



## Comunicado 05

(Agosto 25 de 2020)

### DIRIGIDO A LOS MÉDICOS PRESCRIPTORES

#### **Consideraciones acerca del uso de N-acetilcisteína en pacientes con COVID-19**

La Asociación Colombiana de Farmacología, la Universidad Tecnológica de Pereira, el Grupo de Investigación de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia y Audifarma S.A, con relación al uso N-acetilcisteína en pacientes con infección por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), se permite aportar lo siguiente:

La N-acetilcisteína es un fármaco derivado del aminoácido cisteína, utilizado como mucolítico desde el año 1960 y desde 1980 se ha propuesto para el tratamiento de patologías en las que el estrés oxidativo está involucrado tanto en el inicio como en la progresión de esta (1).

Los mecanismos moleculares por el que N-acetilcisteína ejerce estos dos efectos están bien descritos. Su acción mucolítica se debe al rompimiento de los puentes disulfuro en la matriz de glicoproteínas del moco reticulado disminuyendo su viscosidad (2). El efecto antioxidante se da al actuar como precursor en la síntesis de glutatión, llevando a un aumento significativo de las concentraciones de este a nivel plasmático y alveolar (2). El glutatión es el principal péptido nucleofílico endógeno que reacciona y neutraliza a moléculas electrofílicas (1) lo que conduce a su efecto antioxidante, reduciendo además la formación de citocinas proinflamatorias, como IL-9 y TNF- $\alpha$  (2).

La deficiencia del glutatión se ha propuesto como uno de los factores de riesgo asociados a mayor severidad del COVID-19 (3), por lo que recientemente se ha considerado su uso como terapia coadyuvante y preventiva. Además, en pacientes con SARS-CoV-2, se ha observado una activación de la vía inflamatoria NLRP3 en macrófagos y monocitos que llevan a muerte celular, la cual se ha demostrado puede ser inhibida in vitro por acción de la N-acetilcisteína (4).

La evidencia clínica actual en la que se ha sustentado su uso en COVID-19 deriva de estudios realizados en pacientes con influenza y neumonía adquirida en la comunidad.

Un ensayo clínico (n=262) realizado en 1991 en 20 centros de salud italianos demostró que el uso de N-acetilcisteína (600 mg dos veces al día durante 6 meses)



disminuyó significativamente la severidad de los síntomas sistémicos y locales relacionados con influenza A-H1N1 y episodios similares a la gripe, particularmente en personas mayores de alto riesgo, en comparación con placebo (5). Adicionalmente un ensayo clínico en China (n=39) realizado en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad, la adición de altas dosis de N-acetilcisteína (1200 mg/día durante 10 días) al tratamiento convencional sugirió una mejora en los parámetros de estrés oxidativo (malondialdehído (MDA), superóxido dismutasa (SOD), capacidad antioxidante total (TAOC)), factores inflamatorios (TNF- $\alpha$ ), pero no radiológicos (6).

Específicamente con respecto a COVID-19, en estudios *in vitro* la N-acetilcisteína ha demostrado un bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) impidiendo la producción excesiva de angiotensina II, lo cual en contexto del COVID-19 podría disminuir la gravedad de la enfermedad pulmonar. Adicionalmente el entorno de estrés oxidativo creado por el síndrome de tormenta de citocinas y la producción de especies de oxígeno reactivo (ROS) pueden verse atenuadas por su efecto antioxidante (7). La evidencia clínica se limita a reportes de casos o serie de casos (8,9), donde se utilizó la N-acetilcisteína como terapia coadyuvante y con la que se observó disminución de la disnea en la primera hora de administración (8) y una mejoría en el curso clínico del paciente tratado con esta (9). Actualmente se encuentran en desarrollo algunos ensayos clínicos, como por ejemplo The COVID-19 HOPE Clinical trial, donde se evaluarán los efectos de la N-acetilcisteína nebulizada en pacientes con COVID-19 principalmente en aquellos sometidos a ventilación mecánica y donde se busca aumentar los días sin ventilador en pacientes hospitalizados con síntomas moderados a graves.

Según los diferentes mecanismos fisiopatológicos del COVID-19, la administración de N-acetilcisteína podría mejorar los resultados clínicos en esta, sin embargo, la evidencia clínica con la que se cuenta en la actualidad no es suficiente, por lo que su uso debe limitarse al desarrollo de ensayos clínicos controlados (10).

Dado lo anteriormente expuesto se permite hacer las siguientes

#### **Recomendaciones generales:**

- No se recomienda actualmente el uso generalizado de N-acetilcisteína en pacientes ambulatorios ni hospitalizados como tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, tampoco como tratamiento profiláctico o preventivo, hasta que se tenga evidencia de mayor calidad en cuanto a su efectividad y seguridad.
- La N-acetilcisteína, según la FDA (Food and Drug Administration) está aprobada e indicada en casos de sobredosis por acetaminofén (reducción y prevención de la lesión hepática aguda), además, en secreciones mucosas espesas, viscosas y anormales en enfermedad broncopulmonar crónica (enfisema, enfisema con



bronquitis, tuberculosis, bronquiectasias, amiloidosis primaria pulmonar) y aguda (neumonía, bronquitis, traqueobronquitis), en complicaciones pulmonares de la fibrosis quística, cuidados de traqueostomía, complicaciones pulmonares asociadas a cirugías, afecciones torácicas postraumáticas, atelectasia por obstrucción mucosa y estudios diagnósticos bronquiales (broncogramas, broncoespirometría y cateterismo en cuña bronquial) (11). En Colombia la N-acetilcisteína, también está indicada como mucolítico y como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenoso (12).

- La N-acetilcisteína se encuentra contraindicada en pacientes con antecedente de hipersensibilidad, en menores de 2 años y se debe evitar su uso en las gestantes.
- Se debe usar con mucha precaución en pacientes con úlcera gástrica o intestinal, en el adulto mayor con insuficiencia respiratoria severa y en pacientes asmáticos o con algún antecedente de broncoespasmo, puesto que N-acetilcisteína se asocia con aumentar la obstrucción de las vías respiratorias o inducir espasmo bronquial.
- La administración de N-acetilcisteína puede aumentar de manera importante el volumen de las secreciones bronquiales y si el paciente es incapaz de expectorar eficientemente, para evitar la retención de secreciones, se debe usar drenaje postural y succión traqueal.
- Se debe realizar un balance entre los potenciales beneficios y el riesgo del uso de la N-acetilcisteína, antes de su prescripción a pacientes con indicaciones aprobadas para uso y COVID-19 concomitante.

## Referencias

1. Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res* [Internet]. 2018;52(7):751–62. Available from: <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>
2. Bauer SR, Kapoor A, Rath M, Thomas SA. What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or N -acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19? . *Cleve Clin J Med*. 2020;3–5.
3. Polonikov A. Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. *ACS Infect Dis*. 2020.
4. Poe F, Corn J. N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Medical Hypotheses*. 2020;143:109862.
5. De Flora S, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir J*. 1997;10(7):1535–41.



6. Zhang Q, Ju Y, Ma Y, Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia. *Med (United States)*. 2018;97(45).
7. Jorge-Aarón R-M, Rosa-Ester M-P. N-acetylcysteine as a potential treatment for novel coronavirus disease 2019. *Future Microbiol* [Internet]. 2020;10–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32662664>
8. Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respir Med Case Reports* [Internet]. 2020;30:101063. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101063>
9. Puyo C, Kreig D, Saddi V, Ansari E, Prince O. Case Report: Use of hydroxychloroquine and N-acetylcysteine for treatment of a COVID-19 positive patient. *F1000Research*. 2020;9:491.
10. OPS Organización panamericana de la salud. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. 2020; VERSION 2:1–20
11. Šalamon Š, Kramar B, Marolt TP, Poljšak B, Milisav I. Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(5):111.
12. Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos – Invima. From: [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)

**Jorge Enrique Machado Alba, MD, PhD**

Presidente Asociación Colombiana de Farmacología  
Director Grupo de Investigación de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia  
Universidad Tecnológica de Pereira

**Patricia Granada Echeverri, MD, PhD**

Decana  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad Tecnológica de Pereira

**Daniel Torres Bahamon, MD, MSc.**

Director de Investigación Farmacoepidemiológica  
Audifarma S.A.