

# N-acetilcisteína eleva los niveles de creatinina sin disminuir las especies reactivas de oxígeno en ratas sépticas

## N-acetylcysteine increases creatinine levels without lowering reactive oxygen species levels

Fronteras en Medicina 2021;16(3):168-169. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0168-0169>

La N-acetilcisteína (NAC) es un fármaco con actividad antioxidante y antiinflamatoria que favorece el mantenimiento del equilibrio redox celular. Por esta razón, su potencial terapéutico abarca una serie de enfermedades que se relacionan con el estrés oxidativo<sup>1</sup>. Sus variadas acciones, seguridad y bajo costo hicieron que se convierta en un fármaco de estudio en muchas afecciones. En este sentido, el trabajo del Dr. Chapela y sus colaboradores tiene un enfoque interesante, evaluando la acción de este fármaco sobre las especies reactivas del oxígeno y la creatinina en un modelo de ratas sépticas.

La utilización de un modelo animal para este tipo de estudios permite realizar un primer acercamiento al tema, controlando diversas variables que son imposibles de controlar, o incluso de evaluar, en estudios en seres humanos. Los estudios en animales han demostrado que NAC posee diversas acciones como, por ejemplo: un potente efecto protector contra el estrés oxidativo y la inflamación en diferentes condiciones; mejora del daño cerebral inducido por la isquemia cerebral transitoria<sup>2</sup>; el control del dolor y la inflamación en el caso de infección<sup>3</sup>; y la restauración de la morfología de la tiroides mediante la reducción de la infiltración de células inflamatorias<sup>4</sup>. Sin embargo, a pesar de que varios estudios *in vivo* y *ex vivo* han demostrado que NAC desempeña importantes acciones biológicas que pueden respaldar sus propuestas funciones terapéuticas, su eficacia en los estudios clínicos para tratar diferentes condiciones patológicas sigue mostrando resultados contradictorios<sup>5,6</sup>.

En forma inesperada, Chapela y colaboradores observaron que la administración de 150 mg/kg de NAC intraperitoneal, no solo no disminuye los niveles de ROS, sino que produce un aumento de los niveles de creatinina en los animales tratados. Con el fin de dilucidar los posibles factores responsables de la falla renal observada, los autores realizaron una regresión logística múltiple, encontrando que solo el tratamiento con NAC tiene un efecto significativo sobre la falla renal. Como discuten los autores extensamente, diversos factores pueden ser responsables de estos resultados, desde la dosis de NAC empleada, su vía de administración y la ventana de tiempo en que se realiza el tratamiento, además de otros factores metodológicos de la medición de ROS. Sin embargo, vale destacar que, a pesar de los resultados adversos obtenidos, el presente trabajo ayuda a dar un paso más en el conocimiento de las acciones sistémicas de NAC en la sepsis.

**Adriana L. Burgueño**

Laboratorio de Psiconeuroendocrinoinmunología. Instituto de Investigaciones Biomédicas.  
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)  
Pontificia Universidad Católica Argentina.

## BIBLIOGRAFIA

1. Aldini G, Altomare A, Baron G, et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res* 2018;52(7):751-62.
2. Cuzzocrea S, Mazzon E, Costantino G, et al. Beneficial effects of n-acetylcysteine on ischaemic brain injury. *Br J Pharmacol* 2000;130(6):1219-26.
3. Crupi R, Gugliandolo E, Siracusa R, et al. N-acetyl-L-cysteine reduces *Leishmania amazonensis*-induced inflammation in BALB/c mice. *BMC Vet Res* 2020;16(1):13.
4. Poncin S, Colin IM, Decallonne B, et al. N-acetylcysteine and 15 deoxy- $\Delta^1,4$ -prostaglandin J<sub>2</sub> exert a protective effect against autoimmune thyroid destruction in vivo but not against interleukin-1 $\alpha$ /interferon  $\gamma$ -induced inhibitory effects in thyrocytes in vitro. *Am J Pathol* 2010;177(1):219-28.
5. Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8(12):1955-62.
6. de Andrade KQ, Moura FA, dos Santos JM, de Araújo OR, de Farias Santos JC, Goulart MO. Oxidative Stress and Inflammation in Hepatic Diseases: Therapeutic Possibilities of N-Acetylcysteine. *Int J Mol Sci* 2015;16(12):30269-308.

# N-acetilcisteína eleva los niveles de creatinina sin disminuir las especies reactivas de oxígeno en ratas sépticas

## N-acetylcysteine increases creatinine levels without lowering reactive oxygen species levels

Sebastián P. Chapela<sup>1,2</sup>, Hilda I. Burgos<sup>1</sup>, Alexis Muryan<sup>3</sup>, María C. Ricart<sup>4</sup>, Manuel Alonso<sup>5</sup>, Carlos A. Stella<sup>1</sup>

### RESUMEN

En la sepsis se activa la cascada inflamatoria y se desencadenan múltiples procesos fisiopatológicos. Uno de esos procesos es la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se han descrito diferentes fármacos, como la N-acetilcisteína (NAC), para reducir los niveles de ROS, pero ningún trabajo ha avalado su uso en la sepsis. Este estudio investigó la relación entre ROS y daño renal, generalmente presente en la sepsis, y su posible tratamiento con NAC en ratas.

Se utilizaron ratas Sprague Dawley machos. Los animales se dividieron en dos grupos, uno recibió 150 mg/kg de NAC y el otro no. Además, cada grupo se dividió en 4 subgrupos (control, laparotomía, sepsis y sepsis y NAC). Se midieron la creatinina sérica y las ROS.

Los subgrupos sépticos tuvieron niveles más altos de ROS que los controles y NAC no disminuyó esos niveles. No hubo diferencias en los niveles de ROS entre los subgrupos (tratados y no tratados con NAC), pero los niveles de creatinina fueron más altos. Se observó una correlación débil entre ROS y los niveles de creatinina y la administración de NAC fue un factor independiente para aumentar los niveles de creatinina. Se observó una correlación entre los niveles de ROS y la creatinina. NAC no redujo los niveles de ROS, pero aumentó los niveles de creatinina.

Concluimos que la administración de NAC no mejoró los niveles de ROS y disminuyó la función renal en ratas sépticas. Hubo una correlación débil entre ROS y los niveles de creatinina, lo que demuestra que otros factores pueden modificar la función renal, como la administración de NAC, que fue un factor independiente para la disminución de la función renal medida por la creatinina sérica.

**Palabras clave:** especies reactivas de oxígeno (ROS), N-acetilcisteína, sepsis, ratas.

### ABSTRACT

In sepsis, the entire inflammatory cascade is activated and multiple pathophysiological processes are triggered. One such process is the production of reactive oxygen species (ROS). Different drugs, such as N-acetylcysteine (NAC), have been described to reduce ROS levels, but no work has endorsed their use in sepsis. This study investigated the relationship between ROS and renal damage usually present in sepsis and its possible treatment with NAC in rats.

Male Sprague Dawley rats were used. The animals were divided into two groups, one received 150 mg/kg of NAC and the other did not. In addition, each group was divided into 4 subgroups (control, laparotomy, sepsis, and sepsis and NAC). Serum creatinine and ROS were measured.

The septic subgroups had higher levels of ROS than controls and NAC did not decrease those levels. There was no difference in ROS levels between subgroups (treated and not treated with NAC), but creatinine levels were higher. A weak correlation was observed between ROS and creatinine levels and NAC administration was an independent factor for increasing levels of creatinine. A correlation was observed between ROS levels and creatinine. NAC did not lower ROS levels but increased creatinine levels.

We conclude that the administration of NAC did not improve ROS levels and decreased kidney function in septic rats. There was a weak correlation between ROS and creatinine levels, showing that other factors can modify kidney function, such as NAC administration which was an independent factor for decreasing renal function measured by serum creatinine.

**Keywords:** reactive oxygen species (ROS), N-acetylcysteine, sepsis, rats.

Fronteras en Medicina 2021;16(3):170-175. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0170-0175>

1. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Departamento de Bioquímica Humana, Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED-CONICET).
2. Hospital Británico de Buenos Aires, Equipo de Soporte Nutricional.
3. Hospital Británico de Buenos Aires, Laboratorio Central.
4. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Veterinarias, Cátedra de Química Biológica.
5. Universidad de Buenos Aires, Ciclo Básico Común.

Correspondencia: Sebastián Pablo Chapela. Hospital Británico de Buenos Aires. Equipo de Soporte Nutricional. Perdriel 74. CPI280AEB CABA. Argentina. Tel.: +5411-43096400 sphapela@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 10/07/2021 | Aceptado: 27/07/2021

### INTRODUCCIÓN

La sepsis es un estado patológico, donde está activada toda la cascada inflamatoria y se desencadenan múltiples procesos fisiopatológicos capaces de producir daño celular. Uno de esos procesos es la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS); de hecho, distintos trabajos han demostrado el aumento de la concentración de ROS en distintos tejidos durante la sepsis<sup>1,2</sup>.

Hay distintas definiciones para el estrés oxidativo, pero la más común y descripta es el desbalance entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad antioxidante celular que, potencialmente, puede dañar células y destruir tejidos<sup>3</sup>. La presencia de ROS en las células es normal, y de hecho cumplen un rol de señalización intracelular en la fisiología normal<sup>4,5</sup>.

**Tabla 1.** Resultados de concentración de radicales libres (ROS) en los grupos tratados con y sin N-acetilcisteína (NAC), expresados en mediana e intervalo de confianza.

Subgrupo #	Grupo sin tratamiento previo con NAC (n=32)	Grupo tratado con NAC (n=32)	P
Control	0.093 (IC95%: 0.064-0.12)	0.104 (IC95%: 0.063-0.1452)	0.37
Laparotomía	0.111 (IC95%: 0.093-0.13)	0.109 (IC95%: 0.075-0.144)	0.37
Sepsis	0.138 (IC95%: 0.1-0.176)	0.138 (IC95%: 0.1-0.176)	0.79
Sepsis y reanimación	0.113 (IC95%: 0.085-0.14)	0.1421 (IC95%: 0.0892-0.195)	0.59

\*Los valores se expresan en unidades de emisión de diclorofluoresceína a 525 nm. # Cada subgrupo es de 8 ratas.

**Tabla 2.** Resultados de concentración de creatinina en suero en grupos tratados con y sin N-acetilcisteína. Los mismos se expresan con mediana e intervalo de confianza.

Subgrupo #	Creatinina sin NAC (n=32)	Creatinina con NAC (n=32)	P
Control	0.4 (IC95%: 0.32-0.47)	0.63 (IC95%: 0.53-0.74)	0.0046
Laparotomía	0.5 (IC95%: 0.39-0.6)	0.81 (IC95%: 0.72-0.89)	<0.001
Sepsis	0.67 (IC95%: 0.47-0.87)	0.91 (IC95%: 0.73-1.09)	0.0038
Sepsis y reanimación	0.62 (IC95%: 0.51-0.73)	0.9 (IC95%: 0.65-1.19)	0.033

\*Los valores se expresan como concentración en suero en mg/dl. # Cada subgrupo es de 8 ratas.

Las especies reactivas de oxígeno son un grupo de moléculas que incluyen radicales de oxígeno, como el superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), hidroxilo ( $OH^{\bullet}$ ), peróxido ( $RO_2^{\bullet}$ ) y alcoxilo ( $RO^{\bullet}$ ), así como no radicales que son agentes oxidantes o se convierten rápidamente en radicales como el ácido hipocloroso (HOCl), oxígeno singlete ( $^1O_2$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ )<sup>4</sup>. Por otro lado, también hay especies reactivas de nitrógeno (RNS), tanto radicales como no radicales, como el óxido nítrico (NO), el peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) y el dióxido de nitrógeno ( $NO_2^{\bullet}$ )<sup>5,6</sup>.

Los ROS son producidos principalmente en la mitocondria donde la cadena de transporte de electrones es la principal productora<sup>7</sup>. También hay fuentes extramitocondriales de ROS<sup>8,9</sup>. Asimismo, la célula tiene distintos mecanismos para amortiguar la presencia de estos ROS y mitigar así el daño<sup>9</sup>. Cuando estos mecanismos de defensa son sobrepasados, deviene el daño oxidativo<sup>6,9</sup>. Los ROS tienen vida media efímera y poco se sabe sobre la presencia y los efectos que tienen los ROS en suero o ROS sistémicos y su posible rol fisiopatológico.

Es sabido que la causa más común de insuficiencia renal en terapia intensiva es la sepsis<sup>10</sup>. Una de las posibles causas de la lesión celular a nivel renal, que lleva a la disminución de la función, es la producción de ROS<sup>10</sup>.

Se ha propuesto el uso de distintas drogas para disminuir la presencia de ROS. Una de las más estudiadas es la N-acetilcisteína (NAC). Esta droga tiene distintas indicaciones, entre ellas, el tratamiento de la intoxicación con paracetamol<sup>11,12</sup>, la prevención de la nefropatía por contraste<sup>13</sup>, tratamiento de distintas patologías respiratorias<sup>14</sup> y distintos trastornos psiquiátricos como esquizofrenia y adicciones<sup>15</sup>.

El objetivo de este trabajo consistió en explorar la relación entre la falla renal inducida por sepsis, los ROS sistémicos y su posible prevención con NAC, en un mo-

delo animal de laboratorio. Las ventajas del modelo animal consisten en que se pueden controlar variables, ya que, en los distintos trabajos en pacientes sépticos, las poblaciones son muy heterogéneas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales

Se usaron 64 ratas Sprague Dawley de 8 semanas con ambientación de 4 semanas y 6 semanas, cuyos pesos se encontraban entre 300 y 400 g. Los animales estuvieron expuestos a ciclos de luz de 12 horas y fueron alimentados *ad libitum*. El uso de los animales fue aprobado por el CICUAL (Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Experimentación) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (EXP-UBA: 02282/2012).

Se utilizaron dos grupos de animales, uno sin premedicar y otro premedicado con N-acetilcisteína. Al grupo tratado se le administraron 150 mg/kg de N-acetilcisteína por vía intraperitoneal dos horas antes de la intervención quirúrgica, para inducir sepsis. A su vez, cada grupo se dividió en 4 subgrupos: subgrupo control (sin intervención quirúrgica), subgrupo con laparotomía simple, subgrupo con sepsis (punción y ligadura cecal), y subgrupo con sepsis seguida de reanimación con fluidos y antibióticos (Figura 1). Cada subgrupo estuvo constituido por 8 ratas.

### Inducción de sepsis

La inducción de sepsis se realizó mediante punción cecal y ligadura de ciego, según técnica descripta en bibliografía<sup>16,17</sup>. Para ello, se practicó una laparotomía mediana, se identificó el ciego, se ligaron 2 cm de este y, posteriormente, se realizó punción con aguja 20x8 G en ambas caras. Posteriormente, se realizó sutura por planos.

**Tabla 3.** Modelo multivariable para evaluar relación de diferentes factores con la insuficiencia renal (creatinina>0.68).

Variable	Coefficiente	p	IC95%
Peso	0.91	0.212	-0.51-2.34
Laparotomía	1.92	0.091	-0.31-4.16
Punción cecal	0.76	0.46	1.26-2.79
Antibióticos	0.021	0.983	-1.9-2.01
NAC	3.26	<0.001	1.48-5.05
ROS	-3.86	0.665	-5.55- -0.95

Las variables elegidas para realizar la regresión logística, con creatinina como variable de resultado, fueron el peso, laparotomía, presencia de punción cecal, uso de antibióticos, tratamiento con NAC y niveles de ROS. NAC: N-acetilcisteína; ROS: especies reactivas de oxígeno.

### Solución de NAC

Se preparó una solución que contenía 60 mg/ml de NAC (Laboratorios Casasco). El polvo se resuspendió en agua destilada. La solución se esterilizó mediante filtración a través de un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$  (Ministart®) bajo una campana de flujo laminar.

### Reanimación con fluidos y antibióticos

Consistió en suministrar por vía intraperitoneal, inmediatamente después de la cirugía, 25 ml/kg de solución de NaCl 0.9% p/v, ceftriaxona 30 mg/kg y clindamicina 25 mg/kg. El esquema antibiótico fue elegido para cubrir el espectro de bacterias Gram negativas y anaerobias.

### Obtención de las muestras

A las 24 horas de realizado el procedimiento correspondiente a cada grupo, se extrajo una muestra de sangre por punción cardíaca y las ratas fueron sacrificadas. La sangre se centrifugó a 3000 rpm, se tomó el suero, el cual fue congelado a  $-75^{\circ}\text{C}$ , hasta realizar las determinaciones correspondientes.

### Medición de ROS en el suero

Se efectuó mediante la utilización de diclorofluoresceína-diacetato (DCFH). Se incubaron 12  $\mu\text{l}$  de suero por 10 minutos, en 1000  $\mu\text{l}$  de buffer TE y se agregaron 10  $\mu\text{l}$  de NaOH, para escindir el diacetato y así activar la diclorofluoresceína. La fluorescencia emitida se midió en equipo Jasco FP770. Con cada muestra se realizó un espectro de emisión entre 500 y 550 nm. El valor expresado es el de la emisión a 525 nm.

### Medición de creatinina sérica

Se utilizó la técnica de química seca. Los valores están expresados en mg/dl.

### Análisis estadístico de los datos

Se utilizó el software STATA 11.0. Para comparar medias se realizó test de Student (2 subgrupos) o ANOVA a 1 vía (4 subgrupos). Posteriormente, al analizar la función renal, el criterio aplicado para dividir la población de animales en un grupo con deterioro de la función

renal y otro sin deterioro de la función renal fue el punto de corte de 0.68 mg/dl, ya que este valor divide a la población en dos mitades iguales, con mayor y menor nivel de creatinina. Para analizar la correlación entre los niveles de ROS y creatinina se utilizó la correlación de Pearson. Posteriormente se realizó regresión logística múltiple. Se ingresaron las siguientes variables independientes dicotómicas: el peso de las ratas mayor a 350 gramos, la presencia de laparotomía, punción cecal, el uso de antibiótico, la administración de NAC y los niveles de ROS mayor a 0.11, medidos por emisión de DCFH. Se consideró significativo un valor de  $p<0.05$ .

## RESULTADOS

Los valores de ROS medidos por grupo (grupo sin NAC vs. grupo con NAC) y subgrupos se presentan en la c 1 (Tabla 1). Al analizar las diferencias de los niveles de ROS entre el grupo sin NAC y el grupo con NAC, no hubo diferencias significativas ( $p=0.1$ ). Se observó, en el grupo sin NAC, que la producción de ROS séricos fue mayor con la laparotomía y aún mayor en el subgrupo con sepsis, siendo el aumento de 34.19% y 57.28%, respectivamente. El subgrupo con sepsis y reanimación presentó menores niveles séricos de radicales libres con respecto al subgrupo con sepsis no reanimado, pero mayores que el subgrupo control (40.24%). No hubo diferencias significativas entre los subgrupos del grupo sin NAC ( $p=0.27$ ). En el grupo con NAC, no hubo diferencias significativas entre subgrupos, en los niveles de ROS séricos ( $p=0.73$ ). A su vez, no hubo diferencias entre los subgrupos pareados que no fueron tratados con NAC y aquellos que fueron tratados.

Por otra parte, al comparar las medias de los niveles séricos de creatinina (Tabla 2) entre el grupo con NAC y sin NAC, se observaron diferencias significativas ( $p<0.001$ ). En el grupo sin NAC, se observaron niveles séricos de creatinina mayores en el subgrupo laparotomía (17.5%) y en el subgrupo con sepsis (50%) en comparación con el subgrupo control. El análisis de los valores medidos en estos subgrupos del grupo sin NAC arroja diferencias significativas ( $p=0.003$ ). En el grupo tratado con NAC, la laparotomía aumentó los niveles de creatinina un 46.55%. Los animales del subgrupo con sepsis tuvieron un aumento del 60.34%; y, a su vez, los animales sépticos reanimados presentaron un aumento del 51.57%. Las diferencias entre los subgrupos fueron significativas ( $p=0.0019$ ). Al analizar los distintos subgrupos, aquellos que fueron tratados con NAC presentan mayores niveles de creatinina que aquellos que no fueron tratados con NAC. Estas diferencias son significativas en los subgrupos control ( $p=0.016$ ), laparotomía ( $p<0.001$ ) y sepsis ( $p=0.023$ ).

Al analizar la relación entre los niveles de DCFH y creatinina se realizó la correlación de Pearson,  $r=0.29$ , ( $p=0.013$ ).

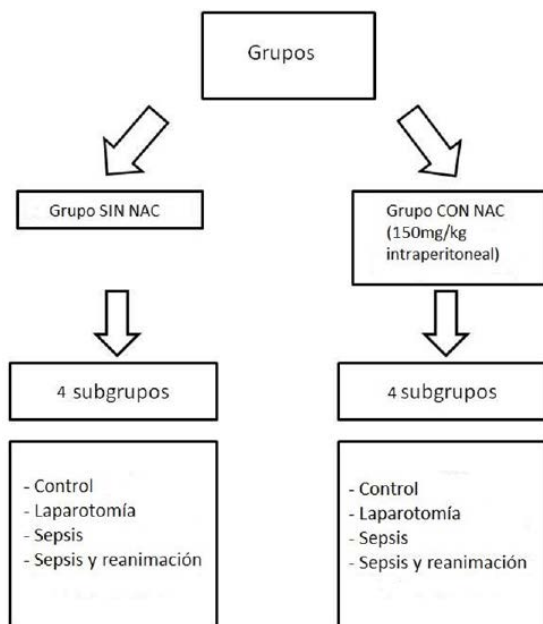


Figura 1. Diagrama de flujo que explica la división de grupos.

Se construyó un modelo de regresión logística múltiple, en el cual se dicotomizaron los valores de creatinina en 0,68 mg/dl, y, de esta forma, se divide la población de animales en 2 mitades iguales. El resultado de la regresión logística se expresa en la (Tabla 3). Se observa que NAC es el único factor que tiene una relación estadísticamente significativa con el aumento de creatinina ( $p < 0.001$ ).

## DISCUSIÓN

La sepsis es la causa más común de falla renal en terapia intensiva<sup>10</sup>. En este trabajo se ha estudiado los niveles de los ROS en suero producidos en la sepsis, posible influencia en el desarrollo de la falla renal y su posible tratamiento con NAC en ratas. Dado que la correlación de Pearson da  $r = 0.29$  ( $p = 0.013$ ), se puede afirmar que no hay relación entre los niveles de ROS sistémicos y los niveles de creatinina. Esta correlación se realizó en la población total de ratas, por lo que el resultado es independiente del tratamiento con NAC.

Se ha observado que la administración de 150 mg/kg de NAC intraperitoneal no disminuye los niveles de ROS. Además, esta misma dosis aumenta los niveles de creatinina de forma significativa. Al analizar la influencia de distintos factores que pueden ser desencadenantes de la falla renal, mediante regresión logística múltiple, la NAC fue el único factor positivo (odds ratio [OR]=26.24;  $p < 0.001$ ). Ante esta observación, se podría pensar que no hay relación entre los niveles de ROS sistémicos y el deterioro de la función renal, aunque para asegurar esto se necesitan estudios más detallados.

Numerosas publicaciones usan ratas con punción cecal como modelo de sepsis, utilizando diferentes dosis de NAC y vías de administración, ya sea vía oral con sonda<sup>18,19</sup>, en el agua que bebían dos días antes de la cirugía<sup>1</sup>, o en forma subcutánea en repetidas dosis antes de la cirugía<sup>20</sup>. En el actual trabajo se decidió usar la dosis de 150 mg/kg vía intraperitoneal, usada en varias publicaciones<sup>21,22</sup>, dado que se la consideró una vía de administración segura y exacta. En estas publicaciones no se evaluó la función renal, sino solamente parámetros relacionados con el estrés oxidativo. En un trabajo realizado por Campos<sup>1</sup> se evaluó el filtrado glomerular mediante *clearance* de inulina, el cual mejoró con la administración de NAC, pero la dosis utilizada fue menor que la del presente trabajo y la vía de administración fue distinta.

Cabe también destacar que la dosis recomendada de NAC por distintos trabajos para la intoxicación por paracetamol es un bolo de 150 mg/kg, seguido por distintos regímenes de infusión continua endovenosa<sup>11,12,23</sup>.

También hay trabajos con líneas celulares, donde la administración de NAC, disminuye la reducción de ROS mediada por lipopolisacáridos, medidos con la técnica de DCFH<sup>24</sup>. Pero esto es una línea celular, con una dosis de 1 mM de NAC, es decir que son dosis distintas y modelos distintos.

En este trabajo se ha observado que la NAC deteriora la función renal de las ratas sépticas, no así en los animales control. Distintos trabajos han mostrado la utilidad de la NAC en patologías como la intoxicación con paracetamol<sup>11,12</sup>, prevención de la nefropatía por contraste<sup>13</sup>, patologías respiratorias<sup>14</sup> y distintos trastornos psiquiátricos como esquizofrenia y adicciones<sup>15</sup>. Específicamente, en sepsis hay distintos trabajos en los cuales se evalúa mortalidad, y en 2012 un metaanálisis de la Colaboración Cochrane<sup>25</sup>, en el cual no se observó reducción de la mortalidad, tiempo de estadía, duración de la ventilación mecánica o aparición de nuevas fallas orgánicas, reportó, sin embargo, que la administración tardía de la NAC está asociada con inestabilidad cardiovascular<sup>25</sup>. Diversas publicaciones han demostrado que la NAC disminuye la producción de ROS en los tejidos y a su vez la NAC es usada como medida para la prevención de nefropatía por contraste, si bien su uso es discutido.

Hay reportes que informan distintos efectos adversos de esta droga, cuya severidad varía entre las náuseas hasta la muerte de pacientes, siendo la intolerancia digestiva y las reacciones anafilácticas las más comunes<sup>26</sup>. Además, se han reportado alteraciones electrocardiográficas, en el coagulograma, y status epiléptico<sup>26</sup>. Las reacciones adversas son más comunes vía parenteral que enteral y se relacionan también con la magnitud de la dosis<sup>11,26</sup>.

A su vez, Mant y colaboradores<sup>27</sup> publicaron un reporte de efectos adversos asociados al uso de NAC, entre los cuales se encuentran hipotensión y falla renal, siendo es-

tas las posibles causas del deterioro de la función renal encontrada en nuestro trabajo. La revisión de 2012 de la Colaboración Cochrane<sup>25</sup>, mencionada anteriormente, también reporta inestabilidad cardiovascular en la administración tardía de la NAC, pudiendo ser esta otra de las causas de deterioro de la función renal. Por otro lado, Spapen y cols.<sup>28</sup> en 2005, publicaron un reporte preliminar en el cual se les administraba a pacientes con sepsis severa NAC endovenoso. En el trabajo reporta que no hubo diferencias en el índice microalbuminuria/creatinina entre los pacientes que recibieron NAC y aquellos que recibieron placebo, además empeoró el score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) a las 48 horas de ingreso de los pacientes que recibieron NAC, esto asociado a una mayor falla cardiovascular.

Si bien el uso de creatinina para determinar la falla renal aguda es un concepto que quedó relegado ante la presencia de nuevos marcadores como N-GAL<sup>29</sup>, el cual todavía no se usa de manera rutinaria<sup>30,31</sup>, este trabajo tiene el interés de haber analizado la influencia de la NAC en la falla renal en sepsis. Se necesitan más investigaciones que analicen la falla renal con otros marcadores o con distintas dosis y vías de administración de NAC en la sepsis.

Por otra parte, si bien la diclorofluoresceína-diacetato<sup>32</sup> es discutida como marcador de ROS, en diversas publicaciones se ha usado con éxito<sup>33,34</sup>. En nuestro laboratorio se ha demostrado con curvas de titulación con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y realizando espectrofotometrías que es un marcador confiable para la medición de ROS (datos no publicados), y los niveles de ROS en el modelo utilizado en este trabajo se elevan de acuerdo a lo previsto.

Para concluir, tomando en cuenta los resultados presentados, en este trabajo se aspiró a relacionar los niveles de ROS sistémicos, la falla renal, una de las fallas orgánicas más frecuentes en la sepsis, y el posible tratamiento con NAC. Los resultados obtenidos no indican una disminución de los niveles de ROS sistémicos ni tampoco una mejoría en la función renal con NAC. Por el contrario, se ha observado mayor deterioro de la función renal luego de la administración de la NAC, siendo este un efecto adverso descrito, aunque poco habitual asociado a la droga, y nunca analizado en contexto de sepsis. Probablemente esto se deba a la dosis y a la vía de administración de la droga. Se necesitan más investigaciones para aclarar el rol de la NAC en la falla renal inducida por sepsis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Campos R, Shimizu MH, Volpini RA, et al. N-acetylcysteine prevents pulmonary edema and acute kidney injury in rats with sepsis submitted to mechanical ventilation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302(7):L640-50.
2. Andrades M, Ritter C, de Oliveira MR, Streck EL, Fonseca Moreira JC, Dal-Pizzol F. Antioxidant treatment reverses organ failure in rat model of sepsis: role of antioxidant enzymes imbalance, neutrophil infiltration, and oxidative stress. *J Surg Res* 2011;167(2):e307-13.
3. Preiser JC. Oxidative stress. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(2):147-54.
4. Russell EG, Cotter TG. New Insight into the Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Cellular Signal-Transduction Processes. *Int Rev Cell Mol Biol* 2015;319:221-54.
5. Andrades ME, Morina A, Spasic S, Spasojevic I. Bench-to-bedside review: sepsis - from the redox point of view. *Crit Care* 2011;15(5):230.
6. Berg RM, Møller K, Bailey DM. Neuro-oxidative-nitrosative stress in sepsis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31(7):1532-44.
7. Taylor DE, Ghio AJ, Piantadosi CA. Reactive oxygen species produced by liver mitochondria of rats in sepsis. *Arch Biochem Biophys* 1995;316(1):70-6.
8. Bayir H. Reactive oxygen species. *Crit Care Med* 2005;33(12 Suppl):S498-501.
9. Fink MP. Reactive oxygen species as mediators of organ dysfunction caused by sepsis, acute respiratory distress syndrome, or hemorrhagic shock: potential benefits of resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate solution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5(2):167-74.
10. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care* 2014;20(6):588-95.
11. Kanter MZ. Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(19):1821-7.
12. Whyte IM, Francis B, Dawson AH. Safety and efficacy of intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen overdose: analysis of the Hunter Area Toxicology Service (HATS) database. *Curr Med Res Opin* 2007;23(10):2359-68.
13. Weisbord SD, Gallagher M, Kaufman J, et al. Prevention of contrast-induced AKI: a review of published trials and the design of the prevention of serious adverse events following angiography (PRESERVE) trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1618-31.
14. Tse HN, Tseng CZ. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:825-36.
15. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34(3):167-77.
16. Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Star RA. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *J Clin Invest* 2009;119(10):2868-78.
17. Toscano MG, Ganea D, Gamero AM. Cecal ligation puncture procedure. *J Vis Exp* 2011;(51):2860.
18. Gül M, Ayan M, Seydanoglu A, et al. The effect of N-acetyl cysteine on serum glutathione, TNF-alpha and tissue malondialdehyde levels in the treatment of sepsis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011;17(4):293-7.
19. Barreiro E, Sánchez D, Gáldiz JB, Hussain SN, Gea J; ENIGMA in COPD project. N-acetylcysteine increases manganese superoxide dismutase activity in septic rat diaphragms. *Eur Respir J* 2005;26(6):1032-9.
20. Ritter C, Andrades ME, Reinke A, Menna-Barreto S, Moreira JC, Dal-Pizzol F. Treatment with N-acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis. *Crit Care Med* 2004;32(2):342-9.
21. Casarin AL, Lopes-Pires ME, Morganti RP, Antunes E, Marcondes S. Reactive oxygen and nitrogen species modulate the ex vivo effects of LPS on platelet adhesion to fibrinogen. *Life Sci* 2011;89(21-22):773-8.

22. Gülbahar O, Arikök AT, Kulaçoğlu H, Aydın R. Tissue oxidative stress level and remote organ injury in two-hit trauma model of sequential burn injury and peritoneal sepsis are attenuated with N-acetylcysteine treatment in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15(1):1-6.
23. Green JL, Heard KJ, Reynolds KM, Albert D. Oral and Intravenous Acetylcysteine for Treatment of Acetaminophen Toxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *West J Emerg Med* 2013;14(3):218-26.
24. Chuang CY, Chen TL, Cherng YG, Tai YT, Chen TG, Chen RM. Lipopolysaccharide induces apoptotic insults to human alveolar epithelial A549 cells through reactive oxygen species-mediated activation of an intrinsic mitochondrion-dependent pathway. *Arch Toxicol* 2011;85(3):209-18.
25. Szakmany T, Hauser B, Radermacher P. N-acetylcysteine for sepsis and systemic inflammatory response in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(9):CD006616.
26. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47(2):81-8.
27. Mant TG, Tempowski JH, Volans GN, Talbot JC. Adverse reactions to acetylcysteine and effects of overdose. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289(6439):217-9.
28. Spapen HD, Dilltoer MW, Nguyen DN, Hendrickx I, Huyghens LP. Effects of N-acetylcysteine on microalbuminuria and organ failure in acute severe sepsis: results of a pilot study. *Chest* 2005;127(4):1413-9.
29. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014;51(Pt 3):335-51.
30. Peacock WF 4th, Maisel A, Kim J, Ronco C. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in acute kidney injury. *Postgrad Med* 2013;125(6):82-93.
31. Mårtensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif* 2014;37(4):304-10.
32. LeBel CP, Ischiropoulos H, Bondy SC. Evaluation of the probe 2',7'-dichlorofluorescein as an indicator of reactive oxygen species formation and oxidative stress. *Chem Res Toxicol* 1992;5(2):227-31.
33. Tominaga H, Kato H, Odagiri K, et al. Different effects of palmitoyl-L-carnitine and palmitoyl-CoA on mitochondrial function in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295(1):H105-12.
34. Valkonen M, Kuusi T. Spectrophotometric assay for total peroxyl radical-trapping antioxidant potential in human serum. *J Lipid Res* 1997;38(4):823-33.