

# N-acetilcisteína, inmunidad y perspectivas en covid-19: una revisión narrativa de la literatura

## N-Acetylcysteine, Immunity and Perspectives in covid-19: A Narrative Review of the Literature

Recibido: 30/07/2021 | Aceptado: 14/01/2022

DANIELA YUCUMÁ CONDE<sup>a</sup>

Profesional I, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3815-7244>

DIEGO ROSSELLI

Profesor del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0960-9480>

### RESUMEN

**Introducción:** La N-acetilcisteína (NAC) es uno de los medicamentos que se ha propuesto en el manejo de pacientes con covid-19. Este fármaco cuenta con más de cincuenta años de uso en profilaxis y terapia de varias condiciones clínicas. **Objetivo:** Revisar la literatura que recoja la evidencia disponible sobre el uso de NAC como adyuvante en inmunización y tratamiento de covid-19, así como sobre su uso en infecciones causadas por otros virus ARN. **Métodos:** Se revisó Medline y la base de datos de estudios clínicos Clinical Trials con los términos clave *n-acetyl cysteine*, *covid-19* y *vaccination*. Se examinaron las referencias de los artículos incluidos para obtener evidencia adicional relevante. **Resultados:** Se encontraron 151 referencias, de las cuales fueron incluidas 42. Estas incluyeron evidencia sobre los planteamientos teóricos, resultados de estudios clínicos y experimentación básica que describen la utilización de NAC en tratamiento, prevención de covid-19, así como sobre los mecanismos de acción, uso, eficacia y seguridad en esta y otras infecciones causadas por virus ARN. **Conclusiones:** La administración de NAC podría mejorar ciertos desenlaces clínicos en covid-19. Se requieren ensayos clínicos adicionales que investiguen su efectividad en pacientes con covid-19 o durante la vacunación.

### Palabras clave

infecciones por coronavirus; covid-19; acetilcisteína; vacunación.

<sup>a</sup> Autor de correspondencia: [yucumad@javeriana.edu.co](mailto:yucumad@javeriana.edu.co)

**Cómo citar:** Yucumá Conde D, Rosselli D. N-acetilcisteína, inmunidad y perspectivas en covid-19: una revisión narrativa de la literatura. Univ. Med. 2022;63(2). <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed63-2.acet>

### ABSTRACT

**Introduction:** N-acetylcysteine (NAC) is one of the drugs that has been proposed in the management of covid-19, this drug has more than 50 years of use in prophylaxis and therapy of several conditions. **Objective:** To conduct a literature review to collect available evidence on the use of NAC as an adjuvant in immunization and treatment of COVID-19, as well as on its use in other RNA viruses' infections. **Methods:** We searched Medline and clinicaltrials.gov with the key terms "n-acetyl cysteine", "COVID-19" and "vaccination". Included references were screened for additional relevant papers. **Results:** The search retrieved

151 references and after screening, 42 were included. Included references included evidence on the theoretical approaches, results of clinical studies and basic experimentation that describe the use of NAC in treatment, prevention of COVID-19, as well as on the mechanisms of action, use, efficacy and safety in this and other infections caused by RNA viruses. **Conclusions:** the administration of NAC could improve certain clinical outcomes in COVID-19. Additional clinical trials are required to investigate its effectiveness in patients with COVID-19 or during vaccination.

**Keywords**

coronavirus infections; covid-19; acetylcysteine; vaccination.

## Introducción

La ciencia ha hecho importantes aportes en la actual pandemia de covid-19, tanto en el seguimiento y análisis de la información del número de casos y de fallecidos prácticamente en tiempo real (1) como, sobre todo, en el rápido desarrollo de vacunas con altas tasas de eficacia y seguridad (2). También se hicieron avances importantes en la comprensión de los mecanismos de contagio y en las medidas para tratar de contener la propagación del coronavirus (3). En el tratamiento de las personas infectadas, por otro lado, los desarrollos han sido menos afortunados, y aparte de la dexametasona como terapia de algunos casos críticos (4), así como de la anticoagulación en un subgrupo de pacientes (5), los tratamientos poco han cambiado desde el inicio de la pandemia.

Uno de los medicamentos que se ha propuesto, e incluso se ha incorporado en algunas guías de manejo, es la N-acetilcisteína (NAC), un fármaco con efecto mucolítico, antioxidante y antiinflamatorio (6). Por esta razón, se decidió hacer una revisión de la literatura sobre este medicamento ya bien conocido, gracias a más de cincuenta años de uso en la profilaxis y terapia de varias condiciones clínicas (6-8). En Estados Unidos, la NAC está aprobada por la Food and Drug Administration, y en Colombia, por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, en varias presentaciones y dosis (6,8). En los últimos años, esta molécula fue propuesta como agente terapéutico en enfermedades que implican estrés

oxidativo y agotamiento de glutatión. Esta propuesta se basa en los efectos antioxidantes y antiinflamatorios (6-8).

Entre los múltiples mecanismos antiinflamatorios de la NAC se encuentran la modulación de mediadores inflamatorios, citocinas proinflamatorias y células involucradas en procesos inflamatorios (entre estos macrófagos, neutrófilos, monocitos y complejos de plaquetas) (4-7). Con respecto a los efectos antioxidantes, los principales mecanismos propuestos son la restauración de los depósitos de tiol, que median la eliminación de especies reactivas de oxígeno (ROS), además de la regulación de las concentraciones de glutatión (9-11).

Recientemente, la NAC también fue propuesta por varios autores como coadyuvante en el manejo de infecciones causadas por virus de ARN, como la influenza, el virus sincitial respiratorio (VSR) y el SARS-CoV-2 (12,13). La inflamación, el estrés oxidativo y la depleción de glutatión son parte de procesos patológicos informados en pacientes con covid-19. Por este motivo, algunos expertos recomendaron la NAC como adyuvante dentro del protocolo de manejo de pacientes hospitalizados con covid-19. En Colombia, la NAC fue incluida por el Ministerio de Salud y Protección Social en el listado de medicamentos priorizados en segunda línea para su uso en pacientes con covid-19 ingresados a unidades de cuidados intensivos (UCI) (14). Sin embargo, hasta el momento, es limitada la evidencia clínica que sugiera el uso rutinario de la NAC en pacientes con covid-19.

La NAC no solo cuenta con evidencia sobre seguridad y efectividad, sino que es considerada una molécula económica y bien tolerada como terapia para mejorar la actividad de la glutatión S-transferasa (15). Algunos estudios recientes sugieren que la NAC es una posible opción adicional dentro del manejo de la covid-19, tanto que se encuentran en curso varios ensayos clínicos para investigar su eficacia (6,11). La hipótesis de que la NAC podría ser un adyuvante en el manejo de la covid-19 se basa en una amplia variedad de mecanismos que incluyen disminución de la oxidación celular, estímulo de

la respuesta de las células T y modulación de la inflamación (16).

Una hipótesis adicional es el posible uso de la NAC como adyuvante durante la vacunación para enfermedades originadas por virus de ARN, como es el caso del rotavirus (17). Sin embargo, en la literatura no hay aún una revisión que aborde en conjunto la evidencia sobre el uso de la NAC tanto como adyuvante en inmunización como en el tratamiento de covid-19. Por lo tanto, esta revisión de la literatura sobre el tema tiene como objetivo describir los hallazgos encontrados en las referencias más relevantes vinculadas con esta posible indicación para NAC.

## Metodología

Este estudio es una revisión narrativa de la literatura que recoge la evidencia disponible sobre el uso de la NAC como adyuvante en la inmunización y el tratamiento de la covid-19, así como sobre su uso en infecciones causadas por otros virus de ARN. La búsqueda se centró en publicaciones sobre los planteamientos teóricos, así como en los estudios clínicos o de experimentación básica que describieran la utilización de la NAC en el tratamiento, la prevención de la covid-19, así como sobre sus mecanismos de acción, uso, eficacia y seguridad en esta y otras infecciones causadas por virus de ARN.

### *Estrategia de búsqueda*

Se buscó la evidencia disponible sobre NAC, vacunación y covid-19 o SARS-CoV-2 en Medline y en la base de datos de estudios clínicos Clinical Trials sin restringir la fecha de la publicación o del registro. La búsqueda se llevó a cabo en marzo de 2021 y se limitó a publicaciones en inglés o español. También se examinaron las referencias de los artículos incluidos para obtener información adicional relevante. Los términos utilizados para la búsqueda fueron: (*n-acetyl cysteine* AND (*covid* OR *covid-19* OR *SARS-CoV-2* OR *vaccine* OR *vaccination*)).

### Criterios de inclusión:

Estudios clínicos o preclínicos que describieran la utilización de la NAC en el tratamiento o en la prevención de covid-19.

Estudios clínicos o preclínicos que describieran mecanismos de acción de la NAC.

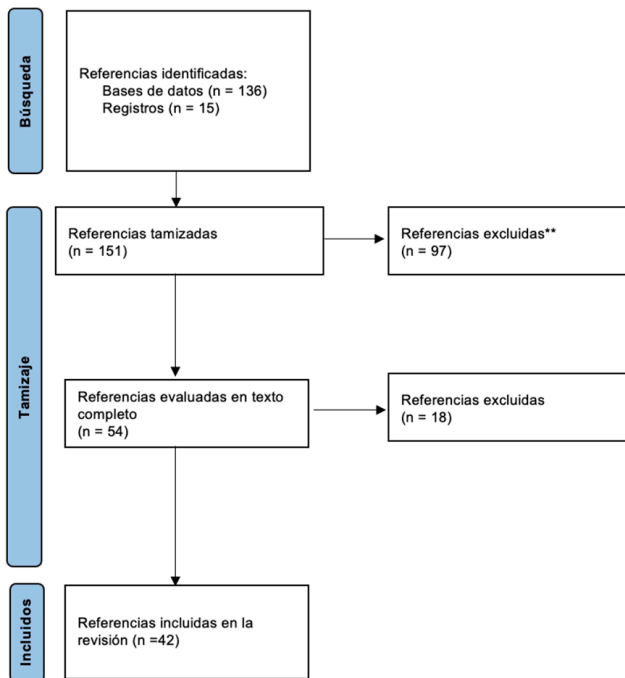
Estudios clínicos o preclínicos que describieran el uso o los efectos de la NAC en otras infecciones causadas por otros virus de ARN, como rotavirus, influenza o VSR.

### *Aspectos éticos*

Por tratarse de una revisión documental, de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993, esta se considera una investigación sin riesgo. Los autores declaran haber recibido apoyo económico de Zambon Colombia, uno de los laboratorios que comercializa la NAC en el país (registro Invima: Invima 2019M-011342-R3, Invima 2021M-004425-R4, Invima 2019M-13718-R2 y Invima 2019M-0002827-R2) para hacer la revisión de la literatura.

## Resultados

Por medio de la estrategia de búsqueda descrita, se encontraron 151 referencias. La figura 1 muestra el diagrama de flujo para la selección de los artículos. Al final, se incluyeron 42 referencias y 4 de las de los artículos seleccionados.



**Figura 1**  
Proceso de selección de artículos

### Evidencia en virus de ARN

Desde hace más de una década, la NAC se ha propuesto como adyuvante en el tratamiento de infecciones causadas por virus de ARN, como el rotavirus, la influenza o el VSR. Esta propuesta se basa en la capacidad de la NAC para restringir la replicación del virus y atenuar la gravedad de la enfermedad en modelos tanto *in vitro* como *in vivo* (9,18-20).

En un estudio *in vitro* publicado por Mata et al. (20), la NAC inhibió la replicación de los virus de la influenza A y B y el VSR en neumocitos tipo II A549. La NAC moduló la replicación viral, la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo mediante varios mecanismos. Los autores reportaron: 1) la modulación de la sobreexpresión y liberación de MUC5AC, IL-8, IL-6 y TNF- $\alpha$ ; 2) la disminución de la concentración de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> intracelular; 3) la inhibición de la translocación de NF- $\kappa$ B al núcleo y la fosforilación de MAPK p38, y

4) la restauración del contenido de tiol total intracelular (20). Esta restauración de tiol puede eliminar la ROS. Esto es relevante porque evidencia reciente sugiere que la gravedad de las manifestaciones clínicas en enfermedades como la covid-19 podrían asociarse con la disminución de glutatión y la producción de las ROS (18,21).

En un estudio experimental en ratones BALB/c inoculados con influenza A H9N2, la NAC atenuó el proceso inflamatorio relacionado con la actividad de la enzima mieloperoxidasa, neutrófilos, macrófagos, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  y quimiocina 10. Además, este estudio reportó la disminución de las tasas de proteína del receptor de tipo toll 4 (TLR4) y TLR4 ARNm (20). Estudios adicionales han documentado que la administración de la NAC (sola o en combinación con oseltamivir o ribavirina) disminuye la mortalidad en ratones infectados con influenza (22,23).

Con respecto a la evidencia proveniente de estudios clínicos, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en 262 pacientes, reportó una disminución significativa de los síntomas locales y sistémicos en pacientes con infección por influenza A/H1N1 asignados a tabletas de NAC de 600 mg dos veces al día durante 6 meses. La tasa de seroconversión fue similar en el grupo control y de intervención; sin embargo, solo el 25 % de los sujetos en el grupo asignado a recibir NAC presentaron sintomatología, en comparación con el 79 % de sintomáticos en el grupo control (24). A pesar de esta evidencia a favor, también existen estudios que no han reportado efectos positivos *in vitro* o *in vivo* con la administración de la NAC en casos de infección por influenza tipo A (25).

Los virus de ARN necesitan el NF- $\kappa$ B para replicarse. En algunos casos, la supresión del NF- $\kappa$ B reduce la tasa de replicación de coronavirus humanos (HCoV-229E) (26). Por lo tanto, fármacos como la NAC, que inhiben la activación del NF- $\kappa$ B, disminuirían la replicación viral. La NAC inhibe el NF- $\kappa$ B, así como la replicación de virus de influenza humana (H5N1, cepa VN1203) de una manera dependiente de dosis *in vitro* (27). Por lo tanto, en teoría, la NAC tiene el potencial de inhibir el SARS-CoV-2 y su

replicación debido a su capacidad para regular el NF- $\kappa$ B (28).

*Evidencia en inmunización.* La evidencia disponible sugiere que los linfocitos de sujetos humanos sanos mantienen, en promedio, una concentración óptima de glutatión y un balance estrecho de sus cantidades (29). Los cambios en el glutatión intracelular afectarían las funciones de los linfocitos. Sin embargo, no hay hallazgos directos de que la respuesta de las células linfoides a la vacunación se potencie mediante la administración de glutatión o su precursor de cisteína en sujetos sanos (29). Las funciones inmunológicas en enfermedades que están asociadas con una deficiencia de cisteína y glutatión, en teoría, mejorarían y potencialmente se restaurarían mediante la suplementación con cisteína. Esto se ha estudiado más extensamente en el caso de pacientes con VIH y pérdida masiva de cisteína (29,30). Dos ensayos aleatorizados controlados con placebo reportaron que el tratamiento con la NAC de pacientes con VIH se asoció con un aumento significativo de las funciones inmunológicas, incluida una restauración casi completa de la actividad de las células *natural killer* (NK). Queda por investigar si la suplementación con cisteína sería útil también en otras enfermedades y afecciones asociadas con un nivel medio bajo de cistina en el plasma y funciones inmunológicas deterioradas (29). Algunos autores sugieren que la administración de glutatión o cisteína como estrategia para mejorar la respuesta ante vacunación está injustificada, a menos que exista evidencia diagnóstica de una deficiencia de cisteína o glutatión (29).

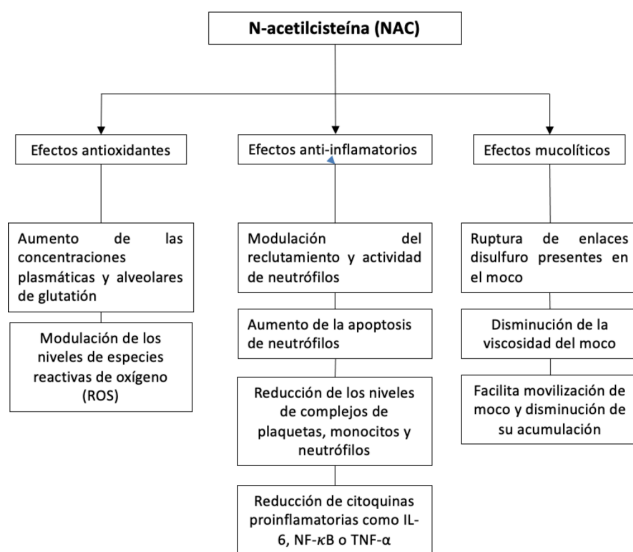
En los últimos años, varios autores han sugerido que la NAC podría administrarse con el objetivo de inhibir la infección por rotavirus. Gracias a sus efectos antiinflamatorios y de reducción del estrés oxidativo celular, se consideraría una nueva forma no solo de tratar infecciones por rotavirus, sino de complementar la vacunación y aumentar su eficacia (30,31). Un modelo animal comparó la respuesta a la vacunación de ratones con suplementación con NAC tratados simultáneamente con NAC de 100 mg/kg, y la respuesta a la vacuna de ratones

vacunados sin NAC. En el momento de la vacunación, los ratones con NAC aumentaron significativamente los títulos de anticuerpos en comparación con los ratones que no la recibieron. Además, los ratones vacunados y tratados con la NAC generaron cantidades significativamente mayores de interferón- $\gamma$  proveniente de células esplénicas después de la estimulación con antígeno *ex vivo*. Estos datos son consistentes con la hipótesis de que el secuestro de cisteína por los monocitos inflamatorios provocados por la vacuna fue el mecanismo principal de supresión de células T y contrarregulación de la vacuna. En este caso, la NAC revirtió significativamente la supresión de la proliferación de células T mediada por monocitos y la liberación de citocinas (31). Además, los monocitos inflamatorios en los LN que se vacunaron expresaron niveles altos de la molécula transportadora de aminoácidos xCT, que se ha informado está críticamente involucrada en la captación de cistina por las células mieloides (32).

Estos datos sugirieron que la cisteína extracelular, importante para la activación de las células T, está involucrada en la supresión de las células T mediada por los monocitos. También observaron que la adición de la NAC rescató casi por completo la proliferación de células T y las respuestas del interferón- $\gamma$  en una amplia gama de proporciones de monocitos/células T. Sin embargo, no podemos excluir por completo, basándonos en estos experimentos, que las propiedades antioxidantes conocidas de la NAC puedan desempeñar algún papel en los efectos observados en este estudio de mejorar la respuesta ante la vacunación (31).

#### *Tratamiento de pacientes con covid-19*

La NAC representa una opción adicional dentro del manejo de la covid-19, debido a los efectos antioxidantes, antiinflamatorios y mucolíticos (11). La figura 2 resume el mecanismo de estos efectos.

**Figura 2**

Principales mecanismos relacionados con los efectos de la N-acetilcisteína

### Efectos antioxidantes

Después de su administración, la NAC se convierte en cisteína, precursora del glutatión, lo que conduce a un aumento en las concentraciones plasmáticas y alveolares del glutatión. Este último es un antioxidante endógeno que con frecuencia se agota en pacientes con inflamación sistémica y estrés oxidativo, incluidos aquellos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En pacientes con covid-19, la depleción del glutatión estaría relacionada con la progresión de la enfermedad de leve a grave (9-11). De forma paralela, en pacientes con covid-19 aumentan las concentraciones de ROS. Su exceso genera oxidación y daño celular (11). Este efecto podría ser modulado con la NAC, pues este medicamento tiene el potencial de reducir los índices de ROS (11-13).

Los efectos descritos de la NAC en el estrés oxidativo, junto con los efectos antiinflamatorios, beneficiarían a los pacientes con covid-19, en particular a aquellos con SDRA y ventilación mecánica. Dos metanálisis recientes concluyeron

que la NAC reduce el tiempo de ventilación en pacientes con SDRA (32,33). Estos estudios no encontraron efecto en la mortalidad; sin embargo, un estudio clínico aleatorizado doble ciego reciente que evaluó el uso de NAC de 1200 mg/día en pacientes con ventilación mecánica reportó que los pacientes asignados a tratamiento adyuvante con NAC tuvieron menos probabilidad de adquirir neumonía asociada al ventilador (NAV), una estancia significativamente reducida en la UCI y una mayor probabilidad de recuperación completa (34). Esto es importante dentro del tratamiento de pacientes con SDRA por covid-19, ya que la NAV es una causa importante de mortalidad en pacientes que requieren ventilación mecánica (35,36).

### Efectos antiinflamatorios

La suplementación con NAC genera múltiples efectos capaces de modular la inflamación, como: 1) modulación del reclutamiento y actividad de los neutrófilos; 2) aumento de la apoptosis de los neutrófilos, incluso en un entorno de inflamación pulmonar (37); 3) reducción de las concentraciones de complejos de plaquetas, monocitos y neutrófilos (35,38), y 4) reducción de las citoquinas proinflamatorias, como IL-6, NF-κB o TNF-α (12,18). Algunos de estos efectos antiinflamatorios fueron reportados en un estudio clínico reciente en el que se administraron dosis de 1200 mg/día de NAC a pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (39). Adicionalmente, un estudio clínico en pacientes con covid-19 reportó una reducción global significativa de los marcadores inflamatorios durante la administración intravenosa de NAC (40). Por lo tanto, la NAC podría ser una candidata prometedora para el manejo del proceso inflamatorio en pacientes con covid-19.

### Efectos mucolíticos

Este efecto se debe a la capacidad de la NAC para romper enlaces de disulfuro de glicoproteínas de alto peso molecular presentes en el moco,

lo que facilita su movilización y disminuye su depósito (18,34). Los pacientes con covid-19 que requieren ventilación mecánica pueden tener acumulación de moco respiratorio que limite el flujo de aire y se beneficiarían de este efecto específico (12). Dado que el moco y el epitelio respiratorio inflamado son sitios de unión bacteriana, la NAC inhibiría esta adherencia (41). Adicionalmente, varios estudios *in vitro* reportan que la NAC puede interrumpir y reducir la formación de biopelículas bacterianas tanto gramnegativas como grampositivas (42). La formación de biopelículas puede estar involucrada en la NAV, en la persistencia microbiana y en la respuesta al tratamiento durante esta patología (42).

#### Otros efectos

Algunos estudios *in vitro* sugieren que la NAC inhibiría la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (18). Al bloquear la ECA, la NAC tendría un efecto protector ante los efectos deletéreos de la angiotensina II. Esto, a su vez, resulta potencialmente útil en la infección por SARS-CoV-2. En un ensayo clínico se administró dinitrato de isosorbida durante 48 h a 6 participantes masculinos (18). A las 24 h se añadió NAC (2 g vía intravenosa, seguida de 5 mg/kg cada hora). Las concentraciones plasmáticas de angiotensina II aumentaron con la administración de dinitrato de isosorbida durante las primeras 24 h, pero 2 h después del inicio de la NAC disminuyeron de  $28 \pm 4$  a  $14 \pm 2$  ng/l ( $p < 0,05$ ) (43). Estos resultados sugieren que al bloquear la ECA, la NAC disminuiría los niveles de angiotensina II, un efecto potencialmente útil en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (18).

En pacientes con covid-19, el aumento local de la angiotensina II debido a la inactivación de la ECA causada por el virus induciría un desequilibrio de oxidorreducción en las células alveolares. Esto generaría no solo inflamación, sino aumento de la apoptosis. En este contexto, la NAC mejoraría el equilibrio de oxidorreducción y, en tal caso, el curso de la enfermedad. En

un estudio clínico aleatorizado brasileño, doble ciego, controlado con placebo, administraron 21 g de NAC durante 20 h o placebo (dextrosa al 5 %) en 135 pacientes con enfermedad grave y saturación de oxihemoglobina inferior al 94 % o frecuencia respiratoria mayor a 24 respiraciones por minuto. El objetivo principal fue evaluar la necesidad de ventilación mecánica. Además, los autores analizaron como desenlaces secundarios el tiempo de ventilación mecánica, el ingreso a la UCI, el tiempo de estancia en la UCI y la mortalidad. El grupo de pacientes asignados a NAC no difirió estadísticamente en ninguno de los desenlaces evaluados en comparación con el grupo asignado al placebo (44).

Actualmente, hay varios ensayos clínicos en curso, con el objetivo de evaluar el uso de la NAC en pacientes con covid-19 (45-50). Uno de estos, conocido por su sigla INFECT-19 (Inflammatory regulation effect of NAC on covid-19 treatment) (45) es un estudio clínico fase III que busca evaluar la eficacia de la terapia con NAC en el manejo de pacientes adultos hospitalizados por covid-19 (tabla 1).

**Tabla 1**

*Ensayos clínicos en curso sobre el uso de NAC en pacientes con covid-19*

Ensayo clínico	Fase	País	Número de participantes*	Intervención	Desenlace primario
Inflammatory regulation effect of NAC on covid-19 treatment (48)	3	Arabia Saudita	1180	NAC 150 mg/kg cada 12 h vía oral o intravenosa	Tiempo de recuperación
Inflammatory regulation effect of NAC on covid-19 treatment. 2020 (49)	2	Estados Unidos	86	NAC 2 g/día, vía intravenosa	Brazo A: extubación exitosa o no requerimiento de UCI por mejoría clínica. Brazo B: alta hospitalaria por mejoría clínica
Prisma Health-Upstate. Trial of famotidine & N-acetyl cysteine for outpatients with covid-19 (50)	1	Estados Unidos	42	NAC: 1,8 g, 3,6 g o 5,4 g por día, vía oral, con o sin famotidina de 20 mg, 40 mg u 80 mg tres veces por día, vía oral	Eventos adversos
Efficacy of N-acetylcysteine (NAC) in preventing covid-19 from progressing to severe disease (51)	2	Estados Unidos	200	NAC 600 mg por día, vía oral	Duración de la estancia hospitalaria; necesidad de ventilación mecánica; tiempo con ventilación mecánica; necesidad de hospitalización; recuperación
Glutathione, oxidative stress and mitochondrial function in covid-19 (52)	1	Estados Unidos	64	NAC vía oral	Concentración de IL-6 y glutatión
Mucolytics in patients on invasive mechanical ventilation due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (53)	1	Croacia	40	NAC inhalado 5 ml/s cada 12 h	Neumonía asociada a la ventilación mecánica

\*Número de participantes estimados en el protocolo del estudio.

## Conclusión

Mediante los mecanismos descritos, efectos antioxidantes, antiinflamatorios y mucolíticos, la administración de la NAC mejoraría ciertos desenlaces clínicos, como duración de la ventilación mecánica o la frecuencia de aparición de complicaciones como NAV en pacientes con covid-19. Sin embargo, los ensayos clínicos que pretenden estudiar estos desenlaces en el contexto de la covid-19 aún se encuentran en curso. En Colombia, el uso de NAC fue aprobado hace más de diez años por parte del Invima para el tratamiento de múltiples condiciones clínicas. Además, es un medicamento que

cuenta con plausibilidad biológica para conducir ensayos clínicos adicionales que investiguen su efectividad como adyuvante en pacientes con covid-19 o durante la vacunación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran haber recibido apoyo económico de Zambon Colombia, uno de los laboratorios que comercializa la NAC en el país, para realizar esta revisión de la literatura.

## Referencias

- Rosselli D, Rincón G, Pantoja-Ruiz C. COVID-19 y años de vida potencial perdidos en Colombia. Acta Méd Peru. 2020;3(3):402-3.
- Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM, Flight KE, Higham SL, Lemm NM, Pierce BF, Stirling DC, Wang Z, Pollock KM. Vaccines for covid-19. Clin Exper Immunol. 2020;202(2):162-92.
- Parodi SM, Liu VX. From containment to mitigation of covid-19 in the US. JAMA. 2020;323(15):1441-2.
- Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704.
- Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, Connors JM, Warkentin TE, Ortel TL, Levi M, Iba T, Levy JH. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(9):2138-44.
- De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. Faseb J. 2020;34(10):13185-93.



7. Fu W, Chen Y, Wang K, Hettinghouse A, Hu W, Wang JQ, et al. Repurposing FDA-approved drugs for SARS-CoV-2 through an ELISA-based screening for the inhibition of RBD/ACE2 interaction. *Protein Cell*. 2020;1(1):1-6.
8. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. Listado de registros sanitarios vigentes de medicamentos con principio activo [internet]. 2021. Disponible en: [https://www.invima.gov.co/documentos/20143/3958840/RS-MEDICAMENTOS-PAGINAWEB\\_VIGENTES-ENE-2021.pdf](https://www.invima.gov.co/documentos/20143/3958840/RS-MEDICAMENTOS-PAGINAWEB_VIGENTES-ENE-2021.pdf)
9. Jaiswal N, Bhatnagar M, Shah H. N-acetylcysteine: a potential therapeutic agent in covid-19 infection. *Med Hypotheses*. 2020;144(1):110133.
10. Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by covid-19. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(7):624.
11. Luo P, Liu Y, Liu D, Li J. Perspectives for the use of N-acetylcysteine as a candidate drug to treat covid-19. *Mini Rev Med Chem*. 2021;21(3):268-72.
12. 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;Epub ahead of print.
13. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):383-5.
14. Agencia Nacional de Referencia Biológicos, Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Listado de medicamentos priorizados para uso en pacientes que cursan con covid-19. 2020.
15. Mokhtari V, Afsharian P, Shahhoseini M, Kalantar SM, Moini A. A review on various uses of N-acetyl cysteine. *Cell J*. 2017;19(1):11-7.
16. Poe FL, Corn J. N-Acetylcysteine: s potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020;143(1):109862.
17. Huang C-H, Huang C-Y, Huang M-H. Unsaturated squalene content in emulsion vaccine adjuvants plays a crucial role in ROS-mediated antigen uptake and cellular immunity. *Mol Pharm*. 2018;15(2):420-9.
18. Rangel-Méndez JA, Moo-Puc RE. N-acetylcysteine as a potential treatment for COVID-19. *Future Microbiol*. 2020;15(11):959-62.
19. Lai KY, Ng WY, Osburga Chan PK, Wong KF, Cheng F. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann Intern Med*. 2010 May 18;152(10):687-8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00017>.
20. Mata M, Morcillo E, Gimeno C, Cortijo J. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibit mucin synthesis and pro-inflammatory mediators in alveolar type II epithelial cells infected with influenza virus A and B and with respiratory syncytial virus (RSV). *Biochem Pharmacol*. 2011;82(5):548-55.
21. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in covid-19 patients. *ACS Infect Dis*. 2020;6(7):1558-62.
22. Garozzo A, Tempera G, Ungheri D, Timpanaro R, Castro

- A. N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(2):349-54.
23. Ghezzi P, Ungheri D. Synergistic combination of n-acetylcysteine and ribavirin to protect from lethal influenza viral infection in a mouse model. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2004;17(1):99-102.
24. 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.
25. Garigliany MMO, Desmecht DJ. N-acetylcysteine lacks universal inhibitory activity against influenza A viruses. *J Negat Results Biomed*. 2011;10(1):5.
26. Poppe M, Wittig S, Jurida L, Bartkuhn M, Wilhelm J, Müller H, et al. The NF- $\kappa$ B-dependent and -independent transcriptome and chromatin landscapes of human coronavirus 229E-infected cells. *PLoS Pathog*. 2017;13(3):e1006286.
27. Geiler J, Michaelis M, Naczki P, Leutz A, Langer K, Doerr HW, et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochem Pharmacol*. 2010;79(3):413-20.
28. Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to Combat covid-19: An Evidence Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16(1):1047-55.
29. Dröge W, Breitkreutz R. Glutathione and immune function. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(4):595-600.
30. Guerrero CA, Acosta O. Inflammatory and oxidative stress in rotavirus infection. *World J Virol*. 2016;5(2):38-62.
31. Mitchell LA, Henderson AJ, Dow SW. Suppression of vaccine immunity by inflammatory monocytes. *J Immunol*. 2012;189(12):5612-21.
32. Zhang Y, Ding S, Li C, Wang Y, Chen Z, Wang Z. Effects of N-acetylcysteine treatment in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2017;14(4):2863-8.
33. Lu X, Ma Y, He J, Li Y, Zhu H, Yu X. N-acetylcysteine for adults with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hong Kong J Emerg Med*. 2019;26(5):288-98.
34. Sharafkhah M, Abdolrazaghnejad A, Zarinfar N, Mohammadbeigi A, Massoudifar A, Abaszadeh S. Safety and efficacy of N-acetyl-cysteine for prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Med Gas Res*. 2018;8(1):19-23.
35. Morris G, Bortolasci CC, Puri BK, Olive L, Marx W, O'Neil A, et al. Preventing the development of severe covid-19 by modifying immunothrombosis. *Life Sci*. 2021;264:118617.
36. Ayzac L, Girard R, Baboi L, Beuret P, Rabilloud M, Richard JC, et al. Ventilator-associated pneumonia in ARDS patients: the impact of prone positioning. A secondary analysis of the PROSEVA trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):871-8.
37. Moon C, Lee YJ, Park HJ, Chong YH, Kang JL. N-acetylcysteine inhibits RhoA and promotes apoptotic cell clearance during intense lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):374-87.

38. Craver BM, Ramanathan G, Hoang S, Chang X, Mendez Luque LF, Brooks S, et al. N-acetylcysteine inhibits thrombosis in a murine model of myeloproliferative neoplasm. *Blood Adv*. 2020;4(2):312-21.
39. 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):e13087.
40. Ibrahim H, Perl A, Smith D, Lewis T, Kon Z, Goldenberg R, et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe covid-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol*. 2020;219:108544.
41. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, Loo CK, Chan MH. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest*. 2013 Jul;144(1):106-118.
42. Blasi F, Page C, Rossolini GM, Pallecchi L, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2016 Aug;117:190-7.
43. Boesgaard S, Aldershvile J, Poulsen HE, Christensen S, Dige-Petersen H, Giese J. N-acetylcysteine inhibits angiotensin converting enzyme in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;265(3):1239-44.
44. de Alencar JCG, Moreira C de L, Müller AD, Chaves CE, Fukuhara MA, da Silva EA, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by covid-19. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):e736-e741.
45. Alhawassi T. Inflammatory regulation effect of NAC on COVID-19 treatment [internet]. 2020. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04455243?term=n-acetylcysteine&cond=covid&draw=2&rank=6>
46. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A study of N-acetylcysteine in patients with COVID-19 infection [internet]. 2020. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04374461?term=n-acetylcysteine&cond=covid&draw=2&rank=1>
47. Prisma Health-Upstate. Trial of famotidine & N-acetyl cysteine for outpatients with COVID-19 [internet]. 2020. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545008?term=n-acetylcysteine&cond=covid&draw=2&rank=2>
48. Lai-Becker M. Efficacy of N-acetylcysteine (NAC) in preventing COVID-19 from progressing to severe disease [internet]. 2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04419025?term=n-acetylcysteine&cond=covid&draw=2&rank=3>
49. Sekhar R. Glutathione, oxidative stress and mitochondrial function in COVID-19 [internet]. 2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04703036?term=n-acetylcysteine&cond=covid&draw=2&rank=4>
50. Delić N. Mucolytics in patients on invasive mechanical ventilation due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [internet]. 2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04755972?term=n-acetylcysteine&cond=covid&draw=2&rank=11>