



## La N-acetilcisteína como coadyuvante en el manejo del craving por cocaína y tabaco. Revisión narrativa

### N-acetylcysteine as an adjuvant in the management of cocaine and tobacco craving. Narrative review

Olga Lucía Murillo-García<sup>1</sup>, Marie Claire Berrouet-Mejía<sup>2</sup>

#### RESUMEN

*Para el año 2021 se calcula que 36 millones de personas desarrollaron trastornos por consumo de sustancias a nivel mundial. En Colombia, el tabaco y la cocaína son dos de las sustancias legales e ilegales de mayor consumo. El craving, o deseo de consumo, es una característica asociada a los trastornos por uso de sustancias que a*

#### ABSTRACT

*By 2021, it is estimated that 36.3 million people will develop substance use disorders worldwide. In Colombia, tobacco and cocaine are two of the most widely used legal and illegal substances. The craving, or desire to consume or use, is a characteristic associated with substance use*

#### Historial del artículo:

Fecha de recepción: 30/12/2021

Fecha de aprobación: 25/08/2022

1 Universidad CES. Estudiante de Maestría en drogodependencias, Médica General Universidad de Caldas. Medellín Colombia.

2 Universidad CES. Miembro de la ATCC- ALATOX, Toxicóloga clínica HGM-SOMA, Docente de Farmacología y Toxicología, Medellín, Colombia.

**Correspondencia:** Marie Claire Berrouet-Mejía, Dirección: Toxicología Clínica, Universidad CES- Hospital General de Medellín. Teléfono: 3847300 ext. 1847. Correo electrónico: mcberrouet@hotmail.com

**Como citar este artículo:** Murillo-García OL, Berrouet-Mejía MC. La N-acetilcisteína como coadyuvante en el manejo del craving por cocaína y tabaco. Revisión narrativa. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2022; 24(2): 24-31. <https://doi.org/10.47373/rfcs.2022.v24.2119>

su vez es una de las razones que explica las recaídas y abandono de los procesos terapéuticos.

*Una potencial estrategia terapéutica para su tratamiento es el uso de N acetilcisteína, la cual se ha visto implicada en la regulación de los niveles de los neurotransmisores cisteína y glutamato. Esta revisión narrativa busca esbozar los mecanismos farmacológicos de la N acetilcisteína y revisar la evidencia actual sobre su utilidad en el craving por cocaína y tabaco. Para ello, se realizó una búsqueda estructurada de la literatura obteniendo 12 artículos entre el periodo 2015-2021, en su mayoría con limitaciones metodológicas. La evidencia reciente sostiene que puede existir una plausibilidad biológica para el uso de N acetilcisteína como coadyuvante en el manejo del craving, pero aún es carente de información robusta para su uso difundido o para generar recomendaciones.*

**Palabras clave:** *N-acetilcisteína, Craving, Cocaína, Tabaco.*

## INTRODUCCIÓN

El consumo de sustancias psicoactivas legales e ilegales se asocia a consecuencias negativas en la esfera social, familiar y personal. Según el informe mundial de drogas de 2021 (UNODC), 275 millones de personas en el mundo consumieron drogas en el último año y de ellos, 36 millones desarrollaron trastornos por consumo de sustancias (1).

Dentro de las sustancias legales el tabaco es la causa de 8 millones de muertes prevenibles a nivel mundial (2). En Colombia, los productos derivados del tabaco son la segunda sustancia de mayor consumo en nuestro medio y 32.088 personas mueren anualmente como consecuencia del consumo de cigarrillo y las enfermedades relacionadas. En consecuencia, su consumo genera costos directos al sistema de salud de 4.5 billones de pesos anuales (3).

Para el año 2019 se reporta que 20 millones de personas fueron usuarias de cocaína lo que corresponde al 0.4% de la población mundial. En el 2018, la cocaína se encontró como la sustancia más reportada en personas que ingresaban a rehabilitación por consumo de drogas (4). En Europa, el consumo de cocaína se ha visto implicado en el 22% de las consultas por toxicidad aguda en los servicios de urgencias (5,6).

En Colombia, la encuesta nacional de consumo de sustancias psicoactivas (ENCSPA), reportó que dentro de las

*disorders, which in turn is one of the reasons that explain relapses and abandonment of therapeutic processes.*

*A potential therapeutic strategy for its treatment is the use of N-acetylcysteine, which has been implicated in the regulation of the levels of the neurotransmitter's cysteine and glutamate. This narrative review was aimed to outline the pharmacological mechanisms of N-acetylcysteine and review the current evidence on its usefulness in cocaine and tobacco craving. A structured search of the literature was carried out, obtaining 12 articles between the period 2015-2021, most of them with methodological limitations. Recent evidence maintains that there may be biological plausibility for the use of N-acetylcysteine as an adjuvant in the management of craving, but there is still a lack of robust information for its widespread use or to generate recommendations.*

**Key words:** *N-acetylcysteine, Craving, Cocaine, Tobacco.*

sustancias legales la más común fue el alcohol, seguida por el cigarrillo. Dentro de las sustancias ilegales la más común fue la marihuana, seguida por la cocaína (7).

Los costos del consumo de sustancias psicoactivas (SPA) son directos e indirectos. Dentro de los directos están todos los asociados a la atención del trastorno por uso de sustancias; dentro de los indirectos se agrupan todas las enfermedades y riesgos asociados al consumo, dentro de las cuales merece citarse la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el cáncer de pulmón y las enfermedades cerebro vasculares (8-10).

Dentro del arsenal terapéutico para el abordaje de los trastornos por uso de sustancias, se encuentran algunas opciones disponibles (11); por ejemplo, para la exposición al tabaco se cuenta con la terapia de reemplazo de Nicotina, Vareniclina y Bupropión (12). Sin embargo, para el trastorno por uso de cocaína no existen medicamentos aprobados por la *Food Drug Administration* (FDA) (11). Con esto en mente, la presente revisión narrativa tiene como objetivo esbozar los mecanismos por los cuales la N acetilcisteína puede ser de utilidad como coadyuvante en el craving por consumo de cocaína y tabaco, entendiendo el craving como el deseo incontrolable que experimenta un consumidor de volver a exponerse a una sustancia.

## TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

La clasificación de los trastornos por consumo o uso de sustancias (TUS) según el DSM-V incluyen 10 clases de drogas, entre ellas: alcohol, cannabis, alucinógenos, cafeína, inhalantes, opioides, tabaco, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, estimulantes (incluye anfetaminas, cocaína y otros estimulantes) y otras sustancias (13).

Los TUS son condiciones crónicas que tienen como características la compulsión en la búsqueda de la sustancia, pérdida del control y un estado emocional negativo. Adicionalmente, en los trastornos graves, aparece el fenómeno de la abstinencia que se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas negativos ante la falta de sustancia. Uno de estos síntomas es el craving o deseo de consumo (14).

El tratamiento y manejo apropiado del craving (usando estrategias farmacológicas y no farmacológicas) es fundamental en el abordaje del paciente con TUS debido a que este explica en gran parte los abandonos terapéuticos y las recaídas. En los trastornos neurobiológicos relacionados a la adicción, uno de los mecanismos comunes es el aumento de los niveles de dopamina, por lo cual diversos psicofármacos han sido utilizados para regularlos (como antidepresivos y antipsicóticos -con respuestas variables-). En los últimos años, se ha planteado una posible utilidad de la N acetilcisteína en el manejo del craving, argumentando que esta molécula tiene la capacidad de regular los niveles de dopamina y glutamato (15,16).

Para abordar esta revisión narrativa, se realizó una búsqueda de artículos en inglés y español en las bases de datos Pubmed, Lilacs, Science Direct, Scopus, Google Scholar, entre 2015 y 2021. Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados. Con los términos cocaine use disorder AND n-acetylcysteine AND craving, Tobacco AND n-acetylcysteine AND craving, n-acetylcysteine AND craving, cocaine craving AND n-acetylcysteine, tobacco use disorders AND n-acetylcysteine, n-acetylcysteine and craving, se obtuvieron 11 artículos para la síntesis.

## NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN

El circuito de recompensa en la adicción está conformado por el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la corteza frontal medial y el hipocampo; todas estas estructuras son

afectadas por el consumo de drogas y explican a su vez los fenómenos de refuerzo positivo y negativo (17-19).

Las neuronas dopaminérgicas forman un sistema originado en la parte compacta de la sustancia nigra, el área tegmental ventral y el hipotálamo. Las neuronas del área tegmental ventral envían sus axones al núcleo accumbens, al estriado y a la corteza frontal. A su vez, el núcleo accumbens, fuera de recibir conexiones dopaminérgicas, también recibe conexiones glutamatérgicas de la corteza prefrontal la amígdala y el hipocampo, hecho que se ha correlacionado con el refuerzo positivo en los estados de abstinencia. La disfunción dopaminérgica explica -en parte- el craving a las sustancias, al cual se asocia un estado de ánimo generalmente negativo (20-22).

Con respecto a la neurobiología específica de la adicción a la nicotina, una vez la nicotina se une a un subtipo de receptor nicotínico conocido como el receptor  $\alpha 4\beta 2$  del área ventral tegmental, desde allí salen aferencias hacia el núcleo accumbens, estimulando las liberaciones de dopamina (23). En relación con cocaína, este alcaloide inhibe los transportadores de dopamina, aumentando su disponibilidad en la hendidura sináptica lo que se traduce en los efectos simpaticomiméticos característicos del consumo agudo y de refuerzo positivo (23-25).

## FARMACOLOGÍA DE LA N-ACETILCISTEÍNA (NAC)

La NAC es un medicamento frecuentemente conocido por su uso como antídoto en la intoxicación por acetaminofén. A través del tiempo, se ha empleado en diferentes indicaciones que resaltan algunas enfermedades psiquiátricas. Con respecto a las características farmacológicas, esta molécula tiene una rápida absorción por vía oral y una biodisponibilidad del 10-30%. Presenta un metabolismo de primer paso y un pico de concentración máxima de 1.4 horas. Tiene un volumen de distribución de 0.5 L/kg, su unión a proteínas es del 83% y se metaboliza en compuestos como cisteína, glutatión y cistina. Su eliminación es renal y los principales efectos adversos documentados son gastrointestinales como náuseas, vómito, flatos, diarrea, reflujo, e hipersensibilidad, los cuales están reportados de manera infrecuente (26,27).

## UTILIDAD POTENCIAL DE LA NAC

Uno de los aspectos clave para entender la utilidad de la N acetilcisteína en el trastorno por uso de sustancias es

comprender que el consumo continuo de una sustancia lleva a un estado proinflamatorio, explicado por un aumento de radicales libres, generando peroxidación lipídica. La NAC es una molécula formada por grupos tioles (R-SH) que incrementan las concentraciones de cisteína y neutralizan los radicales libres producidos por el consumo crónico de sustancias psicoactivas (28-30). Cabe resaltar que los aminoácidos cistina, glicina y glutamato son los principales antioxidantes celulares, que neutralizan los radicales libres producidos por el consumo crónico de sustancias psicoactivas (causante de estrés oxidativo mediado por dopamina (28-30).

De los alcaloides nicotina y cocaína, es importante resaltar que el aumento de dopamina que inducen lleva a la estimulación de los sistemas de recompensa cerebral, incrementan los niveles de radicales libres generando iones superóxido y peróxido de hidrógeno, e incrementan los niveles de estrés oxidativo cerebral (30).

Kalivas en 2009, expuso la hipótesis del desbalance del glutamato en las adicciones. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central y se encuentra empaquetado en vesículas en la terminal presináptica por uno de los transportadores de glutamato (VGLUT 1-3) (32), su regulación se da a través del sistema intercambiador cistina-glutamato (31,32). En el cerebro de la persona con trastorno por uso de sustancias hay una alteración en los transportadores de GLT-1 (33,34). La NAC además de aumentar los niveles de glutatión, aumenta la expresión de transportadores GLT-1 al ser una fuente de cistina que puede promover el intercambio de glutamato a en células gliales (34,35).

Al disminuir la liberación excesiva de glutamato se impide la estimulación de los receptores implicados en conductas de búsqueda, restableciendo la homeostasis de neurotransmisor en el sistema nervioso, lo que se traduce en disminución del craving (36). En cuanto al uso de NAC en otras adicciones, se tienen algunos estudios en cannabis y metanfetaminas con resultados variables y poco reproducibles (37-39).

## **NAC Y COCAÍNA.**

En esta revisión hemos encontrado tres revisiones sistemáticas y dos ensayos clínicos controlados publicados entre los años 2015 y 2020. Estos estudios han considerado dosis variables de NAC entre 1200 mg y 3600 mg y tamaños de muestras entre 12 y 111 participantes. La primera revisión sistemática, Deepmala et al. en 2015, evaluó

estudios de NAC como tratamiento para el craving para diferentes sustancias (como cannabis, cocaína y tabaco) (40). Con respecto a cocaína, esta revisión sistemática incluyó 4 estudios primarios; en general, estudios muy pequeños (entre 6 y 111 pacientes) que consideraban pacientes a los cuales se les administró dosis entre 1200 mg y 2400 mg de NAC en un tiempo entre 16 días y 8 semanas. Los estudios fueron difíciles de comparar porque en algunos la evaluación del craving fue a través del autoreporte, mientras en otros se utilizaron diferentes escalas como la CSSA (*Cocaine Selective Severity Assessment*), BSCS (*Brief Substance Craving Scale*) o CCQ-Brief (*Cocaine Craving Questionnaire-Brief*). Uno de los estudios primarios reportó como desenlace los niveles de metabolitos de cocaína.

Los autores de esta revisión sistemática expresaron como limitante la gran heterogeneidad de los estudios primarios por lo cual no se hizo una síntesis cuantitativa. El estudio de mayor tamaño de muestra no mostró cambios relevantes en los desenlaces la inclusión de otras sustancias y patologías psiquiátricas dificultó la comparación de estudios. Adicionalmente, en la revisión no describen la evaluación de riesgo de sesgo los diferentes dominios de los estudios primarios (40).

En el 2017, Dualibi et al., realizaron una revisión sistemática que evaluó la utilidad de la NAC en el craving por cocaína y tabaco (41). En ella incluyeron tres estudios primarios para cocaína y tres estudios para nicotina. Las dosis de NAC para los estudios de cocaína fueron entre 1200 y 2400 mg y la dosis para nicotina fue de 2400 mg; el periodo de intervención en los estudios de cocaína fue entre 3 a 56 días y el de los estudios de nicotina fue entre 4 y 28 días. Para la valoración de los desenlaces, los estudios de cocaína utilizaron diferentes escalas (CSS y BSCS). Sus autores encontraron resultados contradictorios en los ensayos clínicos; algunos presentaron resultados positivos con respecto a la disminución del craving, pero se encuentran limitantes como diferentes esquemas de administración, el tiempo de seguimiento, las diferentes escalas de medición. Nuevamente, los estudios eran muy heterogéneos. Es importante resaltar que los estudios reportaron una baja frecuencia de eventos adversos siendo los más comunes los gastrointestinales (41).

Nocito Echavarría et al. realizó en el 2017 una revisión sistemática donde analizó 21 estudios de los cuales seis eran ensayos clínicos en humanos y 15 eran estudios animales (42). Los estudios en animales mostraron la utilidad de la NAC para regular la homeostasis del

glutamato, restaurando la función del intercambiador cistina glutamato. Esta revisión, al igual que las anteriores, reportó resultados contradictorios (42).

Dentro de los ensayos clínicos más recientes está el de Shulte (2019) que busco evaluar el efecto de la NAC sobre el control cognitivo (que se pierde en las personas consumidoras pues prima el fuerte deseo de consumo sobre la reflexión del autocontrol de este). La intervención estudiada fue un tratamiento conjunto de medicación y entrenamiento de la memoria de trabajo en 38 personas. Sus autores no encontraron un efecto positivo asociado al uso de la NAC pero una de sus limitaciones fue el limitado tamaño del estudio (43).

Finalmente, Woodcock (2020) realizó un seguimiento a 12 pacientes con resonancia magnética. En su estudio documentan que la exposición a NAC disminuía los niveles de glutamato en el giro cingulado anterior luego de suministrar 3600 mg durante una semana (44).

## **EVIDENCIA DE LA NAC EN EL MANEJO DEL CRAVING A TABACO**

En la revisión sistemática de Deepmala (2015) se encontró un solo estudio relacionado que mostró que el uso de NAC en el trastorno por uso de nicotina se asociaba disminución en el número de cigarrillos consumidos. La gran limitante de esta revisión es que no se evaluó con detalle la calidad ni el riesgo de sesgo de cada estudio primario (40). En 2015, Prado et al. condujo un estudio doble ciego aleatorizado donde se evaluó por 12 semanas a 34 personas, 17 con 3000 mg de NAC y las restantes con placebo. Ambos grupos recibieron además psicoterapia. En este estudio se encontró que la NAC contribuía a disminuir el número de cigarrillos utilizados, impactando en mediciones como el nivel de monóxido de carbono exhalado (45).

Froeglier et al. en 2015, utilizó también resonancia magnética en un grupo de 16 personas abstinentes a nicotina. El estudio reportó que en las personas tratadas con NAC (2400 mg por 3.5 días), las imágenes mostraban cambios en núcleo accumbens y corteza prefrontal medial izquierda que son estructuras asociadas al circuito de recompensa (46).

Machado et al. en el 2020 realizó un ensayo controlado aleatorizado de 12 semanas en 39 personas fumadoras que estaban en tratamiento conjunto con psicoterapia y bupropión. No se documentaron cambios significativos en el craving, pero si una mejora en el abandono del hábito

de fumar con una reducción significativa en los niveles de nicotina (47). Estos resultados son consistentes con lo encontrado previamente por Shulte (2017) quien en un ensayo clínico con 45 personas que buscaban dejar de fumar y sometidos a una dosis de NAC de 2400 mg por 14 días, encontró una disminución del número de cigarrillos fumados y disminución en los niveles de nicotina al igual que disminución del deseo de consumo (48). A pesar de los hallazgos comentados y la plausibilidad biológica, en la literatura persisten estudios con alto riesgo de sesgo y limitaciones como muestras limitadas, tiempos cortos de evaluación y uso de diferentes escalas de medición de los desenlaces (49,50)

Finalmente, el estudio más reciente fue el de 2021 de McClure et al., el cual no encontró utilidad de la dosis de 2400 mg. Sus autores resaltan que este estudio fue desarrollado con una dosis inferior a otros estudios y un seguimiento más prolongado (51).

## **CONCLUSIONES**

Las opciones de manejo farmacológico para algunos TUS es muy limitada como en el caso de la cocaína. Esta revisión narrativa pretende recopilar algunos aspectos planteados en la literatura sobre la utilidad de la NAC encontrando falencias en la evidencia actual, estudios clínicos con tamaños pequeños y seguimientos cortos. De la misma forma, hay falencias en las mediciones de los desenlaces. La evidencia reciente sostiene que puede existir una plausibilidad biológica para el uso de NAC como coadyuvante en el manejo del craving, pero aun carece de información robusta para su uso difundido o para generar recomendaciones.

## **CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES**

Cada autor contribuyo en la revisión de la evidencia y la redacción del manuscrito, al igual que en la aprobación y responsabilidad de la versión final de este artículo.

## **FINANCIAMIENTO Y CONFLICTOS DE INTERESES**

Los autores declaran no tener conflictos de interés ni financiamiento.

## REFERENCIAS

1. The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2021 (United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8). [Internet]. Vol. 2. United Nations publication, Sales No. E.20.XI.6); 2021. 113 p. Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html>
2. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025 [Internet]. third edition. 2019. 121 p. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-global-report-on-trends-in-prevalence-of-tobacco-use-2000-2025-third-edition>
3. Peña-Torres E, Osorio D, Gamboa O, Caporale J, Augustovski F, et al. Carga de enfermedad atribuible al uso de tabaco en Colombia y potenciales beneficios sanitarios y económicos del aumento del precio del cigarrillo mediante impuestos. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2019; 23(4): 135-43. <https://doi.org/10.35509/01239015.31>
4. The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2021. Drug Market Trends: Cocaine, amphetamine- type stimulants [Internet]. Vol. 4. United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8; 2021. 103 p. Disponible en: <https://www.unodc.org/peruandecuador/es/noticias/2021/informe-mundial-sobre-drogas-2021.html>
5. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2020. Oficina de publicaciones de la Unión Europea. Informe Europeo de sobre drogas, tendencias y novedades. [Internet]. Luxemburgo; 2021 p. 60. Disponible en: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/2021.2256\\_ES0906.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/2021.2256_ES0906.pdf)
6. The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2021. Executive Summary. Policy Implications. [Internet]. Vol. 1. United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8; 2021. 85 p. Disponible en: [http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/WDR21\\_Booklet\\_1.pdf](http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/WDR21_Booklet_1.pdf)
7. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), Ministerio de Justicia y Derecho de Colombia. Encuesta nacional de consumo de sustancias psicoactivas (ENCSPA) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/en/estadisticas-por-tema/salud/encuesta-nacional-de-consumo-de-sustancias-psicoactivas-encspa>
8. Gómez C, Ubier Eduardo, Berrouet MC. Tabaco: enfoque y tratamiento del paciente con dependencia. En: *Adicciones, aspectos clínicos y psicosociales, tratamiento y prevención*. Primera edición. 2013. p. 509-17.
9. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258): 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
10. Correa Muñoz AM, Pérez Gómez A. Relación e impacto del consumo de sustancias psicoactivas sobre la salud en Colombia. *Liberabit*. 2013; 19(2): 153-62.
11. Chan B, Kondo K, Freeman M, Ayers C, Montgomery J, Kansagara D. Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder-a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2019; 34(12): 2858-2873. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05074-8>
12. Al- Malky, Hamdam S. Neuropharmacology of nicotine dependence. *Internacional Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2020;11(1). Disponible en: <https://www.pharmascope.org/index.php/ijrps/article/view/1905>
13. American Psychiatric Association. Trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos. En: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales DSM-5*. 5 edición. Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 481-589.
14. Koob GF. Addiction is a Reward Deficit and Stress Surfeit Disorder. *Front Psychiatry* 2013;4. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00072>
15. Sánchez-Hervás E, Molina Bou N, Del Olmo Gurrea R, Tomás Gradolí V, Morales Gallús E. Craving y adicción a drogas. *Trastornos Adictivos* 2001; 3: 237-43. [https://doi.org/10.1016/s1575-0973\(01\)78570-4](https://doi.org/10.1016/s1575-0973(01)78570-4)
16. Cavicchioli M, Vassena G, Movalli M, Maffei C. Is craving a risk factor for substance use among treatment-seeking individuals with alcohol and other drugs use disorders? A meta-analytic review. *Drug Alcohol Depend*. 2020; 212: 108002. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108002>
17. Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Sep;1451(1):5-28. <https://doi.org/10.1111/nyas.13989>
18. Horseman C, Meyer A. Neurobiology of Addiction. *Clin Obstet Gynecol*. 2019 Mar;62(1):118-127. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000416>
19. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(1): 217-38. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>. Erratum in: *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(4): 105
20. Kocalevent RD, Fliege H, Rose M, Walter M, Danzer G, Klapp BF. Autodestructive syndromes. *Psychother Psychosom*. 2005;74(4):202-11. <https://doi.org/10.1159/000085143>
21. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(8): 760-773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)

22. Volkow ND, Boyle M. Neuroscience of Addiction: Relevance to Prevention and Treatment. *Am J Psychiatry*. 2018;175(8):729-740. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101174>
23. Camenga DR, Klein JD. Tobacco Use Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2016; 25(3): 445-60.
24. Wang X. Brain Structural Consequences of Chronic Cocaine Exposure and Their Effects on Behavior. *Biol Psychiatry*. 2021; 89(4): e11-e12.
25. Drake LR, Scott PJH. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Cocaine. *ACS Chem Neurosci*. 2018; 9(10): 2358-2372. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00117>
26. Howland M A, Hendricson R G. N-acetylcysteine. En: Goldfrank´s Toxicological Emergencies. 11th Edition. Mc Graw Hill Education; 2019. p. 492-500.
27. Frye Richard Eugene. Clinical Trials on N-Acetylcysteine. En: The Therapeutic Use of N-Acetylcysteine (NAC). Adis; 2019. p. 139-46.
28. Elbini Dhoubi I, Jallouli M, Annabi A, Gharbi N, Elfazaa S, Lasram MM. A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches. *Life Sci*. 2016;151:359-363. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.003>
29. Womersley Jacqueline S, Townsend Danyelle M, Kalivas Peter W., Uys Joachim D. Targeting Redox Regulation to Treat Substance Use Disorder using N-acetylcysteine. *European Journal of Neuroscience*. 2019; 50(3): 2538-51. <https://doi.org/10.1111/ejn.14130>
30. Berríos-Cárcamo P, Quezada M, Quintanilla ME, Morales P, Ezquer M, Herrera-Marschitz M, Israel Y, Ezquer F. Oxidative Stress and Neuroinflammation as a Pivot in Drug Abuse. A Focus on the Therapeutic Potential of Antioxidant and Anti-Inflammatory Agents and Biomolecules. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(9): 830. <https://doi.org/10.3390/antiox9090830>
31. Kalivas PW, LaLumiere RT, Knackstead L, Shen H. Glutamate transmission in addiction. *Neuropharmacology*. 2009; 56(1): 169-73. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.011>
32. Foster Olive M, Powell G, McClure E, Gipson C. Neurotransmitter Systems: Glutamate. En: The Therapeutic Use of N-Acetylcysteine (NAC) in Medicine. Adis; 2019. p. 19-28.
33. Gipson CD, Rawls Scott, Scofield MD, Siemsem BM, Bondy EO et al. Interactions of neuroimmune signaling and glutamate plasticity in addiction. *Journal of Neuroinflammation*. 2021; 18(56). <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02072-8>
34. Engeli EJE, Zoelch N, Hock A, Nordt C, Hulka LM, Kirschner M, Scheidegger M, Esposito F, Baumgartner MR, Henning A, Seifritz E, Quednow BB, Herdener M. Impaired glutamate homeostasis in the nucleus accumbens in human cocaine addiction. *Mol Psychiatry*. 2021 Sep;26(9):5277-5285. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0828-z>
35. Spencer Sade, Kalivas Peter W. Glutamate Transport: A New Bench to Bedside Mechanism for Treating Drug Abuse. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017; 20(10): 797-812. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx050>
36. Powell G, Mc Clure E A, Foster Olive, M, Gipson C D. Clinical Treatment of Addictive Disorders with N-Acetylcysteine. En: The Therapeutic Use of N-Acetylcysteine (NAC). Adis; 2019. p. 219-33.
37. Gray KM, Carpenter M, Baker NL, DeSantis SM, Kryway S et al. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of N-Acetylcysteine in Cannabis-Dependent Adolescents. *The American Journal of Psychiatry*. 2012;169(8):805-12.
38. Gray KM, Sonne SC, McClure EA, Ghitza UE, Matthews AG et al. A randomized placebo-controlled trial of N-acetylcysteine for cannabis use disorder in adults. *Drug and Alcohol Dependence*. 2017; 177: 249-57.
39. Mcketin R, Dean OM, Turner A, Kelly PJ, Quen B et al. N-acetylcysteine (NAC) for methamphetamine dependence: A randomised controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2021; 38:1-10.
40. Deepmala S, Slattery J, Kumar N, Delhey N, Berk M et al J. Clinical Trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2015; 55:294-321. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.015>
41. Dualibi MS, Cordeiro Q, Brietzke E, Ribeiro M, LaRowe S, et al. N-acetylcysteine in the treatment of craving in substance use disorders: Systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Addictions*. 2017; 26(7): 660-6. <https://doi.org/10.1111/ajad.12620>
42. Nocito Echevarria MA, Andrade Reis T, Ruffo Capatti G, Siciliano Soares V, da Silveira DX, Fidalgo TM. N-acetylcysteine for treating cocaine addiction - A systematic review. *Psychiatry Res*. 2017; 251:197-203.
43. Shulte MHJ, Kaag AM, Boendermaker WJ, Band den Brink W, Van den Brink W, Goudriaan AE et al. The effect of N-acetylcysteine and working memory training on neural mechanisms of working memory and cue reactivity in regular cocaine users. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2019;287(56-59). <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.03.011>
44. Woodcock EA, Lundlahl LH, Khatib D, Stanley JA, Greenwald. N-acetylcysteine reduces cocaine-seeking behavior and anterior cingulate glutamate/glutamine levels among cocaine-Dependent individuals. *Addiction Biology*. 2020; 26(2): 1-12. <https://doi.org/10.1111/adb.12900>
45. Prado Eduardo, Maes Michael, Piccoli Luiz G, Baracat Marcela, Sabattini Barbosa D. N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: a pilot study. *Redox Report*. 2015;20(5): 220-2. <https://doi.org/10.1179/1351000215y.0000000004>

46. Froeliger B, McConnell P.A, Stankeviciute N., McClure E.A, Kalivas P.W. The effects of N-Acetylcysteine on frontostriatal resting-state functional connectivity, withdrawal symptoms and smoking abstinence: A double-blind, placebo-controlled fMRI pilot study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2015; 156: 234-42. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.09.021>
47. Machado RCBR, Vargas HO, Baracat MM, Urbano MR, Verri WA Jr, Porcu M, Nunes SOV. N-acetylcysteine as an adjunctive treatment for smoking cessation: a randomized clinical trial. *Braz J Psychiatry*. 2020; 42(5): 519-526. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0753>
48. Shulte MHJ, Goudriaan AE, Kaag AM, Kooi DP, van den Brink W, et al. The effect of N-acetylcysteine on brain glutamate and gamma-aminobutyric acid concentrations and on smoking cessation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2017; 31(10): 1377-9. <https://doi.org/10.1177/0269881117730660>
49. Schmaal L, Berk L, Hulstijn KP, Cousijn J, Wiers RW, Van den Brink W. Efficacy of N-Acetylcysteine in the Treatment of Nicotine Dependence: A Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *European Addiction Research*. 2011; 17(4): 211-6. <https://doi.org/10.1159/000327682>
50. Smaga Irene, Frankowska Małgorzata, Filip Małgorzata. N-acetylcysteine in substance use disorder: a lesson from preclinical and clinical research. *Pharmacological Reports*. 2021; 73(5): 1205-19. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00283-7>
51. McClure Erin A., Wahlquist Amy, Tomko Rachel L, Baker Nathaniel L; Carpenter Matthew J. et al. Evaluating N-acetylcysteine for early and end-of-treatment abstinence in adult cigarette smokers. *Drug and Alcohol Dependence*. 2021; 225: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108815>