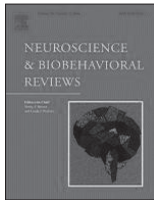


Efectos de la NAC sobre la función cognitiva en los seres humanos

Effect of NAC on human cognition

Andrew Marriot

Deakin University, Geelong, Australia



Marriot describe para SIIC su artículo editado en *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 78:44-56, Jul 2017.

La colección en papel de *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006.

Indizada en Science Citation Index, Science Citation Index Expanded y SIIC *Data Bases*.



www.siicsalud.com/lmr/fuentes-informativas.php
www.siicsalud.com/lmr/ppselehtml.php

Geelong, Australia (*especial para SIIC*)

A systematic review of the published literature related to the clinical impact of N-acetylcysteine upon human cognition was performed. N-acetylcysteine (NAC) is a glutathione precursor with potent antioxidant, pro-neurogenic and anti-inflammatory properties, and a favourable safety profile. Results were promising regarding its efficacy in combination with other supplements. However, no firm conclusions could be drawn regarding its efficacy as monotherapy.

Oxidative stress and neuro-inflammation are pathophysiological processes common to a number of psychiatric and neurological disorders, including depression, anxiety, schizophrenia, traumatic brain injury, and neurodegenerative disease. The drivers of neuronal oxidative stress and neuro-inflammation vary across the diseases, but final common pathways involve disruption of the blood brain barrier and ingress of inflammatory cells and cytokines, local production of cytokines by astrocytes and microglia, and abnormal production of reactive oxygen species. Together, this results in a neurotoxic milieu which potentiates cognitive dysfunction, a symptom common to many disorders.

One of the body's protective mechanisms against this reactionary cascade is the production of the cellular antioxidant glutathione. Glutathione is the most highly expressed endogenous intracellular antioxidant, with key roles in ameliorating oxidative stress, facilitating posttranslational protein folding, and modulating inflammatory signaling. In vivo, glutathione is synthesised from sources of cysteine, glutamic acid, and glycine, with cysteine availability considered the rate-limiting factor. N-acetylcysteine (NAC) has been widely and effectively used as a source of bio-available cysteine in the treatment of paracetamol (acetaminophen) overdose. Numerous studies have demonstrated the capacity of NAC increase serum glutathione levels, with subsequent protective antioxidant and anti-inflammatory effects. Given the link between oxidative stress, neuro-inflammation and cognitive dysfunction, and the ability of NAC to modify the cellular insult, a

Se efectuó una revisión sistemática de los artículos publicados que evaluaron los efectos clínicos de la N-acetilcisteína (NAC) sobre la función cognitiva de los seres humanos. La NAC es un precursor del glutatión con fuertes efectos antioxidantes, proneurogénicos y antiinflamatorios, y con un perfil favorable de seguridad. Cuando la NAC se utilizó en combinación con otros suplementos se observaron resultados alentadores; en cambio, no existen conclusiones firmes en este sentido para la NAC utilizada como monoterapia.

El estrés oxidativo y la neuroinflamación son procesos fisiopatológicos comunes en numerosos trastornos psiquiátricos y neurológicos, entre ellos la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, el daño cerebral traumático y las enfermedades neurodegenerativas. Los desencadenantes del estrés oxidativo neuronal y de la neuroinflamación varían en las distintas enfermedades, pero existen vías comunes finales que inducen alteración de la barrera hematoencefálica, acceso de células y citoquinas inflamatorias, producción local de citoquinas por las células de la microglía y los astrocitos, y síntesis anormal de especies reactivas de oxígeno. En conjunto, estos factores se asocian con la formación de un entorno neurotóxico que acentúa la disfunción cognitiva, un trastorno presente en numerosas enfermedades.

La producción celular de glutatión, un antioxidante, es uno de los mecanismos de protección del organismo contra esta reacción de eventos en cascada. El glutatión es el antioxidante intracelular endógeno que se expresa más fuertemente; este agente facilita el pliegue postranslacional de las proteínas y modula las vías de la inflamación. *In vivo*, el glutatión es sintetizado a partir de la cisteína, el ácido glutámico y la glicina; la disponibilidad de cisteína se considera el factor limitante en el proceso. La NAC ha sido muy utilizada y es eficaz como fuente de cisteína biodisponible para el tratamiento de la sobredosis por paracetamol. Diversos estudios confirmaron la capacidad de la NAC para aumentar los niveles séricos de glutatión, un fenómeno asociado con efectos protectores antioxidantes y antiinflamatorios. En función de la conexión existente entre el estrés oxidativo, la neuroinflamación, la disfunción cognitiva y la capacidad de la NAC para modificar el daño intracelular, en numerosas investigaciones se analizó la eficacia de la NAC para conferir protección cognitiva en trastornos que comparten mecanismos fisiopatogénicos similares. Hasta la fecha no se revisó la información al respecto ni se cuantificaron los efectos cognitivos de la NAC.

Se realizó una revisión sistemática de la información disponible, mediante una búsqueda en PubMed y Medline, aplicando términos amplios booleanos con la finalidad de capturar la mayor cantidad de datos posible. Se in-

number of clinical trials have examined the ability of NAC to provide cognitive protection in disorders that share similar pathophysiological processes. To date, no review has attempted to collate and quantify the cognitive effect of NAC.

We performed a systematic review of the evidence by searching through the PubMed and Medline databases, using broad Boolean search terms to capture as much of the field as possible. We included any studies of adults that included NAC supplementation and cognitive testing of participants; we included healthy and clinical samples and non-blinded studies. Our initial search yielded 2175 non-duplicate results, of which 2080 were excluded after a manual scan of titles. A subsequent review of the remaining 95 abstracts excluded all but 12 studies, which were in term subject to full-text examination. All of the final 12 studies were included in the final qualitative synthesis. Four of the included studies examined Alzheimer's disease; three examined healthy participants; two examined victims of physical trauma; and one each examined schizophrenia, bipolar disorder, and ketamine-induced psychosis.

Alzheimer's disease: Adair and colleagues (2001) found significant improvement in working memory and executive function after 6 months of NAC supplementation in early-stage Alzheimer's patients in comparison to controls. Further, Chan et al. (2008) and Remington et al. (2008) found that an antioxidant formulation with substantial NAC proportion was protective against cognitive deterioration in moderate-to-late stages of the disease.

Psychosis and psychotic disorders: Gunduz-Bruce et al. (2012) found that NAC supplementation did not mitigate the cognitive dysfunction associated with ketamine-induced psychosis, and Dean et al. (2012) observed comparable effects in a bipolar sample. In contrast, Rapado-Castro et al. (2016) observed significant cognitive improvements in a pooled sample of bipolar and schizophrenia patients after 6 months of supplementation in comparison to controls.

Physical trauma and TBI: Hoffer et al. (2012) compared NAC to placebo in the setting of mild traumatic brain injury associated with blast injury, and reported significantly fewer and less severe symptoms of TBI within the NAC group compared to the placebo group. In comparison, Amen et al. (2011) performed an open-label examination of an antioxidant formulation containing NAC in a sample of retired professional American football players with mild TBI, and found some minor improvements to cognitive function, though these were not sustained after statistical adjustment.

Healthy participants: Hauer et al. (2003), Chan et al. (2010), and Amen et al. (2013) all performed randomised double-blind placebo control trials in samples of healthy adults, with Chan and colleagues and Amen and colleagues testing antioxidant formulations with substantial NAC content and Hauer et al. using a small supplementation of NAC. All studies found significant pro-cognitive effects of the intervention, though Hauer et al. did not observe a significant improvement of NAC compared with a physical exercise-and-placebo group. The infrequency of cognition as a primary outcome, heterogeneous methodologies (design, formulations and administration regimens, co-administered treatments and method of cognitive assessment) and under-pow-

cluyeron estudios realizados con adultos que recibieron suplementos con NAC y que fueron sometidos a pruebas cognitivas; se evaluaron estudios en sujetos sanos y en muestras clínicas y trabajos no cegados. La búsqueda inicial identificó 2175 resultados no duplicados, 2080 de los cuales fueron excluidos luego del análisis manual de los títulos. La revisión posterior de 95 resúmenes motivó la inclusión de solo 12 trabajos, los cuales fueron analizados por completo. Estos 12 ensayos se incluyeron en la síntesis cualitativa final. En cuatro estudios se analizaron pacientes con enfermedad de Alzheimer, en tres se evaluaron participantes sanos, en dos se incluyeron enfermos que habían sufrido traumatismos físicos, y en las restantes investigaciones se analizaron pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y psicosis inducida por ketamina (uno en cada caso).

En relación con la enfermedad de Alzheimer, Adair y colaboradores (2001) observaron mejoras significativas en la memoria y la función ejecutiva luego de seis meses de la administración de suplementos con NAC en pacientes con enfermedad de Alzheimer precoz, respecto de los controles. En los estudios de Chan y colaboradores (2008) y Remington y colaboradores (2008), un preparado antioxidante con un porcentaje considerable de NAC ejerció efectos protectores contra el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadio moderado a tardío.

Para la psicosis y los trastornos psicóticos, en el estudio de Gunduz-Bruce y colaboradores (2012), los suplementos con NAC no aliviaron la disfunción cognitiva en la psicosis inducida por ketamina, mientras que Dean y col. (2012) refirieron resultados comparables en una muestra de pacientes con trastorno bipolar. Por el contrario, Rapado-Castro y col. (2016) constataron mejoras cognitivas significativas en una muestra conjunta de enfermos con trastorno bipolar y esquizofrenia luego del aporte de suplementos con NAC durante seis meses, en comparación con los controles.

En estudios con pacientes con traumatismos físicos y daño cerebral traumático (DCT), Hoffer y col. (2012) compararon los efectos de la NAC y el placebo en pacientes con DCT leve por ondas expansivas y refirieron significativamente menos síntomas y síntomas menos importantes de DCT, en el grupo de NAC respecto del grupo placebo. Amen y col. (2011) realizaron una investigación abierta en la cual se compararon los efectos de un preparado antioxidante con NAC en una muestra de sujetos retirados, ex jugadores profesionales de fútbol con DCT leve, y observaron algo de mejoría de la función cognitiva; sin embargo, los efectos dejaron de ser significativos luego del ajuste estadístico.

Hauer y col. (2003), Chan y col. (2010) y Amen y col. (2013) realizaron estudios aleatorizados a doble ciego, controlados con placebo, en muestras de sujetos sanos; en los dos últimos se analizaron preparados antioxidantes con un contenido sustancial de NAC, mientras que en el estudio de Hauer y col. se analizó un producto con poca cantidad de NAC. En todos los trabajos se observaron efectos significativos procognitivos en los grupos de NAC; no obstante, en el estudio de Hauer y col. no se encontraron mejoras significativas con el aporte de NAC, respecto del ejercicio físico y el grupo placebo.

La poca frecuencia con la que consideró la función cognitiva como un criterio principal de valoración, las discrepancias en los procesos metodológicos (diseño,

ering of studies confounded the drawing of firm conclusions. Despite this, we found some promising evidence for the efficacy of NAC. As a monotherapy (where no other supplements or interventions beyond treatment-as-usual are utilised) NAC was relatively inconsistent as a cognitive modulator. In contrast, the use of NAC in combination with other supplements (such as in part of an "antioxidant cocktail") resulted in stronger evidence suggesting clinical efficacy for cognitive protection. The direct contribution of NAC was impossible to determine. In clinical conditions where cognitive dysfunction is thought to be associated with neuronal oxidative stress and inflammation, appropriately powered randomised placebo-controlled trials with cognitive assessment as a primary outcome are required to establish the efficacy of NAC as monotherapy.

preparados y esquemas de administración, suplementos indicados simultáneamente y metodología para la valoración de la función cognitiva), como también la falta de poder estadístico complicaron la obtención de conclusiones firmes. Incluso así, se observaron algunos indicios promisorios para la eficacia de la NAC. Como monoterapia (es decir cuando no se administran otros suplementos y se indican solo las intervenciones habituales), el aporte de NAC se asoció con resultados bastante heterogéneos en términos de sus efectos como un modulator de la función cognitiva. Por el contrario, para la utilización de NAC en combinación con otros suplementos (como integrante de un "cóctel antioxidante") se encontró evidencia firme que avala su eficacia como protector de la función cognitiva. La contribución directa de la NAC fue imposible de determinar. En aquellas situaciones clínicas en las cuales se considera que la disfunción cognitiva se asocia con estrés oxidativo neuronal e inflamación se requieren estudios aleatorizados controlados con placebo, con poder estadístico suficiente y con determinación de la función cognitiva como criterio principal de valoración, para poder establecer con precisión la eficacia de la NAC como monoterapia.

Conexiones temáticas

