

# N-Acetilcisteína en neuroprotección y lesión traumática cerebral: revisión de la literatura

Yancarlos Ramos-Villegas<sup>1,2</sup>, Huber S. Padilla-Zambrano<sup>1,2,6</sup>, Cristian Camilo Blanco-Teherán<sup>1,2</sup>, Daniela López-Cepeda<sup>1,2</sup>, Loraine Quintana-Pájaro<sup>1,2</sup>, Hugo Corrales-Santander<sup>3,4</sup>, Luis Rafael Moscote-Salazar<sup>2,5,6</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

<sup>3</sup> Médico, Magíster en Toxicología. Coordinador Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

<sup>4</sup> Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia.

<sup>5</sup> Médico. Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Bolívar.

<sup>6</sup> RED LATINO Organización Latinoamericana de Trauma y cuidado Neurointensivo.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 166-169, 2017*

## Resumen

La lesión traumática cerebral es considerada un problema de salud pública, con altas tasas de morbi-mortalidad a nivel mundial. El conocimiento de su fisiopatología ha permitido determinar que no sólo los procesos primarios o directos generan daño neuronal, sino también los procesos secundarios caracterizados por una cascada de mecanismos moleculares que inician al momento del trauma y evolucionan posterior a este. Dentro de ellos se destaca el estrés oxidativo y el agotamiento de antioxidantes. En este contexto, el N -Acetilcisteína se ha propuesto como terapia complementaria en el tratamiento de este tipos de lesiones traumáticas cerebrales, al ser un proveedor de cisteína y éste a su vez un precursor de glutatión que participa en la protección contra el daño oxidativo causado por las especies reactivas de oxígeno.

**Palabras clave:** N-Acetilcisteína, Neuroprotección, Antioxidantes, estrés oxidativo, Traumatismos Craneocerebrales.

## Abstract

Traumatic brain injury is considered a public health problem, with high morbidity and mortality rates worldwide. The knowledge of its pathophysiology has allowed to determine that not only the primary or direct processes generate neuronal damage, but also the secondary processes characterized by a cascade of molecular mechanisms that initiate at the moment of the trauma and evolve later to this one. Among them, oxidative stress and the depletion of antioxidants are highlighted. In this context, N-Acetylcysteine has been proposed as a complementary therapy in the treatment of this type of traumatic brain injury, being a supplier of cysteine and this in turn a precursor of glutathione that participates in the protection against oxidative damage caused by reactive oxygen species.

**Key words:** N-Acetilcisteína, Neuroprotection, Antioxidants, Oxidative Stress, Craniocerebral Trauma.

## Introducción

La lesión traumática cerebral es un problema de salud pública, que produce un gran número de muertes y discapacidad, caracterizada por disfunción

neurocognitiva a largo plazo o incluso permanente, afectando la cognición, la función motora y la personalidad. Su fisiopatología se divide en procesos primarios y secundarios, siendo los primarios el trauma físico directo al cere-

bro ya sea por la fuerza del impacto o por la lesión penetrante, y los secundarios hacen referencia a una cascada de mecanismos moleculares que inician al momento del trauma y evolucionan posterior a este<sup>1,2</sup>. Dentro de estos úl-

timos encontramos la excitotoxicidad glutamatérgica, lesión por radicales libres a las membranas celulares, desequilibrios electrolíticos, disfunción mitocondrial, respuestas inflamatorias, apoptosis e isquemia secundaria por vasoespasmos<sup>2</sup>. De acuerdo a la fisiopatología de las lesiones secundarias y su rol en el deterioro neurológico, surgió el interés terapéutico en el N-Acetilcisteína, convirtiéndose este en uno de los tratamientos más estudiados por su acción antioxidante y desinflamatoria, reduciendo los procesos oxidativos e inhibiendo las cascadas moleculares que se producen después del trauma<sup>1-4</sup>. Este artículo pretende describir dicha acción terapéutica del N-Acetilcisteína en la lesión traumática cerebral.

### Aspectos farmacológicos

El N-Acetilcisteína - NAC es un tío, precursor de L-cisteína y glutatión reducido; y un agente mucolítico. El NAC es un eliminador de radicales libres por su interacción con las especies de oxígeno reactivo (OH y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), además, es una fuente de grupos sulfhidrilos en las células<sup>5</sup>. El NAC tiene un PKa relativamente alto (9,51 (fuerza iónica (I) = 1 M), 9,87 (I = 0,02 M)) en comparación con otros tioles, por lo tanto, su reactividad hacia la gran mayoría de los electrófilos y oxidantes es considerablemente menor. El NAC reacciona de manera rápida con ciertos radicales como OH, NO<sub>2</sub> y CO<sub>3</sub>, lo que explica su acción antioxidante<sup>6</sup>.

El NAC provee un efecto protector a varios grupos de sistemas celulares, la cisteína es principalmente transportada por un sistema de aminoácidos neutros Na<sup>+</sup> dependientes, sin embargo, no requiere transporte activo por ser precursor de cisteína permeable a la membrana y la esterificación del grupo carboxilo de NAC para producir éster etílico de N-acetilcisteína aumentaría la lipofilicidad de NAC. Luego que el NAC libre entra en una célula es hidrolizado para así liberar cisteína: un precursor de glutatión (GSH). La síntesis de GSH está limitada por la disponibilidad de sus sustratos, usualmente la cisteína es un precursor limitante, GSH participa en la protección contra el daño oxidativo causado por las especies reactivas de oxígeno. La enzima glutatión reductasa reduce el tripéptido a partir de su forma oxidada, la cual se activa

en situaciones de estrés oxidativo. La destrucción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e hidroperóxidos es catalizada por la peroxidasa GSH<sup>7</sup>. La disponibilidad reducida del NAC es una de las principales limitaciones para atenuar sus efectos sobre las enfermedades relacionadas con estrés oxidativo. La capacidad de NAC para atravesar la barrera hematoencefálica se ha considerado posible en casos donde la barrera se vea interrumpida como en las lesiones traumáticas cerebrales o cuando el NAC es administrado por vía parenteral<sup>7</sup>. La concentración plasmática máxima de 0,35-4 mg/L se obtiene alrededor de 1-2 h después de recibir dosis orales aproximadas de 200-400 mg de NAC, la unión a proteínas es de aproximadamente el 50% luego de 4 horas; y el volumen de distribución se mantiene en rangos entre 0,3 y 0,47 L/Kg. El NAC administrado por vía intravenosa forma disulfuros en el plasma, situación que prolonga su vida media hasta 6 horas. El aclaramiento renal ha sido cuantificado entre 0,190-0,211 L/H por Kg; el 70% es eliminado por metabolismo hepático y su excreción por orina el 30%<sup>7</sup>.

Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea, vómitos y náuseas, razón por la cual, la administración oral está contraindicada en personas con úlcera péptica. Se han observado interacciones farmacológicas con medicamentos como el paracetamol y agentes anticancerosos<sup>7</sup>.

La baja biodisponibilidad de NAC (por debajo de 5%) está vinculado a la N-desacetilación en la mucosa intestinal y el metabolismo del primer paso hepático<sup>6</sup>. El NAC puede conjugarse de manera directa con los metabolitos reactivos del paracetamol, también se ha demostrado que tiene una función protectora ante la hepatotoxicidad causada por este fármaco<sup>8</sup>.

### Acción antioxidante

Las lesiones cerebrales están asociadas con el estrés oxidativo y el agotamiento de antioxidantes, que conduce a la peroxidación de estructuras celulares y vasculares, oxidación de proteínas celulares, daño del ADN e inhibición de la cadena de transporte de electrones mitocondriales, favoreciendo al daño secundario en el cerebro después de este tipo de lesiones<sup>2-5,9</sup>. El estrés oxidativo ocurre cuando se

presenta un desequilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes<sup>5,7</sup>, por el aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales pueden ser producidas en las mitocondrias, dentro del sistema vascular y por una explosión oxidativa por células inflamatorias; en la mitocondria las ROS son producidos como un subproducto del metabolismo celular normal durante la conversión de oxígeno molecular (O<sub>2</sub>) en agua (H<sub>2</sub>O). Entre ellos está el radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y el radical hidroxilo (OH), siendo el radical superóxido el más conocido, producido durante la fosforilación oxidativa<sup>7</sup>. La producción excesiva de ROS puede sobrecargar la producción endógena de antioxidantes lo que lleva a la disfunción mitocondrial y a la muerte celular neuronal<sup>6,9-11</sup>. Se ha demostrado que este estrés oxidativo puede ser reducido con pequeñas dosis de antioxidantes; de esta forma se aumenta la oxigenación de la hemoglobina y se reduce la peroxidación lipídica, esto sugiere que los antioxidantes tienen la capacidad de bloquear cascadas moleculares que conducirían al daño cerebral permanente o discapacidad funcional<sup>1-4</sup>.

Otro de los efectos protectores se logra gracias a la capacidad de interferir directamente en los procesos oxidativos relacionados con oxidantes, mediante la regulación de sistemas antioxidantes como la superóxido dismutasa, o incrementando la actividad catalítica de la glutatión peroxidasa, siendo así un potente eliminador de ROS<sup>1,6,7,9,10,12-14</sup>. Además, al tener propiedades antioxidantes y ser donador de grupos sulfhidrilos<sup>7,12</sup>, este compuesto es capaz de contribuir a la regeneración del factor derivado del endotelio<sup>5,12</sup> y el GSH<sup>1,2,4,6,7,16,17,19-23</sup>, el cual es un tripéptido sintetizado dentro de las células a partir de los aminoácidos L-cisteína, ácido L-glutámico y la glicina, siendo el grupo sulfhidrilo (tíol) (SH) de la cisteína el donador de protones, y por lo tanto es este grupo el que le da la propiedad antioxidante, este se obtiene uniendo el grupo amina de la cisteína a una glicina y al grupo carboxilo de la cadena lateral del glutamato<sup>2,9,10,13</sup>.

El GSH es uno de los antioxidantes más estudiados en la actualidad, dentro de sus funciones están, la defensa antioxidante, la desintoxicación de xenobióticos electrofílicos, la modulación de las reacciones de óxido-reducción

por la regulación de transducción de señales, el almacenamiento y transporte del aminoácido cisteína, la regulación de la proliferación celular, la síntesis de desoxirribonucleótidos, las respuestas inmunes y metabolismo de leucotrienos y prostaglandinas<sup>7,14</sup>.

### Neuroprotección en trauma cerebral

Posterior a un trauma cerebral se produce una sobreexcitación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) como consecuencia de la liberación masiva de glutamato induciendo un estado neurotóxico por el aumento de la formación de óxido nítrico (NO) secundario a la activación de la NO sintasa neuronal (nNOS) por estos receptores. Los efectos tóxicos del NO son el resultado de la formación de peroxinitrito por su interacción con el superóxido. El peroxinitrito es citotóxico gracias a la capacidad de iniciar la peroxidación lipídica, la capacidad de inactivar varias enzimas que intervienen en procesos como la respiración mitocondrial y las bombas de membrana, además de favorecer el agotamiento del GSH<sup>3,12</sup>.

EL NAC actúa como donador de sulfhidrilo, propiciando la regeneración del GSH en el cerebro, además de actuar como precursor en la formación del mismo<sup>2,3,12,13</sup>. Por otro lado, reduce los niveles de malondialdehído cerebral, edema cerebral, la actividad de la mieloperoxidasa, la supervivencia e hiperactividad locomotora, y la pérdida neuronal del hipocampo<sup>12</sup>. El efecto beneficioso temprano del NAC sobre la función mitocondrial parece estar relacionado con su capacidad para conservar la homeostasis del calcio<sup>3,13</sup>.

Otro mecanismo protector radica en la capacidad de este fármaco de reducir los procesos oxidativos relacionados con oxidantes, ya sea interfiriendo directamente con ellos o regulando sus sistemas, tales como el aumento del glutatión peroxidasa<sup>1,10,12,17</sup>. También mejora la función endotelial e inhibe la interacción entre el endotelio y los neutrófilos así como la activación del

factor derivado de plaquetas, que precipitan la formación de radicales libres después de la isquemia secundaria un trauma agudo<sup>3,18</sup>. Al reducir el estrés oxidativo, por tanto, reduce la lesión mitocondrial, la activación de las vías apoptóticas, los mediadores de la inflamación y la excitotoxicidad del glutamato para conferir protección al cerebro y al oído interno<sup>9,19</sup>. Esta última, también esta explicada por el aumento del glutamato extra sináptico mediado por el aumento de la actividad de los transportadores de glutamatecistina inducida por el NAC<sup>15</sup>.

Los efectos antiinflamatorios dependen de la combinación de propiedades farmacológicas tales como: evitar la formación de peroxinitrito, limpiar otras especies reactivas de O<sub>2</sub>; disminuir el reclutamiento de polimorfonucleares en el sitio de inflamación y la activación de células gliales<sup>12,16,18,20</sup>.

También se considera un agente cito protector por la capacidad de inhibir la activación del FN- Bκ, TNF-α, IL-1b, IL-6, ICAM-1 y producción de lipopolisacáridos. Además, inhibe el procesamiento de la procaspasa-9 y la activación de la actividad enzimática de caspasas inducidas por acroleína<sup>2,4,7,18</sup>.

Además de exhibir beneficios sobre la gravedad y resolución de las secuelas, el NAC también provee atenuación de la isquemia y/o reperfusión, y suministro de oxígeno posterior a la lesión cerebral traumática<sup>2,19</sup>.

La amidación del NAC mejora su paso a través de la barrera hematoencefálica aumentando los niveles de glutatión, favoreciendo la actividad mitocondrial y reduciendo el daño oxidativo<sup>9,17</sup>. En el trauma moderado, el tratamiento con esta sustancia mejora la actividad mitocondrial y la función cognitiva, y reduce la peroxidación lipídica en comparación con aquellos tratados con NAC. Además, protege las neuronas y las células dopaminérgicas del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica<sup>10</sup>.

Un estudio realizado en ratones de laboratorio han reportado dosis protectoras entre 150 y 250 mg. (Hicdonme et al. 2006) sugirieron que la dosis

protectora sería clínicamente eficaz en situaciones de emergencia. Además, observaron que el uso terapéutico del NAC 15 minutos después de la situación traumática contribuía en la peroxidación de lípidos, actividad de las enzimas antioxidantes y la protección neuronal en la lesión cerebrales después de un traumatismo craneal cerrado. Sin embargo, se necesitan estudios que permitan determinar la dosis y el momento correcto de administración para obtener una mayor eficacia en el tratamiento en humanos<sup>1</sup>.

### Conclusiones

El daño neuronal en la lesión traumática cerebral está asociadas con el estrés oxidativo por agotamiento de las reservas antioxidantes y el aumento de las especies reactivas de oxígeno, que conduce a la peroxidación de las membranas celulares, oxidación de proteínas, daño del ADN e inhibición de la cadena de transporte de electrones mitocondriales. EL NAC actúa como donador de sulfhidrilo, propiciando la regeneración del GSH en el cerebro, además de actuar como precursor en la formación del mismo. En condiciones fisiológicas, el NAC tiene limitaciones para atravesar la barrera hematoencefálica; pero, se ha considerado posible en casos donde la barrera se vea interrumpida como en las lesiones traumáticas cerebrales o cuando el NAC es administrado por vía parenteral, considerándose así como una terapia complementaria pero importante en dicho contexto. En modelos animales se ha evidenciado neuroprotección con dosis entre 150 - 250 mg administrados 15 minutos posterior a la lesión traumáticas. Sin embargo, es necesario la creación, aplicación y evaluación de protocolos médicos con el uso de NAC en humanos que permitan tener mayor evidencia al respecto.

**Recibido: 21 de junio de 2017**

**Aceptado: 30 de junio de 2017**

## Referencias

1. Hicdonmez T, Kanter M, Tiryaki M, Parsak T, Cobanoglu S. Neuroprotective effects of N-acetylcysteine on experimental closed head trauma in rats. *Neurochem Res.* 2006; 31(4): 473-481.
2. Eakin K, Baratz-Goldstein R, Pick CG, et al. Efficacy of N-acetyl cysteine in traumatic brain injury. *PLoS One.* 2014; 9(4): 1-7.
3. Xiong Y, Peterson PL, Lee CP. Effect of N-Acetylcysteine on Mitochondrial Function Following Traumatic Brain Injury in Rats. 1999; 16(11).
4. Chen G, Shi J, Hu Z, Hang C. Inhibitory effect on cerebral inflammatory response following traumatic brain injury in rats: A potential neuroprotective mechanism of N-Acetylcysteine. *Mediators Inflamm.* 2008; 2008: 14-21.
5. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci.* 2003; 60(1): 6-20.
6. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2013; 1830(8): 4117-4129.
7. Bavarsad Shahripour R, Harrigan MR, Alexandrov AV. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: Mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav.* 2014; 4(2): 108-122.
8. Holdiness MR. Clinical Pharmacokinetics of N-Acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet.* 1991; 20(2): 123-134.
9. Pandya JD, Readnower RD, Patel SP, et al. N-acetylcysteine amide confers neuroprotection, improves bioenergetics and behavioral outcome following TBI. *Exp Neurol.* 2014; 257: 106-113.
10. Günther M, Davidsson J, Plantman S, Norgren S, Mathiesen T, Risling M. Neuroprotective effects of N-acetylcysteine amide on experimental focal penetrating brain injury in rats. *J Clin Neurosci.* 2015; 22(9): 1477-1483.
11. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol.* 2009; 7(1): 65-74.
12. Cuzzocrea S, Mazzoni E, Costantino G, et al. Beneficial effects of N-acetylcysteine on ischaemic brain injury. *Br J Pharmacol.* 2000; 130(6): 1219-1226.
13. Thomale UW, Griebenow M, Kroppenstedt SN, Unterberg AW, Stover JF. The effect of N-acetylcysteine on posttraumatic changes after controlled cortical impact in rats. *Intensive Care Med.* 2006; 32(1): 149-155.
14. Okouchi M, Okayama N, Aw TY. Preservation of cellular glutathione status and mitochondrial membrane potential by N-acetylcysteine and insulin sensitizers prevent carbonyl stress-induced human brain endothelial cell apoptosis. *Curr Neurovasc Res.* 2009; 6(4): 267-278.
15. Abdel Baki SG, Schwab B, Haber M, Fenton AA, Bergold PJ. Minocycline synergizes with N-acetylcysteine and improves cognition and memory following traumatic brain injury in rats. *PLoS One.* 2010; 5(8).
16. Paintlia MK, Paintlia AS, Khan M, Singh I, Singh AK. Modulation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activity by N-acetyl cysteine attenuates inhibition of oligodendrocyte development in lipopolysaccharide stimulated mixed glial cultures. *J Neurochem.* 2008; 105(3): 956-970.
17. Du LMD, Empey PEPPD, Ji JMD, et al. Probenecid and N-acetylcysteine Prevent Loss of Intracellular Glutathione and Inhibit Neuronal Death after Mechanical Stretch Injury In Vitro. *Chest.* 2006; (412): 1-18.
18. Paintlia MK, Paintlia AS, Contreras MA, Singh I, Singh AK. Lipopolysaccharide-induced peroxisomal dysfunction exacerbates cerebral white matter injury: attenuation by N-acetyl cysteine. *Exp Neurol.* 2008 Apr; 210(2): 560-576.
19. Du X, Ewert DL, Cheng W, et al. Effects of antioxidant treatment on blast-induced brain injury. *PLoS One.* 2013; 8(11): 1-17.
20. Hart AM, Terenghi G, Kellerth JO, Wiberg M. Sensory neuroprotection, mitochondrial preservation, and therapeutic potential of N-acetylcysteine after nerve injury. *Neuroscience.* 2004; 125(1): 91-101.

## Correspondencia a:

Luis Rafael Moscote-Salazar  
mineurocirujano@aol.com