

Potencial beneficio de la N-acetilcisteína para el manejo de la adicción a pasta base de cocaína

Potential benefit of N-acetylcystein for the management of cocaine base paste addiction

Carmen Betancur M.¹ y Benjamín Vicente P.¹

In Chile, the consumption of Cocaine Base Paste (CBP), a highly toxic and addictive substance, has become a serious medical and social problem in the poorest areas of the country. This substance is smoked and quickly provokes in the user the compulsive desire to continue using it, as well as a great difficulty in stopping consumption, mainly due to the withdrawal symptoms that it generates in the user. To date there are no drugs with proven efficacy to treat CBP addiction or cocaine addiction, in any of its forms. N-acetylcysteine (NAC), a drug used in our country and around the world, from several years, for other therapeutic purposes, has shown benefits in reducing cravings for cocaine use and prolonging the time of abstinence of this and other psychoactive substances. This article reviews the most relevant aspects of recent research about the effectiveness of NAC for the treatment of patients with cocaine addiction, raising and justifying the need to evaluate the possible utility of this medication in the management of CBP addiction, a different entity from the addiction to other forms of cocaine.

Key words: N-acetylcysteine, treatment, cocaine.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2018; 56 (3): 186-193

Introducción

El consumo de sustancias psicoactivas es un problema de salud pública a nivel mundial pues representa una importante carga de enfermedad para las naciones¹, lo que en América Latina y el Caribe está dado principalmente por los problemas asociados al uso de cocaína y sus derivados^{2,3}.

En Chile, la utilización de Pasta Base de Cocaína (PBC), una droga fumable, altamente tóxica y adictiva, obtenida como subproducto inicial en

la cadena de extracción de la cocaína de las hojas de la planta *erythroxylon coca*, se ha convertido en un grave problema médico y social, sobre todo en las zonas más pobres^{4,5}. Nuestro país se ha visto afectado por el consumo de esta sustancia desde fines de la década de los ochenta⁶ llegando a ser, según el informe de la CICAD del año 2015, el país latinoamericano con mayor prevalencia anual de consumo de esta sustancia en población escolar y el segundo, en población general⁷.

A la fecha no existen tratamientos con efica-

Recibido: 4/06/2018

Aceptado: 21/08/2018

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

cia demostrada para ir en ayuda de aquellos que desean detener el consumo de esta droga ni de la cocaína, en ninguna de sus formas⁸. En el caso particular de la PBC, uno de los grandes inconvenientes para ofrecer un tratamiento eficaz para su adicción, es que al cesar su consumo, el usuario experimenta rápidamente un conjunto de síntomas tan molestos que requiere utilizarla prontamente para aliviarse de ellos⁹. En la búsqueda, entonces, de ayudar a quienes dependen de la cocaína a aliviar sus síntomas de privación y prolongar el tiempo de abstinencia de esta sustancia, algunos investigadores han encontrado utilidad en el uso de la N-acetilcisteína (NAC) en este tipo de pacientes¹⁰⁻¹⁷.

El propósito de este artículo es revisar los aspectos más relevantes de las investigaciones recientes sobre la utilidad de la NAC para pacientes con adicción a la cocaína, así como también explicar la posible utilidad de dicho fármaco para el manejo de la adicción a la PBC, en nuestro medio.

N-acetilcisteína

La N-acetilcisteína (NAC), fármaco utilizado en Chile y el mundo desde hace ya varios años con otros fines terapéuticos¹⁸⁻²⁰, es un derivado del aminoácido cisteína, precursor de la L-cisteína y dador de grupos sulfhidrilo, que interviene en la formación de glutatión y en la reducción de las especies reactivas del oxígeno, por lo que es considerado también como un antioxidante. El efecto antioxidante de la NAC se relaciona, en parte, con que su molécula presenta un grupo sulfhidrilo, cuya oxidación da lugar a puentes disulfuro que permiten enlazar dos moléculas del fármaco, creando complejos que finalmente reducen radicales libres. Por otra parte, las células del epitelio bronquial pueden formar glutatión a partir de la NAC y la administración sistémica NAC se vincula con su posterior desacetilación hepática, lo que permite disponer de mayores niveles de cisteína para la síntesis de glutatión, el cual también es un potente reductor de radicales en nuestro organismo. Lo anteriormente descrito se relaciona con la indicación

de NAC para prevenir la muerte por intoxicación con paracetamol, dado que el uso de grandes dosis de paracetamol se asocia con el agotamiento de las reservas hepáticas de glutatión, con necrosis de los hepatocitos y riesgo de muerte para el individuo²¹.

Por otro lado, se ha demostrado que la NAC reduce el riesgo de daño renal originado por medios de contraste, eliminando los radicales de oxígeno generados como resultado del daño tóxico de las células tubulares renales siendo un antioxidante que puede tener efectos vasodilatadores directos en el riñón a través de un incremento en los efectos biológicos del óxido nítrico, el cual es un vasodilatador potente y estable que contribuye a mejorar la hemodinámica renal²².

Ahora bien, respecto de su acción en el Sistema Nervioso Central y su potencial beneficio en el manejo de la dependencia de sustancias psicoactivas, se ha planteado un rol de la NAC en la neurotransmisión glutamatérgica, ya que es un pro-fármaco de la cistina, pudiendo actuar como un substrato del intercambiador cistina-glutamato²³, lo que facilitaría el intercambio de moléculas de cistina extracelular por glutamato intracelular en la glía, y a su vez aumentaría los niveles de glutamato extracelular en muchos tejidos, inclusive a nivel cerebral²⁴.

Neurofisiología de la adicción a la cocaína y su relación con la neurotransmisión glutamatérgica

Los efectos reforzantes y, por lo tanto, el alto potencial adictivo de la cocaína (y, por ende, de la PBC) se han explicado fundamentalmente por su capacidad de activar los tractos dopaminérgicos mesolímbicos y mesocorticales, particularmente a nivel del núcleo accumbens (Nacc), el cual recibe proyecciones desde el área tegmental ventral, en el mesencéfalo²⁵. Sin embargo, la compleja interacción con otros sistemas de neurotransmisión es esencial para entender la intensa euforia y las propiedades reforzantes de la cocaína, así como el fuerte *craving* o ansias que se genera al dejar de consumirla²⁶.

Así es como hoy sabemos que la neuromodulación glutamatérgica en el Nacc ejerce un papel esencial en los procesos que desencadenan la aparición del *craving*, las recaídas y el mantenimiento de la adicción²⁶⁻²⁸. De hecho, a través de diferentes mecanismos, la neurotransmisión glutamatérgica está implicada en las conductas relacionadas con la búsqueda y recuerdos de distintas drogas de abuso. De este modo, se conoce que los efectos del glutamato a nivel del Nacc jugarían un papel predominante como precipitante de una recaída en un sujeto dependiente de cocaína, habiéndose incluso sugerido que el glutamato sería más esencial que la dopamina para la adicción a la cocaína una vez establecida ésta²⁶. Por otra parte se sabe que existe una comunicación deteriorada entre la corteza prefrontal y el Nacc, lo que ha sido relacionado con la incapacidad de los pacientes dependientes de cocaína para controlar los comportamientos de búsqueda de esta droga²⁹.

Dentro de las adaptaciones crónicas inducidas por la cocaína a la homeostasis glutamatérgica en el Nacc se incluye la regulación negativa (*down-regulation*) del intercambiador cistina-glutamato (Cis/Glu) en las células gliales y en el transportador glial de glutamato 1 (GLT-1)²⁹. El intercambiador Cis/Glu media en proporción 1:1 el intercambio de glutamato intracelular por cistina extracelular y una de sus funciones es proporcionar suficiente cistina, que luego se reduce a cisteína dentro de la célula glial, para la producción de glutatión. Debido a que las neuronas maduras expresan bajos niveles del intercambiador Cis/Glu, las células gliales (principalmente astrocitos) juegan un papel importante en el suministro de neuronas maduras con suficiente cisteína para la producción de glutatión y protección contra el daño celular oxidativo³⁰.

Bajos niveles de glutamato extrasináptico, durante períodos de privación de cocaína, causan reducción del tono (desensibilización) en el receptor de glutamato metabotrópico 2 y 3 (mGluR2/3), responsable de inhibir la liberación glutamatérgica sináptica²⁹. El GLT- 1 también juega un papel importante como un buffer que evita el exceso de glutamato en la hendidura sináptica en dichos períodos. En modelos animales de drogadicción, los

comportamientos de búsqueda de cocaína durante el restablecimiento de la conducta de consumo, después de un período de abstinencia, se asocian con un exceso de glutamato sináptico causado por la desensibilización de mGluR2/3³¹, lo cual no ocurre en modelos animales no tratados con esta droga²⁸.

NAC y neurotransmisión glutamatérgica

Se ha hipotetizado que la NAC equilibraría y restablecería los niveles de glutamato extracelular en determinadas regiones como el Nacc, que si bien aumentan durante la exposición aguda a la cocaína sufren una depleción tras la abstinencia de la exposición repetida, posiblemente y como se ha mencionado antes, por la desensibilización de los autorreceptores presinápticos mGluR2/3. Varios autores plantean que con la “normalización” de los niveles de glutamato extracelular en el circuito de recompensa se prevendría la liberación de glutamato con nuevas dosis de cocaína y, por ende, de la conducta de búsqueda de esta droga^{23,24}.

Un estudio realizado en 2003 por Baker et al²³ mostró que los niveles basales bajos de glutamato extrasináptico (Glu-ES) después de la abstinencia de cocaína en ratas, eran causados por una reducción de la actividad del intercambiador Cis/Glu. En el mismo estudio, los investigadores evaluaron si la restauración farmacológica de la actividad del intercambiador bloqueaba el restablecimiento del comportamiento de consumo de cocaína después de un período sin su uso. Sus resultados mostraron que las ratas tratadas con cocaína tenían niveles más bajos de Glu-ES basal en el NAcc, lo que podía ser imitado por la administración de un bloqueador del intercambiador Cis/Glu. Por otra parte, la activación del intercambiador por la administración directa de cistina en el NAcc, o la administración sistémica de NAC, invirtió los bajos niveles de Glu-ES en ratas tratadas con cocaína, no así en ratas sin tratamiento previo.

Estudios posteriores en animales, han mostrado que la NAC aumenta los niveles de Glu-ES activando el intercambiador Cis/Glu y modulando el funcionamiento del receptor mGluR2/3, lo que

reduce el restablecimiento del consumo de cocaína posabstinencia³². Otros han encontrado que la NAC administrada en ratas antes del uso de cocaína impide el establecimiento de la búsqueda de esta droga³³, restaura el daño en la potenciación y depresión a largo plazo causado por el uso crónico de la misma en las sinapsis de la corteza prefrontal³⁴ y reduce tanto el nivel de consumo de cocaína como la reinstauración de esta conducta en etapas tempranas y tardías de la adicción³⁵⁻³⁹.

Estudios clínicos evaluando NAC en adicción a cocaína

A partir de los resultados de los estudios preclínicos mencionados previamente, después del año 2005 comenzaron a realizarse distintos estudios clínicos que pretendían evaluar la utilidad de la NAC en el tratamiento de algunas adicciones, especialmente a cocaína. El primero de ellos, realizado por La Rowe et al¹⁰, consistió en un estudio fase 1, cruzado doble ciego controlado con placebo, en 13 pacientes dependientes de cocaína, quienes asistieron a una hospitalización de tres días en la que recibieron placebo o NAC en dosis de 1.200 mg/día, siendo cruzados, posteriormente, para recibir la condición de medicación opuesta durante una segunda hospitalización (también de tres días), que ocurrió la semana siguiente. Los investigadores encontraron una buena tolerabilidad a la NAC y una reducción del *craving* y del uso autorreportado de cocaína, en los pacientes tratados con dicho fármaco.

Posteriormente, en un ensayo clínico abierto, realizado por el mismo equipo investigador en una muestra de 23 sujetos dependientes de cocaína, usando distintas dosis de NAC (1.200, 2.400 y 3.600 mg/d) durante cuatro semanas de seguimiento, se encontró una reducción en el consumo de cocaína en todos los grupos de tratamiento, en comparación con el consumo durante los 28 días previos a éste, junto a mayores tasas de retención en el tratamiento en los pacientes que usaron dosis más altas de NAC (88% para 2.400 mg/día, 83% para 3.600 mg/día y 37,5% para 1.200 mg/día)¹¹.

En otro centro de investigación, Amen y cols. en 2011³⁶, en un ensayo cruzado simple ciego, con 6 sujetos tratados con 1.200 a 2.400 mg/d de NAC o con baclofeno dosificado en 600 mg/día, en una o dos estadías en el hospital, de cuatro días cada una, demostraron una reducción significativa del *craving* por cocaína después del tratamiento NAC, lo que no ocurrió después del tratamiento con baclofeno.

Finalmente, un ensayo clínico controlado más reciente, con 111 sujetos tratados con NAC en dosis de 1.200 a 2.400 mg/día o con placebo, mostró resultados negativos para las variables de resultado primarias del estudio, sin embargo, cuando se consideró sólo a los sujetos que tenían abstinencia previa al ingreso al estudio, los resultados favorecieron al grupo tratado con 2.400 mg/d de NAC en relación con el placebo, mientras que el grupo de 2.400 mg/d tuvo períodos más largos sin recaída y menores puntajes en las escalas de *craving*, proponiéndose que la NAC podría ser más útil en evitar el retorno al consumo de cocaína en individuos que ya han logrado algo de abstinencia de dicha droga¹².

NAC para el manejo de la adicción a pasta base de cocaína (PBC)

A la fecha no existen estudios preclínicos ni clínicos respecto de la posible utilidad de la NAC en el manejo de la adicción a la PBC y, aunque sabemos que la principal sustancia responsable del poder adictivo de la PBC es la cocaína, ésta difiere bastante de otras formas de presentación de dicha sustancia, tanto en su elaboración, composición, formas de uso, neurotoxicidad y potencial adictivo, entre otros.

Antes de hablar de las diferencias entre el proceso de elaboración y formas de uso de la PBC con el de otras drogas derivadas de la hoja de coca, es importante mencionar las distintas formas de presentación de dichas drogas cuales son PBC, clorhidrato de cocaína, crack y cocaína base libre. La PBC es un polvo blanco amarillento, de consistencia pastosa y olor penetrante, producido en

el primer paso de la extracción de la cocaína de la hoja de coca, y se obtiene al disolver en agua las hojas de coca secas y tratarlas con queroseno o gasolina, para luego mezclarla con sustancias alcalinas, permanganato de potasio y ácido sulfúrico. El producto de este proceso es sulfato de cocaína, llamado también pasta base en nuestro país, el cual volatiliza a altas temperaturas lo que le permite ser fumado, sólo o con tabaco o marihuana, en pipas caseras o cigarrillos. El clorhidrato de cocaína se obtiene a continuación, mezclando el sulfato de cocaína con ácido clorhídrico y se presenta en forma de polvo blanco el cual no volatiliza por lo que su principal vía de administración es a través de mucosas, especialmente la nasal (esnifada) y, rara vez, inyectada endovenosamente. La base libre se obtiene añadiendo éter y calor elevado al clorhidrato de cocaína, mientras el crack se hace agregando bicarbonato sódico, amoníaco y agua con calor moderado al clorhidrato. La base libre tiene un aspecto de polvo blanco-pardo y su principal forma de uso es fumada en papel de aluminio o en pipas de agua preparadas especialmente para esta práctica. El crack, sin embargo, tiene aspecto de porcelana, se asemeja a escamas de jabón cuando se tritura y volatiliza al igual que la PBC, por lo que se inhala tras su calentamiento en recipientes o se fuma en pipas especiales^{40,42,43}.

Respecto de las diferencias en la composición de la PBC con las otras formas de cocaína, ésta puede variar mucho ya sea por su proceso de elaboración, como por los distintos mecanismos de adulteración propios de su sistema de venta, por parte de los traficantes. Reportes internacionales refieren actualmente una variabilidad en la presencia de cocaína en la PBC de un 40 a un 85%, con el agregado de sustancias como solventes, propias de su proceso de elaboración, y adulterantes, entre los que se cuentan aquellos que sirven para aumentar su volumen (harina de trigo, polvo de ladrillo, azúcar morena) y los que sirven para compensar la potencia perdida en las adulteraciones, ya sea estimulantes (anfetaminas, cafeína u otros agentes simpaticomiméticos) o anestésicos (lidocaína, procaína y benzocaína)^{5,40}. En un análisis cuantitativo de muestras de PBC realizado el año 2009 en

Uruguay, se encontró un contenido medio de 68% de cocaína y 15% de cafeína, como adulterante⁴¹.

Por todo lo anteriormente descrito, autores como El Sohly definen a la PBC como “un producto complejo desde el punto de vista químico, que no debería ser considerado con las mismas propiedades biológicas y toxicológicas que la cocaína, aunque este alcaloide sea su mayor componente”⁴⁴.

Entonces, pese a que ya hay algunos estudios clínicos que han evaluado la utilidad de la NAC para el manejo de la adicción a cocaína, creemos que bien vale la pena realizar estudios en nuestro medio, utilizando NAC en sujetos con adicción a PBC específicamente, para evaluar la eficacia de dicho fármaco en esta población.

Discusión

Nuestra hipótesis de que la NAC tiene utilidad en el tratamiento de la adicción a la PBC se basa, entre otras cosas, en que pese a que son múltiples las sustancias presentes en la PBC es probable que el contenido de dichas sustancias no influya mayormente en el potencial adictivo de esta droga ni en las recaídas en su consumo. Por otra parte, el mecanismo de acción de la NAC podría ser más inespecífico de lo que se creía inicialmente, siendo quizás su rol como antioxidante celular el principal mecanismo por el cual prevendría las caídas en el consumo de drogas. Entonces, la NAC podría tener utilidad en la adicción a PBC independiente de la importancia que tuviese la presencia de otras sustancias psicoactivas en la generación y mantenimiento de su adicción. En ese contexto, algunos estudios muestran la utilidad de la NAC en otro tipo de adicciones y nos parece relevante destacar aquí a uno de ellos, realizado en Chile, en ratas adictas al alcohol, tratadas con solución salina o NAC por 14 días en el período de instalación de la adicción y por otros 14 días en un momento posterior, en ratas ya adictas a dicha sustancia. Los investigadores encontraron que la NAC no impidió que las ratas desarrollaran la adicción, sin embargo, sí inhibió en un 60 a 70% la ingesta de alcohol en ratas con consumo ya crónico de dicha sustancia. Por otra

parte, la mayor baja en la ingesta de alcohol se produjo en ratas que recibieron dosis más altas de NAC⁴⁵. Lo anteriormente mencionado, sumado a los resultados de algunas de las investigaciones clínicas descritas en este artículo, sugiere una eficacia dosis dependiente de la NAC y nos lleva a pensar que quizás una administración crónica de este fármaco sería de utilidad en la prolongación del tiempo de abstinencia de distintas drogas.

Es en ese contexto que, no habiendo fármacos con eficacia probada para el manejo de la adicción

a cocaína, en ninguna de sus formas, nos parece que toda investigación en esta área puede ser una ayuda para la población que padece esta adicción. Lo anterior ha llevado a los autores de este artículo a desarrollar un protocolo de investigación clínica para probar lo anteriormente planteado en esta revisión y se espera que, a través de él, podamos contar con mayor evidencia del eventual aporte que la NAC tendría para una adicción tan compleja y devastadora, como es la adicción a la PBC en Chile.

Resumen

En Chile, el consumo de pasta base de cocaína (PBC), una sustancia altamente tóxica y adictiva, se ha convertido en un serio problema médico y social en las áreas más pobres del país. Esta sustancia se fuma y provoca rápidamente en el usuario el deseo compulsivo de seguir usándola, así como una gran dificultad para detener su consumo, principalmente debido a los síntomas de abstinencia que genera en el usuario. Hasta la fecha no existen medicamentos con eficacia demostrada para tratar la adicción a la PBC o la adicción a la cocaína, en cualquiera de sus formas. La N-acetilcisteína (NAC), un fármaco utilizado en nuestro país y en todo el mundo, desde hace varios años, para otros fines terapéuticos, ha demostrado beneficios en la reducción de los antojos del consumo de cocaína y la prolongación del tiempo de abstinencia de esta y otras sustancias psicoactivas. Este artículo revisa los aspectos más relevantes de investigaciones recientes sobre la efectividad de NAC para el tratamiento de pacientes con adicción a la cocaína, planteando y justificando la necesidad de evaluar la posible utilidad de este medicamento en el tratamiento de la adicción a PBC, una entidad diferente de la adicción a otras formas de cocaína.

Palabras clave: N-acetilcisteína, tratamiento, cocaína.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization, WHO. Global Burden. (Online). Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/facts/global_burden/en/ (Accedido el 16 de febrero de 2016).
2. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC). Informe Mundial sobre las Drogas 2015. Resumen Ejecutivo. Naciones Unidas Ed . Nueva York. 2015.
3. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, Baxter AJ, Charlson FJ, Hall WD, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; 9; 382(9904):1564-74.
4. Toffoli F, Avico U. Coca paste: Residues from the industrial extraction of cocaine ecgonine and anhydroecgonine. *Bulletin of Narcotics* 1965; 17 (4): 27-36.
5. Pascale A, Hynes M, Cumsille F, Bares C. Consumo de pasta base de cocaína en América del Sur: revisión de los aspectos epidemiológicos y médico-toxicológicos. *Inter-American Drug Abuse Control Commission Inter-American Observatory on*

- Drugs: Organización de los Estados Americanos (OEA); 2014.
6. Maass J, Kirberg A. La epidemia de cocaína: morbo en el norte de Chile. *Revista de Psiquiatría* 1990; 7: 639-47.
 7. Comisión Interamericana para el control del abuso de drogas, CICAD. Informe del Uso de Drogas en las Américas 2015. Washington, DC: Organización de los Estados Americanos; 2015.
 8. Karila L, Gorelick D, Weinstein A, Noble F, Benyamina A, Coscas S, et al. New treatments for cocaine dependence: a focused review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 425-38.
 9. Pérez J. Clínica de la adicción a pasta base de cocaína. *Rev Chil Neuro-psiquiatr* 2003; 41: 55-63.
 10. LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, Myrick H, Kalivas P, McFarland K, et al. Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *American Journal on Addictions* 2006; 15 (1): 105-10.
 11. Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S, Kalivas PW, Malcolm RJ. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 389-94.
 12. LaRowe SD, Kalivas PW, Nicholas JS, Randall PK, Mardikian PN, Malcolm RJ. A double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence. *Am J Addict* 2013; 22 (5): 443-52.
 13. LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, et al. Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1115-7.
 14. Amen SL, Piacentine LB, Ahmad ME, Li SJ, Mantsch JR, Risinger RC, et al. Repeated N-acetylcysteine reduces cocaine seeking in rodents and craving in cocaine-dependent humans. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36 (4): 871-8.
 15. Kupchik YM, Moussawi K, Tang XC, Wang X, Kalivas BC, Kolokithas R, et al. The effect of N-acetylcysteine in the nucleus accumbens on neurotransmission and relapse to cocaine. *Biological psychiatry* 2012; 71 (11): 978-86.
 16. McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW, Gray KM. Potential role of N-acetylcysteine in the management of substance use disorders. *CNS drugs* 2014; 28 (2): 95-106.
 17. Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 55: 294-321.
 18. Brahm J, Silva G, Palma R. Paracetamol overdose: a new form of suicide in Chile and the value of N-acetylcysteine administration. *Rev Med Chile* 1992; 120 (4): 427-9.
 19. Instituto de Salud Pública (ISP), Ministerio de Salud (MINSAL), Gobierno de Chile. Sistema de Consultas de Productos Registrados. (Online). Disponible en: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/> (Accedido el 16 de febrero de 2016).
 20. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Colección de trabajos Claves. Actualizan el Uso Terapéutico de la N-acetilcisteína y los Mecanismos de Acción Involucrados. (Online) Disponible en: https://www.siicsalud.com/pdf/tc_acetilcisteina_22513.pdf. (Accedido el 16 de febrero de 2016).
 21. Gillissen A. Anti-inflammatory efficacy of N-acetylcysteine and therapeutic usefulness. *Pneumologie* 2011; 65 (9): 549-57.
 22. Lawrence A, Quesada R. Protocolo de N-acetilcisteína más hidratación en la prevención de la nefropatía por contraste. *Revista Médica De Costa Rica y Centroamérica*. 2007; LXIV (579): 63-9.
 23. Baker DA, McFarland K, Lake RW, Shen H, Tang XC, Toda S, et al. Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci* 2003; 6: 743-9.
 24. Gass JT, Olive MF. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 218-65.
 25. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D. Addiction circuitry in the human brain. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol* 2012; 52: 321-36.
 26. Cornish JL, Duffy P, Kalivas PW. A role for nucleus accumbens glutamate transmission in the relapse to cocaine-seeking behavior. *Neurosci* 1999; 93: 1359-67.
 27. Tzschentke TM, Schmidt WJ. Glutamatergic mechanisms in addiction. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 373-82.
 28. Uys JD, LaLumiere RT. Glutamate: the new frontier

- in pharmacotherapy for cocaine addiction. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008; 7: 482-491.
29. Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 561-72.
 30. Bridges RJ, Natale NR, Patel SA. System xc- cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 20-34.
 31. Brown RM, Kupchik YM., Kalivas PW. The story of glutamate in drug addiction and of N -acetylcysteine as a potential pharmacotherapy. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 895.
 32. Moran MM, McFarland K, Melendez R, Kalivas PW, Seamans J. Cystine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *J Neurosci* 2005; 25: 6389-93.
 33. Madayag A, Lobner D, Kau KS, Mantsch JR, Abdulhameed O, Hearing M, et al. Repeated N-acetylcysteine administration alters plasticity-dependent effects of cocaine. *J Neurosci* 2007; 27: 13968-76.
 34. Moussawi K, Pacchioni A, Moran M, Olive ME, Gass JT, Lavin A, et al. N-acetylcysteine reverses cocaine-induced metaplasticity. *Nat Neurosci* 2009; 12: 182-9.
 35. LaRowe SD, Kalivas PW. The role of N-acetylcysteine in inhibiting responding during extinction in rats trained to self-administer cocaine. *Open Addict J* 2010; 3: 88-91.
 36. Amen SL, Piacentini LB, Ahmad ME, Li SJ, Mantsch JR, Risinger RC, et al. Repeated N-acetylcysteine reduces cocaine seeking in rodents and craving in cocaine-dependent humans. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 871-8.
 37. Murray JE, Everitt BJ, Belin D. N-acetylcysteine reduces early- and late-stage cocaine seeking without affecting cocaine taking in rats. *Addict Biol* 2012; 17: 437-40.
 38. Reissner KJ, Gipson CD, Tran PK, Knackstedt LA, Scofield MD, KalivasPW. Glutamate transporter GLT-1 mediates N-acetylcysteine inhibition of cocaine reinstatement. *Addict Biol* 2014; 20: 316-23.
 39. Ducret E, Puaud M, Lacoste J, Belin-Rauscent A, Fouyssac M, Dugast E, et al. N-acetylcysteine facilitates self-imposed abstinence after escalation of cocaine intake. *Biol Psychiatry* 2015; 80: 226-34.
 40. Pascale A. Pasta base de cocaína: Aspectos médico-toxicológicos. *Rev Urug Ginecol Infancia Adolesc* 2005; 5 (1): 21-8.
 41. Meikle MN, Urbanavicius J, Prunell G, Umpierrez E, Abín-Carriquiry, Scorza MC. Primer estudio pre-clínico de la acción de pasta base de cocaína en el sistema nervioso central. *Rev Psiquiatr Urug* 2009; 73 (1): 25-36.
 42. Castaño GA. Cocaínas fumables en Latinoamérica. *Adicciones* 2000; 12 (4): 541-50.
 43. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC), Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida sin Drogas (DEVIDA). Pasta básica de cocaína: cuatro décadas de historia, actualidad y desafíos. Primera edición. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC). Lima, 2013.
 44. El Sohly MA, Brenneisen R, Jones AB. Coca Paste: Chemical Analysis and Smoking Experiments. *Journal of Forensic Sciences* 1991; 36: 93-103.
 45. Quintanilla ME, Rivera-Meza M, Berríos-Cárcamo P, Salinas-Luyppaert C, Herrera-Marschitz M, Israel Y. Beyond the "First Hit": Marked Inhibition by N-Acetyl Cysteine of Chronic Ethanol Intake But Not of Early Ethanol Intake. Parallel Effects on Ethanol-Induced Saccharin Motivation. *Alcohol Clin Exp Res* 2016; 40 (5): 1044-51.

Correspondencia:

Carmen G. Betancur M.

Fono: +56 9 93182683

E-mail: carmengbetancur@udec.cl