

PROPIEDADES MUCOLÍTICA, ANTIOXIDANTE Y ANTIINFLAMATORIA DE N-ACETILCISTEÍNA EN EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES RESPIRATORIAS

Adaptado del artículo: Oxidative Stress and Respiratory System:
Pharmacological and Clinical Reappraisal of N-Acetylcysteine.
Santus P, Corsico A, Solidoro P *et al.*
COPD 2014; 11:705-17.

INVESTI

Propiedades mucolítica, antioxidante y antiinflamatoria de N-acetilcisteína en el tratamiento de afecciones respiratorias

Adaptado del artículo: Oxidative Stress and Respiratory System: Pharmacological and Clinical Reappraisal of N-Acetylcysteine.

Santus P, Corsico A, Solidoro P *et al.*

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze della Salute. Pneumologia Riabilitativa Fondazione Salvatore Maugeri-Istituto Scientifico di Milano-IRCCS, Milano; Respiratory Disease Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia, Pavia; SCDO Pneumologia, Dipartimento Cardiovascolare e Toracico, Città della Salute e della Scienza di Torino; Clinica Malattie Respiratorie e Allergologia Dipartimento di Medicina Interna (DiMI) Azienda Ospedaliera Universitaria IRCCS San Martino di Genova, Genova; Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S.), Sezione di Pneumologia, University of Palermo, Palermo, Italia.

COPD 2014; 11:705-17.

INTRODUCCIÓN

La extensa superficie de intercambio gaseoso convierte al aparato respiratorio en una estructura vulnerable al estrés oxidativo, especialmente al humo del tabaco que contiene ingentes cantidades de radicales libres del oxígeno y del nitrógeno.

El radical libre es una molécula que posee uno o más electrones desapareados en sus orbitales externos. Esta disposición le confiere una enorme inestabilidad que lo hace combinar en forma inmediata con otra molécula sustrayéndole electrones, es decir oxidándola. Cuando los radicales libres atacan a las biomoléculas, alteran su estructura química y las vuelven inoperantes.

En las exacerbaciones de la EPOC, se ha observado una producción explosiva de radicales libres junto con la depleción de glutatión reducido (GSH) y demás defensas antioxidantes.

NAC

N-acetilcisteína (NAC) es un precursor de la L-cisteína y GSH, extensamente empleado como agente mucolítico en el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias. Al ser un precursor de la síntesis de GSH, NAC aporta beneficios adicionales como su acción antioxidante y antiinflamatoria en situaciones de depleción de GSH.

APARATO RESPIRATORIO Y ESTRÉS OXIDATIVO: FISIOPATOLOGÍA

El estrés oxidativo se genera como respuesta a la producción de radicales libres, llamadas también especies reactivas del oxígeno y en menor grado del nitrógeno. En condiciones normales, la producción de radicales libres es un constante biológico e incluso cumple funciones fisiológicas como la acción bactericida y es por eso por lo que los macrófagos activados son la principal fuente de radicales

libres. Los más comunes son el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$ [el punto es el símbolo químico que lo identifica como radical libre]) y el radical hidroxilo ($\cdot OH$), que por su alta energía es el de mayor toxicidad. El estrés oxidativo participa en muchos de los procesos patogénicos de la EPOC como el daño a los alvéolos y al epitelio bronquial, la inactivación de antiproteasas, la hipersecreción de mucus, la disfunción de la barrera vascular con producción de edema en la pared bronquial, el broncoespasmo y la inflamación secundaria a la activación de los macrófagos por acción de las citoquinas proinflamatorias.

El ciclo de varios niveles

Primer nivel. La interacción de los prooxidantes exógenos, como el humo del tabaco y partículas de polución ambiental con el epitelio bronquial y la membrana alvéolo-capilar, representa la primera fase del ciclo.

Además de los prooxidantes exógenos, el tejido respiratorio está expuesto a los radicales libres endógenos. De esta manera, tanto unos como otros aumentan la formación de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, produciendo oxidación de las biomoléculas siendo las lipoproteínas las más afectadas. Las lipoproteínas constituyen la estructura de las membranas celulares y su destrucción afecta el metabolismo celular e incluso determina la muerte de la célula.

La EPOC se caracteriza por aumento de la producción de esputo y tos como consecuencia del daño ciliar en el epitelio bronquial. La producción de mucina y la infección por el virus sincicial respiratorio intensifica estos mecanismos. También aumenta la producción de radicales libres por parte de los leucocitos activados y las propias células epiteliales.

Segundo nivel. El segundo nivel del proceso está representado por la activación celular y acción directa de

los oxidantes endógenos e indirectamente por la producción de mediadores moleculares, principalmente las citoquinas, entre las que se destaca el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) expresado por el epitelio bronquial y los leucocitos activados (macrófagos). Los neutrófilos y los macrófagos son las principales células involucradas en este proceso del tejido pulmonar. Si bien los neutrófilos representan una defensa esencial contra bacterias y virus, por otro lado promueven una respuesta inflamatoria que puede contribuir a la patogénesis de varias afecciones pulmonares, entre ellas la EPOC y los cuadros graves de asma.

Tercer nivel. Finalmente, el tercer nivel está representado por las defensas antioxidantes del organismo. El sistema respiratorio dispone de mecanismos biológicos para contrarrestar las noxas patogénicas. En lo que atañe al estrés oxidativo, debido a la estrecha relación entre el aparato respiratorio y el oxígeno, el epitelio bronquial y los alvéolos desarrollaron una serie de mecanismos de defensa capaces de reducir las consecuencias del aumento de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno. Se trata de enzimas y sustancias antioxidantes, principalmente GSH.

El sistema redox del GSH

Un sistema redox es aquel con capacidad de oxidación y reducción y en este aspecto, el glutatión tiene una forma reducida o GSH y una forma oxidada o GSSG. Este equilibrio es crítico en los procesos fisiológicos de las células y, al menos en el aparato respiratorio, representa uno de los más importantes sistemas de defensas antioxidantes. El sistema utiliza al GSH como sustrato en la detoxificación de los peróxidos como el H₂O₂ y los peróxidos lipídicos.

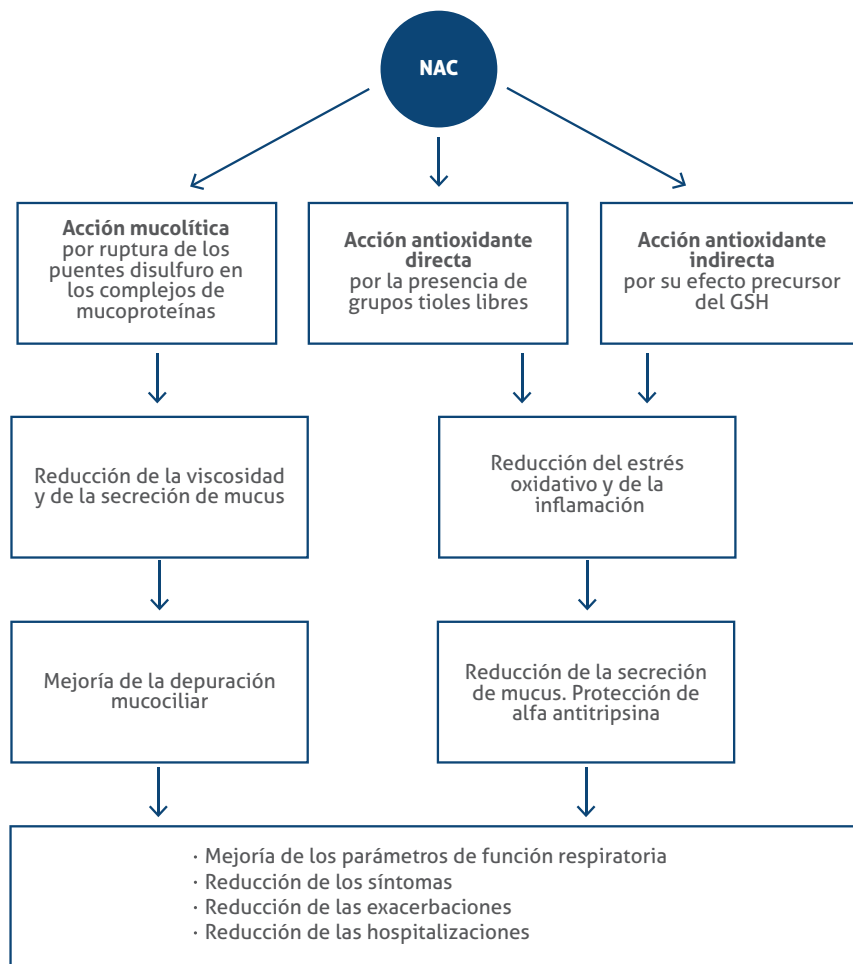


Figura 1. Acciones de NAC sobre el aparato respiratorio. Elaborado sobre el contenido del artículo de Santus et al.

El GSH, además de su acción antioxidante y por lo tanto antiinflamatoria, ejerce otras funciones. Es esencial para algunas de las actividades del sistema inmunitario, tanto el innato como el adaptativo y esto explicaría la asociación entre valores reducidos de GSH y el aumento de susceptibilidad a las infecciones en varias enfermedades, incluyendo la EPOC.

MECANISMO DE ACCIÓN DE NAC

NAC es un tiol y un agente mucolítico precursor de la L-cisteína y del GSH, y es esta última su propiedad farmacodinámica más importante. El fármaco se administra por vía oral, inhalatoria o en forma intravenosa. Luego de la administración oral se absorbe rápidamente y es fácilmente metabolizado a cisteína que es el precursor en la síntesis del GSH intracelular.

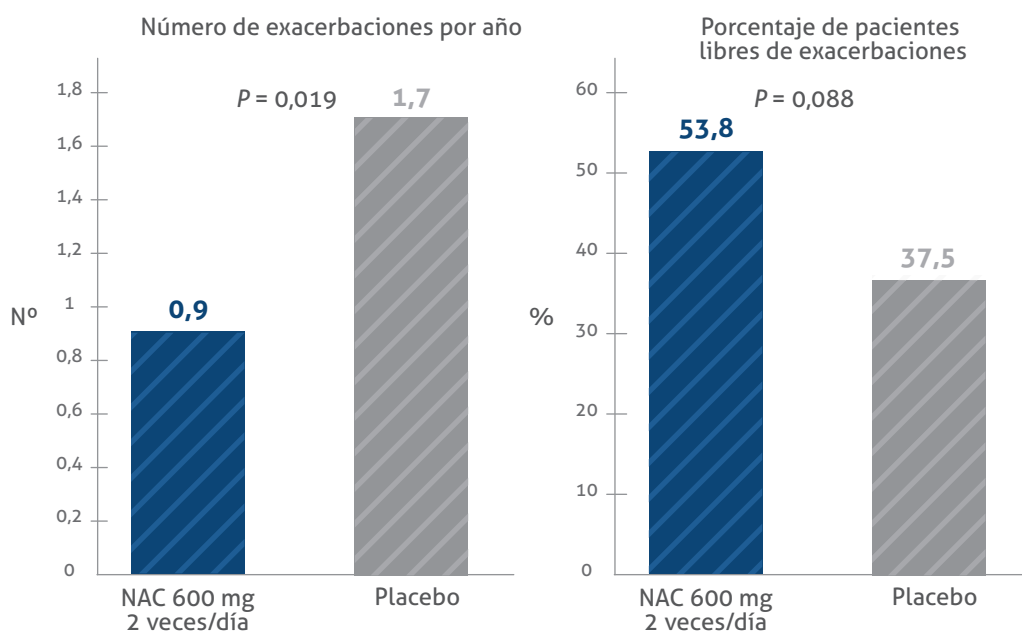


Figura 2. Exacerbaciones de la EPOC. Izquierda: Frecuencia de las exacerbaciones al término del tratamiento en ambos grupos. Derecha: Porcentaje de pacientes libres de exacerbaciones al término del estudio en ambos grupos. Elaborado sobre el contenido del artículo de Santus *et al.*

Por lo tanto, NAC actúa como antioxidante restableciendo las reservas de GSH intracelular que habitualmente están disminuidas en situaciones donde existe aumento del estrés oxidativo y de la inflamación (**Figura 1**).

EXPERIENCIAS CLÍNICAS CON NAC EN LA EPOC Y BRONQUITIS

Exacerbaciones de la EPOC

La eficacia de NAC para reducir las exacerbaciones de la EPOC se demostró en un estudio clínico (Pela *et al.* *Respiration* 1999; 66:495-500) abierto, multicéntrico y controlado que incorporó a 169 pacientes con grado moderado a grave de la enfermedad. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento estándar (beta-agonistas, anticolinérgicos, teofilina y corticoides orales o inhalados) o tratamiento estándar más NAC 600 mg/día durante 6 meses.

Se observó una reducción del 41% de las exacerbaciones y la diferencia con el grupo control fue estadísticamente significativa ($P < 0,05$). También se observó reducción de la intensidad de las exacerbaciones.

Más recientemente se publicó un metanálisis (Sutherland *et al.* *COPD* 2006; 3:195-202) de 8 estudios que englobó a 2214 pacientes y mostró que NAC redujo el riesgo de

exacerbaciones en un 50% con respecto al placebo.

El estudio de Decramer *et al.* (*Lancet* 2005; 365:1552-1560) fue el de más larga duración y en el cual 523 pacientes fueron seguidos por un período de hasta 3 años para evaluar los efectos de 600 mg/día de NAC en relación con un grupo placebo. En el subgrupo que no recibió corticoides inhalados se produjo una reducción significativa del 21% en la tasa de exacerbaciones ($P = 0,04$).

El estudio HIACE (Tse *et al.* *Chest*. 2013; 144:106-118) fue de tipo a doble ciego, aleatorio y controlado con placebo que incorporó a 120 pacientes con EPOC estable que fueron divididos en un grupo control y un grupo que recibió NAC 600 mg 2 x día durante un año. En el grupo que recibió NAC se observó una reducción del 44% de las exacerbaciones en relación con el grupo placebo ($P = 0,019$). Además, al término del estudio, el 53,8% y el 37,5% de los grupos NAC y placebo, respectivamente, quedaron libres de exacerbaciones (**Figura 2**).

Un metanálisis de 11 estudios (Sutherland *et al.* *COPD* 2006; 3:195-202) que incorporó a 2011 pacientes que recibieron NAC 400-600 mg/día o placebo durante un período de 3 a 6 meses mostró un beneficio significativo en la reducción de las exacerbaciones.

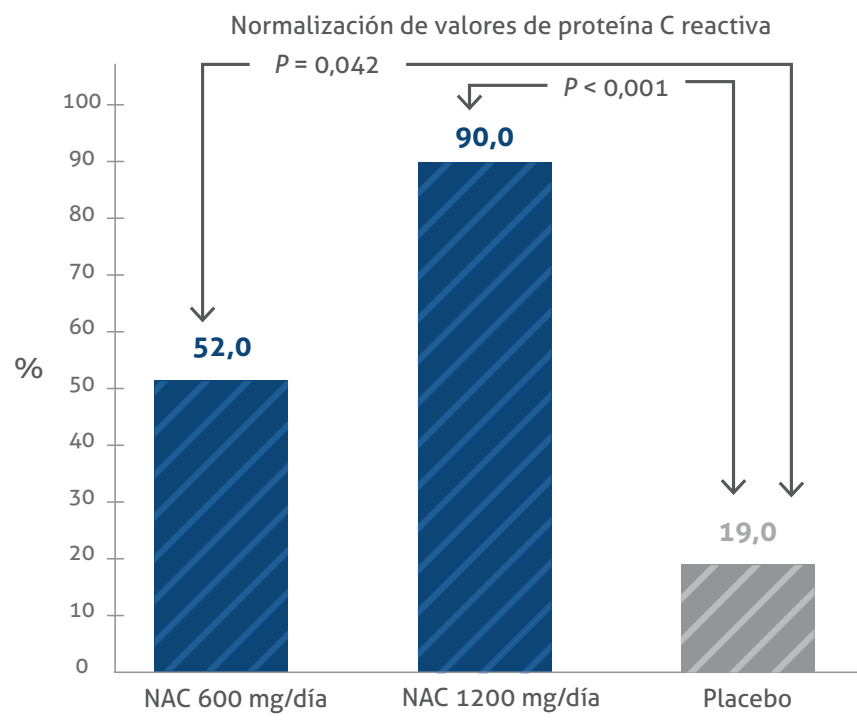


Figura 3. Porcentaje de normalización de los valores de proteína C reactiva en los tres grupos. Elaborado sobre el contenido del artículo de Santus *et al.*

Efecto de NAC sobre biomarcadores inflamatorios

Un estudio aleatorio, a doble ciego, controlado con placebo sobre 123 pacientes con exacerbaciones agudas de EPOC (Zuin *et al.* Clin Drug Investig 2005; 25:401-408) evaluó el comportamiento del marcador inflamatorio proteína C reactiva durante 10 días de tratamiento con NAC en dosis de 600 y 1200 mg/día.

Al término del tratamiento, tanto la dosis de 600 mg/día como la de 1200 mg/día redujeron los valores de proteína C reactiva y con la dosis de 1200 mg/día casi la totalidad de los pacientes normalizó los valores de este marcador (**Figura 3**). Además, se observó una reducción significativa de los valores de IL-8 en el grupo que recibió 1200 mg/día de NAC ($P < 0,001$ en relación con el inicio).

Estos cambios en los biomarcadores inflamatorios se correlacionaron con una mejor evolución clínica caracterizada por disminución de la expectoración y la intensidad de la tos ($P = 0,042$ y $P < 0,001$ para las dosis de 600 y 1200 mg, respectivamente).

Hiperventilación y funciones respiratorias

La obstrucción crónica del flujo de aire en las pequeñas

vías respiratorias en la EPOC es causada por la combinación de bronquiolitis obstructiva, destrucción del parénquima pulmonar y pérdida de la elasticidad, secundarios al proceso inflamatorio. Estas alteraciones producen atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar en estos pacientes.

Stav *et al.* (Chest 2009; 136:381-386) determinaron en 24 pacientes mayores de 40 años de edad el efecto de NAC sobre varios parámetros funcionales respiratorios en un estudio aleatorio, a doble ciego y controlado con placebo. Después de 6 semanas de tratamiento con NAC 1200 mg/día, se observó:

- Aumento significativo de la capacidad inspiratoria ($P < 0,0033$ versus placebo).
- Aumento de la capacidad vital forzada después del ejercicio ($P < 0,0029$ versus placebo).
- Reducción del índice volumen residual/capacidad pulmonar total ($P < 0,01$ versus placebo).

Esta mejoría funcional se asoció con mejoría clínica y de la calidad de vida.

Los resultados mostraron que NAC puede reducir significativamente el atrapamiento aéreo por hiperinsuflación pulmonar, aun después de un período corto de tratamiento.

Otro estudio que exploró el efecto de NAC sobre las funciones respiratorias fue el HIACE (Chest 2013; 144:106-118) sobre 120 pacientes con EPOC estable que ingresaron a un protocolo aleatorio, a doble ciego y controlado con placebo. Los resultados después de 120 días de tratamiento mostraron que la acción antioxidante/antiinflamatoria de NAC reduce la resistencia de las vías aéreas inferiores de acuerdo a la mejoría significativa ($P = 0,037$) del flujo espiratorio forzado de 25% a 75%. La tasa de declinación del volumen espirado máximo forzado en el primer segundo (VEF_1) fue el criterio principal de valoración del estudio BRONCUS (Decramer *et al.* Lancet 2005; 365:1552-1560), que no mostró diferencia estadísticamente significativa entre NAC y placebo en 523 participantes durante 3 años de tratamiento. Sin em-

Tabla 1. Principales experiencias con NAC

Autor, fuente y tipo de estudio	Pacientes y tratamiento	Resultados
Pela <i>et al.</i> Respiration 1999; 66:495–500. Multicéntrico, aleatorio, controlado y abierto	EPOC leve a grave ($n = 169$). Placebo versus NAC 600 mg/día. Duración: 6 meses	Reducción del 41% en el número de exacerbaciones ($P < 0,05$ vs placebo).
Kasielski <i>et al.</i> Respir Med 2001; 95:448–456. Aleatorio doble ciego, controlado con placebo	EPOC ($n = 44$). Placebo versus NAC 600 mg/día. Duración: 12 meses.	Reducción significativa de la concentración de H_2O_2 .
Gerrits <i>et al.</i> Eur Respir J 2003; 21:795–798. Retrospectivo.	EPOC ($n = 1219$). Pacientes tratados con NAC versus no tratados. Duración: hasta 1 año.	Reducción en el riesgo de rehospitalizaciones del 30% (RR: 0,67).
De Benedetto <i>et al.</i> Pulm Pharmacol Ther 2005; 18:41–47. Aleatorio, controlado y abierto	EPOC estable ($n = 55$). Placebo versus NAC 600 mg/ 2 x día. Duración: 2 meses.	Reducción significativa de la concentración de H_2O_2 .
Decramer <i>et al.</i> Lancet 2005; 365:1552–1560. Multicéntrico, aleatorio, controlado y abierto	EPOC moderada ($n = 523$). Placebo versus NAC 600 mg/día. Duración: 3 años.	21% reducción de exacerbaciones en el grupo tratado con NAC.
Zuin <i>et al.</i> Clin Drug Investig 2005; 25:401–408. Aleatorio doble ciego controlado con placebo.	Exacerbaciones de EPOC ($n = 123$). Placebo versus NAC 600 y 1200 mg/día. Duración: 10 días.	Reducción significativa de los valores de proteína C reactiva.
Sutherland <i>et al.</i> COPD 2006; 3:195–202. Metanálisis de 8 estudios controlados aleatorios.	EPOC ($n = 1820$). Placebo versus NAC 400 hasta 1200 mg/día. Duración: ≥ 3 meses.	50% disminución de riesgo de exacerbaciones ($P = 0,001$ en relación con placebo).
Stav <i>et al.</i> Chest 2009;136:381–386. Aleatorio, doble ciego, cruzado y controlado con placebo.	EPOC moderada a grave ($n = 24$). Placebo versus NAC 600 mg 2 x día. Duración: 6 semanas.	Mejoría significativa de varios parámetros respiratorios.
Stey <i>et al.</i> Eur Respir J 2000; 16:253–262. Revisión sistemática de 11 estudios aleatorios controlados con placebo.	Bronquitis crónica ($n = 2011$). Placebo versus NAC 400-600 mg/día. Duración: 3-6 meses.	Mayor porcentaje de pacientes sin exacerbaciones (NAC: 48,5%, placebo: 31,2%; $P < 0,05$).
Tse <i>et al.</i> Chest. 2013; 144:106–118. Aleatorio, doble ciego y controlado con placebo.	EPOC estable ($n = 120$). Placebo versus NAC 600 mg 2 x día. Duración: 120 días.	Reducción de la frecuencia de las exacerbaciones ($P = 0,019$ en relación con placebo).

bargo, la evaluación de los demás criterios de valoración mostraron una reducción estadísticamente significativa de la capacidad funcional residual ($P < 0,0001$, en relación con el inicio), mientras que en el grupo placebo no hubo variaciones sustanciales.

Por su parte, el estudio de Pela *et al.* (Respiration 1999; 66:495-500), en 169 pacientes que recibieron NAC 600 mg/día durante 6 meses, sí mostró mejoría significativa del VEF₁ al término del estudio.

Efecto de NAC sobre la tasa de hospitalizaciones

En el estudio HIACE se observó una tendencia a una menor tasa de hospitalizaciones por EPOC en relación con el placebo (0,5 versus 0,8 hospitalizaciones/año).

En un análisis retrospectivo de 1219 pacientes (Gerrits *et al.* Eur Respir J 2003; 21: 795-798) con EPOC y edad ≥ 55 años se evaluó la eficacia de NAC sobre la tasa de rehospitalizaciones comparando pacientes medicados y no medicados con NAC. Se observó mejoría altamente significativa en el índice de rehospitalizaciones en los pacientes tratados con NAC 1200 mg/día ($P < 0,0001$).

Tolerabilidad

La eficacia de altas dosis de NAC debe ser balanceada contra el riesgo potencial de eventos adversos. Los estudios clínicos HIACE y BRONCUS, de 1 y 3 años de duración y con dosis de NAC de 1200 mg/día y 600 mg/día respectivamente, fueron bien tolerados sin que hubiera diferencias con los respectivos grupos placebo. Dosis crónicas de 1800 mg/día de NAC, como en el estudio IFIGENIA (Demets M *et al.* NEJM 2005; 353:2229-2242) para el tratamiento de la fibrosis pulmonar intersticial, tampoco presentaron diferencias significativas con el placebo.

La **Tabla 1** sintetiza las experiencias clínicas con NAC.

CONCLUSIONES

La actividad mucolítica, antioxidante y antiinflamatoria

de NAC está sólidamente documentada tanto en los estudios experimentales como en los estudios clínicos. Se atribuye a la propiedad de la molécula para neutralizar el estrés oxidativo que podría ser de gran eficacia como tratamiento preventivo y adyuvante de infecciones respiratorias y EPOC. La NAC ejerce esta acción por la capacidad para restablecer las reservas de GSH, mediante el aporte de cisteína para su síntesis, así como por su acción antioxidante directa.

La racionalidad de la administración de NAC en el tratamiento de la EPOC está respaldada por las recomendaciones de la GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), que describe a la EPOC como una enfermedad de carácter progresivo, caracterizada por persistente limitación del flujo aéreo y una respuesta inflamatoria de las vías respiratorias. Las recomendaciones GOLD señalan la participación de un estrés oxidativo como consecuencia de la inhalación de moléculas prooxidantes y la reducción de las defensas antioxidantes.

En forma similar, la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* concuerdan con la GOLD en los mecanismos fisiopatológicos de la EPOC.

Estos mecanismos fisiopatológicos explican los resultados favorables alcanzados con los tratamientos a corto y largo plazo de NAC en pacientes con EPOC, especialmente cuando se lo administra como adyuvante de los tratamientos de base en dosis de 1200 mg/día.

Varios estudios también señalaron que NAC puede mejorar los parámetros de función respiratoria y reducir la tasa de hospitalizaciones.

Las experiencias clínicas demostraron que el mayor beneficio, en particular en la prevención de exacerbaciones de la EPOC, se logra con dosis altas de NAC (1200 mg/día a 1800 mg/día) y en este aspecto es importante señalar que el fármaco no posee significativas diferencias con placebo, en relación a los efectos adversos, lo cual permite estos tratamientos con dosis mayores.

Producción científica y editorial de EC-t Ediciones Científico-técnicas SRL.

© 2015 Derechos reservados. Maza 100 1° C (1206). Ciudad de Buenos Aires.

www.ect-ediciones.com

La presente obra tiene como objetivo informar a los profesionales de la salud sobre el tratamiento de las afecciones respiratorias. Agradecemos a todos los que, de una forma u otra, han colaborado para que este material, de indudable interés científico y didáctico, pueda ser difundido.

Acemuk

N-Acetilcisteína



- **Mucolítico**
- **Antioxidante**
- **Antiinflamatorio**

INVESTI

Investi Farma S.A. | Fray Justo Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Bs. As.
Tel: (54.11) 4346.9913 - 0810.333.5431 | info@investi.com.ar
www.investi.com

