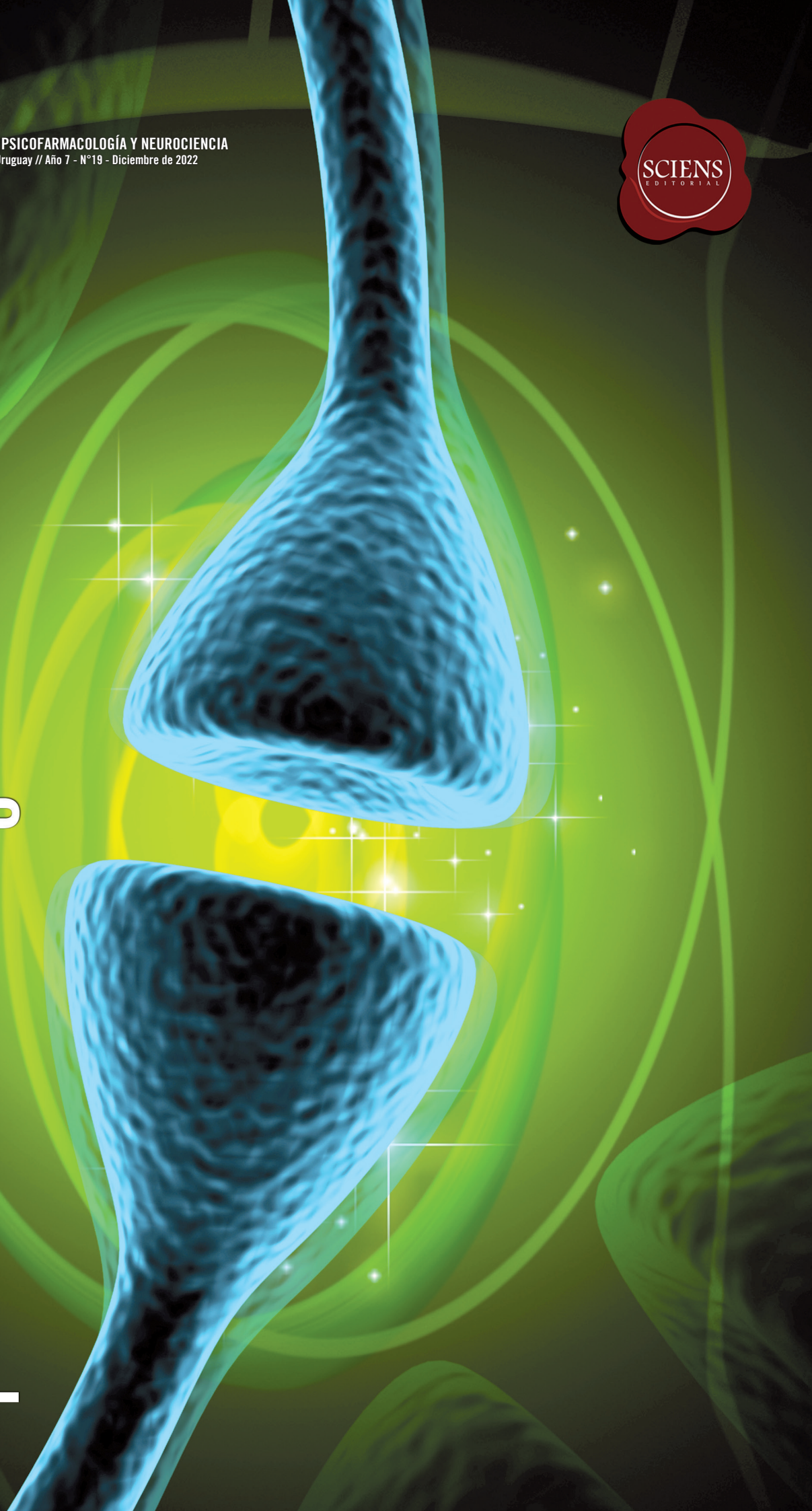


REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA
Edición para la República Oriental del Uruguay // Año 7 - N°19 - Diciembre de 2022
ISSN 2393-6932



psicofarmacología 19



Psicofarmacología 19

Edición para la República Oriental del Uruguay

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia. 3 números anuales. Año 7, Número 19, diciembre de 2022.



Sumario

03 | Editorial

Exprofesora Agregada Dra. Laura Sarubbo

04 | Sobre el uso crónico de psicofármacos: ¿en qué se basa? Parte 1

Dr. Gustavo Tamosiunas, Dra. Laura Sarubbo

08 | N-Acetilcisteína: relación entre mecanismos de acción y probables usos en trastornos neuropsiquiátricos

Dr. José Alberto Angemi

Editorial

por Laura Sarubbo

El abuso de sustancias psicoestimulantes es hoy moneda corriente en nuestra consulta, como así también en la emergencia y en nuestros ámbitos académicos. A medida que pasa el tiempo cada vez más nos enfrentamos a la frustración de la escasa respuesta a los tratamientos por la complejidad de su fisiopatología pensada desde el modelo biopsicosocial. Surge entonces la pregunta de cómo ayudar a aliviar el sufrimiento que se desencadena tanto en lo individual, como en lo familiar y social. ¿Cuántas veces nos hemos cuestionado acerca de nuestras indicaciones ante un paciente dado? ¿Cuántas veces hemos dudado entre indicar uno u otro medicamento pensando en que sería mejor según su diagnóstico, su estado psicofísico y las posibles interacciones con otros medicamentos que recibe? ¿en qué nos basamos para indicar uno u otro? ¿qué pensamos cuando sabemos que es tiempo de retirarlos? Sabemos de antemano que son interrogantes de difícil respuesta, y es por eso por lo que traemos, en este número, dos trabajos que nos invitan aún más a la reflexión, con la esperanza de que seamos mejores médicos cada vez y que siempre prime el bienestar de nuestros pacientes.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Exprofesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1a Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Principal del CONICET. Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM, Buenos Aires, Argentina.

CONSEJO EDITORIAL PARA LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Dr. Rodolfo Ferrando Castagnetto. Profesor Agregado de Medicina Nuclear. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina - Universidad de la República.

Dra. María Teresa Pereyra. Exprofesora Adjunta de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República Oriental del Uruguay.

Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas. Director del departamento de farmacología y terapéutica,

Facultad de Medicina - Universidad de la República - Uruguay.

CONSEJO EDITORIAL PARA LA REPÚBLICA ARGENTINA

Dr. Diego Cohen. Docente Autorizado, Facultad de Medicina, UBA, Docente Investigador, categoría V, Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

Dra. Federica Hansen. Médica de Planta del Servicio de Salud Mental del Hospital de Agudos Juan A. Fernández (CABA). Jefe de Trabajos Prácticos. Departamento de Salud Mental. UBA, Argentina.

EDITORIA PARA LA EDICIÓN URUGUAYA

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Exprofesora Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina. Diplomatura en Psicoterapia en Servicios de Salud. Psicoterapeuta psicoanalítica individual y vincular (FUPSI). Correspondencia: laurasarubbo@gmail.com

Dra. Adriana Sánchez Toranzo. Docente Adscripta y Jefa de Trabajos Prácticos Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, Argentina. Titular Docente Curso Superior de Médicos Psiquiatras. Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO ASESOR

Dr. Sebastián Alejandro Alvano - Argentina

Dra. María Cristina Brió - Argentina

Dra. Luciana D'Alessio - Argentina

Dra. María Norma Claudia Derito - Argentina

Dr. Daniel Fadel - Argentina

Dr. Gustavo Finvarb - Argentina

Dra. Ana María Genaro - Argentina

Dr. Fernando Martín Gómez - Argentina

Dr. Rafael Groisman - Argentina

Dra. Laura Guelman - Argentina

Dr. Gerhard Heinze M. - México

Dr. Néstor Marchand - Argentina

Prof. Dr. Jorge Medina - Argentina

Prof. Dr. Alberto Monchablon Espinoza - Argentina

Dra. Edith Serfaty - Argentina

Dr. Héctor Alejandro Serra - Argentina

Dr. Norberto Zelaschi - Argentina

SCIENS EDITORIAL // Av. Juan García del Río 2585 12° A - CABA - Argentina. Tel/Fax. (54 11) 2092 1646 / sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL. // ISSN 2393-6932. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista Psicofarmacología representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual en trámite.

Dr. Gustavo Tamosiunas¹, Dra. Laura Sarubbo²

1. Farmacólogo clínico.

Prof. Director departamento de Farmacología y Terapéutica. F. Med. UDELAR.

Correspondencia: tamosiunastamosiunas@gmail.com

2. Médica Psiquiatra.

Exprofesora Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la F. Med. UDELAR.

Master en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

Especialista en Psicogeriatría ANA Argentina.

Correspondencia: laurasarubbo@gmail.com

Fecha de recepción: 4 de noviembre de 2022

Fecha de aceptación: 12 de diciembre de 2022

Sobre el uso crónico de psicofármacos: ¿en qué se basa? Parte 1

Resumen

Haremos una primera reflexión sobre el uso crónico de los psicofármacos con una mirada desde lo sistémico y haciendo énfasis en la hipótesis pocas veces corroborada de que los mecanismos de acción guían nuestro comportamiento terapéutico farmacológico. Se analiza la importancia de separarse de dicha correlación. La visión sistémica permite además establecer una forma de prescripción diferente en tratamientos de largo plazo. Esto es especialmente cierto cuando las mal llamadas evidencias sobre efectividad se terminan y solo predominan aquellas vinculadas al daño de los medicamentos. El tema se seguirá abordando en futuras ediciones para profundizar estos temas que hacen a nuestra práctica cotidiana.

Palabras clave

Psicofármacos – Prescripción.

Tamosiunas G, Sarubbo L. "Sobre el uso crónico de psicofármacos: ¿en qué se basa? Parte 1". *Psicofarmacología* 2022;19:4-7.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El presente trabajo está dirigido a los médicos clínicos en general y a los especialistas en salud mental en particular, con el objetivo de reflexionar en la forma de indicar y prescribir medicamentos de acción psicofarmacológica y pretende reflexionar sobre aquellos aspectos de los psicofármacos que condicionan nuestra prescripción. Desde su puesta en el mercado hasta hoy se ha observado, por algunos investigadores, un ascenso de la prescripción de este tipo de drogas - sobre todo del grupo ansiolítico - no acorde a las recomendaciones internacionales con respecto a su indicación. Esta situación favorece que la población esté expuesta al riesgo del uso indebido de estos medicamentos.

Algunas precisiones

Es muy frecuente en la jerga médica, utilizar los términos prescribir, indicar y a veces con algo de temor el de iatrogenia, pongámonos entonces primero de acuerdo en el significado de estas palabras.

Indicación: es la acción y el efecto de indicar, es mostrar algo con indicios y señales. Este término describe una razón válida para emplear una prueba diagnóstica, un procedimiento médico, un determinado medicamento o técnica quirúrgica.

Prescripción: es el acto profesional del médico que consiste en indicar un cierto tratamiento a un paciente, en el que están incluidos el o los medicamentos que debe recibir, su dosificación y la duración del tratamiento en forma aproximada.

Terapéutica o terapia: (del griego *θεραπεία*/therapeia = tra-

tamiento médico) es el conjunto de medidas (higiénicas, nutricionales, farmacológicas, quirúrgicas o físicas) que se emplea para la curación de un trastorno o una enfermedad, o para el alivio de sus síntomas.

El **indicar y prescribir**, forman parte del tratamiento y es necesario para esto, ante todo, identificar el padecimiento del paciente. A este procedimiento se lo denomina diagnóstico o propedéutica y designa, a este sufrimiento, como un trastorno, una enfermedad, una entidad nosológica o un síndrome. Implica un juicio clínico del estado psicofísico y del entorno de una persona.

Para tratar lo primero es diagnosticar

El término **psicofármacos** engloba todas aquellas sustancias que de alguna forma influyen en los procesos mentales. Son utilizados en el tratamiento de los trastornos psíquicos y actúan fundamentalmente sobre las funciones cerebrales, modificando de forma transitoria y a veces en forma estable, el estado psíquico y el comportamiento del sujeto.

Finalmente, el término **iatrogenia** se define como el conjunto de daños psicofísicos (lesiones o muerte) producido por la participación del médico en su condición de tal, ya sea en forma directa o indirecta, cuando no media responsabilidad imputable de éste en sus acciones profesionales, conductas o medios (diagnósticos, terapéuticos, quirúrgicos, psicoterapéuticos, etcétera).

En síntesis, cuando un individuo nos consulta, va a requerir de una entrevista empática que nos permita llegar a la identificación de ese sufrimiento como síntoma de una entidad nosológica. El hacer un juicio clínico sobre el estado psicofísico de la persona (diagnóstico), dará paso a que comience el proceso de indicación terapéutica, cuya finalidad es la curación o el alivio de la enfermedad o del síntoma (tratamiento).

Recordemos que: nada sustituye el contacto con el paciente; la buena práctica exige dedicación y esto ya constituye parte del tratamiento (tratamiento inespecífico); la observación, a veces, es la forma de hacer un diagnóstico correcto. Las enfermedades más comunes son las más frecuentes; no se deben realizar exámenes que al paciente lo pongan en riesgo de complicaciones iatrogénicas. Siempre deberá primar el criterio del sentido común; se deberán usar las nuevas drogas con cautela; consultar con los más experimentados cuando haya dudas; y mantener la discreción ante el paciente, familiares o amigos (Allegro L., 2013).

Este proceso, que define nuestro quehacer, es laborioso y delicado y tendrá que tener en cuenta siempre los postulados de la ética biomédica, basados en: **el principio de beneficencia**, consiste en la búsqueda permanente del beneficio para el individuo, en nuestro caso el paciente; **el principio de no maleficencia**: cuidar al paciente, no hacerle un daño innecesario, *primum non nocere*; **el principio de autonomía**: quehace referencia al derecho de autogobernarse que tiene el paciente y por lo tanto de elegir.

Finalmente **el principio de justicia o equidad**: hace referencia a que todos los seres humanos merecen la misma considera-

ción y respeto y por lo tanto tienen el derecho de poder utilizar los mismos recursos.

Desarrollo

El proponer un cierto tratamiento a un paciente comprende, entre otras cosas, indicar el o los medicamentos que debe recibir, su dosificación directa y su duración (prescribir).

En realidad, existen múltiples factores que afectan o intervienen en la prescripción, pero nos detendremos especialmente en aquellos vinculados con su mecanismo de acción. La pregunta que surge de inmediato es ¿por qué preocuparnos de los mecanismos de acción; y esto qué lugar ocupa en la clínica? En realidad, aunque no seamos conscientes, nuestros actos de prescripción están condicionados con las hipótesis reinantes o dominantes de una época. Tomas Kuhn lo llamó paradigma, es decir un conjunto de creencias, ideas, principios valores, premisas que determina la visión que tiene una comunidad científica de la realidad en determinado momento histórico. También dicho paradigma nos “dice” que preguntas hacernos, que problemas son de interés tratar su metodología etc. De alguna manera los paradigmas también fundamentan nuestra práctica clínica. Se supone que en la actualidad son más los datos provenientes de la evidencia científica que del empirismo no contrastado lo que fundamenta nuestros actos. Sin embargo, esto no es del todo cierto y desde la perspectiva, hipótesis o teorías que se consideren válidas en un momento histórico de una sociedad (es decir bajo cual paradigma nos atrincheramos) actuamos casi en forma automática no crítica y es allí donde nos sesgamos quizás casi sin quererlo o sin darnos cuenta.

Detrás del uso de un psicofármaco (en realidad esto ocurre, aunque en otra medida, con otros medicamentos) se encuentra una hipótesis y mecanismo de acción que lo soporta y es precisamente sobre esto que queremos reflexionar en este artículo. Esto no está mal en sí mismo, lo que ocurre es que determina nuestro comportamiento. Estamos de acuerdo con el método científico (aunque no como la única forma de conocimiento y más allá de las limitaciones que ella tiene en el actual modelo de la medicina basada en la evidencia) Sin embargo una cosa es un mecanismo de acción hipotético y otro el efecto farmacológico del psicofármaco. Este hecho se hace mucho más evidente en este grupo de medicamentos ya que existen múltiples líneas de investigación para explicar el efecto farmacológico y muchas veces, aunque esto pueda llegar a ser cierto para algunos efectos, habitualmente está lejos de demostrar o justificar su eficacia clínica.

La hipótesis amínica se ha mantenido en el tiempo y ha sido el buque insignia de la industria farmacéutica cuando nos presenta un nuevo medicamento o cuando aparece una nueva indicación, sin embargo, nunca pudo comprobarse, es más, cada vez hay más adeptos a pensar que si bien es cierto la modulación sobre los receptores, esto no explica todo su beneficio en la clínica y mas bien, explica muchos de los

efectos adversos más que eficacia clínica. Sin embargo determinó y lo sigue haciendo aún, la llegada por ejemplo de los antidepresivos o de los antipsicóticos. Quizás las benzodiazepinas puedan explicarse mucho mejor por su modulación gaba alostérica (aunque quedan muchos interrogantes aún como si la diferencia en la percepción clínica de cada uno de ellos se explica solamente por razones de venía consolidando, la revisión que hacen estos autores no deja mucho lugar a dudas. Sin embargo esto no inhabilita el uso de antidepresivos. Lo que si afirmamos que no es por el mecanismo serotoninérgico.

¿Y a cuenta de que viene esto?, pues la promoción e incluso en nuestra jerga habitual seguimos refiriéndonos a los inhibidores selectivos y el papel de la neurotransmisión en el humor y a su modulación por estos medicamentos.

Con los antipsicóticos ha ocurrido algo similar ya que el efecto sobre la dopamina tiene más relación con los efectos adversos que con su eficacia clínica. La promoción (me refiero a la promoción y no a la publicidad) ha naturalizado este hecho. Concomitantemente cobra cada vez más fuerza la hipótesis inflamatoria de la depresión y su relación con el stress crónico. Una vez más aunque no negamos el papel de las interleucinas citoquinas y demás mediadores de la inflamación no quiere decir que ese mecanismo lleva a un uso de nuevos antiinflamatorios. El efecto ante todo, y no debe cegarnos y sesgarnos el hecho de su mecanismo fisiopatológico.

Pensamos que una visión tan fármaco centrista, no nos ayuda a resolver los problemas de la salud en general ni en particular la salud mental, con todas sus complejidades y dimensiones. Un abordaje sistémico en primera instancia como puede ser desde el pensamiento complejo como lo ha desarrollado tan claramente Edgar Morin nos permitiría aproximarnos un poco más a los problemas del paciente y su contexto (binomio tan complejo como esencial de comprender). La llegada de los psicofármacos a mediados del siglo XX representó sin lugar a dudas un cambio cualitativo en el abordaje de los pacientes. El avance que hemos logrado con el desarrollo de los diferentes psicofármacos representó un gran avance en la comprensión de nuestro sistema nervioso, de los enfermedades mentales, y modificó muchas de las conductas hasta ese momento de poca efectividad y demasiada morbilidad con los estigmas sociales que representó y del que aún quedan algunas cicatrices que no han podido sanar adecuadamente. Los avances en la comprensión de los mecanismos de modulación neuroquímica primero dentro del cerebro y luego que involucraron al resto del cuerpo nos dio una dimensión y un saber como nunca antes habíamos logrado. Es cierto pero, nos hemos centrado demasiado en lo puramente biológico y hemos dejado de lado el gran mundo del individuo y su contexto (familiar social etc.). Sin embargo la hipótesis inflamatoria nos abre un camino hacia lo sistémico si lo sabemos interpretar. No se trata aquí de pensar cual antiinflamatorio será mejor o ir a la carrera de los monoclonales. Este cambio de hipótesis puede llegar a ser paradigmático y nos vincula de manera sistémica y compleja. Cada vez se nos hace más difícil pensar en especialidades, en salud mental, cardiovascular, renal...

la vida se nos impone e interpela en cuanto al abordaje y a como concebimos el proceso salud enfermedad. La entrada en vigencia de los procesos inflamatorios en enfermedades como la depresión, infarto de miocardio, periodontitis, diabetes y obesidad (por citar algunos ejemplos) nos abre un panorama muy rico pero desafiante ya que de alguna forma el conocimiento (y no solo el científico) que venimos acumulando es casi contracultural y probablemente acelere el necesario cambio paradigmático de la sociedad en general y científica en particular.

La inflamación es una respuesta normal frente a la agresión. Esta puede ser de tipo infeccioso (viral, bacteriano, micótico, parasitario etc), metabólico, traumático, emocional (situaciones de stress tanto agudo como crónico). Se desencadena mediante dos procesos a grandes rasgos que son; el componente vascular (el endotelio juega un papel muy importante aquí) y celular de reclutamiento de diferentes poblaciones del sistema inmunológico con las conocidas cascadas de mediadores proinflamatorios (citoquinas, interleukinas, quemoquinas, factores nucleares etc.). Los diferentes mediadores modulan el proceso. El sistema inmunológico no está aislado y participan los diferentes sistemas de neurotransmisión, neuromodulación, neurohormonal, endocrino, parácrino, en fin frente a un proceso de agresión se ponen en marcha una multiplicidad de sistemas que abarcan todo el organismo y por tanto repercutirán en él. Este juego de inter retroacciones establece bucles que perpetúan o remiten dicho proceso. Nuestra educación reduccionista ha dividido, parcelado el conocimiento y de esta manera hablamos de cada uno de estos sistemas por separado pero en realidad actúan en conjunto y muchas veces es difícil de establecer origen o patogenia lineal, mas bien hay cooperación, amplificación, coordinación que es lo que Morin nos enseñó sobre el organismo como sistema abierto auto eco organizado. No se enferma el hepatocito, el glomérulo, la mitocondria el locus ceruleus o la corteza frontal, ni siquiera las múltiples redes neuronales. Lo que se compromete es todo el sistema que a su vez se encuentra en equilibrio con el medio ambiente. Lo repetimos no podemos negar el valor de la ciencia reduccionista que nos permitió avances increíbles, pensamos que fue necesario pero no suficiente. Hablando de psicofármacos no hay nada más sistémico que ellos. La perspectiva sistémica del problema, explica también no solo el escaso beneficio, para las expectativas que teníamos, sino que nos coloca en un dilema en relación a la prescripción. ¿Hasta dónde, o mejor, hasta cuando continuaremos con esa prescripción?, ¿cuándo desprescribiremos, y cómo podemos abordar sistémicamente el problema cuando nuestra educación es por disciplinas? ¿Dónde está la inter y la transdisciplina? Nuevamente la hipótesis de la inflamación nos permite enmendar el error.

La glía que alguna vez la pensamos como sostén, parte fundamental de la barrera hematoencefálica, tiene importantes funciones no solo de nutrición sino como participantes del proceso inflamatorio y también libera mediadores de inflamación modulando no solo el proceso inflamatorio sino a los pro-

pios sistemas clásicos de neurotransmisión (serotoninérgico, adrenérgico, dopaminérgico etc). Es decir que la serotonina y toda su modulación receptorial ISRS mediante (podríamos referirnos también a los antipsicóticos o estabilizantes del humor) no actúan solos en su accionar. No solo establecen circuitos y redes neuronales, sino que modulan y son moduladas por el sistema inmune del cual forman parte. Entonces retomando la línea de razonamiento, si actuamos bajo hipótesis reinantes (paradigma) está claro que si la explicación y fundamento del uso de psicofármaco es algún desequilibrio químico, está claro que debemos mantener el medicamento ya que su suspensión nos remite a tal desequilibrio. Ahora bien, si las hipótesis son otras, cambia nuestra mirada, y es posible repensar la desprescripción de otra manera más natural (paradigmas de Kunh). Es en este momento cuando volvemos a nuestra propuesta original; el reflexionar, en este contexto, sobre el uso crónico de psicofármacos por muchos motivos. Uno de ellos es el no tener evidencia científica sobre la eficacia o efectividad, para la mayoría de los casos, que se deban usar en forma indefinida. Aunque también debemos cuestionarnos y reflexionar en el qué hay detrás desde el punto de vista etiopatogénico y fisiopatológico de este organismo vivo y su entorno, que, en algunas circunstancias, al retirar la medicación, reaparezca la sintomatología.

Pongamos algunos ejemplos del riesgo a que estamos expuestos. En el caso de las benzodiacepinas, el desarrollo de tolerancia hace difícil sostener su uso más allá de las 12 semanas. Para los antidepresivos el nivel de eficacia en relación al placebo si bien significativo estadísticamente del punto de vista de la significancia clínica, es modesto en el mejor de los casos. Los antipsicóticos tanto típicos como atípicos han crecido en su consumo principalmente en usos off label. Pero del punto de vista de los riesgos hay suficientes datos sobre el peligro que genera su uso crónico. Las caídas y deterioro cognitivo (esto último no siempre reversible al suspender el medicamento) de las benzodiacepinas, el riesgo de disquinesia tardía o el síndrome metabólico y el aumento de mortalidad cardiovascular por uso de antipsicóticos o la disforia tardía y dependencia, de los antidepresivos nos debe llamar a la reflexión.

Estoy refiriéndome al alto consumo crónico y no a aquellas indicaciones específicas bien establecidas en donde los psicofármacos junto a otros tratamientos pueden brindar alivio sintomático, mejoría de la calidad de vida, mejorar el acceso a otras formas de tratamiento, aunque no curación por supuesto. Entonces, frente al abuso que estamos haciendo en poblaciones donde la efectividad es dudosa (y la eficacia no demostrada) pero, donde el riesgo está establecido, la desprescripción-deshabitación se impone. Tener en cuenta siempre, ante el inicio de toda indicación de tratamiento medicamentoso, el comunicar al paciente y/o familiar que es lo que vamos a tratar, cuáles son los objetivos, expectativas, riesgos y, especialmente, que dicha prescripción durará cierto tiempo, realizándose el retiro de este o estos medicamentos en el momento oportuno, siguiendo, en forma cercana, la evolución de su patología antedicho retiro.

Conclusión

Por último, no justifiquemos nuestra prescripción por el dudoso mecanismo de acción de los medicamentos sino por resultados, por el seguimiento del paciente, por evidencia que sea realmente contundente estadística y sobretodo clínicamente significativa. La concepción sistémica del medicar apunta a tomar en cuenta al paciente como un todo, y a respetar sus creencias para establecer un acuerdo terapéutico. El hecho que el placebo tenga cada vez más efecto nos habla de las propias características del paciente. La medicina basada en la evidencia no sostiene el uso crónico indefinido de los psicofármacos, y recomienda considerar los tres pilares: las pruebas disponibles (somos nosotros los que debemos filtrar y aprender a leer los artículos y establecer pertinencia, validez interna y externa y significancia), la experiencia del médico y las creencias del paciente. Quizás es hora de ir revisando nuestras prácticas especialmente si se basan en hipótesis no demostradas y le prestamos más atención a datos del mundo real de la farmacología clínica.

Bibliografía

- 1. Albújar P. Iatrogenia. Iatrogenia [Revista en Internet]. Octubre-Diciembre 2004. [Acceso 20 Marzo 2015]; 43 número 5. Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2004/oct-dic04/229-232.html>.
- 2. Allegro L. Ética En: Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia Febrero 2013 N° 78 Pág. 7.
- 3. Erazo A. Un enfoque sistémico para comprender y mejorar los sistemas de salud. Rev-Panam Salud Publica. 2015;38(3):248-53.
- 4. Erazo R.: Depresión e inflamación: ¿Una relación más allá del azar? . REV. MED. CLIN. CONDES - 2020; 31(2) 188-196.
- 5. Eynard A.: Inflamación de "bajo grado" en

el Sistema Nervioso y estrés crónico: aspectos celulares y moleculares básicos en su fisiopatología. Pinelatinoamericana. 2021 1(1), 3-11.

- 6. Fabris J., Nemirovsky M. Los factores económicos y la prescripción farmacológica. En: Wikinski S., Juffe G.S. El tratamiento farmacológico en Psiquiatría 2da ed. Bs. As. Editorial Panamericana Mayo 2013 p. 53.
- 7. Hernandez D.: Origen y consecuencias de la inflamación en la depresión. Tesis doctoral Madrid 2018.
- 8. Torales J, Arce A. Principios de Psicofarmacología: una introducción. Medicina Clínica y Social. 2017;1(1): 54-99.
- 9. Volkow D. Nora. M.D, Los medicamentos de prescripción: Abuso y adicción. NIH:

NationalInstituteonDrug Abuse. [Acceso 20 Marzo 2015]; Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/los-medicamentos-de-prescripcion-abuso-y-adiccion/referencias>.

- 10. Volkow D. Nora. M.D, DrugFacts: Medicamentos con o sin prescripción médica. NIH: NationalInstituteonDrug Abuse. [Acceso 20 Marzo 2015]; Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/term/160/DrugFacts>.
- 11. Zieher L. Ética y uso racional de psicofármacos en medicina y psiquiatría En Zieher L. y col., Psiconeurofarmacología Clínica y sus bases neurocientíficas (Prólogo p. iii). Buenos Aires: FEFYM. 2003.

Dr. José Alberto Angemi

Médico Especialista Jerarquizado en Psiquiatría.
Magister en Psicoimmunoneuroendocrinología.
Expresidente del Capítulo de Psiquiatría Infanto-juvenil. APSA.
Director médico Clínica San José. Concordia. Entre Ríos.
Psiquiatra del Hospital Santa Rosa. Chajarí. Entre Ríos.

Fecha de recepción: 12 de mayo de 2022
Fecha de aceptación: 27 de junio de 2022

N-Acetilcisteína: relación entre mecanismos de acción y probables usos en trastornos neuropsiquiátricos

Resumen

La N-Acetilcisteína es un derivado del aminoácido no esencial cisteína, en la que el grupo acetilo está unido al átomo de nitrógeno. Es un precursor del antioxidante glutatión, a su vez modulador de las vías glutamatérgicas neurotróficas e inflamatorias.

En este artículo se relaciona el mecanismo de acción de esta molécula con su probable utilidad en trastornos neurológicos y psiquiátricos, a saber: síndrome de Down, enfermedades espinocerebelosas, epilepsia mioclónica de Unverricht-Lundborg, adrenoleucodistrofia ligada al X, disquinesia tardía, enfermedades de Parkinson, Huntington y Alzheimer, hemorragia subaracnoidea, ELA, isquemia cerebral focal y lesión cerebral traumática, prevención de daños cerebrales fetales tras infección / inflamación materna, acidemia glutárica tipo I, encefalopatía por fallo renal y diabética, esquizofrenia, trastorno bipolar, adicciones, tricotilomanía, onicofagia, trastorno de excoriación, juego patológico y auto injuria no suicida.

Para dicho fin se realizaron búsquedas en distintas bases de datos: Pub-Med, Google Académico, Medes, Lilacs, DOAJ, PsycINFO y Psiquiatría.com, con las palabras clave descriptas y sus combinaciones.

Palabras clave

N-acetilcisteína – Psiquiatría – Neurología – Mecanismo de acción – Neuroinflamación.

Angemi JA. "N-Acetilcisteína: relación entre mecanismos de acción y probables usos en trastornos neuropsiquiátricos". *Psicofarmacología* 2022;8:15.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

La N-Acetilcisteína (NAC) es un derivado del aminoácido no esencial cisteína, en la que el grupo acetilo está unido al átomo de nitrógeno (Figura 1). Es un precursor del antioxidante glutatión (GSH), a su vez modulador de las vías glutamatérgicas neurotróficas e inflamatorias (1, 2).

Originalmente, su uso se basaba en sus propiedades mucolíticas y como antídoto de la intoxicación por paracetamol, pero en las últimas décadas se conoce su utilidad en varias

entidades psiquiátricas y neurológicas. Activa los sistemas antioxidantes y de óxido nítrico durante el estrés, las infecciones, los ataques tóxicos y las condiciones inflamatorias (3).

Tiene escasos efectos adversos, no vinculado a dosis, como náuseas, vómitos, diarrea, constipación y gastralgia, contraindicándose en úlcera péptica sangrante. Este perfil resulta muy favorable para su uso (4).

Farmacocinética

Tras la administración de NAC por vía oral la absorción se produce rápidamente, alcanzando concentraciones séricas máximas en 2 a 3 horas. Luego de una dosis de 200 a 400 mg el pico plasmático es de 0,35 a 4 mg/L a los 60-120 minutos. Se desacetila y circula en forma libre ligada a las proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad es de un 5 %, debido a la n-desacetilación en mucosa intestinal y primer paso hepático. Su vida media es de aproximadamente 6 h (11 en niños). Ésta aumenta un 80 % en insuficiencia renal grave y en cirrosis. También se observa un incremento en los niveles plasmáticos de cisteína y glutatión, aspecto relacionado con su propio mecanismo de acción. Difunde de forma rápida a los líquidos extracelulares, localizándose principalmente a nivel de la secreción bronquial. Su volumen de distribución es de 0,33 a 0,47 l/Kg. Se degrada principalmente en hígado (70 %), riñones y pulmones. Su eliminación es renal en un 30 % (clearance de 0,19 a 0,211 L/h) y sus principales metabolitos los aminoácidos cistina y cisteína. Un 50 % circula unida a proteínas por uniones disulfuro (lábil) o enlaces peptídicos covalentes luego de 4 horas de su administración. Su principal producto de excreción es el sulfato inorgánico (2, 5).

La NAC es permeable a la membrana celular, por lo que no requiere ser transportada como la cisteína por el sistema alanina-serina-cisteína (ASC), un sistema de transporte de aminoácidos neutros dependiente de Na. Dentro de la célula es rápidamente hidrolizada y convertida en cisteína (6).

Luego de 2 horas de la administración oral de NAC a ratas, la concentración más alta se observó en el riñón y el hígado, seguido de las glándulas suprarrenales, los pulmones, el bazo, la sangre, los músculos y el cerebro. La NACA (NAC acetilada), es un metabolito activo que atraviesa barrera hematoencefálica (2, 7).

Mecanismos de acción

NAC es un tior precursor de L-cisteína y GSH reducido. Es fuente de grupos sulfhidrilo en las células y un potente eliminador de radicales libres, ya que interactúa con especies reactivas de oxígeno (ROS) como OH y H₂O₂ (ver lugares de producción en Tabla 1). Estos provocan daños en ADN, lípidos y proteínas por oxidación y peroxidación (1, 2).

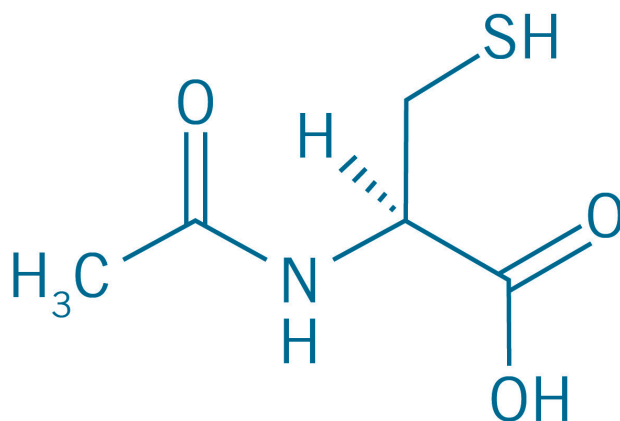
El GSH está compuesto por glutamato, glicina y cisteína (Figura 2), siendo la disponibilidad de esta última la que limita su síntesis en situaciones de estrés, por ser la que se encuentra en bajas concentraciones intracelulares. De esta forma, el NAC previene la depleción del GSH. Este posee varias acciones sobre el proceso de óxido-reducción (Tabla 2) (2, 8). En su síntesis intervienen las enzimas c-glutamincisteína sintetasa y la GSH sintetasa. La primera es inhibida a través de un mecanismo de *feedback* por el mismo GSH (9).

NAC redujo la activación (fosforilación) temprana de MLK (*Mitogen-activated protein kinase*) 3 y 7, y JNK3 (*c-Jun N-terminal Kinase*) inducida por el beta-amiloide (AB) y proporcionó una capacidad neuroprotectora débil en la apoptosis producto de dicha reacción (10). En ratas se demostró que inhibe a MLK-3 en las primeras etapas de isquemia hipocámpica, mejorando la reperusión (11).

Inhibe a la VLDL (prooxidante) y a la urotensina (vasoconstrictor), evitando así la proliferación de músculo liso vascular (VSMC), previniendo la aterosclerosis. También inhibe el PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas) sérico y la activación de la cinasa regulada simple extracelular estimulada por trombina (ERK2), la JNK1 y la activación de la proteína cinasa activada por mitógeno p38 (MAPK), así como la expresión de c-Fos (70 %), genes c-Jun (50 %) y JunB (70 %), lo que sugiere mecanismos redox para los efectos protectores de la NAC en pacientes con factores de riesgo vascular importantes. Provoca *down regulation* del receptor de

Figura 1

Estructura química de la N-acetilcisteína



angiotensina II tipo 1, antagonizando el efecto del ARNm de angiotensina II mediada por ROS, contribuyendo a la reducción de la tensión arterial (12, 13).

Bloquea la producción de superóxido estimulada por serotonina y la fosforilación de ERK-MAPK en VSMC, reduciendo la proliferación de la capa íntima, e inhibe la inducción por benzopireno (producto de la combustión del cigarrillo) de la ciclooxigenasa 2 (14, 15).

Inhibe en un 60 % la expresión potenciada por homocisteína del receptor lox-1 de ox-LDL en el endotelio y la actividad y expresión de MMP-9 (gelatinasa B) en células espumosas derivadas de macrófagos cargados de lípidos, lo que demuestra su potencial antioxidante sobre placas ateromatosas. Un ensayo clínico demostró que la administración oral diaria de NAC a una dosis de 1,2 g aumentó el GSH y disminuyó los niveles de la molécula de adhesión de células vasculares plasmáticas 1 (VCAM-1) en pacientes diabéticos no insulino-dependientes (16, 17, 18).

Sus propiedades antiapoptóticas se demuestran por varios mecanismos. Aumenta la concanavalina-A inducida por mitosis, impidiendo la apoptosis de linfocitos B. Bloquea la apoptosis de células endoteliales inducida por lipopolisacáridos (LPS). Bloquea la producción de H_2O_2 inducida por Ox-LDL y la apoptosis de las células endoteliales de la vena umbilical humana. Inactiva la producción de VSMC a través de la inhibición de la producción de colágeno inducida por homocisteína. Previene la muerte celular inducida por FNT y trombina. *In vitro* inhibe la apoptosis inducida por arabinósidos a través de la reducción de ROS. También disminuye la producción de GFAP (proteína ácida fibrilar glial) tanto en corteza como en cuerpo estriado y la Iba-1 (proteína de unión al Ca en microglía y macrófagos que induce fagocitosis) en este último (2, 19, 20, 21, 22, 23).

Ejerce un efecto modulador sobre NF- κ B, aumentando la acción del I- κ B (inhibidor de NF- κ B) impidiendo su traslocación al núcleo celular. Teniendo en cuenta que el NF- κ B tiene un papel cardinal en la regulación y expresión de genes de respuesta al estrés bajo desafíos inflamatorios y oxidativos, el

resultado final es la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias (7).

Aumenta la concanavalina-A inducida por mitogénesis al tiempo que inhibe la apoptosis por linfocitos B y la apoptosis de células endoteliales mediada por LPS (19, 24).

Disminuye la acumulación de Zn (tiene sitios de unión para metales traza que incluyen también a Cu y Mg). y la sobreactivación del TRPM2 (receptor potencial transitorio de melastatina 2). El mismo es un canal catiónico no selectivo, cuya actividad es activada por ROS, TNF- α y H_2O_2 . Se encuentra distribuido en todo el SNC, predominando en hipocampo, estriado y cortex. Permite el paso de cationes divalentes como Ca y Mg (25, 26).

La pérdida de estructura como el alfa-hélice de algunas proteínas (inducido por toxicidad) provocan acumulación excesiva de las mismas, produciendo enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson (EP), Alzheimer (EA) y enfermedad de Huntington (EH). Se ven más expuestas las proteínas que presentan elevadas repeticiones de aminoácidos en su estructura, como por ejemplo la poliglutamina en la EH. Las proteinopatías relacionadas con sustancias tóxicas con pérdida de GSH podrían tener una buena respuesta a la NAC al revertir esta pérdida de GSH y prevenir esta toxicidad. Este mecanismo estaría regulado por chaperonas (proteínas responsables del plegamiento de proteínas) (27).

Utilidad en enfermedades neuropsiquiátricas

Teniendo en cuenta que el estrés oxidativo y el rol del GSH juegan un papel fundamental en las patologías degenerativas neurológicas y psiquiátricas, cada vez hay más estudios que plantean la utilidad del NAC como tratamiento de estas.

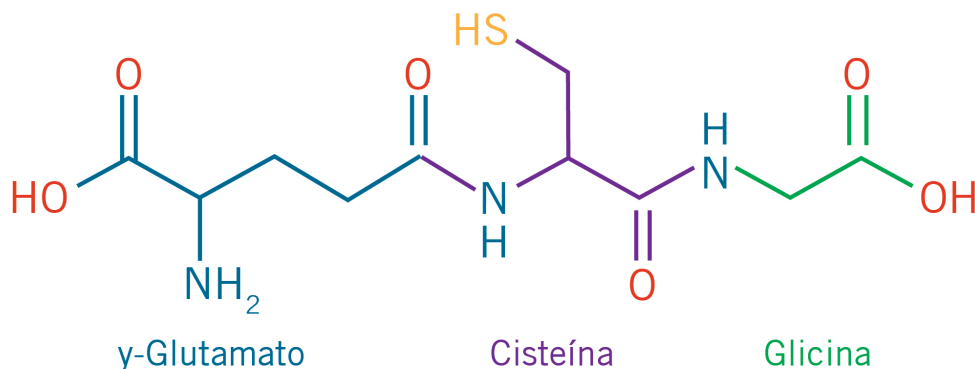
A continuación, se hace una mención de dichas entidades junto a los mecanismos fisiopatológicos involucrados como posibles targets de NAC.

Enfermedades espinocerebelosas

Cursan con elevado estrés oxidativo. Se vieron mejoras en

Figura 2

Estructura del glutatión



disartria, ataxia, movimientos oculomotores, propiocepción y sensibilidad al dolor con uso de NAC (2, 28).

Epilepsia mioclónica de Unverricht-Lundbor

Es un trastorno autosómico recesivo que se desarrolla entre los 6 y los 15 años con mioclonía sensible a estímulos y convulsiones tónico-clónicas seguidas de síndrome cerebeloso progresivo (2, 28). Teniendo en cuenta que en las crisis epilépticas existe elevado estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, Devi y colaboradores (29) comunican la efectividad de la combinación de divalproato de Na y NAC en ratas a las cuales se indujeron convulsiones por *electroshock*.

Síndrome de Down

Hay un 50 % de sobreexpresión del gen de la superóxido dimutasa (SOD) y mayor prevalencia de EA en edades tempranas (30).

Adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ALD)

Es un trastorno peroxisomal que produce desmielinización cerebral y disfunción axonal de la médula espinal por estrés oxidativo. Conduce a una paraplejía espástica, insuficiencia suprarrenal y ocasionalmente insuficiencia testicular. Se observa clínicamente déficit cognitivo moderado seguido de agudeza visual disminuida, sordera central, ataxia cerebelosa, hemiplejía, convulsiones y demencia que conducen a un estado neurovegetativo o la muerte al cabo de varios años. Su herencia es de penetrancia completa en varones y del 60 % de las mujeres heterocigotas Padilha Marchetti et al. (31) comunicaron efectividad de la NAC en estudios in vitro por incremento de GSH (disminuidos en la enfermedad) y disminución del estrés oxidativo. Aumenta la expresión de antioxidantes como la enzima hemo oxigenasa y su efectora ferritina (unas 4 y 160 veces respectivamente) (32, 33).

Disquinesia tardía

Al bloquear los receptores de dopamina (DA), los neurolépticos pueden provocar la acumulación de dicho neurotransmisor en los ganglios basales, lo que luego aumenta la producción de radicales libres. Los ganglios basales son extremadamente sensibles a la sobrecarga de éstos (34).

EH

El principal evento involucrado es la disfunción mitocondrial. La NAC disminuiría la lesión en cuerpo estriado (35). Sandhir et al. (36) revirtieron con NAC el daño mitocondrial producido por ácido nitropropiónico en un modelo de EH en ratas.

EP

Hay incremento de peroxidación y disminución de GSH. Dicha disminución es correlativa con la gravedad de la enfermedad. El estrés oxidativo aumenta la acumulación de alfa-sinucleína, con aumento de la formación de nitrotirosina y activación microglial. En sustancia negra hay elevación de Fe y neuromelanina, lo que incrementa el ROS. La acción de la

MAO sobre las catecolaminas aumenta el H₂O₂. También se relaciona el uso de NAC con elevaciones del DAT-1 en caudado y putamen luego de 3 meses de administración medida con DAT-Scan (28, 37, 38).

EA

Hay aumento de peroxidación lipídica en corteza temporal y disminución de GSH hipocámpal (2). El deterioro en dos transportadores de flujo de efecto de la barrera hematoencefálica (BHE), la glicoproteína p (Pgp) y la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP-1) contribuirían a la progresión de la EA por acumulación de Aβ. Esto se desencadenaría por estrés oxidativo. NAC demostró protección contra la disfunción del transporte de Aβ inducida por LPS en la BHE a través de un mecanismo dependiente de LRP-1 e independiente de Pgp (39).

Esclerosis múltiple (EM)

Hay aumento de expresión de TNF, con incremento de pro-

Tabla 1

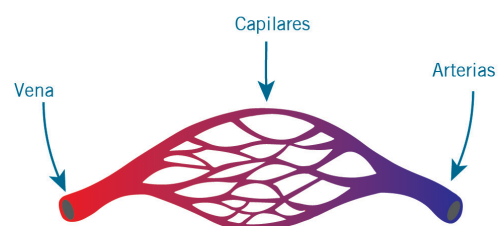
Lugares de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)

Mitocondria:

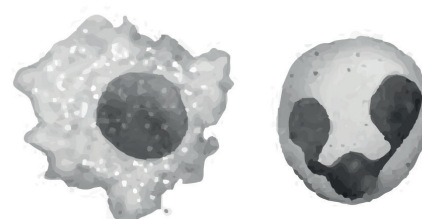
un 2 al 5% del O₂ que pasa por el sistema de transporte de electrones produce superóxido



Interior del sistema capilar



Células inflamatorias



ducción de ROS. En modelos animales NAC inhibió el desarrollo de EM-like (2, 40).

Hemorragia subaracnoidea

Por vasoespasmio, se generan radicales libres que promueven la peroxidación lipídica y daño endotelial (2).

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Se describieron mutaciones del gen de la superóxido-dismutasa (SOD1) en casos de transmisión familiar. En casos de presentación esporádica no se encontraron alteraciones de la SOD1, pero sí una marcada disminución de la actividad de la GSH-reductasa (2, 41).

Isquemia cerebral focal y lesión cerebral traumática

Hay alteración mitocondrial, con aumento de formación de ROS. Aumento de mediadores humorales relacionados a isquemia: opioides, adenosina, ON, bradiquininas, catecolaminas, proteínas de shock térmico, hemooxigenasa, TNF-alfa, angiotensina y prostaglandinas. Liberación masiva de glutamato (neurotransmisor excitatorio), estimulando masivamente a los receptores NMDA. Esta acción presenta un efecto inhibidor del TNF-alfa, disminuye la secreción de EF-1(endotelina 1) por *up regulaton* del ARNm del pre-pro ET-1. También inhibe la regulación positiva de ET-1 mediante la inhibición de la activación transcripcional de la expresión del gen ET-1 mediada por NF-kappaB. Disminuye la formación de ATP y aumento de glucólisis anaeróbica (42, 43, 44). También hay liberación masiva de Zn en el espacio sináptico, con su posterior ingreso neuronal a través de transportadores catiónicos. Este metal, si bien se encuentra ampliamente distribuido en SNC, produce neurodegeneración hipocampal luego de daño isquémico, hipoglucémico y traumático. La isquemia a su vez produce activación del TRPM2 (*Transient receptor potential cation channel*) que se encuentra altamente distribuido en el sistema nervioso central (neuronas y células gliales) y tiene una alta sensibilidad al daño oxidativo, contribuyendo a la

activación de cascadas inflamatorias y neurodegenerativas. El NAC disminuye la acumulación de Zn y la sobreactivación del TRPM2 (25).

Prevención de daños cerebrales fetales tras infección/ inflamación materna

La utilización de NAC profiláctica, administrada antes y después del LPS materno, redujo la lesión cerebral de las crías en ratas. Las crías de las madres tratadas con LPS exhibieron niveles de difusividad media, axial y radial significativamente mayores en la sustancia blanca y gris (medida en RNM con tensor de difusión), lo que concuerda con una lesión cerebral. Por el contrario, las crías de madres tratadas con LPS más NAC demostraron niveles de difusividad medios, axiales y radiales reducidos en la mayoría de las regiones. El tratamiento con NAC en la madre después de la inflamación materna influyó significativamente en la integridad de la microestructura cerebral (45).

Acidemia glutárica tipo I (AG-1)

Es una enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva debido al déficit de la enzima mitocondrial glutaril-CoA-deshidrogenasa (GCDH) que interviene en el metabolismo de degradación de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano. Esto provoca acumulación de ácido glutámico. En general debuta como una encefalopatía a los 3 a 6 meses de edad, conduciendo a una degeneración progresiva cortical y nigroestriatal. Provoca alteraciones motrices y cognitivas, en especial en memoria de procedimiento. Si bien el tratamiento de elección es la carnitina, la NAC demostró su utilidad al disminuir la activación de células gliales en respuesta a la acumulación de ácido glutámico, inhibiendo la peroxidación lipídica mediante la disminución del NGF, Bcl-2 (que interviene en el proceso de permeabilidad mitocondrial) y p75-NTR (receptor de neurotrofina). Todos los factores mencionados son proapoptóticos (23, 46).

Tabla 2

Acciones del glutatión

Antioxidante
Desintoxicación de xenobióticos electrofílicos
Modulación de redox (reacción de oxidación-reducción)
Almacenamiento y transporte de cisteína
Regulación de la proliferación celular
Regulación de síntesis de ADN
Regulación de las respuestas inmunitarias
Regulación del metabolismo de leucotrienos y prostaglandinas

Encefalopatía por fallo renal

La creatin kinasa (CK) estaría involucrada en la patogénesis de la encefalopatía urémica. Esa enzima contribuye a la homeostasis de la energía cerebral y es inhibida por los radicales libres que se producen por intoxicación ureica. La actividad de CK fue inhibida en la corteza prefrontal y el hipocampo de ratas 12 h después de la isquemia renal. El tratamiento con NAC impidió tal efecto (47).

Encefalopatía diabética

Se caracteriza por déficits cognitivos, provocados por estrés oxidativo inducido por hiperglucemia a nivel mitocondrial. Disminuye la actividad de las enzimas NADH deshidrogenasa, succinato deshidrogenasa y citocromo oxidasa. En citoplasma hay aumento de citocromo c y caspasa 3 activada. Esto se traduce en inflamación mitocondrial y condensación de cromatina en neuronas de ratas diabéticas. También hay aumento de compuestos carbonílicos reactivos como el metilglioxal, que lleva a una hiperproducción de ROS, con daño mitocondrial y alteraciones del endotelio microvascular (48).

Adicción a cocaína, anfetamina, nicotina y THC

El consumo crónico de estas sustancias produce disfunción de la señalización glutamatérgica y *down regulation* del intercambiador cistina- glutamato, así como disminución de la expresión del GLT-1 (Transportador del Glutamato Glial 1) en núcleo accumbens (NAcc). Este mecanismo estaría implicado en la conducta de búsqueda de sustancias, a través de la plasticidad sináptica por estimulación de receptores NMDA y del receptor metabotrópico de glutamato 5. Este aumento de la plasticidad eleva la transmisión excitatoria, relacionada con el *craving* (49, 50, 51). Por otro lado, ya se mencionó el efecto sobre el DAT-1, que lleva a un aumento de disponibilidad de DA.

Tricotilomanía, onicofagia, trastorno de excoriación, juego patológico, auto injuria no suicida (AINS)

NAC es crecientemente utilizado en conductas repetitivas mal adaptativas. Cullen et al. (52), realizaron un estudio con 18 adolescentes mujeres con AINS. Midieron la conectividad funcional en estado de reposo (RSFC por sus siglas en inglés) de la amígdala y el NAcc antes y después del tratamiento con NAC mediante neuroimagen funcional. La reducción en la frecuencia de AINS se asoció con una disminución de la RSFC en la amígdala izquierda y área motora suplementaria derecha, pero con un aumento de la RSFC en la amígdala derecha y corteza frontal inferior homolateral. En el NAcc, una reducción en la frecuencia de AINS se asoció con una disminución en la conectividad entre el NAcc derecho y la corteza frontal medial superior izquierda. También se informaron cambios en circuitos similares que acompañan a la mejoría clínica en la depresión y medidas de psicopatología global. Este mecanismo sería similar en otros trastornos del control de los impulsos.

TB

Está fuertemente asociado con la disfunción inmune. Estudios epidemiológicos replicados han demostrado que el TB tiene altas tasas de comorbilidades con enfermedades autoinmunes e infecciosas crónicas, cardiovasculares y metabólicas. Los estudios de citocinas han demostrado que el TB está asociado con una inflamación crónica de bajo grado con aumentos adicionales en los niveles de citocinas proinflamatorias durante los episodios del estado de ánimo. Los mecanismos involucrados incluyen cambios en niveles de monoaminas inducidos por citocinas, aumento del estrés oxidativo, sobreactivación microglial patológica, sobreactivación del eje hipotálamo-pituitario suprarrenal, alteraciones del eje microbioma-intestino cerebral y cambios inmunitarios relacionados con el sueño (53).

EZQ

La desregulación del GSH a nivel génico, proteico y funcional conduce a la disfunción del receptor NMDA. Se encontraron niveles reducidos de GSH en LCR, cortex prefrontal y en núcleo caudado post mortem. También se detectaron defectos en su síntesis por afectación de la glutamasa cisteína ligasa. Durante el neurodesarrollo en ratas, la disminución de GSH y el aumento de DA produce síntomas similares a los que se presentan en una EZQ. La administración de antagonistas NMDA como la ketamina y la fenciclidina producen el mismo efecto (54, 55, 56, 57).

En un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo, 19 pacientes con diagnóstico de EZQ se sometieron a dos exploraciones de resonancia magnética, luego de la administración oral de 2400 mg de NAC o un placebo equivalente. Se utilizó espectroscopía de resonancia magnética de protones para investigar el efecto de NAC en los niveles de glutamato y Glx (glutamato más glutamina) escalados a creatina (Cr) en la corteza cingulada anterior (CCA) y en el núcleo caudado derecho. Se utilizó el marcaje de espín arterial continuo pulsado para evaluar los efectos de la NAC en el flujo sanguíneo cerebral en reposo. En relación con la condición de placebo, la condición de NAC se asoció con niveles más bajos de Glx/Cr, en la CCA ($P < 0,05$), pero no en el núcleo caudado. Esto es una evidencia de la regulación del glutamato por NAC en EZQ (58).

Los estudios *posmortem* en humanos sugieren un papel importante para las anomalías en las interneuronas GABAérgicas en la corteza prefrontal en la EZQ. Las interneuronas corticales diferenciadas de células madre pluripotenciales inducidas (iPSC) de sujetos con EZQ mostraron niveles significativamente más bajos de glutamato descarboxilasa 67 (GAD67), así como niveles reducidos de proteínas sinápticas gepirina y NLGN2. Los cocultivos de interneuronas con neuronas piramidales corticales excitatorias de iPSC de pacientes con EZQ mostraron puntos sinápticos de menor densidad y menor frecuencia del potencial de acción. La sobreexpresión de NLGN2 en dichas neuronas rescató los déficits de puntos sinápticos, mientras que la eliminación de NLGN2 en neuronas sanas

resultó en una acción contraria.

Las interneuronas también tenían un área nuclear significativamente más pequeña, lo que sugiere un estado de estrés oxidativo innato.

La NAC aumentó el área nuclear en las interneuronas y la expresión de NLGN2 y rescató los déficits sinápticos. Estos resultados implican deficiencias específicas en la maquinaria sináptica en las interneuronas corticales como reguladores críticos de las conexiones sinápticas en la EZ y apuntan a un nexo entre el estrés oxidativo y la expresión de NLGN2 en la mediación de los déficits sinápticos (59).

Conclusiones

En el transcurso de los últimos años se han incrementado las evidencias sobre los mecanismos inmunitarios e inflamatorios involucrados en la fisiopatología de las enfermedades neuropsiquiátricas, lo cual contribuyó a la búsqueda de moléculas que actúan modulándolos, con el objetivo de mejorar las manifestaciones de las entidades mencionadas. Dentro de ellas, se encuentran fármacos utilizados previamente en trastornos clínicos y cardiovasculares, como la NAC, los ácidos omega 3 y 6 de cadena larga y los AINE, entre otros.

En el caso de la NAC, son promisorios los resultados obtenidos a la fecha, sumado a su favorable perfil de efectos adversos y costo. No obstante, se necesitan más ensayos controlados involucrando cohortes más amplias para establecer conclusiones firmes.

Referencias bibliográficas

1. Aruoma, O, Halliwell B, Hoey B, Butler J. 1989. The antioxidant action of N acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radical Biol. Med.* 6: 593–597.
2. Bavarsad Shahripour R, Harrigan M, Alexandrov A (2014). N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain and Behavior*; 4(2): 108–122.
3. Dekhuijzen, P. 2004. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 23: 629–636.
4. Ziment I (1988). Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed Pharmacother*;42(8): 513-9.
5. Ramos-Villegas Y, Padilla-Zambrano H, Blanco-Teherán C, López-Cepeda D, Quintana-Pájaro L, Corrales-Santander H et al. (2017). N-Acetilcisteína en neuroprotección y lesión traumática cerebral: revisión de la literatura. *Rev. Chil. Neurocirugía* 43: 166-169.
6. Sen, C. (1997). Nutritional biochemistry of celular glutathione. *J. Nutr. Biochem.* 8: 660–672.
7. Samuni, Y, Goldstein S, Dean O, Berk M (2013). The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim. Biophys. Acta* 1830: 4117–4129.
8. Kerkick, C, Willoughby D (2005). The antioxidant role of glutathione and N-acetyl-cysteine supplements and exercise-induced oxidative stress. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2 :38–44.
9. Meister A. (1995) Glutathione metabolism. *Methods Enzymol.* 251 :3.
10. Xu Y, Hou X, Liu Y, Zong Y (2009). Different protection of K252a and N-acetyl-L-cysteine against amyloid-beta peptide-induced cortical neuron apoptosis involving inhibition of MLK3-MKK7-JNK3 signal cascades. *J. Neurosci Res*, 87(4): 918-27, 2009 Mar.
11. Tian H, Zhang Q, Li H, Zhang G (2003). Antioxidant N-acetylcysteine and AMPA/KA receptor antagonist DNQX inhibited mixed lineage kinase-3 activation following cerebral ischemia in rat hippocampus. *Neurosci Res*; 47(1): 47-53.
12. Su B, Mitra S, Gregg H, Flavahan, Chotani S, Clark K, et al. (2001). Redox regulation of vascular smooth muscle cell differentiation. *Circ. Res.* 89:39–46.
13. Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Funakoshi Y, Ito K, Iino N, et al. 2001. Hypertension 37:535–540.
14. Ghigliotti G, Mereto E, Eisenberg P, Martelli A, Ors P, Sini D, et al. (2001). N-acetylcysteine reduces neointimal thickening and procoagulant activity after balloon-induced injury in abdominal aortae of New Zealand white rabbits. *Thromb. Haemost.* 85:724–729.
15. Yan Z, Subbaramaiah K, Camilli T, Zhang F, Tanabe T, McCaffrey T, et al. (2000). Benzo[a]pyrene induces the transcription of cyclooxygenase-2 in vascular smooth muscle cells. Evidence for the involvement of extracellular signal-regulated kinase and NF-kappaB. *J. Biol. Chem.* 275: 4949–4955.
16. Nagase M, Ando K, Nagase T, Kaname S, Sawamura T, Fujita T. (2001). Redox-sensitive regulation of lox-1 gene expression in vascular endothelium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 281: 720–725.
17. Mass H, Pirazzi B, Gonzalez P, Collazo V, Fitzovich D, Avakian E. (1995). N-acetylcysteine diminishes injury induced by balloon angioplasty of the carotid artery in rabbits. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 215: 613–618.
18. De Mattia, G, Bravi M, Laurenti O, Cascone-Faldetta M, Proietti M, De Luca O et al. (1998). Reduction of oxidative stress by oral N-acetyl-L-cysteine treatment decreases plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 concentrations in non-obese, non-dyslipidaemic, normotensive, patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 41: 1392–1396.
19. Martin K, Kari F, Barrett J, French J. (2000). 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.* 13: 237–247.
20. Galle J, Heermeier K, Wanner C. (1999). Atherogenic lipoproteins, oxidative stress, and cell death. *Kidney Int.*56:S62–S65.
21. Tyagi S (1998). Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *Am. J. Physiol.* 274: C396–C405.
22. Sarker K, Abeyama K, Nishi J, Nakata M, Tokioka T, Nakajima N et al. 1999. Inhibition of thrombin-induced neuronal cell death by recombinant thrombomodulin and E5510, a synthetic thrombin receptor signaling inhibitor. *Thromb. Haemost.* 82: 1071–1077.
23. Silva Rodrigues F, Patrícia França A, Broetto A, Flávia Furian A, Schneider Oliveira M, Soares Santos A et al (2020). Sustained glial reactivity induced by glutaric acid may be the trigger to learning delay in early and late phases of development: Involvement of p75NTR receptor and protection by N-acetylcysteine. *Brain Research Vol* 1749, 15, 147145
24. Abello P, Fidler S, Buchman T (1994). Thiol reducing agents modulate induced apoptosis in porcine endothelial cells. *Shock* 2: 79–83.
25. Hong D, Kho A, Lee S, Jeong J, Kang B, Kang D et al. (2020). Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2) Inhibition by Antioxidant, N-Acetyl-L-Cysteine, Reduces Global Cerebral Ischemia-Induced Neuronal Death. *Int.*

- J. Mol. Sci. 2020, 21, 6026; doi: 10.3390 / ijms21176026.
- 26. Jiang L, Yang W, Zou J, Beech D (2010). TRPM2 channel properties, functions and therapeutic potentials. *Expert Opin. Ther. Targets* 14, 973–988.
- 27. Unnithan A, Choi H, Titler A, Posimo J, Leak R. (2012). Rescue from a two hit, high-throughput model of neurodegeneration with N-acetyl cysteine. *Neurochem. Int.* 61: 356–368.
- 28. Arakawa M, Ito Y (2007). N-acetylcysteine and neurodegenerative diseases: basic and clinical pharmacology. *Cerebellum* 6: 308–314.
- 29. Devi P, Pillai K, Vohora D (2006). Facilitation Action of N-Acetylcysteine on the Anticonvulsant Effect of Sodium Valproate in Mice. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 98, 521–522.
- 30. Behar T, Colton C (2003). Redox regulation of neuronal migration in a Down Syndrome model. *Free Radical Biol. Med.* 35: 566–575.
- 31. Padilha Marchetti D, Donida B, Deon M, Jacques C, Bannach Jardim L, Regla Vargas C (2007). In vitro effect of N-acetyl-L-cysteine on glutathione and sulfhydryl levels in X-linked adrenoleukodystrophy patients. *Clin Biomed Res*;37(1): 33–37.
- 32. Engelen M, Kemp S, de Visser M, Geel B, Wanders R, Aubourg P. et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management (2012). *Orphanet J Rare Dis* 7, 51.
- 33. Kartha R, Zhou J, Basso L, Schröder H, Orchard P, Cloyd J (2015). Mechanisms of Antioxidant Induction with High-Dose N-Acetylcysteine in Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy. *CNS Drugs*, 29(12), 1041–1047.
- 34. Sadan O, M. Bahat-Stromza, Y. Gilgun-Sherki, D. Atlas, E. Melamed, Offen D (2005). A novel brain-targeted antioxidant (AD4) attenuates haloperidol-induced abnormal movement in rats: implications for tardive dyskinesia. *Clin. Neuropharmacol.* 28: 285–288
- 35. Fontaine M, Geddes J, Banks A, Butterfield D (2000). Effect of exogenous and endogenous antioxidants on 3-nitropropionic acid-induced in vivo oxidative stress and striatal lesions. *J. Neurochem.* 75: 1709–1715.
- 36. Sandhir R, Sood A, Mehrotra A, Kamboj S (2012). N-Acetylcysteine reverses mitochondrial dysfunctions and behavioral abnormalities in 3-nitropropionic acid-induced Huntington's disease. *Neurodegener Dis*; 9: 145–157.
- 37. Clark J, Clore E, Zheng K, Adame A, Masliah E, Simon D. (2010). Oral N-acetyl-cysteine attenuates loss of dopaminergic terminals in alpha-synuclein overexpressing mice. *PLoS ONE* 5: e12333.
- 38. Monti D, Zabrecky G, Kremens D, Liang T, Wintering N, Cai J et al. (2016). N-Acetyl Cysteine May Support Dopamine Neurons in Parkinson's Disease: Preliminary Clinical and Cell Line Data. *PLoS One Jun* 16;11(6): e0157602.
- 39. Erikson M, Hansen K, Banks W (2012). Inflammation-induced dysfunction of the low-density lipoprotein receptor-related protein-1 at the blood-brainbarrier: protection by the antioxidant N-acetylcysteine. *Brain Behav Immun*; 26(7): 1085–94.
- 40. Lehmann D, Karussis D, Misrachi-Koll R, Shezen E, Ovadia H, Abramsky O. (1994). Oral administration of the oxidant-scavenger N-acetyl-L-cysteine inhibits acute experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 50: 35–42.
- 41. Rosen D, Siddique T, Patterson D, Figuelewicz D, Sapp P, Hentati A, et al. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362: 59–62.
- 42. Vasdekis S, Athanasiadis D, Lazaris A, Martikos G, Katsanos A, Tsivgoulis G (2013). The role of remote ischemic preconditioning in the treatment of atherosclerotic diseases. *Brain Behav.* 3: 606–616.
- 43. Morris K, H. W. Lin H, Thompson J, Perez-Pinzon A (2011). Pathways for ischemic cytoprotection: role of sirtuins in caloric restriction, resveratrol, and ischemic preconditioning. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 31: 1003–1019.
- 44. Sury M, Frese- Schaper M, Mühlemann M, Schultess F, Blasig I, Ingolf E et al. (2006). Evidence that N-acetylcysteine inhibits TNF-alpha-induced cerebrovascular endothelin-1 upregulation via inhibition of mitogen- and stress-activated protein kinase. *Free Radic Biol Med*; 41(9): 1372–83.
- 45. Sharabi H, Khatib N, Ginsberg, Y, Weiner Z, Ross M, Tamar B et al. (2019). Therapeutic N-Acetyl-Cysteine (Nac) Following Initiation of Maternal Inflammation Attenuates Long-Term Off spring Cerebral Injury, as Evident in Magnetic Resonance Imaging (MRI). *Neuroscience*; 403: 118–124.
- 46. Simpson E, Kellendonk C, Kandel E (2010). A Possible Role for the Striatum in the Pathogenesis of the Cognitive Symptoms of Schizophrenia. *Neuron* 65, 585–596.
- 47. Di Pietro P, Dias M, Scaini G, Burigo M, Constantino L, Machado R et al. (2008). Inhibition of brain creatine kinase activity after renal ischemia is attenuated by N-acetylcysteine and deferoxamine administration. *Neurosci Lett*; 434(1): 139–43.
- 48. Kamboj S, Sandhir R (2011). Protective effect of N-acetylcysteine supplementation on mitochondrial oxidative stress and mitochondrial enzymes in cerebral cortex of streptozotocin-treated diabetic rats. *Mitochondrion*; 11(1): 214–22.
- 49. Gipson C, Reissner K, Kupchik Y, Smith A, Stankeviciute N, Hensley-Simon M et al. (2013). Reinstatement of nicotine seeking is mediated by glutamatergic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*;110(22): 9124–9.
- 50. Baker D, McFarland K, Lake R, Shen H, Toda T, Kalivas P (2003). N-acetyl cysteine-induced blockade of cocaine-induced reinstatement. *Ann N Y Acad Sci.*;1003: 349–51.
- 51. Palmatier M, Liu X, Donny E, Caggiula A, Sved A (2008). Metabotropic glutamate 5 receptor (mGluR5) antagonists decrease nicotine seeking, but do not affect the reinforcement enhancing effects of nicotine. *Neuropsychopharmacology*, 33(9): 2139–47.
- 52. Cullen K, Schreiner M, Klimes-Dougan B, Eberly L, LaRiviere L, Lim K et al. (2020). Neural correlates of clinical improvement in response to N-acetylcysteine in adolescents with non-suicidal self-injury. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 99: 109778.
- 53. Rosenblat J, McIntyre R (2017). Bipolar Disorder and Immune Dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications. *Brain Sci.* 2017, 7, 144; doi:10.3390/brainsci7110144.
- 54. Lavoie S, Murray M, Patricia Deppen P, Knyazeva M, Berk M, Boulat O et al. (2008). Glutathione Precursor, N-Acetyl-Cysteine, Improves Mismatch Negativity in Schizophrenia Patients. *Neuropsychopharmacology* 33, 2187–2199.
- 55. Gysin R, Kraftsik R, Sandell J, Bovet P, Chappuis C, Conus P et al. (2007). Impaired glutathione synthesis in schizophrenia convergent genetic and functional evidence. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 16621–16626.
- 56. Robbins T (2005). Synthesizing schizophrenia: a bottom-up, symptomatic approach. *Schizophr Bull* 31: 854–864.
- 57. Krystal J, Karper L, Seibyl J, Freeman G, Delaney R, Bremner J et al. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51: 199–214.
- 58. McQueen G, Lally J, Collier T, Zelaya F, Lythgoe D, Barker D et al. (2018). Effects of N-acetylcysteine on brain glutamate levels and resting perfusion in schizophrenia. *Psychopharmacology (Ber)* 235(10): 3045–3054.
- 59. Kathuria A, Lopez-Lengowski K, Watmuff B, McPhie D, Cohen B, Karmacharya R. (2019) Synaptic deficits in iPSC-derived cortical interneurons in schizophrenia are mediated by NLGN2 and rescued by N-acetylcysteine. *Translational Psychiatry* 9: 321.