de moléculas de adhesión celular a través de las citoquinas, impide la transcripción del factor nuclear kappa- β , disminuye el estrés oxidativo dado por el factor de relajación endotelial y expresión del ICAM-1 de las células endoteliales exhibidas al humo de tabaco. Se menciona que este expectorante es antagonista del aumento de los niveles plasmáticos de leptina inducidos por fenómenos de oxidorreducción, además; estimula la ENOS, incremento de los niveles de glutatión influenciado por NAC relacionándose por la transcripción del gen de la NO sintasa inducible (4).

Por otra parte, la NAC es el antídoto por excelencia en intoxicación por acetaminofén actualmente, pues utiliza su componente cisteína para restablecer los niveles del antioxidante hepático más importante (glutatión corporal) que se agota debido al metabolito tóxico N-Acetil-para-benzoquinoneimina del acetaminofén. En consecuencia, el grupo cisteína se une y desactiva el metabolito tóxico generado a través de la oxidación de enzimas CYP450, principalmente CYP2E1, lo que favorece la formación de conjugados de ácido mercaptúrico y cisteínicos que facilitan su eliminación (12–14).

Este fármaco posee 2 mecanismos de acción: en pacientes con ingestiones agudas, especialmente efectivos en las primeras 8 horas, actúa de manera preventiva restaurando niveles de glutatión hepático, evitando la formación de metabolitos tóxicos. Asimismo, también actúa en individuos que desarrollan clínica de hepatotoxicidad debido a este antiinflamatorio, pues ayuda a reparar el daño celular al generar cisteína (15). Para el tratamiento se emplean dos protocolos: el primero dura 20 horas mediante administración IV con una dosis inicial de 150 mg/kg disueltos en 200 ml de dextrosa al 5% en 15 minutos, seguido de 50 mg/kg en 500 ml de dextrosa al 5% para pasar en 4 horas y finalizar con goteo de 100 mg/kg; el segundo se extiende por 70 horas con administración VO de una dosis inicial de 140 mg/kg, seguida de 17 dosis de 70 mg/kg cada cuatro horas.(16) La administración IV es indicada en pacientes con emesis, fallo hepático o en contraindicaciones por VO. Alrededor del 33% de las personas que reciben NAC oral pueden desarrollar efectos adversos como náusea y vómito lo que puede requerir la repetición de la dosis, razón por la que se recomienda ser administrada junto a un antiemético (2,17).

Para comprobar la eficacia del NAC se recomienda reevaluar las enzimas hepáticas y la concentración sérica de acetaminofén a las 18 horas desde el inicio del tratamiento con el antídoto, en caso de que los valores continúen alterados se debe mantener el tratamiento y evaluar nuevamente después de 12 horas. En caso de reducir los valores de ALT, la concentración sérica de acetaminofén es indetectable o el INR es < 2 el tratamiento se puede suspender (16). En cuanto al uso de NAC empleado en trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas se debe mencionar que existen varias

formas de daño y degeneración neuronal asociadas a daño exocitotóxico relacionado a activación y regulación de receptores de glutamato N-metil- D-aspartato (NMDAR) ubicados en las sinapsis glutaminérgicas de neuronas excitatorias e inhibitoras. Las enfermedades del SNC pueden verse afectadas por la presencia o funciones alteradas de NMDAR (elevación puede causar muerte neuronal, disminución provocar desequilibrio entre excitación e inhibición en el circuito neural para influenciar en funciones del SNC) (14).

Las causas comunes de enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen la presencia de mediadores inflamatorios, el estrés oxidativo, alteración de mitocondrias, y el equilibrio del glutamato. El estrés oxidativo es un estado patológico causado por el aumento de ROS o falta de mecanismos de protección celular que desempeñan un papel importante en la alteración neuronal y la muerte. El cerebro es especialmente vulnerable a las ROS debido a su alto metabolismo de O₂ y sus limitadas capacidades antioxidantes; el estrés oxidativo está relacionado con trastornos psiquiátricos y neurológicos como el trastorno bipolar y el autismo, enfermedad de Parkinson; tricotilomanía, esquizofrenia incluida la degeneración espinocerebelosa (DEC); entre otros. Los compuestos antioxidantes como el glutatión y superóxido dismutasa proporcionan protección contra las especies reactivas (7,18,19).

En cuanto a la disfunción mitocondrial se encuentran diversos trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, autismo, enfermedad de Alzheimer (EA) y traumatismos craneoencefálicos. Esta disfunción se relaciona con la producción de ROS; la NAC actúa como precursor del antioxidante GSH y elimina directamente los radicales libres, reduciendo así la carga asociada con el daño oxidativo. En modelos animales, la NAC ha mejorado el funcionamiento mitocondrial en enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad de Huntington, en células epiteliales pulmonares y en casos de IAM.

Por otro lado, mediadores inflamatorios se han observado en varias enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar relacionándose con disfunciones en las citocinas inflamatorias (IL-1, 2 y 6, TNF, IFN, sIL-6R y IL-1RA) las que pueden activar macrófagos

cerebrales provocando así estrés oxidativo y neurotoxicidad.

Tabla 1: Mecanismo de acción de NAC en diferentes trastornos neurológicos.

Enfermedades	Mecanismo
Trastornos neurodegenerativos: DEC, discinesia, epilepsia mioclónica	Acción antioxidante al captar radicales libres y aumentar los niveles de glutatión
Sd. Down	Aumento y modulación del nivel de super oxidasa dismutasa
Esclerosis múltiple	Eliminación de radicales libres e inhibición de la toxicidad del TNF
ELA	Aumentar nivel de glutatión peroxidasa y eliminación de radicales libres
EP	Aumentar niveles de glutatión y eliminar radicales libres
Enf. Huntington	Atrapamiento de radicales libres y prevención de la disfunción mitocondrial
EA	Aumentar niveles de glutatión
Isquemia cerebral focal	Inhibición de NOS, regeneración del factor relajante derivado del endotelio, aumento de niveles de glutatión mejorando flujo sanguíneo microcirculatorio y la oxigenación de tejidos
Hemorragia subaracnoidea	Eliminador de radicales libres, inhibición de la apoptosis endotelial, reducción de la peroxidación de lípidos, aumento de niveles de glutatión y actividades enzimáticas de SOD, protección de la integridad endotelial
LCT	Reparación de disfunción mitocondrial inducida por LCT, aumento de enzimas antioxidantes y glutatión, inhibición de TNF

LCT Reparación de disfunción mitocondrial inducida por LCT, aumento de enzimas antioxidantes y glutatión, inhibición de TNF

Fuente: N-acetylcysteine NAC in neurological disorders mechanisms of action (20).

Al poseer propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, la NAC inhibe la activación de NF- κ B y otras citoquinas reduciendo así la expresión de genes proinflamatorios e inhibiendo a estas últimas. Además, la NAC al actuar en este tipo de macrófagos provoca un aumento en la cantidad de GSH regulando así el daño neuronal y las reacciones redox (19).

Tardiolo G, et al (14). Relata varios ensayos clínicos realizados em USA sobre la enfermedad de Parkinson (EP), siete en total; además de un ensayo en curso en Francia. En cuanto a la enfermedad de Alzheimer (EA), se han completado tres ensayos clínicos en USA, y también se realizó un ensayo clínico en Estados Unidos para el dolor neuropático. La administración de NAC ha sido

evaluada tanto de manera independiente como una combinación con otros compuestos. Además, se observaron mejoras significativas en la memoria y función ejecutiva luego de seis meses de administración de suplementos con NAC en EA precoz (14,21). En la tabla 2 se resumen los ensayos clínicos efectuados en diferentes enfermedades neurodegenerativas.

Por otro lado, en un estudio documentando por Virel A, et al. (22). Se realizó un análisis del perfil metabólico del cerebro de la rata 6-OHDA con EP, demostrando que después de un insulto de dopamina en un hemisferio, los metabolitos importantes se modificaron bilateralmente tanto en el cuerpo estriado como en la sustancia negra indicando comunicaciones interhemisféricas.

Tabla 2: Resumen de ensayos clínicos en enfermedades neurodegenerativas.

Títulos de estudio	Condición	Estado	Tratamiento
Dosis orales Repetidas de NAC para tratamiento de EP	EP	Fase 2 completada	VO 6000 mg/día
NAC intravenosa para el tratamiento de Gaucher y EP	EP	Fase 1 completada	VI 150 mg/kg
¿Disminuye la NAC la Oxidación Espontanea de la Dopamina Neural Central en la EP?	EP	Reclutamiento	VO 4000 mg/día
NAC para neuroprotección en la EP	EP	Fase 1/2 completada	VO 1800 y 3600 mg/día
Efectos fisiológicos del apoyo nutricional en pacientes con EP	EP	Activo, no reclutado	VI/VO 50 mg en 200 mL de Dextrosa 5% y 1200 mg/día
Estudio de la eficacia de NAC en trastornos del control de impulsos	EP	Fase 3 reclutamiento	Dosis no reportada
Eficacia comparativa de MCI y Tratamiento de demencia en una práctica de demencia basada en la comunidad	EP y EA	Completa	Dosis no reportada
Ensayo clínico de una formulación vitamínica/nutraceutico para EA	EA	Fase 2 completada	VO 600 mg/día
NAC-003 Programa P.L.U.S	EA	Completada	VO 600 mg/día
El papel de la NAC como complemento del tratamiento con opiáceos en pacientes que padecen del dolor neuropático crónico	Dolor neuropático	Fase 2 completada	VO 2400 mg/día

Fuente: Overview on the Effects of N-Acetylcysteine in Neurodegenerative Diseases[14].

Los metabolitos alterados estuvieron involucrados en la neurotransmisión y el metabolito oxidativo, proponiendo metabolitos candidatos y rutas metabólicas para el desarrollo de estrategias de tratamiento con NAC para un efecto restaurador sobre dichos componentes, así como la sobre exposición de tirosina hidroxilasa, un hallazgo evidente en el hemisferio izquierdo no lesionado. Cabe mencionar que la suplementación con NAC alivia síntomas de autismo en especial la hiperactividad e irritabilidad demostrando mejoría en la puntuación total y la subescala de comunicación social de RSR y mejoría

significativa en la subescala de conciencia social. Se desconoce la causa del autismo, pero se ha observado que existe un aumento del estrés oxidativo, disminución de glutatión y mutación de genes que codifican los receptores de glutamato. Actualmente, NAC no posee licencia alguna para indicación psiquiátrica, sin embargo; ha sido investigado en varios trastornos psiquiátricos como un medicamento fuera de etiqueta y puede ofrecer un tratamiento prometedor con un enfoque principal de medicamento adyuvante (18,23,24). Se reportan estudios que sugieren la eficacia de NAC en el autismo, un primer estudio efectuado en

un niño de 8 años exhibió un comportamiento severo de morder uñas y a pesar de que su tratamiento implicaba risperidona y tioridazina no presentaba ninguna mejora hasta la administración a su plan terapéutico de 800 mg de NAC por vía oral, reduciendo la cantidad de mordedura de uñas y mejoría en los síntomas del autismo. Otro estudio realizado a 40 pacientes autistas los cuales recibieron 2mg de risperidona fueron asignados al azar al uso concomitante de placebo o terapia NAC de 1200 mg en dos dosis divididas al día y evaluando sus resultados a través de la escala ABC. Se pudo observar una disminución significativa mayor en el grupo de individuos de NAC en comparación con aquellos que recibieron el placebo ($p < 0,035$), observando rams como estreñimiento, aumento de apetito, fatiga, nerviosismo y somnolencia. Otro estudio reporta 33 niños autistas que reciben NAC oral y placebo de manera aleatoria para el manejo de la irritabilidad, durante las primeras 4 semanas la administración fue de 900 mg 1 vez al día, aumentando a 900 mg 2 veces y 3 veces al día durante 4 semanas. Se observó que el uso de NAC en comparación al placebo presenta una mejoría en el manejo de irritabilidad ($p < 0,001$), estereotipas ($p = 0,014$), cognición social ($p = 0,037$) y gestos autistas ($p = 0,015$). [10] Un ensayo controlado aleatorio doble ciego para la evaluación de la NAC como terapia adyuvante en el TOC que no responde con una participación de 48 pacientes tuvieron una respuesta inadecuada a 12 semanas de tratamiento con un ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), por lo cual se decidió administrar 600 mg diarios inicialmente, llegando a 2400 mg semanalmente; después de las 12 semanas se corrobora reducciones significativas con el uso de NAC versus placebo en la puntuación Y-BOCS (Escala Obsesivo- Compulsiva) ($p < 0,001$) como en la puntuación CGI-S (Escala de mejora) ($p < 0,001$). El 52,6% de pacientes con NAC tiene una mejoría clínica en comparación al 15% de quienes recibieron placebo ($p = 0,013$). Los rams en este ensayo fueron vómitos, náuseas y diarrea (leve- moderada) (18).

La tricotilomanía se relaciona biológicamente con el TOC, sin embargo; se ha propuesto que la diferencia entre los adultos y niños que poseen este trastorno es causa de que los adultos suelen realizarlo por respuesta a impulsos, mientras que los niños son menos consientes a estos impulsos.

En Oral acetylcysteine for neuropsychiatric disorders (18). Se reporta un ensayo doble ciego con 50 adultos que padecen tricotilomanía asignados al azar para un tratamiento placebo y NAC con una dosis inicial de 1200mg diarios durante seis semanas, aumentando a 2400mg/día por otras seis semanas. Dando mejoría en el comportamiento en la semana 9, según lo medido por la escala MHG-HPS en comparación a los que recibieron placebo ($p < 0,001$). Del mismo modo, a través de un ensayo doble ciego aplicado a 39 niños con tricotilomanía recibiendo placebo o NAC con 2400 mg diarios durante cuatro semanas, se evidencio que no existe un beneficio del uso de NAC versus placebo según la MHG-HPS, concluyendo que el uso de NAC en niños con este trastorno en menos prometedor.

El estrés oxidativo contribuye en procesos de trastornos bipolares en los cuales se evidencia una disminución de glutatión. Un ensayo aleatorizado doble ciego en la que estuvieron 75 personas, de los cuales mantuvieron tratamiento convencional y de forma aleatoria se les asigno placebo o NAC oral 1g dos veces al día durante 24 semanas, se pudo obtener una mejoría en los síntomas depresivos y reducción del 50% en la puntuación según la escala MADRS, específicamente en el 51% de pacientes con NAC y el 18% con placebo ($p = 0,001$), concluyendo un mejor desenvolvimiento de las actividades cotidianas.

La esquizofrenia se relaciona con la baja de glutatión y el desequilibrio en las vías del estrés oxidativo en el cerebro, esta enfermedad se caracteriza por presentar síntomas positivos y negativos los cuales se valoran con la escala PANSS. En un estudio doble ciego, controlado y aleatorizado para 84 pacientes en tratamiento de esquizofrenia crónica, se aplicó 1200mg de NAC como tratamiento complementario con medicamentos antipsicóticos durante 12 semanas, indicando una mejora en la escala PANSS positiva y negativa ($p = 0,002$), además; la puntuación PANSS general y total disminuyo con el tiempo mientras aumentaba para el grupo placebo. Las funciones cognitivas presentaron mejorías en aéreas como la atención, memoria a corto plazo y de trabajo, funcionamiento ejecutivo y velocidad de procesamiento. Lo mejor del desarrollo cognitivo inducido por NAC se debe a la capacidad de reducir niveles de KYNA en el cerebro (3,9–11,14).

Por otra parte, después de un traumatismo cerebral, se produce sobreexcitación de NMDAR por la liberación masiva de glutamato, dando un estado neurotóxico por el aumento de NO mediante la activación de la NOSintasa neuronal (nNOS). El ONOO- se forma de la interacción del NO con el superóxido, causando efectos tóxicos por su capacidad para iniciar la peroxidación lipídica y desactivar enzimas importantes. El NAC actúa como donador de -SH, regenerando el GSH y reduciendo los niveles de malondialdehído cerebral, edema cerebral y actividad de la mieloperoxidasa, entre otros. Además, el NAC protege el cerebro reduciendo el estrés oxidativo, inhibir la inflamación y excitotoxicidad del glutamato, mejorar la función mitocondrial. En el caso de un traumatismo moderado, el NAC ha demostrado mejorar la función cognitiva y proteger las neuronas y células dopaminérgicas del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica (25). Un estudio doble ciego aleatorizado de 80 pacientes en tratamiento habitual en lesión cerebral traumática (LCT) leve relacionada con explosión, se asoció una mejora significativa en los síntomas leves del LCT, pruebas neuropsicológicas y resolución completa de los síntomas tras el uso de NAC en comparación al placebo.

Otro dato importante en estudios sobre la aplicación de NAC se menciona la prevención del comportamiento de búsqueda de tetrahidrocannabinol y cannabidiol inducido por señales en modelos de rata. Además, se llevó a cabo

un ensayo abierto de 24 jóvenes dependientes de marihuana en la que se busca una disminución del consumo tras administrar 2400 mg/día de NAC durante 4 semanas, mostrando resultados de una disminución significativa valoradas en el cuestionario MCQ. Otro estudio controlado y aleatorizado de 8 semanas con 116 participantes encontró que la administración de NAC a 2400 mg/día combinado al manejo de contingencias y asesoramiento para dejar de fumar, redujo significativamente la posibilidad del consumo de cannabis en comparación al placebo con la gravedad de los síntomas de abstinencia, sin embargo; es probable que la motivación y el aumento de la ansiedad y el suero hayan sido influenciados por un abandono significativo (1).

En otro orden de ideas, la pasta base de cocaína (PBC) es una sustancia altamente nociva y adictiva que presenta un serio desafío tanto para la salud pública como para la sociedad en general; la manera en que se consume es fumándola e induce al usuario un intenso anhelo compulsivo de seguir usándola, además de presentar grandes dificultades para dejar de consumirla, principalmente debido a los síntomas de abstinencia que provoca. Hasta ahora, no se ha identificado fármacos con pruebas concluyentes que puedan tratar eficazmente la adicción a la cocaína en ninguna de sus variantes. No obstante, la NAC ha mostrado ventajas al disminuir el deseo compulsivo de consumir cocaína y prolongar el período de sobriedad de esta y otros estupefacientes (26).

Tabla 3: Relación del efecto y tratamiento de NAC en enfermedades neurodegenerativas.

Enfermedad	Muestra	Tratamiento NAC	Efecto	RAMS
Autismo	40	1200 mg administrado 2 veces al día	Disminución de síntomas en grupo con NAC mayor que el grupo placebo $p < 0,035$	Estreñimiento Aumento de apetito Fatiga Nerviosismo Somnolencia
	33	Mes 1: 900 mg/día Mes 2: 900 mg 2 veces al día Mes 3: 900 mg 3	Uso de NAC en comparación al placebo presenta una mejoría en manejo de irritabilidad ($p < 0,001$), estereotipas ($p = 0,014$), cognición social ($p = 0,037$) y gestos autistas	Gastrointestinal

		veces al día	(p=0.015)	
TOC	48	600 mg/día durante 12 semanas	Reducciones significativas con el uso de NAC versus placebo en la puntuación <i>Y-BOCS</i> $p<0,001$ como en la puntuación <i>CGI-S</i> $p<0,001$. El 52,6% de pacientes con NAC tiene una mejoría clínica en comparación al 15% de quienes recibieron placebo (p=0,013)	Vómitos Náuseas Diarrea
Tricotilomanía	50	Semana 1-6: 1200 mg/día Semana 7-12: 2400 mg/día	Se observaron mejoría en el comportamiento en la semana 9, según lo medido por <i>MHG-HPS</i> en comparación a los que recibieron placebo (p<0,001)	-
	39	2400 mg/día durante 4 semanas	No existe un beneficio del uso de NAC versus placebo según la <i>MHG-HPS</i>	-
Trastorno bipolar	75	1g administrado 2 veces al día por 24 semanas	Mejoría en los síntomas depresivos y reducción del 50% en la puntuación según la escala <i>MADRS</i> , especialmente en el 51% de pacientes con NAC y el 18% con placebo (p=0,001)	-
Esquizofrenia	84	1200 mg/día durante 12 semanas	Indicando una mejora en la escala <i>PANSS</i> , positiva y negativa (p=0,002), además, la puntuación <i>PANSS</i> general y total, disminuyó con el tiempo mientras aumentaba para el grupo placebo.	-
LCT	80	-	Mejora significativa en los síntomas leves del LCT, pruebas neuropsicológicas y resolución completa de los síntomas.	-
Cannabis dependiente	24	2400 mg/día durante 4 semanas	Disminución significativa del consumo de cannabis valoradas en <i>MCQ</i>	-
	116	2400 mg/día	Redujo significativamente la posibilidad del consumo de cannabis en comparación al	

			placebo	
--	--	--	---------	--

Fuente: Elaboración propia

La mayoría de artículos consultados menciona que la NAC por vía oral es bien tolerada, sin embargo; se puede evidenciar RAMS como síntomas gastrointestinales (>frecuencia), dolor y malestar abdominal leve, acidez estomacal, flatulencia, calambres, náuseas, vómitos y diarrea. Aunque, la mayor tasa de RAMS leves-moderados se evidencio en estudios sobre cannabis (63%).

Discusión

La tolerancia a la administración oral de NAC, incluso a altas dosis es realmente bien tolerada, de acuerdo a los diversos estudios consultados en esta revisión bibliográfica, sin embargo; la información farmacocinética es controversial con respecto a la capacidad de NAC para atravesar la placenta o excretarse por la leche materna, pues los estudios en mujeres embarazadas están contraindicadas, por ende; NAC debe usarse bajo vigilancia médica y con extrema precaución durante este período pues su principal producto de excreción es el sulfato inorgánico (20,27).

La N-acetilcisteína es usada ampliamente como expectorante o mucolítico en diferentes enfermedades que impliquen procesos respiratorios afectados, Gamarra et al. (11). sugiere que la NAC podría ser beneficiosa para pacientes con SARS-CoV-2. No obstante, los estudios sobre el uso de N-acetilcisteína en pacientes con COVID-19 han presentado resultados contradictorios. Debido a que estudios en el que se administró N-acetilcisteína por vía intravenosa a pacientes con COVID-19, con la esperanza de atenuar la respuesta inflamatoria excesiva que sucede en la enfermedad no mostró un beneficio significativo de la NAC en el nivel de gravedad de los síntomas de los pacientes, aunque se resalta la necesidad de investigaciones adicionales para evaluar si diferentes regímenes de medicación podrían conducir a resultados favorables. (28).

Por otro lado, Gamarra et al. (11). Realizó un estudio diferente en el que administró NAC oral a pacientes con neumonía por COVID-19, observando resultados más alentadores, donde el tratamiento con NAC oral disminuyó el riesgo de necesitar ventilación mecánica y la mortalidad en estos pacientes. Además, aquellos que recibieron

NAC mostraron una menor mortalidad a los 14 y 28 días en comparación con el grupo control, especialmente en aquellos con patologías graves. Esto sugiere que la administración de N-acetilcisteína podría mejorar la respuesta clínica y analítica en pacientes graves con COVID-19 lo cual justifica su valoración de su uso en UCI para prevenir y corregir posibles alteraciones y mejorar el pronóstico.

En los estudios que plantea Tardiolo G, et al. (14). Llama la atención dos estudios, pues ambos ensayos clínicos a pesar de que evaluaron el efecto NAC en pacientes con Parkinson, difirieron en su diseño y en la vía de administración del NAC. El primer ensayo (fase 2) administró NAC oralmente y evaluó varios parámetros bioquímicos, encontrando mejoras en algunos marcadores antioxidantes, pero no se observaron cambios significativos en los niveles cerebrales de GSH. Además, se reportaron eventos adversos leves. Por otro lado, el segundo ensayo (fase 1) utilizó la vía intravenosa para administrar NAC y se centró específicamente en los niveles cerebrales de GSH mediante espectroscopia de resonancia magnética (MRS) a 7 Tesla. Los resultados demostraron un incremento significativo en los niveles cerebrales de GSH sin rams reportados.

Por otro lado, diversos autores concuerdan que el estrés oxidativo tiene una función muy importante en el desarrollo de trastornos y enfermedades neurodegenerativas, en las que el tratamiento a base de NAC está siendo prometedor. Sin embargo, es difícil recomendar el uso de NAC en LCT, a pesar de que tiene resultados alentadores se necesitan realizar más ensayos controlados que muestren mejoras consistentes (19). En resumen, el N-acetilcisteína (NAC) muestra propiedades neuroprotectoras en el contexto de un trauma cerebral. Actúa sobre múltiples mecanismos, incluyendo la regulación de los receptores NMDA, la neutralización de especies reactivas de oxígeno y la inhibición de procesos inflamatorios. Además, mejora la función mitocondrial y protege contra el estrés oxidativo, lo que lo convierte en un tratamiento potencialmente beneficioso en el manejo de las lesiones cerebrales traumáticas.

En otro orden de ideas, de acuerdo con los autores Carmen Betancur y Benjamín Vicente (26). Se destaca la necesidad de investigar más a fondo los posibles beneficios de la NAC en el tratamiento de adicción a la PBC y otras formas de adicción a la cocaína. Para ello, se requiere realizar más ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de la NAC en este contexto. En caso de comprobarse su efectividad, la NAC podría brindar una opción de tratamiento sumamente necesaria para las personas que luchan contra esta compleja y devastadora adicción.

Conclusiones

La N-acetilcisteína (NAC) es un compuesto químico conocido por su uso como expectorante para problemas respiratorios, pero actualmente se ha descubierto su potencial terapéutico en neurología y psiquiatría. En este estudio se ha evidenciado que la NAC tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, lo que puede proteger a las células nerviosas del daño oxidativo y reducir la inflamación cerebral, siendo, relevante para prevenir la progresión de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Además de sus beneficios en el ámbito neurológico, la NAC ha mostrado efectos prometedores en la reducción de síntomas asociados con la depresión, el trastorno obsesivo-compulsivo y la adicción. Se cree que su mecanismo de acción está relacionado con la modulación del sistema glutaminérgico, que es necesario en el equilibrio del estado de ánimo y el control de impulsos.

En el área de la salud, la N-acetilcisteína ha sido ampliamente utilizada como antídoto para prevenir la lesión hepática aguda causada por la sobredosis de paracetamol. Se han propuesto diferentes regímenes de administración para reducir los efectos adversos y se continúa investigando su impacto en el tiol redox. A medida que se recopilan más datos científicos y clínicos sobre el potencial terapéutico de la N-acetilcisteína en trastornos psiquiátricos y enfermedades neurodegenerativas, se vislumbra un futuro prometedor para esta molécula, sin embargo, es importante destacar que la investigación en este campo aún está en desarrollo y se necesitan estudios adicionales para comprender completamente su alcance y efectividad.

Conflicto de intereses

No existen conflictos personales, financieros o de otro tipo.

Referencias

1. Bradlow RCJ, Berk M, Kalivas PW, Back SE, Kanaan RA. The Potential of N-Acetyl-L-Cysteine (NAC) in the Treatment of Psychiatric Disorders. Vol. 36, CNS Drugs. Adis; 2022. p. 451–82.
2. Dear JW, Ng ML, Bateman DN, Leroy Sivappiragasam P, Choi H, Khoo BBJ, et al. A metabolomic analysis of thiol response for standard and modified N-acetyl cysteine treatment regimens in patients with acetaminophen overdose. Clin Transl Sci. el 1 de julio de 2021;14(4):1476–89.
3. Ayala TB, Ortega DR, Rodríguez PO, Pineda B, de la Cruz GP, Esquivel DG, et al. Subchronic n-acetylcysteine treatment decreases brain kynurenic acid levels and improves cognitive performance in mice. Antioxidants. el 1 de febrero de 2021;10(2):1–14.
4. Trabajos S, Colección CC. Indicaciones Terapéuticas de la N-Acetilcisteína (II) Actualizan el Uso Terapéutico de la N-Acetilcisteína y los Mecanismos de Acción Involucrados.
5. Ooi SL, Green R, Pak SC. N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. Vol. 2018, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2018.
6. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: Current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. Vol. 36, Journal of Psychiatry and Neuroscience. Canadian Medical Association; 2011. p. 78–86.
7. Arakawa M, Ito Y. N-acetylcysteine and neurodegenerative diseases: Basic and clinical pharmacology. Cerebellum. 2007;6(4):308–14.
8. Raghu G, Berk M, Campochiaro PA, Jaeschke H, Marenzi G, Richeldi L, et al. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. Curr Neuropharmacol. el 31 de diciembre de 2020;19(8):1202–24.
9. Rodríguez A, Izuibejeres C, González V. Antitusígenos y expectorantes sintéticos • I Antitusígenos y expectorantes sintéticos Cough suppressants and synthetic expectorants Supresores de tosse e expectorantes sintéticos.

10. Tang W, Zhu D, Wu F, Xu JF, Yang JP, Deng ZP, et al. Intravenous N-acetylcysteine in respiratory disease with abnormal mucus secretion.
11. Gamarra-Morales Y, Herrera-Quintana L, Molina-López J, Vázquez-Lorente H, Machado-Casas JF, Castaño-Pérez J, et al. Response to Intravenous N-Acetylcysteine Supplementation in Critically Ill Patients with COVID-19. *Nutrients*. el 1 de mayo de 2023;15(9).
12. Codinach Martín M, Ortega Pérez J, Gispert Ametller MA, Salgado García E, Rodríguez Mariblanca Amelia, Nogué Xarau S, et al. Estudio multicéntrico sobre el tratamiento con N-acetilcisteína como antídoto en la intoxicación por paracetamol.
13. Paula Vargas Castro M. Revisión bibliográfica intoxicación por acetaminofén en adultos. 2016;33(1).
14. Tardiolo G, Bramanti P, Mazzon E. Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases. Vol. 23, *Molecules*. MDPI AG; 2018.
15. Rosas D, Franco C, Claire Berrouet M. Intoxicación por acetaminofén. Nuevo esquema con N acetil cisteína Acetaminophen intoxication. New regimen with N-Acetylcysteine. [citado el 29 de julio de 2023]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21615/>
16. Mancipe LC, Fernández DC. Intoxicación por acetaminofén. Vol. 18, *Revista*. 2010.
17. Izquierdo-Alonso JL, Pérez-Rial S, Rivera CG, Peces-Barba G. N-acetylcysteine for prevention and treatment of COVID-19: Current state of evidence and future directions. Vol. 15, *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd; 2022. p. 1477–83.
18. Oral acetylcysteine for neuropsychiatric disorders.
19. Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. Vol. 55, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2015. p. 294–321.
20. Bavarsad Shahripour R, Harrigan MR, Alexandrov A V. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: Mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav*. 2014;4(2):108–22.
21. Marriot A. Efectos de la NAC sobre la función cognitiva en los seres humanos.
22. Virel A, Dudka I, Laterveer R, Bjerken S af. 1H NMR profiling of the 6-OHDA parkinsonian rat brain reveals metabolic alterations and signs of recovery after N-acetylcysteine treatment. *Molecular and Cellular Neuroscience*. el 1 de julio de 2019;98:131–9.
23. Lee TM, Lee KM, Lee CY, Lee HC, Tam KW, Loh EW. Effectiveness of N-acetylcysteine in autism spectrum disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. el 1 de febrero de 2021;55(2):196–206.
24. Minarini A, Ferrari S, Galletti M, Giambalvo N, Perrone D, Rioli G, et al. N-acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: current status and future prospects. Vol. 13, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 279–92.
25. Ramos-Villegas Y, Padilla-Zambrano HS, Camilo Blanco-Teherán C, López-Cepeda D, Quintana-Pájaro L, Corrales-Santander H, et al. N-Acetilcisteína en neuroprotección y lesión traumática cerebral: revisión de la literatura. Vol. 43, *Revista Chilena de Neurocirugía*. 2017.
26. Betancur CM, Vicente BP. Potencial beneficio de la N-acetilcisteína para el manejo de la adicción a pasta base de cocaína Potential benefit of N-acetylcistein for the management of cocaine base paste addiction [Internet]. Vol. 56, *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2018. Disponible en: www.sonepsyn.cl
27. FICHA TÉCNICA.