



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE INTOXICACIONES POR N-ACETILCISTEÍNA

Facultad de Farmacia

Autor: Olga Pereira Blanco

DNI: 70421800D

Tutor: Lucía Moya Platero

Convocatoria: 30 Junio 2015

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	3
2.	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
2.1.	Definición de intoxicación y tipos.	4
2.2.	Principales defensas frente a las intoxicaciones.....	5
2.3.	¿Qué es la n-acetilcisteína?.....	7
2.4.	Uso de la n-acetilcisteína en la intoxicación por paracetamol.....	8
3.	OBJETIVOS	10
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	11
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
5.1.	NAC en la toxicidad reproductiva causada por metales pesados.	12
5.2.	NAC frente a la toxicidad hematológica por plomo.	13
5.3.	NAC en la toxicidad pulmonar por α -cipermetrina o por cloro.	14
5.4.	NAC frente a compuestos hepatotóxicos.	15
5.5.	NAC en la genotoxicidad por tetraclorobenzoquinona.....	16
5.6.	NAC en la neurotoxicidad por distintos agentes.....	16
5.7.	NAC en la cardiotoxicidad por doxorubicina	17
5.8.	NAC como preventivo en la ototoxicidad por cisplatino.	17
5.9.	NAC en la toxicidad autoinmune por tricloroetileno.	18
5.10.	NAC impide la citotoxicidad por geldanamicina.	18
6.	CONCLUSIÓN	18
7.	BIBLIOGRAFÍA	19

1. RESUMEN

La N-acetilcisteína (NAC) es un fármaco utilizado como mucolítico y es considerado el antídoto de la intoxicación por paracetamol desde hace más de 40 años. La NAC tiene dos mecanismos por los que actúa principalmente: como precursor del glutatión y como captador de radicales libres. Además las investigaciones apuntan que tiene un efecto antiapoptótico y antiinflamatorio. Debido a sus mecanismos de acción, la NAC puede ser utilizada en otras patologías que están en investigación, además puede ser útil en un gran número de intoxicaciones y de efectos tóxicos que son los que se revisan en este estudio. Se revisaron los artículos publicados en los últimos cinco años para este fármaco, en los que se encontró numerosos estudios en los que la NAC resultó útil para prevenir o revertir los efectos tóxicos de distintos agentes químicos. Estos estudios utilizaron métodos y parámetros distintos, tomados en conjunto indican que la NAC tiene un potencial efecto antioxidante, capta los radicales libres generados en el estrés oxidativo. Muchos tóxicos inducen las vías de estrés oxidativo que causan daño celular y la disminución de las enzimas antioxidantes, por ello la NAC es útil para prevenir y tratar estos efectos, además previene del daño tras una segunda exposición aumentando las defensas antioxidantes. También hay estudios que indican que tiene un efecto quelante débil frente a metales pesados (plomo y cadmio), disminuyendo la concentración de estos en sangre y su acumulación en los órganos, mecanismos por los que puede ser útil en la toxicidad crónica. En algunos de los estudios revisados se indica que el mecanismo antiinflamatorio también contribuye a revertir los daños tóxicos. La conclusión es que la N-acetilcisteína es posiblemente un agente terapéutico eficaz y seguro en la prevención y el tratamiento de las intoxicaciones, sobre todo en aquellas que cursan con estrés oxidativo.

PALABRAS CLAVE: n-acetilcisteína, intoxicación, antioxidante, glutatión, tóxico, estrés oxidativo.

ABSTRACT

N-acetylcysteine (NAC) is traditionally used as mucolytic and is considered the acetaminophen intoxication antidote for more than 40 years ago. However recent researchs highlight its antiapoptotic and antiinflammatory effect. NAC acts by two main mechanisms: as glutathione precursor and as free-radical scavenger. Such mechanisms encouraged recent studies for the use of NAC in other pathologies as well as its utility in intoxications and toxic effects of different compounds. Here it is exposed a review of all share NAC articles published over the last five years. Many of them show an effective use of NAC in prevention and treatment of the toxic effects caused by different chemical compounds. Given that all this studies use different methods and parameters, we can confirm that NAC has an antioxidant potential effect as free radical scavenger generated by oxidative stress. Many toxics induce oxidative stress, that cause cell damage and decreased antioxidant enzymes, so the NAC is useful for preventing and treating these effects, and prevents further damage afterward second exposure because increases antioxidant defenses. There are also studies indicate that NAC have chelating effect against heavy metals (lead and cadmium), decreasing concentration of these in blood and accumulation in organs, may be useful in chronic toxicity. Some of the studies reviewed indicated the antiinflammatory mechanism also helps reverse the toxic damage. Conclusion: the NAC is possibly an effective and safe therapeutic agent in prevention and treatment of intoxications, especially those occur with oxidative stress.

KEYWORDS: n-acetylcysteine, intoxication, antioxidant, glutathione, toxic, oxidative stress.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1. Definición de intoxicación y tipos.

La Toxicología puede ser considerada como aquella parte de las Ciencias Experimentales relacionadas con el ser vivo, que estudia las posibles acciones nocivas ejercidas por las numerosas sustancias químicas capaces de incidir sobre los sistemas biológicos.

Todo agente tóxico es una estructura química determinada, que tiene afinidad de reacción por algún receptor específico localizado en el organismo vivo, y ejerce su acción tóxica, porque modifica la función normal de ese sistema biológico.¹

El predominio de un agente condiciona el pronóstico general del cuadro clínico. Los agentes tóxicos se suelen clasificar de una forma funcional:

- Drogas de abuso: Son sustancias psicotrópicas adictivas empleadas usualmente con fines recreativos. La primera causa de intoxicación aguda (IA) en nuestro país es el abuso de bebidas alcohólicas, más frecuente en el fin de semana.
- Medicamentos: Cualquier sustancia comercializada con fines terapéuticos. En España las IA por medicamentos predominan en las tentativas de suicidios.
- Otros: El resto de los agentes tóxicos producen entre un 10 y un 15 % de los casos e incluyen grupos de tóxicos muy diversos: un grupo misceláneo de productos domésticos (sobre todo agentes de limpieza) que incluye ácidos y bases cáusticas, disolventes, detergentes o cosméticos; un grupo de gases tóxicos (de origen doméstico o industrial); y otro grupo de alimentos tóxicos como las setas y picaduras de animales venenosos.²

Desde el punto de vista de la terapéutica antitóxica existe un hecho que resulta primordial: existen algunas estructuras químicas que son capaces de oponerse a la acción del tóxico a través de los más diversos mecanismos. De acuerdo con su modo de actuación, tales sustancias reciben el nombre de antagonistas o de antidotos:

- Se denominan antagonistas aquellas sustancias que se oponen a la acción del tóxico a nivel de receptor. En la práctica existen dos tipos distintos de antagonistas: antagonistas específicos, que actúan directamente sobre el mismo receptor sobre el que actúa el tóxico o antagonistas inespecíficos que actúan

sobre puntos diferentes al receptor y provocan una acción que se opone a la que el tóxico suscita sobre su receptor.

- Reciben el nombre de antídotos aquellas sustancias que ejercen su acción de modo directo sobre la estructura química del tóxico, y nunca sobre el receptor. Son agentes químicos que pueden inactivar al tóxico, o al menos impedir su acción, a través de diversos tipos de mecanismos: Por destrucción de la estructura tóxica, por bloqueo del tóxico o por transformación de su estructura química en otra menos tóxica.

Como no se disponen de antagonistas y antídotos que puedan tener carácter universal, conviene que en su defecto se aplique la metodología y el agente químico más apropiado para cada caso particular.¹

2.2. Principales defensas frente a las intoxicaciones.

Se debe considerar al tejido hepático como el principal implicado en la metabolización de los xenobióticos, también estas reacciones enzimáticas pueden tener lugar en otros órganos, aunque con una importancia menor: riñón, pulmón o intestino.

Las diversas reacciones que pueden intervenir en el proceso global de la biotransformación se suelen reunir en dos tipos:

- Reacciones de fase I: Se trata de reacciones oxidativas, reductoras o hidrolíticas. Tienen por objeto la adición, o puesta al descubierto, de algún grupo polar en la estructura química primaria.
- Reacciones de fase II: Son reacciones de conjugación, orientadas a incrementar la hidrosolubilidad, con el fin de proporcionar una mayor facilidad para su excreción. Las principales son: conjugación con el ácido glucurónico, con grupos acetilos, con glutatión y con aminoácidos.

El proceso de conjugación más complejo es el que tiene lugar con la molécula de glutatión, la L-glutamil-L-cisteinil-glicina (Figura 1), un tripéptido que porta un grupo tiol y por ello su fórmula abreviada suele ser GSH. El glutatión ha jugado un papel central en la biotransformación y eliminación de xenobióticos y en defensa de las células frente el estrés oxidativo. Este tripéptido se encuentra en altas concentraciones, es el tiol celular más abundante de bajo peso molecular. Es la reacción mayoritaria de detoxicación para especies reactivas o electrófilas.

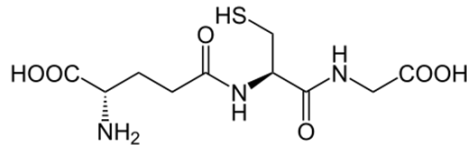


FIGURA 1: Estructura química del glutathion.

Sus conjugados resultan de ser aductos formados entre los xenobióticos electrofílicos y su componente L-cisteína, que ha sido acetilado. De este modo, un número importante de xenobióticos, son metabolizados bajo la forma de mercaptoderivados de la N-acetil-cisteína o ácido mercaptúrico, que se elimina a través de la excreción biliar. La biosíntesis de estos derivados mercaptúricos es bastante compleja, con diversos pasos catalizados por sus correspondientes sistemas enzimáticos. El proceso global puede ser esquematizado del modo siguiente:

- Conjugación de los xenobióticos portadores de centros electrofílicos con la forma reducida del glutatión (GSH), catalizada por la encima glutatión-S-transferasa.
- Transferencia del grupo glutamato, con la intervención de la enzima gamma-glutamyl-transpeptidasa.
- Pérdida de la molécula de glicina, con la participación de la enzima cisteinil-glicinasa.
- Acetilación final del componente L-cisteína, con la ayuda de una enzima acetilasa.

Este proceso de conjugación mercaptúrica puede tener una cierta transcendencia toxicológica al rebajar de modo significativo la concentración de glutatión en el hígado. De este modo provocaría en el organismo una mayor susceptibilidad frente a cualquier efecto tóxico derivado de una exposición adicional a otros xenobióticos.^{1/3}

La glutathion-S-transferasa muestra muchas formas isoenzimáticas y es inducible por xenobióticos. Algunos mecanismos de resistencia a tóxicos se asocian con incrementos de la glutathion-S-transferasa, la cual es inducida por dioxinas, glucocorticoides y antioxidantes. La presencia de ácidos mercaptúricos en la orina es un índice de la exposición a sustancias que rinden dichos compuestos.⁴

La deficiencia de glutatión (GSH) se asocia con numerosas condiciones patológicas. La administración de N-acetilcisteína (NAC), un profármaco de la cisteína, repone los niveles de GSH intracelular.

2.3. ¿Qué es la n-acetilcisteína?

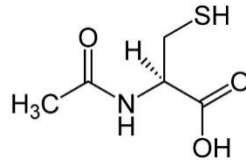


FIGURA 2: Estructura química de n-acetilcisteína.

La n-acetilcisteína es el derivado N-acetilado del aminoácido natural cisteína (Figura 2). Sus principales indicaciones derivan de su actividad mucolítica: reduce la viscosidad de las secreciones bronquiales, favoreciendo su eliminación, debido probablemente a la presencia de un grupo tiólico libre. Este grupo es capaz de romper los puentes disulfuro que mantienen la estructura tridimensional de las mucoproteínas, lo que da lugar a la fluidificación de la secreción. Sus principales indicaciones son: Hiperviscosidad bronquial y tratamiento coadyuvante en procesos respiratorios que cursan con secreción mucosa excesiva o espesa.⁵

Sin embargo la N-acetil cisteína tiene muchas aplicaciones en la terapéutica derivadas de sus mecanismos de acción como antioxidante, antiinflamatorio y antiapoptótico.

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 sulfhidriilo; la oxidación de estos grupos da lugar a puentes disulfuro, los cuales permiten enlazar dos moléculas del fármaco (Figura 3).

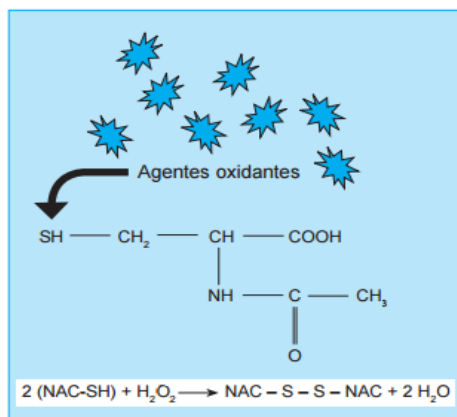


Figura 3. Representación simplificada de la acción antioxidante directa de la N-acetilcisteína (NAC). Las especies reactivas del oxígeno actúan por oxidación del grupo sulfhidriilo (SH) de la molécula de NAC y resultan, a su vez, reducidas.

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.

Por otra parte, se reconoce que este fármaco es un precursor del glutatión intracelular en modelos in vitro. Por medio de este efecto, la N-acetilcisteína colabora de modo indirecto con el efecto de este antioxidante endógeno.⁶

La NAC ingerida por vía oral, es desacetilada en el intestino, incorporándose la mayor parte como cisteína al hígado, donde completa su desacetilación. Este, en conjunto con los aminoácidos glicina y ácido glutámico forma las bases para la biosíntesis del glutatión (GSH). El GSH junto a un grupo tiol (-SH) cedido por la cisteína le confiere a la NAC su poder antioxidante. Además la NAC tiene su grupo sulfhidrilo (-SH) libre y es un donador de H y por tal es un eficaz agente reductor. Frena las reacciones oxidativas que pueden tener lugar e impide la oxidación de importantes moléculas estructurales y funcionales y el comienzo de lesiones por radicales libres. Penetra en células y a través de sus reacciones subsiguientes se transforma en Glutatión reducido.²³

2.4. Uso de la n-acetilcisteína en la intoxicación por paracetamol.

El paracetamol, (acetaminofén o n-acetil p-aminofenol) es un derivado del aminofenol sintetizado en 1873 y empleado por sus propiedades antitérmicas y analgésicas (Figura 4). Se trata de una sustancia de bajo peso molecular y de mediana hidrosolubilidad y con un pK de 9,5.

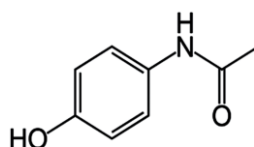


Figura 4: Estructura química del paracetamol

El origen de las intoxicaciones es, con frecuencia, voluntario, principalmente en población joven de predominio femenino, en el marco de tentativas de suicidio. También pueden producirse intoxicaciones accidentales por sobredosificación con fines terapéuticos, tanto en niños como en adultos.

Se absorbe bien por vía oral alcanzando un pico plasmático a los 30-90 minutos. La toxicidad del paracetamol gira en torno a su metabolización hepática (Figura 5).

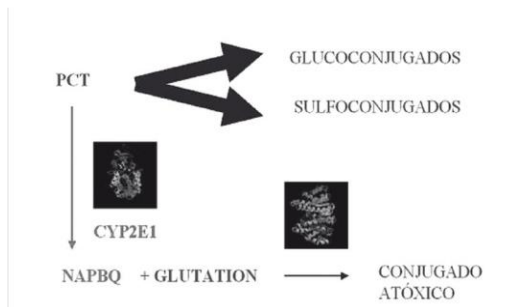


Figura 5: Metabolización hepática del paracetamol

A dosis terapéuticas sigue dos vías metabólicas mayoritarias, de fase II, mediadas por la betaglucuroniltransferasa y el sistema sulfotransferasa produciendo conjugados atóxicos. Una vía menor, oxidativa, mediada por los citocromos P₄₅₀2E1 y P₄₅₀1A2, produce un metabolito reactivo, la n-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPBQ) que se conjuga con el glutatión intrahepatocitario dando un producto, que a su vez es conjugado con cisteína o ácido mercaptúrico perdiendo su toxicidad y eliminándose por vía renal.

El Cit-P₄₅₀2E1 es un enzima de localización microsomal que metaboliza hasta 75 compuestos y produce especies reactivas de oxígeno. Se localiza en todos los tejidos con mayor expresión centrolobulillar hepática. Su mecanismo de inducción es postraduccional, por estabilización de la proteína sintetizada, por diversos agentes tóxicos como etanol, acetona, pirazol e isoniazida. El paracetamol y el CCl₄ son sustratos pero no inductores.

Es el desbordamiento de las vías metabólicas de conjugación el que produce el principal efecto tóxico al sobrepasar determinadas dosis. La acción tóxica del paracetamol se ejerce sobre todo en el hígado donde, a dosis tóxicas, la vía oxidativa produce un exceso de n-acetil-p-benzoquinoneimina, capaz de ligarse mediante un enlace covalente a las proteínas, tras agotar las reservas de glutatión intracelular. Esto produce una necrosis hepatocitaria que se inicia en la región centrolobulillar y puede terminar en una necrosis hepática masiva (Figura 6).

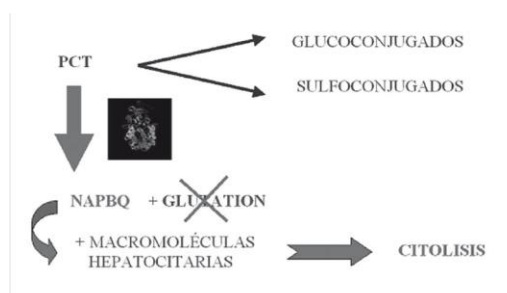


Figura 6: Hepatotoxicidad por paracetamol.

Por un mecanismo similar puede aparecer una necrosis tubular renal aguda ya que este metabolito se produce también a ese nivel, aunque en menor cantidad. El resto de los efectos tóxicos son en general consecuencia de los desórdenes metabólicos y neurológicos producidos por la insuficiencia hepática.

La población de riesgo se define por tener características que interfieren en el metabolismo del paracetamol sobre dos bases: pacientes sometidos a inductores de los citocromos productores del metabolito reactivo, como es el caso de los alcohólicos, y pacientes con bajas reservas de glutatión intrahepatocitario, como los que sufren déficits nutricionales y caquexia. La existencia de una enfermedad hepática previa no parece aumentar el riesgo de estas intoxicaciones.

Las bases del tratamiento de la intoxicación por paracetamol son la descontaminación de la vía digestiva, el tratamiento sintomático y la administración del antídoto. Existe un antídoto de gran eficacia cuando se administra precozmente. Se trata de la n-acetilcisteína (NAC) que, en su calidad de precursora del glutatión y potenciando directamente la sulfoconjugación, permite evitar la necrosis hepática (Figura 7).²

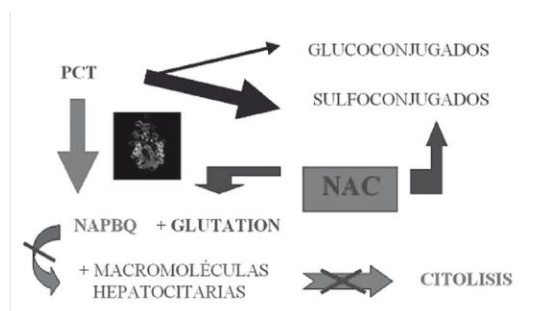


Figura 7: Efecto de la administración de la NAC, antídoto del paracetamol.

La acetilcisteína ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de la sobredosis de paracetamol desde los años 1970. Un área de incertidumbre es la dosis y la duración de la acetilcisteína en varias circunstancias, sobre la cual hay distintos estudios.⁷

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es conocer los posibles usos que puede tener la n-acetilcisteína en los efectos tóxicos producidos por distintos agentes, tanto de forma preventiva como en tratamiento. Como objetivo secundario se pretende conocer si la n-acetilcisteína actúa por otros mecanismos distintos a los ya conocidos (antioxidante y precursor del glutatión) frente a la toxicidad. Hay investigaciones que indican que tiene

una acción antiinflamatoria y antiapoptótica, se trata de conocer si estos mecanismos participan en la detoxificación.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se ha realizado mediante una revisión bibliográfica de los actuales estudios sobre la n-acetilcisteína. Para ello se realiza una búsqueda en Pubmed de las principales publicaciones sobre este fármaco en los últimos cinco años sobre su uso en la prevención y el tratamiento de los efectos tóxicos, y se examinaron por orden de relevancia del artículo. La información general sobre el mecanismo de acción y sus usos protocolizados se han sacado de los principales libros de referencia, utilizando como buscador principal google y completando la búsqueda en Medline.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La n-acetilcisteína, es conocida por su capacidad para contrarrestar la intoxicación por paracetamol, es un antídoto seguro y bien tolerado para la deficiencia de GSH/cisteína. Se ha utilizado con éxito para tratar la deficiencia de GSH en una amplia gama de patologías como infecciones, defectos genéticos y trastornos metabólicos, incluyendo la infección por VIH y la EPOC.⁸ Hay numerosos estudios sobre el efecto de la n-acetilcisteína en otro tipo de patologías, distintas a las descritas en su ficha técnica, algunos de ellos son los siguientes:

- N-acetilcisteína para el tratamiento de trastornos de abuso de sustancias y conductas adictivas, (sobre los síntomas producidos por la abstinencia al alcohol⁹, tratamiento para la dependencia de cannabis¹⁰ y otras sustancias de abuso). Hay una revisión sistemática sobre los ensayos clínicos publicados que sugiere un posible papel de NAC en el tratamiento de la adicción, especialmente de la cocaína y dependencia del cannabis.¹¹
- Uso de la n-acetilcisteína en el tratamiento de enfermedades neurológicas: hay estudios que indican efectos beneficiosos de NAC en Alzheimer, autismo, depresión, esquizofrenia y otras alteraciones del sistema nervioso central.
- Estudios sobre los posibles efectos beneficiosos de la NAC en contra de las primeras etapas de desarrollo de la diabetes de tipo 2. La mayoría se centran en los efectos protectores de la NAC para contrarrestar la resistencia a la insulina. El posible papel beneficioso de la NAC en la diabetes tipo 2 se debe a su efecto anti-oxidante, a las

propiedades anti-inflamatorias y anti-apoptóticas (que pueden tener efectos positivos durante el proceso inflamatorio en la resistencia a la insulina), y por otra parte, a que la NAC puede modular ciertas rutas de señalización, tanto en las células diana de la insulina como en las células β . Se necesitan más estudios para determinar su capacidad de reducir la resistencia a la insulina y mejorar la sensibilidad a esta.¹²

- Nefropatía por contraste: La infusión de contrastes para la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos se asocia a complicaciones como la nefropatía, la cual puede generar morbilidad significativa para los pacientes. La administración de NAC ha sido propuesta como medida potencialmente efectiva para prevenir esta condición.¹³

5.1. NAC en la toxicidad reproductiva causada por metales pesados.

Uno de los órganos diana de metales pesados son los testículos y muchos autores proponen que el estrés oxidativo podría ser responsable de inducir su toxicidad. Los resultados de la investigación revelaron que el plomo (Pb), el cadmio (Cd) y su combinación inducen toxicidad en el sistema biológico debido al exceso de generación de radicales libres y al deterioro de las defensas antioxidantes. Los efectos tóxicos fueron más pronunciados en el grupo que recibió una combinación de Pb y Cd, lo que sugiere la interacción toxicodinámica positiva. El uso de NAC contrarresta los efectos adversos del Pb y el Cd en un grado importante, que sugiere su potencial anti-oxidante debido a la reposición del GSH en el tejido. Además, la administración de NAC reduce el grado de acumulación de Pb y Cd en diversos tejidos.¹⁴

Otro estudio que investigó la toxicidad del cadmio en el sistema reproductivo, observó que el pretratamiento con NAC derogaba todas las manifestaciones tóxicas y reducía de forma significativa la muerte celular. La NAC también rescató la expresión de 3- β HSD, una proteína esteroideogénica importante.

Tomados en conjunto, estos datos ilustran que la NAC se puede utilizar como un agente protector contra la toxicidad testicular inducida por metales pesados.¹⁵

El diazinón es un insecticida organofosforado que también produce efectos gonadotóxicos. El estudio investigó su mecanismo de toxicidad, posiblemente mediante la generación de especies reactivas y observó que la NAC modula el daño oxidativo en los testículos.¹⁶

5.2. NAC frente a la toxicidad hematológica por plomo.

El plomo (Pb) es un contaminante ambiental y ocupacional. Se absorbe por ingestión o por inhalación, al llegar a sangre se une a los eritrocitos en un 90%, para ser transportado y distribuido a los diferentes órganos y tejidos del organismo. Se distribuye de manera inicial en los tejidos blandos, en particular el epitelio tubular renal, el hígado y el sistema nervioso, donde se acumula y de manera progresiva ocasiona daño, que conduce a una variedad de signos y síntomas que dependen del tipo de intoxicación. En las intoxicaciones agudas los efectos son principalmente a nivel hematológico, caracterizado por la disminución de hemoglobina, hematocrito, y a nivel enzimático disminución de la enzima δ -aminolevulínico-ácido-deshidratasa (ALA-D), de igual manera el Pb tiene efectos a nivel gastrointestinal y renal en este tipo de intoxicación.

Esta gran diversidad de efectos tóxicos es producto de varios mecanismos de toxicidad. El mejor conocido es la alta afinidad del Pb por los grupos sulfhidrilo (-SH) de proteínas, tanto estructurales como funcionales (entre ellas las enzimas). Al interaccionar el metal con la enzima, el Pb provoca cambios, interfiriendo con la función de la misma. Otro mecanismo descrito recientemente es que el Pb induce un daño oxidativo, hecho que da origen a transformaciones profundas de la membrana celular que pueden conducir hasta su destrucción, dando lugar a una serie de productos de descomposición como el malondialdehído (MDA), el cual se emplea como indicador directo del daño celular y de la peroxidación lipídica. Así mismo se ha demostrado que el Pb altera el mecanismo antioxidante de las células.

En los últimos años se ha introducido en el tratamiento de la intoxicación por Pb el uso de antioxidantes como la N-Acetilcisteína (NAC) y la Metionina (MET), ya que actúan como barredores de radicales libres bloqueando el daño oxidativo y aumentando la defensa antioxidante a través de los grupos tioles presentes en estos fármacos. El efecto de la NAC sobre los parámetros que se estudiaron sugiere que es un fármaco que induce la disminución de los niveles de Pb en sangre, adjudicándole un efecto quelante débil. Asimismo tiene la capacidad de inducir un aumento de la actividad de la enzima ALA-D y por consiguiente aumenta el nivel de hematocrito. La combinación de los fármacos (NAC+MET) tiene una acción marcada en la disminución de los niveles de Pb en sangre, aumentando además la actividad de la enzima ALA-D. Tanto la NAC como la MET tienen en su estructura química grupos tioles (-SH), y es probable que esto sea lo que les permite interactuar de forma directa con el Pb para formar quelatos y ser

eliminados, disminuyendo así los niveles de Pb en sangre. En la NAC el grupo -SH se encuentra en la parte libre de la cadena, que le permite actuar rápidamente. Cuando se administra la combinación de fármacos NAC+MET los efectos sobre los parámetros en estudio son marcados y los resultados beneficiosos, quizás debido a un efecto sinérgico.

En resumen, la NAC tiene efectos beneficiosos para disminuir los niveles de Pb en sangre, restaurar la actividad de la ALA-D y aumentar el hematocrito. Sobre los niveles de MDA el comportamiento es diferente, actúa como antioxidante a nivel hepático y no tiene efecto a nivel renal. La combinación del NAC+MET aumentan los efectos beneficiosos a nivel sanguíneo. Los resultados obtenidos acerca del efecto de la NAC y la MET en hígado y riñón sobre los niveles de MDA, no son claros y se necesitan más estudios para explicar el comportamiento de estos fármacos en los diferentes órganos. Sin embargo, la NAC ofrece efectos beneficiosos a nivel hepático actuando como antioxidante.¹⁷

La n-acetilcisteína (NAC) podría incluirse en protocolos diseñados para el tratamiento de la toxicidad por plomo, tal y como afirma un estudio realizado en trabajadores expuestos a este metal pesado. La NAC podría ser introducida como una terapia alternativa para la toxicidad crónica del Pb en los seres humanos.¹⁸

5.3. NAC en la toxicidad pulmonar por α -cipermetrina o por cloro.

El alfa-cipermetrina (α -CYP) es uno de los insecticidas más utilizados, y puede llegar a ser un contaminante del aire y perjudicar a la salud. Los efectos tóxicos de α -CYP son a nivel pulmonar donde produce un aumento significativo de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y de malondialdehído (MDA), además de la disminución de las actividades de las enzimas antioxidantes: catalasa (CAT), superóxido-dismutasa (SOD) y glutatión reducido (GSH) del pulmón. Se apreciaron alteraciones histopatológicas en el pulmón con congestión, infiltración celular, cambios necróticos y engrosamiento de los septos interalveolares. La NAC reduce los efectos adversos de α -CYP en el tejido pulmonar y mejora su arquitectura histológica, demostrando efectos antioxidantes, anti-inflamatorios y antifibróticos en los tejidos pulmonares. Esto indica que la NAC ejerce un potente efecto protector contra el daño oxidativo inducido por α -CYP y frente a la inflamación en los tejidos del pulmón.¹⁹

A su vez, el cloro (Cl₂) también causa daño a los tejidos y una respuesta inflamatoria neutrofílica en las vías respiratorias, que se manifiesta por una pronunciada

hiperreactividad de las vías. Se sabe que la dexametasona (antiinflamatorio) disminuye el riesgo de desarrollar lesiones pulmonares persistentes, pero solo el tratamiento a altas dosis de dexametasona era capaz de contrarrestar significativamente los efectos en fase aguda. La dexametasona y la NAC por separado no mostraron reducción de la hiperreactividad de las vías respiratorias, pero si se observó un efecto protector en combinación, además de una reducción significativa de las células inflamatorias. Esto proporciona una base para futuros estudios dirigidos a identificar nuevos conceptos en el tratamiento de la lesión pulmonar inducida por productos químicos.²⁰

5.4. NAC frente a compuestos hepatotóxicos.

La hepatotoxicidad inducida por carbamazepina (CBZ), un fármaco anticonvulsivante, puede ser debida al estrés oxidativo producido por su metabolito tóxico (un epóxido). Frente a los efectos tóxicos de la carbamazepina, la NAC redujo significativamente los niveles de transaminasas séricas, fosfatasa alcalina (ALP), bilirrubina y el peso del hígado, y aumentó los niveles de proteínas totales, albúmina y el peso corporal. También se observó que la NAC aumenta el contenido de glutatión (GSH), reduce la peroxidación lipídica y revierte las anormalidades histopatológicas inducidas por CBZ.²¹

El tetracloruro de carbono y la tioacetamida son fuertes agentes hepatotóxicos que producen fibrosis hepática, la NAC tiene una actividad protectora significativa. Estos compuestos incrementan los marcadores séricos de daño hepático (AST, ALT, ALP y bilirrubina) y la peroxidación lipídica, y reducen los valores de las enzimas antioxidantes. La coadministración de NAC restauró estos marcadores hepáticos a los niveles normales.²²

Otro estudio indicó que los agentes citoprotectores como NAC, amifostina y ácido ascórbico, pueden evitar la hepatotoxicidad por metotrexato (un quimioterápico), y saco como conclusión que la N-acetilcisteína proporcionaba más protección que la amifostina y que el ácido ascórbico, ya que es la única capaz de restaurar los niveles de las enzimas antioxidantes.²³

El malatión es un plaguicida organofosforado que también produce un daño hepático, donde además de los parámetros habituales de hepatotoxicidad se observó un aumento del porcentaje de células T y un aumento de citoquinas proinflamatorias. En los animales tratados con NAC se redujeron la leucocitosis, el recuento de células T, IL-

1 β , IL-6 y la expresión de INF- γ , además la NAC restauró la actividad de las enzimas hepáticas y los marcadores de estrés oxidativo.²⁴

El fluoruro induce una producción excesiva de radicales libres, que pueden a su vez afectar a diferentes parámetros bioquímicos. Los resultados de la investigación, sugieren que la NAC administrada de forma preventiva, proporciona protección frente al estrés oxidativo en los hepatocitos inducido por fluoruro.²⁵

5.5. NAC en la genotoxicidad por tetraclorobenzoquinona.

La tetraclorobenzoquinona (TCBQ) es un metabolito activo del pentaclorofenol (PCP). Aunque el efecto genotóxico del PCP se ha investigado, se sabe poco sobre los efectos genotóxicos de TCBQ. Un estudio observó que el TCBQ causa la fosforilación de la histona H2AX, además de la elevación de 8-hidroxideoxiguanosina (8OHdG) y del nivel de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que indicó que la genotoxicidad inducida por TCBQ está asociada al estrés oxidativo. Los datos indican que TCBQ ejerce un efecto genotóxico, posiblemente a través de un mecanismo de daño oxidativo en las células HepG2 y que esta toxicidad se evita por el pretratamiento con NAC.²⁶

5.6. NAC en la neurotoxicidad por distintos agentes.

La Zearalenona (ZEN) es una micotoxina de las especies *Fusarium* que se encuentra en muchos productos alimenticios, se sabe que causa trastornos reproductivos, efectos genotóxicos e inmunosupresores. Aunque muchos estudios han demostrado los efectos citotóxicos de ZEN, los mecanismos por los cuales ZEN produce la citotoxicidad parecen diferir según el tipo de célula y la vía de exposición. El efecto neurotóxico de ZEN, del que se dispone de poca información, se estudió centrándose en el estrés oxidativo en células SH-SY5Y y el posible mecanismo subyacente. Se observó que ZEN indujo la formación de especies reactivas de oxígeno, la elevación de los niveles de malondialdehído, la pérdida de potencial de membrana mitocondrial (PMM) y aumentó el daño en el ADN, de manera dosis dependiente. Además se encontraron núcleos apoptóticos a las 12 y 24 horas, y las células SH-SY5Y mostraron un efecto supresor marcado en la expresión génica neuronal. El uso de la NAC invirtió la generación de ROS y atenuó la pérdida del PMM. Este estudio sugiere que la generación de ROS es la señal principal que conduce a la neurotoxicidad en las células SH-SY5Y.²⁷

EL IFN- α es un tratamiento eficaz ampliamente utilizado en las infecciones víricas y en varios tumores, sin embargo puede causar trastornos neuropsiquiátricos y trastornos mentales, incluyendo fatiga, insomnio, depresión, irritabilidad y déficit cognitivo. Esto es debido a que el IFN- α induce neurotoxicidad y apoptosis que es, en parte, debida a daños mitocondriales y a la producción de ROS. La NAC, ya probada para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, es útil para evitar efectos secundarios en el sistema nervioso central inducidos por IFN- α , de una manera segura y eficaz.²⁸

La hipótesis de estudios de neurodegeneración, afirman que las células que han sido severamente estresadas una vez, son más vulnerables a los efectos negativos de una segunda inducción de estrés oxidativo y apoyan la hipótesis de que la N-acetilcisteína puede proteger con firmeza contra este estrés oxidativo grave, de una manera dependiente de glutatión.²⁹

5.7. NAC en la cardiotoxicidad por doxorrubicina

La doxorrubicina (DOX) provoca cardiotoxicidad, posiblemente la histidina y la N-acetilcisteína, por su efecto antioxidante, protegen frente a estas lesiones cardíacas. Esto se investigó de forma experimental y se evaluaron los efectos por electrocardiografía y las lesiones por microscopía óptica, además de medir los niveles séricos de creatina fosfoquinasa y deshidrogenasa, y los niveles de malondialdehído en el tejido cardíaco. La histidina y especialmente la NAC a igualdad de dosis, revierten las alteraciones en el ECG, producen la mejora de las lesiones del corazón y previenen los cambios bioquímicos inducidos por DOX, pero la combinación de los dos antioxidantes mostró un resultado mejor que con el uso en solitario. La reducción de los radicales libres (causantes de efectos tóxicos) puede estar implicada en las propiedades cardioprotectoras de la histidina y la NAC.³⁰

5.8. NAC como preventivo en la ototoxicidad por cisplatino.

La eficacia de la NAC en la protección frente a la ototoxicidad producida por cisplatino, administrado como quimioterápico para ciertos cánceres, se estudió administrando la N-acetilcisteína en un oído y usando el otro como control en cada paciente. Los resultados de la mejora en la audición no alcanzaron significación estadística, pero la NAC sigue siendo un fármaco prometedor para prevenir la ototoxicidad inducida por cisplatino.³¹

5.9. NAC en la toxicidad autoinmune por tricloroetileno.

La exposición a tricloroetileno (TCE), un contaminante ambiental, provoca trastornos autoinmunes, aunque se desconocen los mecanismos subyacentes, se cree que el estrés oxidativo puede contribuir a la respuesta autoinmune inducida por TCE. La exposición a TCE condujo a aumentos significativos en los niveles séricos de anticuerpos, en la formación de aductos entre proteínas y anticuerpos, y al aumento de la oxidación de proteínas en el suero, hígado y riñones, se produce un aumento general en el estrés oxidativo. Además la exposición a TCE resultó en un aumento de la liberación de IL-17 a partir de esplenocitos y un aumento de la expresión del mRNA. Sorprendentemente la suplementación de NAC no sólo atenuó el estrés oxidativo, la liberación de IL-17 y la expresión de mRNA, sino que también atenuó los marcadores de autoinmunidad. La atenuación de la autoinmunidad por NAC, proporciona un enfoque terapéutico para el tratamiento preventivo y/o como estrategia terapéutica de la intoxicación por tricloroetileno.³²

5.10. NAC impide la citotoxicidad por geldanamicina.

La geldanamicina (GDN) es un antibiótico con actividad anti-proliferativa en las células tumorales. Produce citotoxicidad que se atribuye a la interrupción de la unión y la estabilización de la proteína Hsp90 y la inducción de estrés oxidativo con agotamiento de glutatión. Estudios previos indicaron que la NAC impide la citotoxicidad de GDN principalmente por restaurar los niveles de glutatión, pero este estudio sugiere que no es este el mecanismo por el que se evita la citotoxicidad sino que es debido a una interacción directa con GDN. Solo altas concentraciones de GDN provocan una reducción significativa de GSH, y sin embargo concentraciones micro y nanomolares de GDN inducen la muerte celular sin reducción aparente de GSH. La adición de NAC conduce a la formación de uniones estables con GDN, disminuyendo la formación de aductos de GDN con GSH.³³

6. CONCLUSIÓN

Tras la revisión de estos artículos, se demuestra que la N-acetilcisteína tiene un efecto beneficioso en un gran número de intoxicaciones. Principalmente por ser precursor del glutatión y por su actividad antioxidante, es capaz de revertir el efecto tóxico de un gran número de agentes químicos, y en distintas toxicidades.

Este estudio sugiere que puede proteger frente a la toxicidad en el tejido cardiaco, en el pulmón, en el hígado y en el cerebro, frente a agentes tóxicos que causan estrés oxidativo y generación de especies reactivas de oxígeno. Esto se debe a su potencial efecto antioxidante, por el cual es capaz de revertir el daño en los distintos órganos y revertir las alteraciones bioquímicas producidas. Sobre los efectos en el riñón los resultados son contradictorios, ya que algunos estudios indican que aumenta el MDA en este tejido, parámetro utilizado para conocer el daño al órgano.

Además, los estudios con metales pesados indican que tiene una acción directa sobre algunos compuestos, como el Plomo y el Cadmio, ejerciendo una acción quelante y por tanto disminuyendo su acumulación en los tejidos y sus niveles en sangre. También por el grupo tiol libre (-SH), es capaz de unirse a ciertos metabolitos y moléculas evitando sus efectos tóxicos, como la geldanamicina.

También la acción antiinflamatoria de la N-acetilcisteína es capaz de contrarrestar los efectos tóxicos, como indican el estudio de toxicidad pulmonar por α -cipermetrina, donde la NAC tuvo una acción antiinflamatoria y antifibrótica, y el estudio frente a la hepatotoxicidad por malatión.

En resumen, la N-acetilcisteína es posiblemente un agente terapéutico eficaz y seguro en la prevención y el tratamiento de las intoxicaciones, sobre todo en aquellas que cursan con estrés oxidativo. Además previene de un daño mayor tras la exposición repetida a estos agentes tóxicos. Hay numerosos estudios en los cinco últimos años sobre las propiedades de esta molécula, por lo que seguramente se siga ampliando la información acerca de sus posibles usos y mecanismos.

7. BIBLIOGRAFÍA

¹Fundamentos de ciencia toxicológica. José Bello Gutiérrez, Adela López de Cerain Salsamendi. Profesores del Departamento de Bromatología, Tecnología de Alimentos y Toxicología. Universidad de Navarra.

²Toxicología clínica. Autores: Indalecio Morán Chorro, Jaime Baldirà Martínez de Irujo, Luís Marruecos – Sant, Santiago Nogué Xarau. 2011. Página 28-31.

³ Actualizan el Uso Terapéutico de la N-Acetilcisteína y los Mecanismos de Acción Involucrados. Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base a la traducción al español* del artículo Grundlagen der Antiinflammatorischen Wirkung von N-Acetylcystein und Dessen Therapeutische Einsatzmöglichkeiten. (Septiembre 2011)

⁴Glutathione and related enzymes: biological roles and importance in pathological processes. Autores: Paula C. Huber; Wanda P. AlmeidaI; Ângelo de Fátima. (2008)

⁵Catálogo de medicamentos. Colección Consejo Plus 2009. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

⁶Grundlagen 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. (Septiembre 2011).

⁷Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: Past, present and future. Autores: Barry H Rumack, and D Nicholas Bateman. Clinical Toxicology (2012).

⁸N-Acetylcysteine a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. Autores: Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA.. (Agosto 2007)

⁹N-acetylcysteine prevents behavioral and biochemical changes induced by alcohol cessation in rats. Autores: Schneider R Jr, Santos CF, Clarimundo V, Dalmaç C, Elisabetsky E, Gomez R. (Mayo 2015)

- ¹⁰Achieving cannabis cessation -- evaluating N-acetylcysteine treatment (ACCENT): design and implementation of a multi-site, randomized controlled study in the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. Autores: McClure EA, Sonne SC, Winhusen T. (Noviembre 2014)
- ¹¹Systematic review of N-acetylcysteine in the treatment of addictions. Autores: Asevedo E, Mendes AC, Berk M, Brietzke E. (Marzo 2014)
- ¹²A review on the possible molecular mechanism of action of N-acetylcysteine against insulin resistance and type-2 diabetes development. Autores: Lasram MM, Dhouib IB, El Fazaa S, Gharbi N. (Abril 2015)
- ¹³Should acetylcysteine be used to prevent contrast induced nephropathy? Autores: Izcovich A, Rada G. Medwave. (Abril 2015)
- ¹⁴Protective role of N-Acetyl L-Cysteine against reproductive toxicity due to interaction of lead and cadmium in male Wistar rats. Autores: Kumar BA, Reddy AG, Kumar PR, Reddy YR, Rao TM, Haritha C. (Julio 2013)
- ¹⁵N-acetylcysteine effectively mitigates cadmium-induced oxidative damage and cell death in Leydig cells in vitro. Autores: Khanna S1, Mitra S, Lakhera PC, Khandelwal S. (Abril 2015)
- ¹⁶N-acetyl cysteine attenuates diazinon exposure-induced oxidative stress in rat testis. Autores: Oksay T, Nazıroğlu M, Ergün O, Doğan S, Özatik O, Armağan A, Özorak A, Çelik Ö. (Junio 2013)
- ¹⁷Efectos de la N-Acetilcisteína y Metionina en intoxicación aguda con plomo en ratas wistar. Autores: L Calderón de C, M Carrasco, R Hernández N, R Naranjo, L Lacruz. (Junio 2006)
- ¹⁸Effect of N-acetylcysteine administration on homocysteine level, oxidative damage to proteins, and levels of iron (Fe) and Fe-related proteins in lead-exposed workers. Autores: Kasperczyk S, Dobrakowski M, Kasperczyk A, Romuk E, Rykaczewska-Czerwińska M, Pawlas N, Birkner E. (Marzo 2015)
- ¹⁹Ameliorative effect of N-acetyl cysteine on alpha-cypermethrin-induced pulmonary toxicity in male rats. Autores: Arafa MH1, Mohamed DA, Atteia HH. (Enero 2015)
- ²⁰N-acetyl cysteine improves the effects of corticosteroids in a mouse model of chlorine-induced acute lung injury. Autores: Wigenstam E, Koch B, Bucht A, Jonasson S. (Febrero 2015)
- ²¹Hepatoprotective and antioxidant activity of N-acetyl cysteine in carbamazepine-administered rats. Autores: Maheswari E, Saraswathy GR, Santhranii T. (Marzo-Abril 2014)
- ²²Effect of N-acetyl cysteine (NAC), an organosulfur compound from *Allium* plants, on experimentally induced hepatic pre-fibrogenic events in Wistar rat. Autores: Nissar AU, Farrukh MR, Kaiser PJ, Rafiq RA, Afnan Q, Bhushan S, Adil HS, Subhash BC, Tasduq SA. (Julio 2013)
- ²³Cytoprotective effects of amifostine, ascorbic acid and N-acetylcysteine against methotrexate-induced hepatotoxicity in rats. Autores: Akbulut S, Elbe H, Eris C, Dogan Z, Toprak G, Otan E, Erdemli E, Turkoz Y. (Agosto 2014)
- ²⁴Antioxidant and anti-inflammatory effects of N-acetylcysteine against malathion-induced liver damages and immunotoxicity in rats. Autores: Lasram MM, Lamine AJ, Dhouib IB, Bouzid K, Annabi A, Belhadjhmida N, Ahmed MB, El Fazaa S, Abdelmoula J, Gharbi N. (Junio 2014)
- ²⁵N-acetylcysteine protects against fluoride-induced oxidative damage in primary rat hepatocytes. Autores: Pawłowska-Góral K, Kurzeja E, Stec M. (Diciembre 2013)
- ²⁶Evaluation of N-acetyl-cysteine against tetrachlorobenzoquinone induced genotoxicity and oxidative stress in HepG2 cells. Autores: Dong H, Xu D, Hu L, Li L, Song E, Song Y. (Febrero 2014)
- ²⁷Zearalenone induced toxicity in SHSY-5Y cells: The role of oxidative stress evidenced by N-acetyl cysteine. Autores: Venkataramana M, Chandra Nayaka S, Anand T, Rajesh R, Aiyaz M, Divakara ST, Murali HS, Prakash HS, Lakshmana Rao PV. (Marzo 2014)
- ²⁸N-acetyl-cysteine prevents toxic oxidative effects induced by IFN- α in human neurons. Autores: Alboni S, Gibellini L, Montanari C, Benatti C, Benatti S, Tascadda F, Brunello N, Cossarizza A, Pariante CM. (Septiembre 2013)
- ²⁹N-acetyl cysteine prevents synergistic, severe toxicity from two hits of oxidative stress. Autores: Unnithan AS, Jiang Y, Rumble JL, Pulugulla SH, Posimo JM, Gleixner AM, Leak RK. (Febrero 2014)
- ³⁰Effects of histidine and N-acetylcysteine on doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. Autores: Farshid AA, Tamaddonfard E, Simaei N, Mansouri S, Najafi S, Asri-Rezaee S, Alavi H. (Junio 2014)
- ³¹Cisplatin otoprotection using transtympanic L-N-acetylcysteine: a pilot randomized study in head and neck cancer patients. Autores: Yoo J, Hamilton SJ, Angel D, Fung K, Franklin J, Parnes LS, Lewis D, Venkatesan V, Winquist E. (Marzo 2014)
- ³²N-Acetylcysteine protects against trichloroethene-mediated autoimmunity by attenuating oxidative stress. Autores: Wang G, Wang J, Ma H, Ansari GA, Khan MF. (Noviembre 2013)
- ³³N-acetylcysteine prevents the geldanamycin cytotoxicity by forming geldanamycin-N-acetylcysteine adduct. Autores: Mlejnek P, Dolezel P. (Septiembre 2014)