



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

N-ACETILCISTEÍNA. PRESENTE Y FUTURO. N-ACETYLCYSTEINE. PRESENT AND FUTURE.

Autor:

Elena Murlanch Dosset

Director:

Jorge Vicente Romero

Departamento de Farmacología y Fisiología. Facultad de Medicina.
Universidad de Zaragoza. Año 2016-2017

RESUMEN

Introducción: La N-acetilcisteína constituye el derivado N-acetilado del aminoácido cisteína. Es ampliamente conocida por sus aplicaciones terapéuticas como mucolítico y como antídoto en la sobredosis por paracetamol. En relación a su efecto mucolítico, se ha probado su eficacia en la reducción del número de exacerbaciones en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica estable. Su capacidad antioxidante como precursora del glutatión celular ha dado lugar al estudio de la misma en patologías muy diversas. El objetivo de la presente revisión consiste en agrupar la evidencia existente sobre la eficacia de la N-acetilcisteína en la Nefropatía Inducida por Contraste, en los trastornos neurodegenerativos y en los trastornos por abuso de sustancias.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura relacionada con el empleo de la N-acetilcisteína en distintos campos de la medicina a través de la base de datos PubMed.

Resultados: Se ha observado que para la prevención de la Nefropatía Inducida por Contraste en sujetos sometidos a angiografía coronaria y Tomografía Computarizada, el empleo de N-acetilcisteína es beneficioso, sobre todo en pacientes con disfunción renal y aquellos que reciben altas dosis de agente de contraste. Por otro lado, se ha encontrado que los pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados con N-acetilcisteína a lo largo de 3 meses, presentan un aumento del transportador de dopamina (DAT) lo que puede mejorar la función del neurotransmisor. Además, existe una extensa literatura preclínica que destaca el papel del tratamiento con N-acetilcisteína en la dependencia a sustancias adictivas, que en humanos se ha relacionado con una reducción de la actividad del glutamato en la corteza cingulada.

Conclusiones: La participación de la N-acetilcisteína en la síntesis de uno de los principales antioxidantes celulares, como es el glutatión, le confiere unas propiedades que están siendo estudiadas. En este trabajo se han revisado varias de las distintas aplicaciones que se están investigando para la N-acetilcisteína. La evidencia indica que se recomienda el empleo de la N-acetilcisteína en la prevención de Nefropatía Inducida por Contraste en pacientes de riesgo y que la terapia con N-acetilcisteína podría ser beneficiosa en la Enfermedad del Parkinson y en los trastornos por abuso de sustancias.

Palabras clave: N-acetilcisteína. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Nefropatía Inducida por Contraste. Trastornos neurodegenerativos. Trastornos por abuso de sustancias.

ABSTRACT

Background: N-acetylcysteine constitutes the N-acetylated derivative of the amino acid cysteine. It is widely known for its therapeutic applications as a mucolytic and as an antidote in acetaminophen overdose. In relation to its mucolytic effect, its efficacy has been proved to reduce the number of exacerbations in stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Its antioxidant capacity as precursor of cellular glutathione has led to its study in a wide variety of pathologies. The aim of this review is to group existing evidence on the efficacy of N-acetylcysteine in Contrast-Induced Nephropathy, neurodegenerative disorders and substance use disorders.

Material and methods: A systematic review of the literature related to the use of N-acetylcysteine has been carried out in different fields of medicine through the PubMed database.

Results: For the prevention of Contrast-Induced Nephropathy in subjects undergoing coronary angiography and computed tomography, the use of N-acetylcysteine has been shown to be beneficial, especially in patients with renal dysfunction and those receiving high dose contrast. On the other hand, patients with Parkinson's disease treated with N-acetylcysteine over 3 months have been found to have an increase in the dopamine transporter (DAT) which would improve neurotransmitter function. In addition, there is extensive preclinical literature that highlights the role of N-acetylcysteine treatment in dependence on addictive substances, which, in humans, has been linked to a reduction of glutamate activity in the cingulate cortex.

Conclusions: The participation of N-acetylcysteine in the synthesis of one of the main cellular antioxidants, such as Glutathione, confers properties that are being studied. In this work several of the different applications that are being investigated for N-acetylcysteine have been reviewed. Researches indicate that the use of N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy in at-risk patients is recommended and that N-acetylcysteine therapy may be beneficial in Parkinson's disease and substance abuse disorders.

Keywords: N-acetylcysteine. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Contrast-Induced Nephropathy. Neurodegenerative disorders. Substance abuse disorders.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 N-ACETILCISTEÍNA Y EPOC	4
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
3. RESULTADOS	
3.1 N-ACETILCISTEÍNA Y NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE.....	8
3.2 N-ACETILCISTEÍNA Y TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS	13
3.3 N-ACETILCISTEÍNA Y TRASTORNOS POR ABUSO DE SUSTANCIAS.....	20
4. DISCUSIÓN	26
5. CONCLUSIONES	29
6. BIBLIOGRAFÍA	30

1. INTRODUCCIÓN

La N-acetilcisteína (NAC) ($C_5H_9NO_3S$) constituye el derivado N-acetilado del aminoácido cisteína (Ilustración1).

Se trata de una molécula sólida a temperatura ambiente de color blanco cristalino y olor levemente acético. Presenta un punto de fusión de $109,5^{\circ}C$, un pH de 2-2,75 y es soluble en agua, alcohol y algunos acetatos (1)

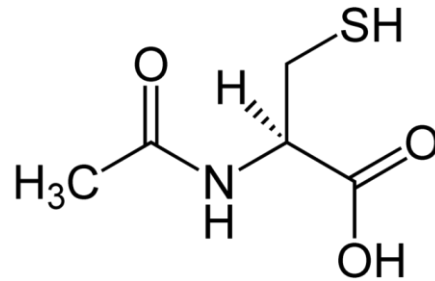


Ilustración 1. Molécula de N-acetilcisteína

En relación a su farmacocinética, se administra principalmente por vía oral o parenteral. Tras la administración oral de una dosis de 200-600 mg, se absorbe rápidamente alcanzándose una concentración plasmática máxima de 0,35-4 mg/ml a la hora. Su biodisponibilidad es baja (4-10%) debido a un intenso metabolismo intestinal y de primer paso hepático. Una vez en plasma, circula tanto de forma libre como unida a proteínas (50%) mediante puentes disulfuro lábiles o enlaces covalentes peptídicos. Presenta una gran difusión por los líquidos extracelulares, localizándose fundamentalmente en la secreción bronquial. Tiene un volumen de distribución de 0,33-0,47 l/kg. Tras metabolizarse en hígado (70%), donde se desacetila formando cisteína, es excretado por orina en forma libre (30%) o de metabolitos. Su semivida de eliminación es de 6,25 horas por vía oral o 5,58 horas (niños 11 horas) por vía intravenosa. Esta semivida de eliminación se encuentra aumentada un 80% en pacientes con insuficiencia hepática severa o con cirrosis biliar primaria o secundaria (2).

La N-acetilcisteína se conoce por sus dos principales aplicaciones terapéuticas. Por un lado, es comúnmente utilizado como mucolítico en el tratamiento del resfriado común y la gripe, así como coadyuvante en otros procesos respiratorios que cursan con secreción mucosa excesiva o espesa, tales como bronquitis aguda y crónica, enfisema, atelectasia, complicaciones pulmonares de la fibrosis quística y otras patologías relacionadas (2).

Acerca de este mecanismo de acción mucolítico, se cree que los grupos sulfhidrido libres de la N-acetilcisteína reaccionan sobre los puentes disulfuro existentes en las secreciones bronquiales. Esto ocasiona la desagregación de las fibrillas de mucoproteínas, lo que se traduce finalmente en una disminución de la viscosidad del

moco. Esta acción aumenta con el aumento del pH, siendo máxima a un pH de 7-9. Así mismo, la N-acetilcisteína presenta un carácter reductor a través de su grupo tiol (-SH) que ejerce una actividad citoprotectora en el aparato respiratorio, actuando frente a la acción lesiva del estrés oxidativo por radicales libres como el peróxido de hidrógeno, el anión hidroxilo y el ácido hipocloroso (3).

A esto se le suma su función en la síntesis del principal antioxidante celular, el glutatión (Ilustración 2), normalizando sus niveles cuando se reducen por una agresión oxidante continuada sobre el aparato respiratorio (3). Esto lo hace aumentando la cantidad de L-cisteína que constituye el precursor del mismo.

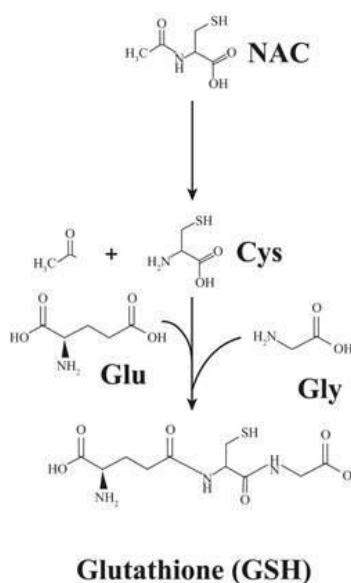


Ilustración 2: Formación de glutatión a partir de la NAC. NAC: N-acetilcisteína. Glu: glutamato. Gly: glicina. Cys: cisteína.

Por otro lado, su empleo como antídoto en la sobredosis por paracetamol constituye la segunda aplicación terapéutica de la molécula. La hepatotoxicidad del acetaminofeno se piensa que es debida a una depleción del glutatión hepático, y, como se acaba de comentar, la N-acetilcisteína es capaz de restaurar dicha concentración.

El glutatión se requiere para inactivar un metabolito intermedio de paracetamol (N-acetil-p-benzoquinoneimina o NAPQI) que se cree que es hepatotóxico. En los casos de sobredosis se forman cantidades excesivas de este metabolito a través de la vía citocromo P450E1, debido a que las vías metabólicas primarias (glucurónido y conjugación de sulfato) se saturan (Ilustración 3). La acetilcisteína actúa, por una parte, aumentando los niveles de glutatión (que conjuga al metabolito formando cisteína y conjugados de ácido mercaptúrico no tóxicos) y, por otro lado, la evidencia experimental sugiere que proporciona grupos sulfhidrilo conjugando directamente al N-acetil-p-benzoquinoneimina (3,4).

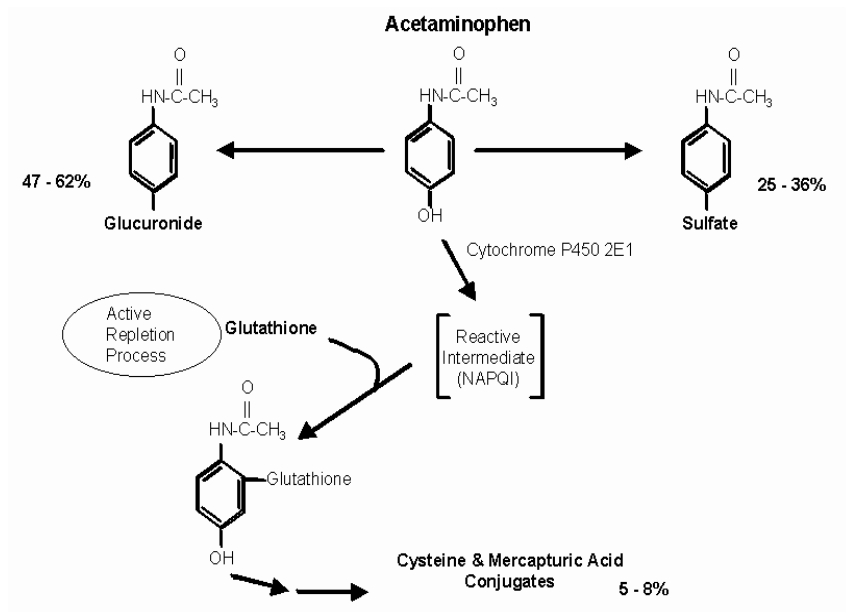


Ilustración 3: Metabolismo en la sobredosis por acetaminofeno.

1.1. N-ACETILCISTEÍNA Y EPOC

Como se ha comentado, una de las aplicaciones conocidas de la N-acetilcisteína sería en los procesos respiratorios que cursan con secreción mucosa excesiva. No obstante, dada la importancia creciente de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), se han llevado a cabo numerosos estudios con el fin de evaluar el efecto de la N-acetilcisteína en el curso de dicha enfermedad y, la evidencia disponible ha mostrado resultados contradictorios.

Un meta-análisis (5) y una revisión sistemática (6) del año 2000, sugirieron que una terapia prolongada con N-acetilcisteína oral previene exacerbaciones agudas en la bronquitis crónica. Sin embargo, ninguno de ellos consideró la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica como una entidad específica.

En 2005 se diseñó el estudio BRONCUS: “*The Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study*”, con un modelo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con el fin de evaluar el efecto de la N-acetilcisteína sobre el VEF1 (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo), la tasa de exacerbación y la calidad de vida de pacientes con EPOC moderada-grave, calculando también el coste-utilidad del tratamiento. Se reclutaron 526 pacientes de 63 ± 8 años con EPOC moderada-severa de 10 países europeos, y se les siguió durante 3 años. Los resultados mostraron que el tratamiento con N-acetilcisteína es ineficaz en la prevención del deterioro de la función pulmonar y las exacerbaciones en pacientes con EPOC (7).

En 2014 se publicó el estudio PANTHEON, un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, sobre la eficacia y seguridad de la N-acetilcisteína a dosis alta en exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. La muestra del estudio la constituían pacientes de 40-80 años con EPOC moderada-grave de 34 hospitales en China. Los resultados mostraron que el uso a largo plazo de 600 mg de N-acetilcisteína dos veces al día puede prevenir las exacerbaciones, especialmente en EPOC moderada-grave (8). El presente estudio utilizó una dosis más alta (1200 mg al día) de N-acetilcisteína, el doble de la dosis diaria utilizada en BRONCUS.

En oposición al estudio PANTHEON, un estudio posterior de ese mismo año (9) señaló que todas las conclusiones positivas sobre la N-acetilcisteína en la EPOC provenían de estudios con un número relativamente pequeño de pacientes, o se realizaban en China, donde la muestra puede no ser representativa de la población en general.

Con el fin de clarificar estos resultados contradictorios, se llevó a cabo un metanálisis en el 2015 (10) con el objetivo de comprobar si el tratamiento con N-acetilcisteína es eficaz para prevenir las exacerbaciones de bronquitis crónica o EPOC, y evaluar también si existe una diferencia sustancial entre las respuestas inducidas por dosis bajas (≤ 600 mg/día) y altas (> 600 mg/día) de N-acetilcisteína. Para ello, tomó como muestra 13 estudios (1976-2015), con un total de 4.155 pacientes diagnosticados de bronquitis crónica/EPOC, de los cuales 1.933 habían sido tratados con N-acetilcisteína y 2.222 eran placebo o controles. (7, 8, 11-21). A parte, se realizó un análisis de subgrupos exclusivamente en los ensayos clínicos aleatorizados en los que había criterios de inclusión de diagnóstico de EPOC basados en pruebas de función pulmonar de acuerdo con las directrices de la American Thoracic Society (ATS)/ European Respiratory Society (ERS) y la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

Observamos que dosis bajas de N-acetilcisteína eran capaces de reducir el riesgo de exacerbaciones, aunque este efecto protector fue más evidente en pacientes sin diagnóstico espirométrico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Sin embargo, el empleo de N-acetilcisteína a dosis altas dio lugar a una reducción significativa del número de exacerbaciones no sólo en pacientes con bronquitis crónica, sino también en aquellos con diagnóstico validado de EPOC. (Tabla 1)

TRATAMIENTO CON NAC	RESULTADOS ESTADÍSTICOS
NAC dosis bajas (10 estudios: tratados n= 1298; placebo n= 1614).	RR:0,76, IC del 95%: 0,65-0,89, p<0,01
NAC dosis bajas en subgrupo directrices ATS/ERS o GOLD (5 estudios: tratados n= 444; placebo n=433).	RR:0,90, IC del 95%: 0,84-0,96, p<0,01
NAC dosis altas (4 estudios: tratados n=635; placebo = 1362).	RR:0,65, IC del 95%: 0,49-0,88, p=0,03
NAC dosis altas en subgrupo directrices ATS/ERS o GOLD (2 estudios: tratados n= 534; placebo = 538).	RR: 0,75, IC del 95% 0,68-0,82; p=0,04

Tabla 1. Resultados obtenidos del tratamiento con NAC a dosis bajas y altas, incluidos los subgrupos con diagnóstico de EPOC basado en las directrices ATS/ERS o GOLD. NAC: N-acetilcisteína. RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza. ATS: American Thoracic Society. ERS: European Respiratory Society. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Por otro lado, se demostró que la administración de N-acetilcisteína en dosis altas se caracteriza por una relación riesgo-beneficio favorable y que el riesgo de eventos adversos no es dependiente de la dosis.

Por tanto, podemos afirmar que si un paciente sufre de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica con una confirmación objetiva de la obstrucción de las vías respiratorias, se debería administrar N-acetilcisteína a una dosis de ≥ 1200 mg/día para prevenir las exacerbaciones, mientras que si un paciente sufre de bronquitis crónica sin diagnóstico espirométrico de EPOC, un tratamiento regular con 600 mg/día parece ser suficiente (10).

Dado que existe actualmente una tendencia a personalizar la terapia para pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, es importante definir la categoría de pacientes que realmente se beneficiarían de un tratamiento prolongado con N-acetilcisteína. Miravittles et al. (22) han propuesto cuatro fenotipos: enfisema, bronquitis crónica, exacerbadores y fenotipo mixto asma-EPOC. Un estudio de 2014 (HIACE) de un año de duración basado en el tratamiento con dosis altas de N-acetilcisteína en pacientes con EPOC estable (23), sugirió que la dosis alta de N-acetilcisteína es principalmente eficaz en el fenotipo exacerbador frecuente. Coincidiendo con esto, la última guía del Colegio Americano de Médicos del tórax y de la Sociedad Torácica Canadiense para la prevención de las exacerbaciones agudas de EPOC (24) recomiendan el tratamiento con N-acetilcisteína en aquellos pacientes con EPOC moderada-severa que son exacerbadores frecuentes.

Todos estos datos se reflejan en la Guía GOLD 2017 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (25), la cual ha introducido el tratamiento con N-acetilcisteína en la terapia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica estable, para reducir el riesgo de exacerbaciones en poblaciones seleccionadas (Ilustración 4).

Table 3.5. Anti-inflammatory therapy in stable COPD	
Inhaled corticosteroids	
<ul style="list-style-type: none"> An ICS combined with a LABA is more effective than the individual components in improving lung function and health status and reducing exacerbations in patients with exacerbations and moderate to very severe COPD (Evidence A). Regular treatment with ICS increases the risk of pneumonia especially in those with severe disease (Evidence A). Triple inhaled therapy of ICS/LAMA/LABA improves lung function, symptoms and health status (Evidence A) and reduces exacerbations (Evidence B) compared to ICS/LABA or LAMA monotherapy. 	
Oral glucocorticoids	
<ul style="list-style-type: none"> Long-term use of oral glucocorticoids has numerous side effects (Evidence A) with no evidence of benefits (Evidence C). 	
PDE4 inhibitors	
<ul style="list-style-type: none"> In patients with chronic bronchitis, severe to very severe COPD and a history of exacerbations: <ul style="list-style-type: none"> A PDE4 inhibitor improves lung function and reduces moderate and severe exacerbations (Evidence A). A PDE4 inhibitor improves lung function and decreases exacerbations in patients who are on fixed-dose LABA/ICS combinations (Evidence A). 	
Antibiotics	
<ul style="list-style-type: none"> Long-term azithromycin and erythromycin therapy reduces exacerbations over one year (Evidence A). Treatment with azithromycin is associated with an increased incidence of bacterial resistance (Evidence A) and hearing test impairments (Evidence B). 	
Mucolytics/antioxidants	
<ul style="list-style-type: none"> Regular use of NAC and carbocysteine reduces the risk of exacerbations in select populations (Evidence B). 	
Other anti-inflammatory agents	
<ul style="list-style-type: none"> Simvastatin does not prevent exacerbations in COPD patients at increased risk of exacerbations and without indications for statin therapy (Evidence A). However, observational studies suggest that statins may have positive effects on some outcomes in patients with COPD who receive them for cardiovascular and metabolic indications (Evidence C). Leukotriene modifiers have not been tested adequately in COPD patients. 	

Ilustración 4: tabla extraída de la Guía GOLD 2017. Tratamiento anti-inflamatorio para la terapia en la EPOC estable. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Del mismo modo que ha surgido esta nueva recomendación del uso de la N-acetilcisteína en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica estable, numerosos estudios se han llevado a cabo o están todavía en proceso con el fin de evaluar el efecto de la molécula en la terapia de distintas patologías: desde su empleo para evitar la nefropatía inducida por contraste hasta su papel en las distintas enfermedades neurodegenerativas. Este amplio abanico de posibilidades terapéuticas parece derivar de las distintas propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que presenta la molécula. El objetivo de la presente revisión consiste en agrupar la evidencia existente hasta la fecha sobre el posible nuevo uso de la N-acetilcisteína en estas patologías.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica sobre las posibles aplicaciones de la molécula N-acetilcisteína en distintos campos de la medicina. La búsqueda de información se ha llevado a cabo en la base de datos PubMed, con una restricción de fecha del 2000 al presente, en inglés. No se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio, incluyéndose también estudios preclínicos en animales. La información ha sido extraída de los Abstracts y de los artículos completos de acceso gratuito. Además, han sido consultados distintas páginas web científicas para la búsqueda de las propiedades físico/químicas y farmacológicas de la molécula, así como guías clínicas en versión electrónica que proporcionaban información de las recomendaciones actuales.

PALABRAS INTRODUCIDAS EN EL BUSCADOR	ARTÍCULOS ENCONTRADOS
(ACETYLCYSTEINE) AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	156
(ACETYLCYSTEINE) AND CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY	327
(ACETYLCYSTEINE) AND NEUROLOGICAL DISORDERS)	789
(ACETYLCYSTEINE) AND SUBSTANCE USE DISORDERS)	383

3. RESULTADOS

3.1 N-ACETILCISTEÍNA Y NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE

La nefropatía por contraste, tras la hipotensión y la cirugía, se ha convertido en la tercera causa más común de lesión renal aguda adquirida en el hospital, con una incidencia que oscila entre 2% (en poblaciones de bajo riesgo) y 50% (en poblaciones de alto riesgo) (26-29). Esta nefropatía se define como un aumento de la creatinina sérica de 0,5 mg/dl o un aumento del 25% con respecto al valor basal 48 horas después de la administración de medios de contraste yodados. Este aumento de la creatinina sérica suele ser transitorio, con picos que ocurren dentro de los tres días después de la administración de contraste y un retorno a la línea de base dentro de los diez días después de la administración (27).

Se han identificado poblaciones de alto riesgo de Nefropatía Inducida por Contraste entre las que incluyen la disfunción renal preexistente, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardíaca congestiva, la disminución del volumen arterial efectivo, la administración de dosis altas de contraste y la administración concomitante de fármacos potencialmente nefrotóxicos, entre otros (28-30).

La fisiopatología de la Nefropatía Inducida por Contraste no ha sido totalmente explicada, pero existen tres mecanismos propuestos: alteración de la hemodinámica renal, citotoxicidad directa y creación de especies de oxígeno reactivo (27-29, 31). En relación a la hemodinámica, los medios de contraste pueden causar un aumento de la osmolaridad que origina una vasoconstricción de las arteriolas aferentes y una vasodilatación de las arteriolas eferentes ocasionando isquemia medular. El segundo mecanismo de este daño renal se relaciona con la toxicidad directa del medio de contraste sobre las células epiteliales tubulares (32, 33). Por último, se habla de un tercer mecanismo que se corresponde con alteraciones bioquímicas endógenas que dan lugar a un aumento de radicales libres de oxígeno y a una disminución de las enzimas antioxidantes.

Actualmente, pocas terapias han sido aprobadas para la profilaxis de esta nefropatía. El protocolo actual indica sólo el uso de hidratación intravenosa y medios de contraste de baja osmolaridad. No obstante el beneficio de este enfoque ha resultado limitado. La N-acetilcisteína constituye la terapia farmacológica más estudiada debido a su bajo coste, disponibilidad inmediata, facilidad de administración (tanto vía oral como intravenosa), efectos cardíacos potencialmente beneficiosos y efectos secundarios limitados.

El mecanismo de acción a través del cual actúa la molécula para prevenir este proceso no se limita a una única vía. Por un lado, la N-acetilcisteína produce un incremento de óxido nítrico sintetasa la cual aumenta los niveles de óxido nítrico cuyo potente efecto vasodilatador contribuye a mejorar la hemodinámica renal. Y, por otra parte, la N-acetilcisteína contiene en su estructura la L-cisteína que sirve como precursor para la síntesis de glutatión reducido, cuya acción antioxidante elimina los radicales libres dependientes de oxígeno (34).

El uso beneficioso de la N-acetilcisteína para la prevención de la Nefropatía Inducida por Contraste se analizó por primera vez en el año 2000 (31), en un grupo de pacientes con insuficiencia renal sometidos a tomografía computarizada con contraste. En ese estudio, el tratamiento con N-acetilcisteína asociada a la hidratación fue más efectivo que el empleo de hidratación sola. Después de la administración de contraste, la incidencia de una elevación de la creatinina sérica de al menos 0,5 mg/dl fue del 2% en el grupo tratado con N-acetilcisteína comparada con el 21% en el grupo con hidratación única ($p=0,01$).

En el 2002, Diaz-Sandoval et al. (35) encontraron que la N-acetilcisteína tiene efectos beneficiosos en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco. En el 2008, un metaanálisis que incluyó 41 estudios ($n=6.379$) demostró que el uso de N-acetilcisteína redujo significativamente el riesgo de Nefropatía Inducida por Contraste en oposición al empleo de solución salina sola (R.R: 0,62; I.C 95%: 0,44-0,88) (36). Sin embargo, un estudio observacional posterior, que incluyó 90.578 pacientes sometidos a angiografía coronaria, reveló que el uso de N-acetilcisteína no tenía ningún efecto protector sobre el riesgo de Nefropatía Inducida por Contraste (37). Algunos ensayos clínicos controlados aleatorizados también han demostrado que el suplemento con N-acetilcisteína no tenía efecto en el riesgo de Nefropatía por contraste. (38, 39, 40)

El meta-análisis integral más actualizado (41) para analizar la asociación entre el empleo de N-acetilcisteína y el riesgo de Nefropatía Inducida por Contraste en pacientes sometidos a diferentes intervenciones (incluyendo angiografía coronaria, tomografía computarizada (T.C) y angiografía periférica), se llevó a cabo en el año 2016. Esta revisión incluye un total de 61 artículos publicados entre 1996 y 2016, obteniendo un total de 11.480 pacientes, de los cuales 5.757 fueron asignados al azar al grupo de tratamiento con N-acetilcisteína y 5.723 al grupo control.

Para ser incluidos en el análisis, los ensayos tenían que cumplir los siguientes criterios:

- Ensayos controlados aleatorios en pacientes adultos sometidos a angiografía coronaria o angiografía periférica o T.C. que evaluaron la eficacia anti-nefropatía inducida por contraste de la suplementación con N-acetilcisteína.
- Uso de N-acetilcisteína como monoterapia o en combinación con hidratación y un grupo de control que recibió placebo o hidratación.
- Definición de Nefropatía Inducida por Contraste como un aumento absoluto de la creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dL (44 mmol/L) o un aumento relativo de $\geq 25\%$ del valor basal después de la administración de medios de contraste.
- Estudios publicados en inglés.

La intervención común en todos los estudios fue la suplementación con N-acetilcisteína a diferentes dosis y vía de administración. La dosis osciló entre 600 y 16.000 mg. Unos estudios incluyeron pacientes con insuficiencia renal en la línea de base mientras que otros no. También diferían en la dosis de contraste inyectado (alta >150 ml vs baja <150 ml), así como en el tipo de solución salina utilizada en el grupo de control (hipotónica o isotónica). Por último, unos ensayos fueron de alta calidad mientras que otros fueron de baja.

En este metanálisis, hubo 1.653 eventos de Nefropatía Inducida por Contraste entre los 11.480 pacientes incluidos (14.4%). Su incidencia fue de 12,8% en el grupo de tratamiento con N-acetilcisteína y 16,0% en el grupo control.

Los resultados evidenciaron que los sujetos sometidos a angiografía coronaria y T.C., en lugar de angiografía periférica, pueden experimentar el máximo beneficio del empleo de N-acetilcisteína en la inhibición de la Nefropatía Inducida por Contraste (Tabla 2). Es probable que los pacientes sometidos a angiografía coronaria tengan algunas enfermedades basales, como enfermedad coronaria, diabetes o disfunción renal, que constituyen factores de riesgo de nefropatía. Sin embargo, sólo estudios limitados han analizado el efecto de la ingesta de N-acetilcisteína sobre el riesgo de nefropatía por contraste en pacientes sometidos a angiografía periférica o T.C. lo que sugiere que se necesitarán más ensayos clínicos controlados aleatorizados para llegar a una conclusión definitiva (41).

	Riesgo Nefropatía grupo NAC	Riesgo Nefropatía grupo control	Resultados estadísticos
Procedimientos coronarios	13,7%	17,2%	R.R: 0,74; IC 95%: 0,63-0,87; p=0,0002
Angiografía periférica	6,4%	5,8%	R.R: 1,00; IC 95%: 0,42-2,40; p=1,00
Tomografía computarizada	7,7%	14,8%	R.R: 0,51; IC 95%: 0,29-0,89; p=0,02

Tabla 2: Resultados de la incidencia de Nefropatía Inducida por Contraste en pacientes tratados con NAC y en el grupo control en los distintos procedimientos. NAC: N-acetilcisteína. RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

El análisis de subgrupos se realizó sobre la base de variables predefinidas para identificar las fuentes de heterogeneidad (dosis de N-acetilcisteína, vía de administración, función renal basal, dosificación de agente de contraste, definición de Nefropatía Inducida por Contraste y puntuación de Jadad). Los resultados evidenciaron que el aporte de N-acetilcisteína fue más beneficioso en pacientes con disfunción renal y en los que recibían altas dosis de agente de contraste. Por otra parte, también se ajustó el tipo de líquido utilizado en el grupo de control (isotónica versus hipotónica) y se observó que el empleo de N-acetilcisteína tiene un efecto suficiente sobre la inhibición del riesgo de Nefropatía en ambos grupos. Sin embargo, al analizar la asociación entre la ingesta de N-acetilcisteína y el riesgo de Nefropatía Inducida por Contraste en pacientes con diabetes, se obtuvieron resultados que no fueron significativos. (Tabla 3) (41).

Subgrupos	Resultados estadísticos
Solución salina isotónica	R.R: 0,75; I.C 95%: 0,63-0,90; p=0,002
Solución salina hipotónica	R.R: 0,48; I.C 95%: 0,27-0,86; p=0,01
Disfunción renal	R.R: 0,75; IC 95%: 0,63-0,89; p=0,001
Alta dosis de contraste	R.R: 0,63; IC 95%: 0,46-0,86; p=0,003
Diabetes	R.R: 0,91; IC 95%: 0,75-1,10, p=0,32

Tabla 3: resultados principales del análisis por subgrupos. RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

A parte, fueron examinadas otras medidas secundarias: niveles de creatinina, nefropatía que requiere diálisis, y mortalidad. En esta revisión, se demostró que el aporte de N-acetilcisteína está asociado con una disminución significativa en el nivel de creatinina sanguínea. Sin embargo, no se asoció con la reducción de la mortalidad o del número de nefropatías que requirieron diálisis (41) (Tabla 4)

Medidas secundarias	Resultados estadísticos
Niveles creatinina	Diferencia medias ponderada: -0,08; I.C 95%: -0,12 a -0,04; p<0,0001
Diálisis	R.R: 0,61; IC 95%: 0,32-1,17; I ² =0%
Mortalidad	R.R: 0,85; IC 95%: 0,63-1,15; I ² =13%

Tabla 4: resultados secundarios. RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

Este meta-análisis proporciona una fuerte evidencia de que el aporte de N-acetilcisteína se asocia con un riesgo significativamente menor de Nefropatía Inducida por Contraste. En la práctica, parece poco rentable proporcionar N-acetilcisteína a todos los pacientes sometidos a inyección de agente de contraste, mientras que sería razonable administrarla por vía oral a aquellos que se someten a angiografía coronaria y que tienen disfunción renal o reciben altas dosis de agente de contraste.

La guía KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) (42) sugiere el empleo de N-acetilcisteína oral junto con cristaloides isotónicos en pacientes con elevado riesgo de Nefropatía Inducida con Contraste.

Por último, en la Ilustración 5 se exponen las recomendaciones de evidencia actuales en la prevención de la Nefropatía Inducida por Contraste (43).

Nivel de evidencia A

- La insuficiencia renal (creatinina sérica inferior a 60ml/min) es un factor de riesgo para el desarrollo de NIC
- Los contrastes yodados de alta osmolaridad tienen mayor riesgo que los de baja osmolaridad e isoosmolares
- La hidratación con fluidos por vía intravenosa es útil en la profilaxis de la NIC en pacientes con IR
- La hidratación con suero salino isotónico es superior al hipotónico
- La profilaxis con dopamina, fenoldopán, diuréticos, anticuerpos antiendotelina y manitol está contraindicada

Nivel de evidencia B

- La hidratación con bicarbonato 154mEq/l es superior al salino
- La profilaxis con N-acetilcisteína el día previo y el mismo día del procedimiento puede ser útil
- La hemofiltración antes y después del procedimiento puede considerarse en pacientes de alto riesgo ingresados en una UCI

Nivel de evidencia C

- La hidratación oral durante las 24h previas al procedimiento es inferior a la intravenosa, pero es útil y debe realizarse

Ilustración 5: recomendaciones de evidencia actuales en la prevención de la Nefropatía Inducida por Contraste. NIC: nefropatía inducida por contraste. IR: insuficiencia renal. UCI: unidad de cuidados intensivos.

3.2 N-ACETILCISTEÍNA Y TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

Varios estudios han sugerido la importancia del estrés oxidativo en la fisiopatología de los trastornos neurodegenerativos. El cerebro tiene dificultades para soportar mucho estrés oxidativo debido a la presencia de altas cantidades de ácidos grasos poliinsaturados, bajos niveles de antioxidantes como el glutatión y un aumento del contenido de hierro en áreas específicas como el globus pallidus y la sustancia negra (44). Además, dado que las neuronas se encuentran en un estado postmitótico, es poco probable que se recuperen de esa agresión.

Antes de hablar de los posibles mecanismos de la N-acetilcisteína sobre la fisiopatología de los trastornos neurodegenerativos, se debe valorar el paso de la molécula a través de la barrera hematoencefálica. Esta capacidad está siendo discutida porque probablemente podría depender de la dosis y vía de administración de la sustancia. Por ejemplo, la vía intraperitoneal o inyección intravenosa de ¹⁴C-N-acetilcisteína (marcada con carbono 14) dio lugar a su absorción por la mayoría de los tejidos, excepto en el cerebro y la médula espinal en ratones (45). Por el contrario, la administración intracarotídea y yugular de ¹⁴C-N-acetilcisteína dio como resultado una buena permeabilidad a la barrera hematoencefálica (46). Esta permeabilidad también aumentó tras la administración intraperitoneal de lipopolisacárido. Finalmente, cuando la N-acetilcisteína se reemplazó con éster etílico de N-acetilcisteína, se detectó un aumento dramático en los niveles cerebrales de la molécula probablemente debido a una hidrólisis rápida de éster etílico de N-acetilcisteína.

Como ya se ha comentado con anterioridad, la molécula de N-acetilcisteína es un buen agente eliminador de radicales libres al aumentar el glutatión intracelular, un componente principal de las vías por las cuales las células están protegidas contra el estrés oxidativo (Ilustración 6).

Con relación a los posibles efectos de la N-acetilcisteína sobre los procesos cerebrales se ha estudiado su papel en la supervivencia de las células neurales. El estrés oxidativo lleva a la apoptosis en varios procesos patológicos tales como envejecimiento, inflamación, carcinogénesis y neurodegeneración.

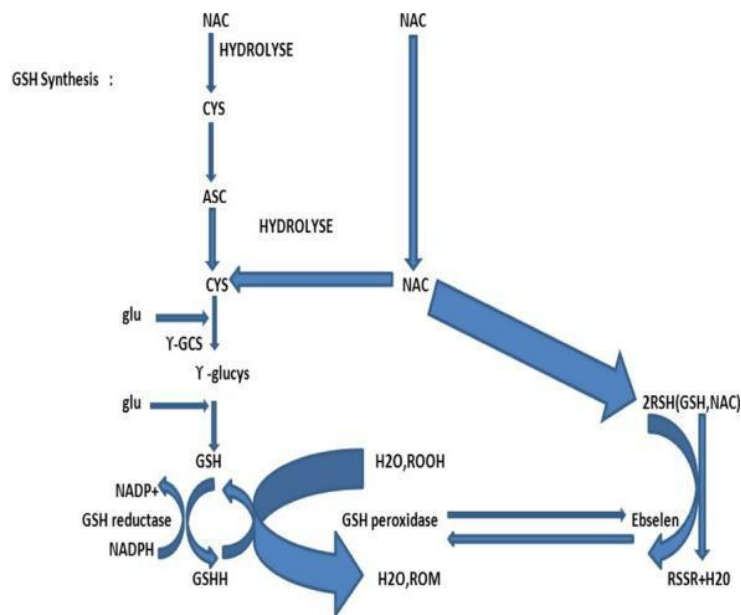


Ilustración 6: Mecanismo de acción de la N- acetilcisteína (NAC). ASC: sistema de transporte de alanina-serina-cisteína; C-GCS: c-glutamilcisteína sintetasa; Cys: cisteína; Glu: glutamina; Gly: glicina; GSH: glutatión

Existen distintos estudios que exponen resultados muy diversos. Por una parte, se evidenció que la N-acetilcisteína aumenta la mitogénesis inducida por concanavalina A y reduce simultáneamente la apoptosis de los linfocitos B (47, 48). Por el contrario, la N-acetilcisteína indujo la apoptosis y redujo la viabilidad de células de músculo liso vascular de rata y humana (49). Mientras que la N-acetilcisteína a bajas concentraciones promueve el crecimiento celular, sus altas dosis pueden conducir la apoptosis (50).

Se ha investigado también acerca del papel de la N-acetilcisteína en la cascada de señales celulares. El estado *redox* es el mecanismo principal a través del cual las especies reactivas de oxígeno se integran en las vías de transducción de señales celulares, y dado que la N-acetilcisteína afecta a la transducción de la señal sensible al redox, sus funciones en la señalización celular también deben ser consideradas. El dominio de homología Rel (RHD) es un dominio proteico que comparte una familia de factores de transcripción entre la que se encuentran el factor nuclear kappa B (NF-κB). Este factor representa las proteínas que se unen al ADN y activan genes relacionados con el estrés celular (genes para citoquinas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión) (51) (Ilustración 7). El estrés oxidativo es un inductor efectivo de NF-κB, y el tratamiento a largo plazo con N-acetilcisteína altera la señalización del factor en el cerebro de ratones aumentando así su retención citoplasmática e impidiendo su acción como factor de transcripción en el núcleo (52).

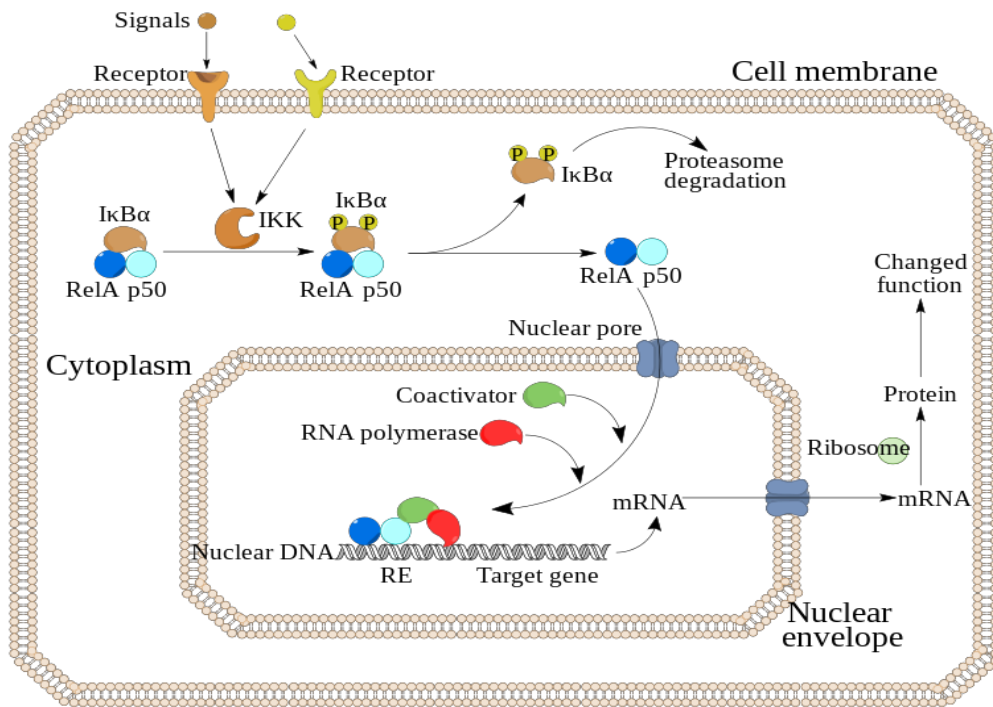


Ilustración 7: Mecanismo de acción del NF-κB. IκBα: inhibidor del NF-κB. IKK: quinasa IκB. RE: elemento de respuesta.

Existen también diversos estudios acerca de los posibles mecanismos de acción de la N-acetilcisteína en las proteinopatías neurodegenerativas. La estructura de las proteínas α -hélice está relacionada con su función. Cuando una proteína se convierte en tóxica, se produce un cambio de conformación extenso y cambia a la hoja beta. La transición de la hélice alfa a la hoja beta es característica de los depósitos amiloides. Las proteínas mal plegadas aparecen cuando una proteína sigue la trayectoria plegable incorrecta. En circunstancias normales, las proteínas que tienen problemas para lograr su configuración nativa son ayudadas por chaperonas que previenen el plegamiento erróneo mediante el uso de energía (ATP). A pesar de esto, algunas proteínas se pliegan incorrectamente y la acumulación de proteínas mal plegadas puede causar enfermedades como las enfermedades amiloides (Alzheimer, Parkinson y Enfermedad de Huntington). Unnithan et al. (53) creen que las proteinopatías tóxicas relacionadas con la pérdida de glutatión podrían tener una buena respuesta al tratamiento con N-acetilcisteína al invertir esta pérdida de glutatión y prevenir la toxicidad. Un estudio más reciente demostró que la N-acetilcisteína puede reducir los niveles de proteína mal plegada y mejorar la proteotoxicidad a través de proteínas de choque térmico (54).

En relación a la Enfermedad de Parkinson, las neuritas de Lewy y los cuerpos de Lewy inmunopositivos α -sinucleína son la histopatología cardinal de la misma, y, el estrés oxidativo aumenta la acumulación de formas tóxicas de α -sinucleína. Se planteó la

hipótesis de que el aporte de N-acetilcisteína podría proteger contra esta toxicidad. En un estudio con ratones, se analizó el posible efecto de N-acetilcisteína oral para proteger la pérdida de terminales dopaminérgicos asociada a la sobreexpresión de α -sinucleína. Encontraron que esta pérdida de terminales dopaminérgicos se atenuó significativamente por el aporte de N-acetilcisteína (52).

El glutatión se ha encontrado agotado en el cerebro de los pacientes con Parkinson y la magnitud de su depleción parece paralela a la gravedad de la enfermedad. Constituye el primer indicador conocido de la degeneración nigral, aparentemente anterior a las pérdidas detectables en la dopamina estriatal. Se ha demostrado que la administración de N-acetilcisteína aumenta los niveles de glutatión en el cerebro del ratón.

La generación de peróxido de hidrógeno por la monoaminoxidasa y la producción de especies reactivas de oxígeno por catecolaminas en la sustancia negra son otros factores precipitantes en la Enfermedad de Parkinson. La N-acetilcisteína también ha demostrado reducir estos marcadores de daño oxidativo (55). Otro estudio probó la hipótesis de que una exposición combinada de las células nerviosas al estrés oxidativo causado por peróxido de hidrógeno y paraquat provocaría una neurodegeneración sinérgica y que esta toxicidad sería evitada por la N-acetilcisteína (56). Los hallazgos revelaron que cuando las células N2a neuronales (células pertenecientes al neuroblastoma cerebral de un ratón albino) recibieron dos impactos de peróxido de hidrógeno el resultado fue una pérdida severa de glutatión que fue atenuada por N-acetilcisteína.

Evidencia adicional sugiere que las especies de oxígeno reactivo se derivan de la propia dopamina, que es químicamente inestable y se somete a autooxidación para formar quinonas de dopamina (DAQs) y radicales anión superóxido. Un estudio mostró que la N-acetilcisteína es un potente eliminador de ambas moléculas. Además, previene la inhibición de la actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ contrarrestando el daño intracelular que conduce a la muerte de las neuronas dopaminérgicas (57).

En 2016 se publicaron los resultados de un estudio piloto (58) cuyo objetivo fue explorar los efectos de la N-acetilcisteína utilizando un enfoque in vitro e in vivo. En el estudio in vitro se valoró el efecto neuroprotector de la molécula en unos cultivos preparados de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (mDA) tratadas con rotenona, una neurotoxina del Parkinson. Por otro lado, en el estudio clínico se trató de demostrar si la administración de N-acetilcisteína a lo largo de tres meses mejoraría la función de la dopamina, reflejándose con el aumento de DAT (transportador de

dopamina) en el DATscan así como con los síntomas clínicos según la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

Antes de comenzar el estudio los sujetos fueron sometidos a un DATscan, posteriormente fueron asignados al azar para recibir N-acetilcisteína oral o intravenosa, o se colocaron en un grupo control. Después de aproximadamente 90 días todos los sujetos fueron evaluados a través de otro DATscan y de la escala UPDRS.

Se evaluó la asociación entre el cambio pre-post-tratamiento en UPDRS, la unión del transportador de dopamina en caudado y putamen y la unión del transportador de serotonina en el mesencéfalo, utilizando coeficientes de correlación de Pearson con los correspondientes intervalos de confianza del 95%.

En relación al estudio de la línea celular se observó que el porcentaje de neuronas supervivientes después de la exposición a rotenona fue significativamente mayor en las células tratadas con N-acetilcisteína en comparación con las células no tratadas (rotenona 15nM: 63% en tratamiento con N-acetilcisteína vs 39% en no tratadas; rotenona 30nM: 40% en tratamiento con N-acetilcisteína vs 22% no tratadas) (Ilustración 8) (58).

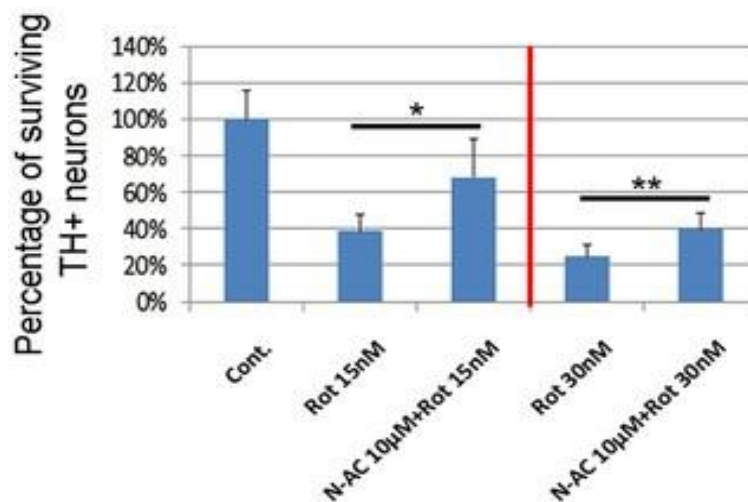


Ilustración 8: porcentaje de supervivencia de las neuronas mDA tratadas con NAC y no tratadas, tras estimulación con rotenona (15 nM y 30 nM). Neuronas mDA: neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. NAC: N-acetilcisteína.

Por otra parte, los resultados de las imágenes evidenciaron que el cambio pre/post-tratamiento fue positivo y significativo en el grupo tratado con N-acetilcisteína, tanto en el caudado como en el putamen. En el grupo de control, el cambio no fue

significativamente diferente de cero para el caudado y fue significativamente negativo para el putamen (Ilustración 9).

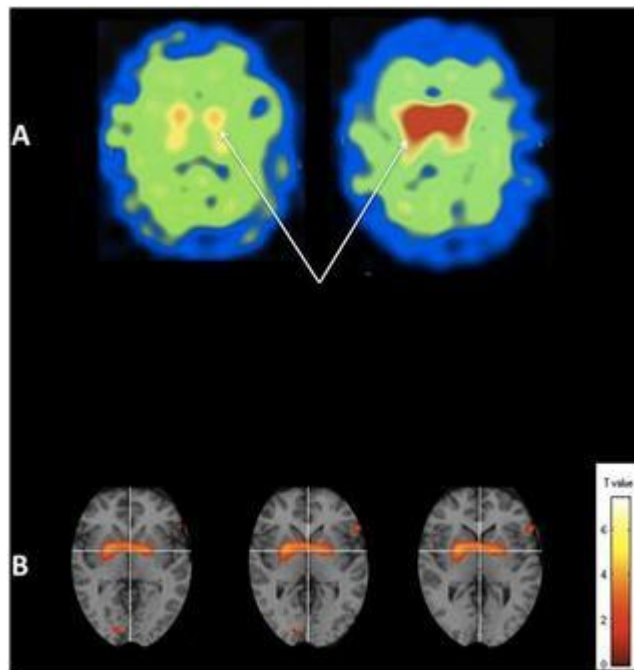


Ilustración 9: Pre y post tratamiento con N-acetilcisteína DaTscans (izquierda y derecha respectivamente) de un paciente particularmente sensible (A) muestra un aumento sustancial en el transportador de dopamina vinculante en los ganglios basales (flechas). También presentamos (B) los resultados de la prueba t emparejada sobrepuesta a una plantilla estándar de Resonancia Magnética mostrando una unión significativamente mayor ($p < 0,05$) después del tratamiento con N-acetilcisteína en los ganglios basales.

Los datos de cultivo de tejidos de línea celular corroboran los estudios anteriores que muestran que el pretratamiento con N-acetilcisteína protege las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo de la exposición a rotenona. El componente clínico de este estudio apoya otros trabajos preliminares. Además, un importante paso adicional fue ir más allá de una medida clínica como la escala UPDRS, y evaluar el transportador de dopamina (DAT) vinculante como un marcador fisiológico. La principal limitación de este estudio es la falta de doble ciego. En general, sugiere que N-acetilcisteína podría afectar positivamente sobre la función de la dopamina y potencialmente sobre los síntomas clínicos. Serán necesarios futuros ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo para confirmar tal efecto en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Otra enfermedad neurodegenerativa en la que se ha estudiado el empleo de N-acetilcisteína ha sido la Enfermedad de Huntington. La disfunción mitocondrial es un evento importante involucrado en su patogénesis. En el año 2000, Fontaine et al. (58) trataron de crear un modelo animal de la enfermedad de Huntington mediante la inyección de ácido nitropropiónico a ratas, que es un inhibidor irreversible del complejo

II en la mitocondria. Informaron que estas ratas mostraron un mayor estrés oxidativo tanto en el estriado como en los sinaptosomas corticales. El tratamiento de estas ratas con N-óxido de 5-dietoxifosforil-5-metil-1-pirrolina (DEPMPO) (agente captador de radicales libres) en una dosis de 30 mg/kg, diariamente o con N-acetilcisteína (100 mg/kg, diariamente) comenzando 2 h antes de la inyección de ácido nitropropiónico, protegían contra daño oxidativo. Además, ambos tratamientos redujeron significativamente los volúmenes de lesión estriatal. En 2012, Sandhir et al. (59) evaluaron el papel de N-acetilcisteína en la prevención de la disfunción mitocondrial en un modelo de Enfermedad de Huntington inducido por ácido nitropropiónico en rata. Encontraron una mayor generación de especies reactivas de oxígeno y peroxidación de lípidos en mitocondrias en estos animales, así como hinchazón mitocondrial. También se observaron expresiones aumentadas de caspasa-3 y p53 y disminución de los antioxidantes endógenos en las mitocondrias. Estos hallazgos fueron acompañados de déficits cognitivos y motores. El tratamiento con N-acetilcisteína fue capaz de revertir la disfunción mitocondrial y déficit neuroconductual inducidos por el ácido nitropropiónico, lo que sugiere un efecto beneficioso de la molécula en la Enfermedad de Huntington.

3.3 N-ACETILCISTEÍNA Y TRASTORNOS POR ABUSO DE SUSTANCIAS

Actualmente, los trastornos por abuso de sustancias representan un problema de salud pública significativo. En la búsqueda de farmacoterapias para estos trastornos, una serie de agentes prometedores se han ido identificando a lo largo de los años. A mediados de los sesenta se demostró que las terapias de reemplazo agonista para la adicción a los opiáceos (terapia con metadona) eran eficaces para mejorar los resultados del tratamiento, representando un momento crucial en el tratamiento de estos trastornos. Por otra parte, dentro de la literatura para abandonar el hábito tabáquico, la terapia de reemplazo de nicotina (NRT), bupropión y vareniclina se ha demostrado que aumentan las probabilidades de abandonar el tabaco de dos a tres veces en comparación con placebo. Se han obtenido resultados moderados con las farmacoterapias para la dependencia al alcohol (como la naltrexona y el acamprosato) que funcionan reduciendo los efectos de refuerzo del mismo así como la ansiedad. Por último, actualmente no hay medicamentos aprobados para la cocaína y la dependencia de otros estimulantes.

Existe una extensa literatura preclínica que destaca el papel del glutamato en la adicción, que evidencia que la exposición crónica a drogas en modelos animales conduce a alteraciones duraderas en la señalización glutamatérgica y a la regulación negativa en el intercambiador de cistina-glutamato (61,62). Los estudios preclínicos han demostrado la eficacia de la N-acetilcisteína en la restauración normal de la señalización del glutamato.

Los modelos animales permiten explorar los cambios neurobiológicos que se producen tras la administración prolongada de sustancias de abuso. La evidencia indica que la exposición crónica a sustancias adictivas disminuye la expresión del transportador de aminoácidos excitadores-2 (EAAT2), también conocido como transportador glutamato glial-1 (GLT1), en el núcleo accumbens (63-66). Esta disminución reduce la eliminación de glutamato del espacio extracelular, acumulándose en la zona sináptica y contribuyendo a la propagación del glutamato durante la búsqueda de recuperación de drogas (67-69).

Tras la administración crónica de cocaína se produce una disminución de la expresión y función de la subunidad catalítica del sistema intercambiador cistina-glutamato (sistema Xc, xCT, subunidad catalítica glial). La nicotina y la cocaína reducen el sistema xCT, mientras que el resto de sustancias adictivas probadas hasta la fecha provocan reducciones duraderas en GLT1. (63, 67-69) (Ilustración 10).

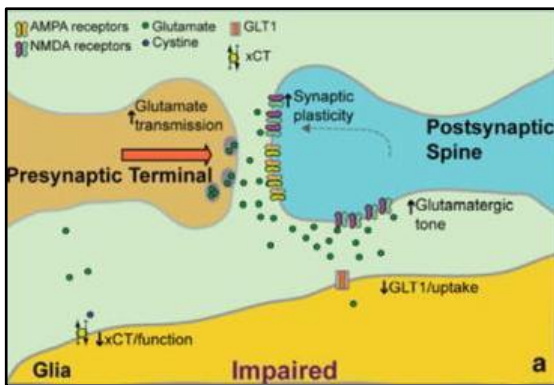


Ilustración 10: representación de una sinapsis con aumento de la transmisión glutamatergica en la corteza prefrontal durante un estado alterado causado por la retirada de drogas de abuso.

Los niveles aumentados de glutamato sináptico durante la búsqueda de drogas se deben a la disminución de GLT1 y estimulan a los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y al receptor metabotrópico de glutamato 5 (70, 71). Esta secuencia de eventos conduce a un aumento rápido de la plasticidad sináptica, lo que aumenta la vulnerabilidad de recaída (72,73).

Por otra parte, la evidencia reciente demuestra que la reaparición de la búsqueda de drogas inducida por señales genera una rápida potenciación a largo plazo (LTP) en el núcleo accumbens (63, 73). Los cambios por esa potenciación a largo plazo observados en estos estudios se cuantificaron como incrementos en el diámetro de la cabeza de la espina dendrítica y en la proporción del receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) mediado por NMDA (AMPA / NMDA) (74-76). Es importante destacar que ambos cambios se correlacionaron significativamente con la búsqueda de cocaína reintroducida. En consecuencia, esta potenciación a largo plazo se previno mediante la inhibición de la entrada glutamatergica al núcleo accumbens desde la corteza prefrontal (73).

La N-acetilcisteína constituye un precursor de la cisteína y presenta propiedades antioxidantes a través de la activación del sistema xCT (77, 78). La molécula entra en las células después de desacetilarse a cisteína y oxidarse a cistina. Una vez transportado por el xCT en las células, la cistina se reduce a cisteína para la síntesis de glutatión (77).

Previamente se ha mencionado que tras la retirada de cocaína o nicotina, la subunidad xCT del sistema Xc se reduce. La N-acetilcisteína activa este sistema Xc para intercambiar cistina extracelular por el glutamato intracelular en una relación 1:1, elevando así el glutamato extrasináptico (79) (ilustración 11). Este aumento en el glutamato no sináptico contrarresta la reducción de los niveles extrasinápticos después de la retirada de drogas de abuso. La restauración de glutamato activa el complejo

presináptico mGluR2/3, que a su vez reduce la liberación sináptica de glutamato y la búsqueda de sustancias de abuso (80).

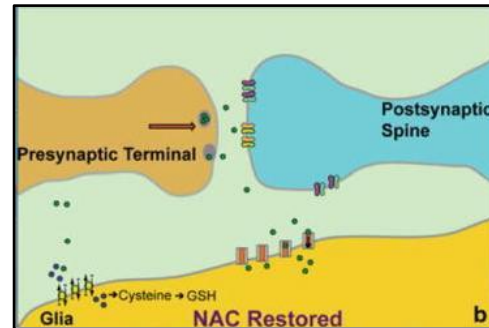
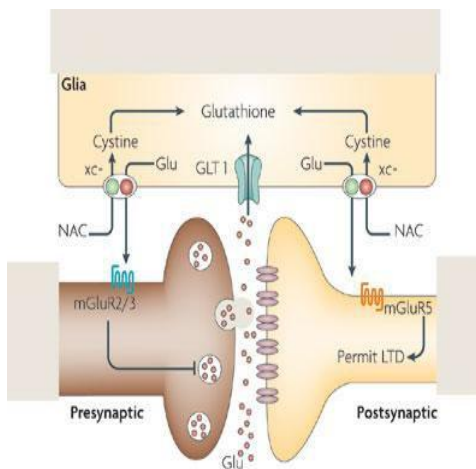


Ilustración 11: modelos de sinapsis tras tratamiento con N-acetilcisteína.

Se encontró una restauración de GLT1 tras la administración de N-acetilcisteína crónica, aunque el mecanismo por el cual sucede esto es actualmente desconocido. Es posible que la restauración de GLT1 después del tratamiento con N-acetilcisteína produzca un aumento de la captación de glutamato (77), produciendo, a su vez, la inhibición de la activación de la subunidad de receptor NMDA, GluN2B (78) inhibiendo así la plasticidad sináptica rápida que se ha demostrado durante la búsqueda de drogas.

Se ha demostrado que la administración sistémica de N-acetilcisteína disminuye la restauración de la conducta de búsqueda de cocaína, heroína y nicotina en modelos preclínicos (81-87). Esto se ha atribuido a la capacidad de tratamiento crónico con N-acetilcisteína para revertir la metaplasticidad inducida por drogas y puede servir como un mecanismo para restablecer crónicamente la transmisión de glutamato de prefrontal a accumbens, que sirve para proporcionar protección duradera contra la recaída (83, 88). La plasticidad incluye aumento de la señalización excitatoria dentro de las vías corticostriales que se correlaciona con el deseo de consumo en los seres humanos y es necesario para la autoadministración en roedores (89).

En los animales que se retira la administración crónica de heroína, se demostró que la administración continuada de N-acetilcisteína disminuye la respuesta a la extinción e inhibe la conducta de búsqueda de heroína hasta 40 días después de suspender el tratamiento con N-acetilcisteína (90). Por otro lado, se demostró que la administración aguda de N-acetilcisteína es eficaz para disminuir la autoadministración de nicotina en

ratas y la búsqueda de nicotina provocada por una señal previamente relacionada con la sustancia (91). Por último, se demostró que N-acetilcisteína reduce el estrés oxidativo inducido por el alcohol en ratas (92,93) pudiendo resultar un tratamiento de interés en la dependencia al alcohol.

Sólo un estudio hasta ahora ha utilizado técnicas de imagen en seres humanos para evaluar los mecanismos neuronales afectados por la administración de N-acetilcisteína en pacientes dependientes de sustancias de abuso. Schmaal et al. (94) reclutaron varones adultos dependientes de cocaína (N=8) y controles sanos (N=14) para evaluar la actividad del glutamato en la corteza cingulada anterior dorsal usando espectroscopia de resonancia magnética protónica. Parte de los participantes recibieron una dosis de 2.400 mg de N-acetilcisteína y otros no recibieron ningún compuesto. Este estudio mostró reducciones en la

actividad del glutamato en la corteza cingulada anterior dorsal izquierda tras la administración de N-acetilcisteína sólo en pacientes dependientes de cocaína (Ilustración 12).

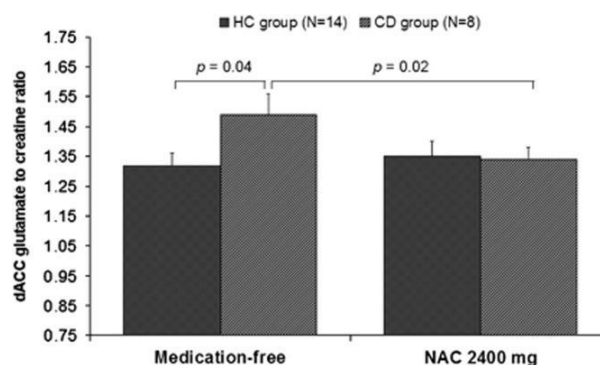


Ilustración 12: efecto de un única dosis de N-acetilcisteína (2.400 mg) en la actividad del glutamato en la corteza cingulada antero-dorsal (dACC) en el grupo de control (HC) y en el grupo de dependientes a cocaína (CD).

Varios estudios han explorado la influencia del N-acetilcisteína en el deseo de consumo (“craving”), en la respuesta a la retirada y en las propiedades gratificantes de las sustancias de abuso para determinar si estos procesos se modifican bajo la administración de la misma. Un estudio publicado en el 2007 evaluó los efectos del fármaco en el “craving” por cocaína (95). Fue un estudio a doble ciego, controlado con placebo, en el que 15 participantes recibieron N-acetilcisteína o placebo durante una hospitalización de 3 días. Los participantes fueron cruzados para recibir la condición opuesta. Durante las estancias, los participantes completaron un “procedimiento de reactivación” que incluyó la recolección de datos psicofísicos y subjetivos en respuesta a diapositivas que mostraban el consumo de cocaína. Los resultados mostraron que con N-acetilcisteína, en comparación con el placebo, los participantes padecían menos deseo de consumir cocaína y menos interés por la sustancia.

En 2011 se realizó un estudio que utilizó diseños preclínicos y clínicos para examinar el impacto de la administración continuada de N-acetilcisteína en la búsqueda de cocaína en roedores y en la ansiedad en seres humanos dependientes de la cocaína (89). El componente clínico evaluó el deseo de consumo de cocaína y las propiedades gratificantes después de la administración intravenosa de la misma a través de un diseño de estudio cruzado de laboratorio, con dosis de N-acetilcisteína [1.200 mg/día (400 mg tres veces al día) o 2.400 mg/día (800 mg tres veces al día)] o baclofeno durante 3 días. Los participantes eran varones adultos dependientes de cocaína (N=4). Este estudio encontró que el tratamiento con N-acetilcisteína, en comparación con el baclofeno, redujo el deseo de consumo de cocaína después de una inyección intravenosa de cocaína, pero no alteró las propiedades de refuerzo de la cocaína. No se encontraron diferencias entre las dosis de 1.200 mg y 2.400 mg N-acetilcisteína.

En 2009 se llevó a cabo un ensayo piloto aleatorizado controlado para evaluar el posible efecto de la N-acetilcisteína en la dependencia a la nicotina (96). Los fumadores dependientes de nicotina (N=29) fueron reclutados y asignados al azar para recibir 2.400 mg / día (1.200 mg dos veces al día) de N-acetilcisteína o placebo durante 4 semanas. Este estudio mostró una reducción en el número de cigarrillos por día durante el período de tratamiento en el grupo tratado con N-acetilcisteína. Sin embargo, no hubo efectos del tratamiento sobre los niveles de monóxido de carbono, la ansiedad o la abstinencia.

Anterior este último estudio que estudiaba el efecto de la molécula en la adicción, se llevó a cabo uno que probó la eficacia de la misma en los fumadores pero basándose en sus propiedades antioxidantes y protectoras (97). Los fumadores adultos sanos (N=41) fueron reclutados y asignados al azar a recibir 1.200 mg / día (600 mg dos veces al día) de N-acetilcisteína versus placebo durante 6 meses. Los resultados mostraron que el empleo de N-acetilcisteína había reducido la carcinogenicidad del humo del tabaco, los biomarcadores asociados al cáncer y el daño oxidativo. Sin embargo, no parecía reducir el tabaquismo.

Se han completado dos ensayos controlados completos que prueban la N-acetilcisteína para los trastornos por abuso de sustancias. Gray et al. (98) realizaron un ensayo aleatorizado controlado con placebo de 8 semanas con adolescentes dependientes de cannabis (N=116, de 15 a 21 años) y probaron la eficacia de N-acetilcisteína (2.400 mg/día, 1.200 mg dos veces al día) versus placebo, para lograr la abstinencia del cannabis. En este ensayo, la terapia con N-acetilcisteína duplicó las probabilidades de tener pruebas negativas de cannabinoides en la orina durante el

tratamiento (Ilustración 13). Curiosamente, aunque el tratamiento fuese eficaz para promover la abstinencia del cannabis, un análisis secundario no encontró reducciones diferenciales en el deseo de consumir cannabis entre los grupos tratados con N-acetilcisteína y placebo. No obstante, ese deseo sí disminuyó a lo largo del ensayo por lo que probablemente parecía disminuir por el efecto de alguna variable indefinida y no por el efecto de la terapia con N-acetilcisteína.

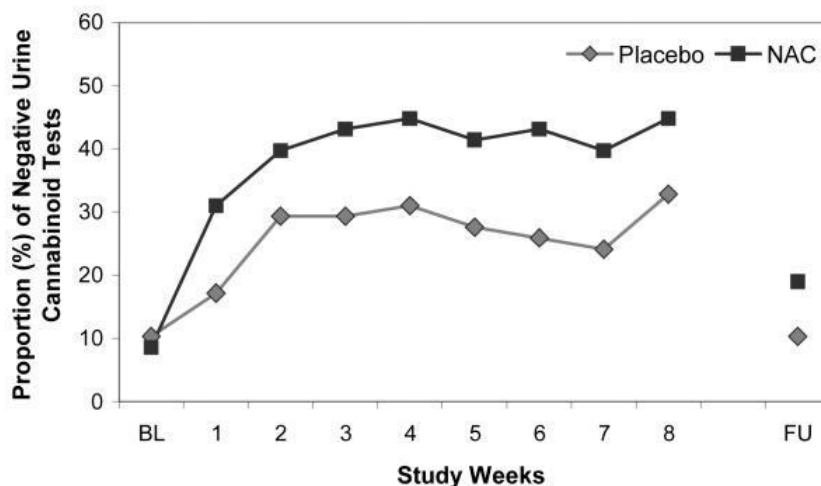


Ilustración 13: proporción (%) de test negativos a cannabinoides en orina en grupo placebo y en tratamiento con N-acetilcisteína (NAC) en las sucesivas semanas de estudio.

El segundo ensayo clínico reclutó adultos dependientes de la cocaína que buscaban tratamiento (N=111) (99) y probó la eficacia de la N-acetilcisteína en la promoción de la abstinencia de la cocaína. A diferencia de ensayos anteriores, el presente estudio pretendía evaluar la reducción del uso de cocaína en aquellos que consumen activamente la sustancia. Los participantes fueron asignados al azar a recibir 1.200 o 2.400 mg / día (600 ó 1.200 mg dos veces al día, respectivamente) de N-acetilcisteína o placebo, añadido a la terapia cognitivo-conductual, durante una fase de tratamiento de 8 semanas. No hubo diferencias en los niveles de benzoilecgonina en orina (metabolito de la cocaína), ni en los días de abstinencia ni en la ansiedad o severidad de la misma. No obstante, aunque las tasas de recaída no fueron significativamente diferentes entre los grupos, el tiempo hasta la recaída fue mayor en el grupo que recibió 2.400 mg de N-acetilcisteína, en comparación con los que recibieron placebo o menos dosis. Por otra parte, aquellos que, recibiendo una dosis moderada de N-acetilcisteína (1.200 mg) habían informado de un uso basal bajo de cocaína, mostraron disminuciones en los niveles de benzoilecgonina en relación con los que reportaron un uso basal alto.

4. DISCUSIÓN

La N-acetilcisteína es el derivado N-acetilado del aminoácido cisteína. Se considera un medicamento seguro y bien tolerado y es reconocida actualmente por su papel como mucolítico y en la sobredosis por paracetamol.

Como mucolítico, ejerce su acción a través de sus grupos sulfhidrilo que reaccionan sobre los puentes disulfuro de las secreciones bronquiales ocasionando la disgregación de las mucoproteínas disminuyendo así la viscosidad del moco. A parte, la N-acetilcisteína contiene en su estructura el aminoácido L-cisteína, que, unido a glutamato y glicina, dan lugar al principal antioxidante celular: el glutatión, el cual se encuentra disminuido por la agresión constante sobre el aparato respiratorio. A su vez, la molécula de N-acetilcisteína tiene por sí sola acción antioxidante al atrapar radicales libres como el peróxido de hidrógeno (3).

Esta función de restaurar los niveles de glutatión explica también su papel en la sobredosis de paracetamol, ya que este antioxidante es capaz de inactivar el metabolito intermedio de acetaminofeno (N-acetil-p-benzoquinoneimina) que se acumula en la sobredosis y que es considerado hepatotóxico (3,4).

Su papel como doble antioxidante sumado a la inocuidad y buena tolerancia de la molécula, ha llevado a probar el efecto de la N-acetilcisteína en diferentes campos de la medicina, dando lugar a numerosos estudios con resultados contradictorios.

En relación con su efecto mucolítico, y dada la importancia creciente de la patología, existen diversos estudios que tratan de comprobar la eficacia del tratamiento con N-acetilcisteína en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. La evidencia refleja la importancia a la hora de distinguir entre bronquitis crónica y EPOC diagnosticado por criterios espirométricos, ya que si un paciente presenta únicamente bronquitis crónica de criterios clínicos un tratamiento regular con 600 mg/día de N-acetilcisteína parece ser suficiente, mientras que si presenta la obstrucción objetivada espirométricamente se debería administrar una dosis superior (≥ 1.200 mg/día) (10). También han surgido diferencias en función del fenotipo del paciente con EPOC, sugiriendo que la dosis alta de N-acetilcisteína es eficaz principalmente en el fenotipo exacerbador frecuente. En la Guía GOLD 2017 se ha introducido la terapia regular con N-acetilcisteína en pacientes con EPOC estable con el objetivo de reducir el riesgo de exacerbaciones en poblaciones seleccionadas (23,24).

En el ámbito de la nefrología se han realizado estudios con la molécula orientados principalmente a evaluar su posible eficacia en la prevención de la Nefropatía Inducida

por Contraste. Una vez más, cobra importancia su papel como precursor para la síntesis de glutatión. No obstante, conviene destacar también su capacidad de producción de óxido nítrico sintetasa, aumentando así los niveles de óxido nítrico cuyo efecto vasodilatador mejora la hemodinámica renal que se ve comprometida en esta nefropatía (34). Estos estudios incluyen diferentes intervenciones con contrastes (angiografía coronaria, Tomografía Computarizada, angiografía periférica...) y evalúan el riesgo posterior de nefropatía teniendo en cuenta la presencia de determinadas variables como diabetes o insuficiencia renal previa. Los resultados evidencian que el aporte de N-acetilcisteína se asocia con un riesgo significativamente menor de Nefropatía Inducida por Contraste (41), no obstante, llevado a la práctica parece razonable limitar su administración a aquellos que se someten a un procedimiento con contraste y presentan elevado riesgo de nefropatía.

Durante la última década, ha habido un interés creciente en utilizar la N-acetilcisteína para tratar distintos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Numerosos estudios hablan de la importancia del estrés oxidativo en las patologías neurodegenerativas, constituyendo una posible diana para la terapia con N-acetilcisteína. Además, se ha estudiado el papel de ésta en distintos procesos celulares neurales como la apoptosis, donde se han obtenido resultados muy diversos (47-50), o la cascada de señales celulares, donde se observó que el tratamiento a largo plazo con N-acetilcisteína alteraba la señalización del Factor Nuclear Kappa B (NF-kB) responsable de la activación de genes relacionados con el estrés celular (52).

En la Enfermedad del Parkinson en particular, se ha encontrado agotado el glutatión cerebral cuya depleción parece paralela a la gravedad de la enfermedad. Un estudio piloto de 2016 (58) evidenció un aumento del transportador de la dopamina en los ganglios basales objetivado con DATscan tras el tratamiento con N-acetilcisteína, lo que sugiere que esta molécula podría actuar positivamente sobre la función de la dopamina y, en consecuencia, sobre los síntomas clínicos en los pacientes con Enfermedad de Parkinson. Sin embargo, serán necesarios ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo para confirmarlo.

En relación también con los procesos neuronales, se han llevado a cabo en los últimos años estudios relacionados con el empleo de N-acetilcisteína en los trastornos por abuso de sustancias. La evidencia destaca el papel del glutamato en la adicción, cuyos niveles aumentan en la zona sináptica por la disminución de la expresión de distintos transportadores (GLT 1: transportador glutamato glial-1 o sistema Xc: sistema intercambiador cistina-glutamato) contribuyendo a su propagación e

induciendo plasticidad sináptica (63-69). La N-acetilcisteína activa estos sistemas y consigue disminuir el glutatión en el espacio sináptico (77-80). Los resultados evidencian que la terapia con N-acetilcisteína puede ser más eficaz en condiciones de abstinencia en lugar de promover el cese inicial (99). No obstante, estudios con adolescentes dependientes de cannabis demostraron su eficacia durante períodos de uso activo (98). Esta distinción podría basarse en las diferencias entre las sustancias de abuso, en las tasas reales de adherencia a la medicación, etc. Es probable que la molécula por sí sola no sea una farmacoterapia suficiente para promover la abstinencia y debe ser parte de un plan de tratamiento más completo. En este momento, hay varios estudios en curso que continúan evaluando el empleo de la N-acetilcisteína en dependientes del cannabis, de la cocaína o de la nicotina.

5. CONCLUSIONES

-La molécula N-acetilcisteína presenta dos conocidas aplicaciones terapéuticas: como mucolítico y como antídoto en la sobredosis de paracetamol.

-La Guía GOLD 2017 (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) ha introducido el tratamiento con N-acetilcisteína en la terapia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica estable para reducir el riesgo de exacerbaciones en poblaciones seleccionadas.

- Se recomienda el empleo de N-acetilcisteína oral, en la práctica clínica, junto con cristaloides isotónicos para aquellos pacientes con elevado riesgo de Nefropatía Inducida con Contraste.

-Se ha observado que en la Enfermedad del Parkinson el tratamiento con N-acetilcisteína podría mejorar la función del neurotransmisor dopamina, aunque serán necesarios futuros ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo para confirmar esta eficacia.

- La administración sistémica de N-acetilcisteína en ciertos modelos preclínicos demuestran que disminuye la conducta de búsqueda de sustancias adictógenas, como la cocaína, la heroína y la nicotina, en estos animales.

- Los estudios sobre la eficacia de la N-acetilcisteína en los trastornos por abuso de sustancias realizados en humanos presentan por el momento resultados inconcluyentes.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=12035, (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12035>).
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (<http://www.portalfarma.com/Paginas/default.aspx>).
3. Instituto Químico Biológico (<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a010.htm>)
4. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos (<http://tratado.uninet.edu/c100201.html>)
5. Grandjean EM, Berthet P, et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000; 22: 209–221.
6. Stey C, Steurer J, et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000; 16: 253–262.
7. Decramer M, Rutten-van Mólken M, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost–Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560.
8. Zheng JP, Wen FQ, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 187–194.
9. Cazzola M, Matera MG, et al. N-acetylcysteine in COPD may be beneficial, but for whom? *Lancet Respir Med* 2014; 2:166–167.
10. Cazzola M, Calzetta L, et al. *Eur Respir Rev.* 2015 Sep;24(137):451-61.
11. Hansen NC, Skriver A, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994; 88: 531–535.
12. Tse HN, Raiteri L, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest* 2013; 144: 106–118.
13. Babolini G, Blasi A, et al. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study. *Eur J Respir Dis Suppl* 1980; 111: 93–108.
14. McGavin CR, MacFarlane JT, et al. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. British Thoracic Society Research Committee. *Thorax* 1985; 40:832–835.
15. Boman G, Bäcker U, et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 405–415.
16. Pela R, Calcagni AM, et al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 1999; 66: 495–500.
17. Rasmussen JB, Glennow C, et al. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988; 1: 351–355.
18. Schermer T, Chavannes N, et al. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis. *Respir Med* 2009; 103: 542-551.
19. Bachh AA, Shah NN, et al. Effect of oral N-acetylcysteine in COPD – a randomised controlled trial. *JK Practitioner* 2007; 14: 12–16.
20. Grassi C, Morandini GC, et al. A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1976; 9: 393–396.
21. Gerrits CM, Herings RM, et al. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 795–798.
22. Miravittles M, Calle M, et al. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 86–98.

23. Tse HN, Raiteri L, et al. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest* 2014; 146: 611–623.
24. Criner GJ, Bourbeau J, et al. Executive summary: prevention of acute exacerbation of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society guideline. *Chest* 2015; 147: 883–893.
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc, 2017 (<http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>).
26. Koc F, Ozdemir K, et al. Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS – a multicenter prospective controlled trial. *Int J Cardiol.* 2012;155:418–23.
27. Barrett BJ, Parfrey PS, et al. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med.* 2006;354:379–86.
28. Mehran R, Caixeta A, et al. N-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy. To give, or not to give: that is the question. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:9–11.
29. Briguori C, Quintavalle C, et al. Nephrotoxicity of contrast media and protective effects of acetylcysteine. *Arch Toxicol.* 2011;85:165–73.
30. Rihal CS, Textor SC, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105:2259–2264.
31. Tepel M, van der Giet M, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000;343:180–184.
32. Brezis M, Rosen S, et al. Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. *N Engl J Med.* 1995;332:647–655.
33. Safirstein R, Andrade L, et al. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents—a new use for an old drug. *N Engl J Med.* 2000;343:210–212.
34. Romano G, Briguori C, et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J.* 2008;29:2569–2576.
35. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, et al. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the apart trial). *Am J Cardiol.* 2002;89:356–358.
36. Kelly AM, Dwamena B, et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med.* 2008;148:284–94.
37. Gurm HS, Smith DE, et al. Contemporary use and effectiveness of N-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:98–104.
38. Baker CS, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the rapid study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2114–2118.
39. Briguori C, Manganelli F, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:298–303.
40. Kay J, Chow WH, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:553–558.
41. Xu R, Tao A, et al. Effectiveness of N-Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2016 Sep 23;(9).
42. Kidney International Supplements (2012) 2, 1; (http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf)
43. Fernández-Cimadevilla O.C, Barriales-Alvarez V. Nefropatía inducida por contraste. *Med Clin* 2011;137:84-90.
44. Chinta SJ, Andersen JK, et al. Redox imbalance in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008;1780:1362–1367.

45. Sunitha K, Hemshekhar M, et al. N-Acetylcysteine amide: a derivative to fulfill the promises of N-Acetyl cysteine. *Free Radic. Res.* 2013;47:357–367.
46. McLellan LI, Lewis AD, et al. Uptake and distribution of N-acetylcysteine in mice: tissue-specific effects on glutathione concentrations. *Carcinogénesis.* 1995; 16 :2099–2106.
47. Li AE, Ito H, et al. A role for reactive oxygen species in endothelial cell anoikis. *Circ. Res.* 1999; 85 :304–310.
48. Martin KR, Kari FW, et al. N-acetyl-L-cysteine simultaneously increases mitogenesis and suppresses apoptosis in mitogen-stimulated B-lymphocytes from p53 haploinsufficient Tg. AC (v-Ha-ras) mice. *In Vitro. Mol. Toxicol.* 2000; 13 :237–247.
49. Tsai JC, Jain M, et al. Induction of apoptosis by pyrrolidinedithiocarbamate and N-acetylcysteine in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 1996;271 :3667–3670.
50. Kim YH, Takahashi M, et al. Apoptosis induced by hydrogen peroxide under serum deprivation and its inhibition by antisense *c-jun* in F-MEL cells. *Biochem. Biophys. Res. Comun.* 2000; 271 :747–752.
51. Sheffner AL, Medler EM, et al. Metabolic studies with acetylcysteine. *Biochem. Pharmacol.* 1966; 15 :1523–1535.
52. Clark J, Clore EL, et al. Oral N-acetyl-cysteine attenuates loss of dopaminergic terminals in α -synuclein over-expressing mice. *PLoS One.* 2010;5(8)
53. Unnithan AS, Choi HJ, et al. Rescue from a two hit, high-throughput model of neurodegeneration with N-acetyl cysteine. *Neurochem. Int.* 2012; 61 :356–368.
54. Jiang Y, Rumble JL, et al. N-Acetyl cysteine blunts proteotoxicity in a heat shock protein-dependent manner. *Neuroscience.* 2013;255:19–32.
55. Martínez-Banaclocha M, Martínez N, et al. Hypothesis: can N-acetylcysteine be beneficial in Parkinson's disease? *Life Sci.* 1999;64:1253–1257.
56. Fu R, Wassif CA, et al. Efficacy of N-acetylcysteine in phenotypic suppression of mouse models of Niemann-Pick disease, type C1. *Tararear. Mol. Genet.* 2013; 22 :3508–3523.
57. Gere-Paszti E, Jakus J, et al. The effect of N-acetylcysteine on amphetaminemediated dopamine release in rat brain striatal slices by ion-pair reversed-phase high performance liquid chromatography. *Biomed. Chromatogr.* 2009; 23 :658–664.
58. Monti DA, Zabrecky G, et al. N-Acetyl Cysteine May Support Dopamine Neurons in Parkinson's Disease: Preliminary Clinical and Cell Line Data. *PLoS One.* 2016 Jun 16;11(6)
59. Fontaine MA, Geddes JW, et al. Effect of exogenous and endogenous antioxidants on 3-nitropionic acid-induced in vivo oxidative stress and striatal lesions. *J. Neurochem.* 2000; 75 :1709–1715.
60. Sandhir R, Sood A, et al. N-Acetylcysteine reverses mitochondrial dysfunctions and behavioral abnormalities in 3-nitropropionic acid-induced Huntington's disease. *Neurodegener. Dis.* 2012; 9 :145–157.
61. Kalivas PW, Lalumiere RT, et al. Glutamate transmission in addiction. *Neuropharmacology.* 2009;56(Suppl 1):169–73.
62. Kalivas PW, Volkow ND, et al. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. *Mol Psychiatry.* 2011;16(10):974–86.
63. Gipson CD, Reissner KJ, et al. Reinstatement of nicotine seeking is mediated by glutamatergic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(22):9124–9.
64. Knackstedt LA, LaRowe S, et al. The role of cystine-glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. *Biol Psychiatry.* 2009;65(10):841–5.
65. Knackstedt LA, Melendez RI, et al. Ceftriaxone restores glutamate homeostasis and prevents relapse to cocaine seeking. *Biol Psychiatry.* 2010;67(1):81–4.
66. Rao PS, Sari Y, et al. Glutamate transporter 1: target for the treatment of alcohol dependence. *Curr Med Chem.* 2012;19(30):5148–56.
67. Baker DA, McFarland K, et al. N-acetyl cysteine-induced blockade of cocaine-induced reinstatement. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;1003:349–51.

68. Pierce RC, Bell K, et al. Repeated cocaine augments excitatory amino acid transmission in the nucleus accumbens only in rats having developed behavioral sensitization. *J Neurosci.* 1996;16(4):1550–60.
69. Berglind WJ, Whitfield TW, et al. A single intra-PFC infusion of BDNF prevents cocaine-induced alterations in extracellular glutamate within the nucleus accumbens. *J Neurosci.* 2009;29(12):3715–9.
70. Palmatier MI, Liu X, et al. Metabotropic glutamate 5 receptor (mGluR5) antagonists decrease nicotine seeking, but do not affect the reinforcement enhancing effects of nicotine. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(9):2139–47.
71. Wang X, Moussawi K, et al. Role of mGluR5 neurotransmission in reinstated cocaine-seeking. *Addict Biol.* 2013;18(1):40–9.
72. Gipson CD, Kupchik YM, et al. Rapid, transient synaptic plasticity in addiction. *Neuropharmacology.* 2014;76(Pt B):276–86.
73. Gipson CD, Kupchik YM, et al. Relapse induced by cues predicting cocaine depends on rapid, transient synaptic potentiation. *Neuron.* 2013;77(5):867–72.
74. Carlisle HJ, Kennedy MB, et al. Spine architecture and synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 2005;28(4):182–7.
75. De Roo M, Klauser P, et al. LTP promotes a selective long-term stabilization and clustering of dendritic spines. *PLoS Biol.* 2008;6(9):e219.
76. Yang Y, Zhou Q, et al. Spine modifications associated with long-term potentiation. *Neuroscientist.* 2009;15(5):464–76.
77. Lewerenz J, Hewett SJ, et al. The cystine/glutamate antiporter system x(c)(-) in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(5):522–55.
78. Dringen R, Gutterer JM, et al. Aminopeptidase N mediates the utilization of the GSH precursor CysGly by cultured neurons. *J Neurosci Res.* 2001;66(5):1003–8.
79. Baker DA, McFarland K, et al. Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci.* 2003;6(7):743–9.
80. Kalivas PW, Volkow N, et al. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron.* 2005;45(5):647–50.
81. Gipson CD, Reissner KJ, et al. Reinstatement of nicotine seeking is mediated by glutamatergic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(22):9124–9.
82. LaLumiere RT, Kalivas PW, et al. Glutamate release in the nucleus accumbens core is necessary for heroin seeking. *J Neurosci.* 2008;28(12):3170–7.
83. Moussawi K, Zhou W, et al. Reversing cocaine-induced synaptic potentiation provides enduring protection from relapse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(1):385–90.
84. Reichel CM, Moussawi K, et al. Chronic *N*-acetylcysteine during abstinence or extinction after cocaine self-administration produces enduring reductions in drug seeking. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337(2):487–93.
85. Murray JE, Everitt BJ, et al. *N*-Acetylcysteine reduces early- and late-stage cocaine seeking without affecting cocaine taking in rats. *Addict Biol.* 2012;17(2):437–40.
86. Zhou W, Kalivas PW, et al. *N*-acetylcysteine reduces extinction responding and induces enduring reductions in cue- and heroin-induced drug-seeking. *Biol Psychiatry.* 2008;63(3):338–40.
87. Ramirez-Nino AM, D'Souza MS, et al. *N*-acetylcysteine decreased nicotine self-administration and cue-induced reinstatement of nicotine seeking in rats: comparison with the effects of *N*-acetylcysteine on food responding and food seeking. *Psychopharmacology.* 2013;225:473–82.
88. Moussawi K, Pacchioni A, et al. *N*-Acetylcysteine reverses cocaine-induced metaplasticity. *Nat Neurosci.* 2009;12(2):182–9.
89. Amen SL, Piacentini LB, et al. Repeated *N*-acetyl cysteine reduces cocaine seeking in rodents and craving in cocaine-dependent humans. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(4):871–8.

90. Zhou W, Kalivas PW, et al. *N*-acetylcysteine reduces extinction responding and induces enduring reductions in cue- and heroin-induced drug-seeking. *Biol Psychiatry*. 2008;63(3):338–40.
91. Ramirez-Nino AM, D'Souza MS, et al. *N*-acetylcysteine decreased nicotine self-administration and cue-induced reinstatement of nicotine seeking in rats: comparison with the effects of *N*-acetylcysteine on food responding and food seeking. *Psychopharmacology*. 2013;225:473–82.
92. Seiva FR, Amauchi JF, et al. Alcoholism and alcohol abstinence: *N*-acetylcysteine to improve energy expenditure, myocardial oxidative stress, and energy metabolism in alcoholic heart disease. *Alcohol*. 2009;43(8):649–56.
93. Ozaras R, Tahan V, et al. *N*-acetylcysteine attenuates alcohol-induced oxidative stress in the rat. *World J Gastroenterol*. 2003;9(1):125–8.
94. Schmaal L, Veltman DJ, et al. *N*-acetylcysteine normalizes glutamate levels in cocaine-dependent patients: a randomized crossover magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(9):2143–52.
95. LaRowe SD, Myrick H, et al. Is cocaine desire reduced by *N*-acetylcysteine? *Am J Psychiatry*. 2007;164(7):1115–7.
96. Knackstedt LA, LaRowe S, et al. The role of cystine-glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. *Biol Psychiatry*. 2009;65(10):841–5.
97. Van Schooten FJ, Besaratinia A, et al. Effects of oral administration of *N*-acetyl-L-cysteine: a multi-biomarker study in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(2):167–75.
98. Gray KM, Carpenter MJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of *N*-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry*. 2012;169(8):805–12.
99. LaRowe SD, Kalivas PW, et al. A double-blind placebo-controlled trial of *N*-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence. *Am J Addict*. 2013;22(5):443–52.