

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA

*“Efectos de N-acetilcisteína en la evolución del evento
vascular cerebral isquémico.”*

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. VÍCTOR ALFONSO PÉREZ HERNÁNDEZ

ASESOR METODOLÓGICO:
DR. CUAUHTÉMOC ROMERO LÓPEZ
MEDICO INTERNISTA

ASESOR EXPERTO:
DR. SILVERIO ISLAS MACEDO
MEDICO INTERNISTA

Puebla, Puebla Enero 2016.

ÍNDICE

	Página
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
HIPÓTESIS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
DISEÑO DEL ESTUDIO	10
SUJETOS DE ESTUDIO	10
TAMAÑO DE LA MUESTRA	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	10
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	10
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	10
VARIABLES DEL ESTUDIO	11
DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	11
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	13
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	14
DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
LOGÍSTICA	16
RECURSOS HUMANOS	16
RECURSOS MATERIALES	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

INTRODUCCIÓN

El evento vascular cerebral (EVC) isquémico es un trastorno clínico patológico del sistema nervioso central que se produce como consecuencia del compromiso de los vasos que lo irrigan. Esta disfunción se debe a una alteración circulatoria por oclusión del árbol arterial encefálico que causa compromiso funcional y vital en el territorio afectado.¹

La N-acetilcisteína (NAC) se caracteriza por su eficacia antioxidante, mediada tanto por efectos directos como por medio de la estimulación de la vía del glutatión. Por consiguiente, se señala que este fármaco se vincula con diversos efectos antiinflamatorios, relacionados en su mayor parte con la inhibición de las especies reactivas del oxígeno. La molécula de N-acetilcisteína presenta un grupo sulfhidrilo; la oxidación de estos grupos da lugar a puentes disulfuro, los cuales permiten enlazar dos moléculas del fármaco. Estos complejos, al igual que el glutatión reducido, actúan mediante la reducción de radicales como el peróxido de hidrógeno, el anión hidroxilo y el ácido hipocloroso. Mientras que la acción inhibitoria de la N-acetilcisteína sobre el oxígeno molecular es casi nula, la reducción de los aniones hidroxilo es rápida y eficaz. La inflamación se correlaciona con la liberación de especies reactivas del oxígeno. Estas moléculas pueden vincularse con disfunción endotelial. El incremento de los niveles de anión superóxido y la inactivación del óxido nítrico (NO) por acción del peroxinitrito causan un efecto facilitador de la aterosclerosis, así como una mayor expresión de moléculas de adhesividad celular (ICAM-1) y de adhesividad celular vascular (VCAM-1). La disminución de la concentración de óxido nítrico se relaciona tanto con una mayor adhesión de los monocitos y los macrófagos a las células del endotelio como con un incremento de la migración de estos elementos del sistema inmunitario hacia la íntima vascular. Estas anomalías desencadenan procesos proliferativos en la pared de los vasos, con oxidación de las partículas de lipoproteínas de baja densidad, expresión del óxido nítrico sintasa endotelial (ENOS) y formación y liberación de biomarcadores inflamatorios. Por consiguiente, se señala que este fármaco se vincula con diversos efectos antiinflamatorios, relacionados en su mayor parte con la inhibición de las especies reactivas del oxígeno. La mayor parte de estos

efectos se demostraron en modelos in vitro y en ensayos experimentales con animales, si bien no se dispone de datos obtenidos de estudios clínicos ²

En los eventos vasculares isquémicos, el área de infarto se hace morfológicamente entre las 4 y 6 horas de la oclusión arterial y queda establecido a las 24 horas. Tras la isquemia, existe un periodo en el que si se restaura la circulación puede conseguirse una recuperación completa. A esto se le denomina ventana de reperfusión. Sin embargo la alteraciones fisiopatológicas inducidas por la isquemia pueden persistir y prolongarse, a pesar de reinstaurarse una adecuada circulación y quizá también como consecuencia de ella. Estas alteraciones se han denominado lesiones retardadas, y pueden ser teóricamente prevenidas o modificadas por fármacos neuroprotectores.³

En diversos estudios experimentales se evaluó la acción de la NAC en eventos vasculares isquémicos y hemorrágicos. En los estudios se observó reducción de la hemorragia o mejoría de las áreas isquémicas de manera significativa en todas las investigaciones. A nivel histológico también se mostró reducción de pérdida neuronal. Concluyeron que existe evidencia demostrada para considerar a NAC como un fármaco que puede intervenir de manera favorable en el tratamiento de los eventos vasculares y que se requieren mayores estudios para continuar estudiando su efecto.^{4, 5, 6, 7,8}

En un estudio de julio del 2012, se indujo daño espinal a roedores y después se administró NAC y L-carnitina. Concluyó que es el primer estudio que demuestra la eficacia neuroprotectora de NAC y L-carnitina como tratamiento para reducir la degeneración espinal de motoneuronas y restaurar la densidad de las dendritas y el axón en la zona lesionada. Mencionan que aunque los antioxidantes estudiados no afectaron en los astrocitos atenuaron significativamente la reacción de activación de las células microgliales.⁹

El sistema natural de antioxidantes, puede clasificarse en dos grupos mayores: enzimas y antioxidantes de bajo peso molecular. Las enzimas incluyen, superóxido dismutasa, catalasa, peroxidasa y algunas enzimas de soporte., Los antioxidantes de bajo peso, molecular pueden clasificarse, a su, vez, en

antioxidantes de acción directa, y antioxidantes de acción indirecta. La distribución de antioxidantes, protectores en el cuerpo tiene hallazgos, interesantes. Respecto a esto, existe, una concentración relativamente, grande de antioxidantes hidrosolubles, como la, vitamina C en el cerebro. Las, concentraciones de antioxidantes también, varían en las, diferentes regiones, del cerebro; por ejemplo, la más baja, concentración de vitamina E se, encuentra, en el cerebelo. También se ha, visto que antioxidantes enzimáticos, como la catalasa, tienen una menor, concentración en el cerebro que en otros tejidos. Diversos estudios han evaluado el efecto neuroprotector de la NAC y se comenta que el accidente cerebrovascular es una causa de morbilidad y mortalidad con limitadas opciones de tratamiento. Existe evidencia que el accidente cerebrovascular isquémico se beneficia con el efecto neuroprotector de NAC en cerebros de daño isquémico. En una publicación reciente se evaluaron algunas vías a través de las cuales hay neuroprotección con NAC en modelos con isquemia cerebral. Se demostró en este estudio que el pre tratamiento con N-acetilcisteína incrementa los niveles de proteínas inducibles por hipoxia del factor 1 alfa regulando la subunidad H1F-1, interviniendo la eritropoyetina y el transportador de glucosa GLUT 3 en hemisferio ipsilateral con 90 minutos de oclusión de la arterial cerebral media y 24 horas de reperfusión, con la administración de NAC se incrementan las mismas proteínas, pero menos extensamente.¹⁰

La eficacia y seguridad de NAC ha sido demostrada en varios estudios, desde la primera publicación del uso de NAC como antídoto en la intoxicación con acetaminofén, se han estudiado dosis máximas y los efectos adversos encontrando un amplio rango de seguridad con el fármaco en múltiples situaciones clínicas.^{11, 12,13}

En diversas áreas clínicas incluyendo neumología, gastroenterología, cardiología, infectología han evaluado los beneficios clínicos de NAC principalmente su efecto antioxidante demostrando intervenir en los procesos inflamatorios y con evidencia de beneficios clínicos significativos. Otros usos clínicos. En los pacientes con artritis, se observa expresión de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1 y 6.

La inflamación produce hiperplasia sinovial, formación de osteofitos, infiltración de células inflamatorias en el tejido óseo y el cartílago y degeneración articular. Gran parte de estos procesos se vinculan con fenómenos de oxidorreducción, ya que, por la actividad de las células inflamatorias, se comprueba liberación de especies reactivas del oxígeno con deficiencia relativa de antioxidantes. En modelos in vitro y de experimentación, se ha comprobado que la N-acetilcisteína induce la inhibición de las citocinas inflamatorias con recuperación del cartílago, si bien no se demostraron cambios en los niveles articulares de ácido hialurónico. En otro orden, la actividad de la N-acetilcisteína podría asociarse con efectos antagonistas de los procesos mutagénicos relacionados con la carcinogénesis. Si bien no se dispone de estudios efectuados en seres humanos, los datos de los modelos de experimentación permiten suponer que la N-acetilcisteína logra reducir los procesos bioquímicos significativos para la inducción de neoplasias. Concluyen también que son necesario más estudios en múltiples áreas y con muestras de mayor tamaño para continuar estudiando los diversos efectos de NAC en cada área clínica. Publicaciones reciente mencionan los beneficios asociados a la N-acetilcisteína y refieren que la cantidad utilizada en estudios ha variado de 250 a 1500 mg al día sin determinar específicamente los niveles óptimos. Se comenta acerca de los beneficios asociados en pacientes con infección de virus de la inmunodeficiencia, humana, el uso en las patologías pulmonares, cardiacas, intoxicación por acetaminofén, síndrome de Sjogren, blefaritis crónica, mejoría del desempeño deportivo, cáncer de colon, angina de pecho, así como probables interacciones con nitroglicerina, sus probables efectos dañinos hepáticos en sobredosis, sus usos en el tabaquismo, etc.^{14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21,22, 23, 24}

JUSTIFICACIÓN

La NAC (N acetilcisteína) ha ganado protagonismo en la práctica clínica habitual, por el perfil favorable del fármaco en cuanto a efectos adversos, su bajo coste y resultados positivos en ensayos clínicos. Sin embargo, la evidencia clínica sobre su papel en el EVC isquémico continúa en investigación. Por todo ello, se propone la ejecución de este trabajo con el fin de conocer los efectos asociados a la administración de N-acetilcisteína en pacientes con evento vascular cerebral isquémico. La factibilidad de llevar un estudio clínico sin utilizar grandes recursos hizo posible realizar esta investigación.

OBJETIVO GENERAL

- Comparar los efectos clínicos neurológicos y la puntuación de NIHSS (National institute of Health Stroke Scale) asociados con la administración de NAC oral, partir EVC isquémico contra los del manejo convencional.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la puntuación mediante la escala NIHSS, relacionada a la administración de NAC al ingreso, a las 48 horas, al egreso y los 28 días a partir del EVC isquémico.
- Comparar puntuación mediante la escala de NIHSS entre los pacientes con EVC que recibieron NAC cada 24 horas por 28 días y los pacientes que reciban tratamiento convencional.
- Comparar el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes con EVC que recibieron de NAC y los de tratamiento convencional.

HIPÓTESIS

- H0. La puntuación de la escala NIHSS a las 48 horas; al egreso y a los 28 días será mejor en los pacientes que reciban tratamiento con N-acetilcisteína.
- H1. No hay diferencia en EVC isquémico con la administración de N-Acetilcisteína.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Se llevó a cabo un estudio cuasi experimental con una muestra no probabilística.

SUJETOS DE ESTUDIO

- En el estudio se incluyó a todos los pacientes que ingresaron al Hospital Universitario de Puebla, en el servicio de Medicina Interna durante el periodo comprendido del 01 de abril 2014 al 31 de marzo del 2015 con el diagnóstico de EVC isquémico.
- Se administró de manera oral 1200 mg de NAC; cada 24 horas, por 28 días.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

- El tamaño de muestra fue Determinístico, es decir, el número de ingresos de pacientes con EVC en el periodo comprendido entre 1 de abril de 2014 y el 31 de marzo de 2015.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayores de 18 años.
- Pacientes con el diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico agudo.
- Pacientes de ambos sexos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que tengan una reacción adversa conocida a la N acetilcisteína.
- Pacientes embarazadas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que decidan alta voluntaria o no seguir participando en el estudio.
- Pacientes que presenten alguna reacción adversa relacionada con la administración de NAC.
- Pacientes a quienes por alguna razón no lleven el tratamiento adecuadamente.

VARIABLES DE ESTUDIO

- Edad.
- Sexo.
- Escala NIHSS
- Comorbilidades.
- Estancia hospitalaria

DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

El efecto de la NAC se evaluó comparando la puntuación de la escala NIHSS en diferentes momentos de la evolución del enfermo, donde mayor puntuación significa peor pronóstico y deterioro y una menor calificación significa un mejor pronóstico. Los resultados obtenidos en el grupo con NAC se compararon con lo que obtuvo el grupo control.

Escala NIHSS (National institute of Health Stroke Scale); es la escala más empleada para la valoración de funciones neurológicas básicas en la fase aguda del ictus isquémico, tanto al inicio como durante su evolución. Está constituida por 11 ítems (nivel de consciencia, mirada conjugada, campos visuales, paresia facial, paresia de extremidades superiores, paresia de

extremidades inferiores, ataxia de las extremidades, sensibilidad, lenguaje, disartria extinción-negligencia- inatención) que permiten explorar de forma rápida; funciones corticales, pares craneales superiores, función motora, sensibilidad, coordinación y lenguaje. Nos permite detectar fácilmente mejoría o empeoramiento neurológico (aumento de al menos 4 puntos respecto al estado basal). Según la puntuación obtenida podemos clasificar la gravedad neurológica en varios grupos: 0: sin déficit; 1: déficit mínimo; 2-5: leve; 6-15: moderado; 15-20: déficit importante; > 20: grave.

Nivel de consciencia: son los estados en que se evalúan las funciones neurocognitivas superiores. Determinan la percepción y el conocimiento del mundo psíquico individual y del mundo que nos rodea. Se dividen en alerta o despierto, somnolencia, estupor u obnubilación y coma.

Mirada conjugada: Los movimientos sincrónicos y simétricos de los ojos.

Campos visuales: es la porción del espacio que el ojo es capaz de ver. El examen del campo visual permite determinar sus límites para cada ojo.

Paresia facial: Disminución de fuerza de uno o más grupos musculares faciales.

Paresia de extremidades superiores: Disminución de fuerza de uno o más grupos musculares en extremidades superiores.

Paresia de extremidades inferiores: Disminución de fuerza de uno o más grupos musculares en extremidades inferiores.

Ataxia de las extremidades:

La ataxia representa las alteraciones en la postura y el control del movimiento voluntario derivado de la disfunción del cerebelo, las aferencias de los lóbulos frontales o los cordones posteriores de la médula espinal.

Sensibilidad: facultad de un ser vivo de percibir estímulos externos e internos a través de los sentidos.

Lenguaje: procesos motores que intervienen en el habla (como son los movimientos de las cuerdas vocales en la laringe, los movimientos de la lengua necesarios para la pronunciación de las vocales, los movimientos de los labios necesarios para articular ciertas consonantes, y muchos otros) se encuentran localizados en los centros motores.

Disartria: corresponde a una alteración en la articulación de las palabras. Se atribuye a una lesión del sistema nervioso central y periférico.

Extinción-negligencia-inatención: percepción de dos estímulos cuando son presentados de forma simultánea.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.

Variable.	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medida	Escala de medición
Edad.	Años en el momento del evento vascular cerebral isquémico	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo.	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Cualitativa	Nominal	Masculino/ Femenino
Escala NIHSS.	Instrumento de evaluación neurológica para determinar la gravedad de un EVC en el momento de realizarla y durante su evolución.	Cuantitativa	Discontinua	Puntos
Comorbilidades	Condiciones patológicas agregadas al problema primario	cualitativa	Nominal	Tipos
Estancia hospitalaria	Permanencia durante hospitalización	cuantitativa	Discreta	Días

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

El presente estudio se realizó en la fecha comprendida del 01 de abril 2014 y el 31 de marzo del 2015.

Una vez completados los criterios de inclusión y previa firma de consentimiento informado se asignó a cada grupo como grupo A (grupo con tratamiento de N-acetilcisteína) y grupo B (pacientes con tratamiento convencional más placebo).

❖ Grupo A	❖ Grupo B
❖ Hombre	❖ Hombre
❖ Mujer	❖ Mujer

- El primer paciente hombre que ingresó con el diagnóstico de EVC se asignó al grupo A.
- Se administró tratamiento con NAC 1200 mg oral cada 24 horas, se realizó medición con la escala NIHSS: a su ingreso, a las 48 horas, a su egreso y a los 28 días.
- El segundo paciente hombre que ingresó asignó al grupo B y se dio tratamiento convencional (atorvastatina, antitrombóticos, manejo óptimo de la glucemia, presión arterial, y la temperatura).
- Se llevará a cabo el mismo procedimiento con los pacientes de sexo femenino.

DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN:

Asignación aleatoria simple.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los resultados obtenidos de la historia clínica y puntuación de la escala NIHSS fueron capturados informáticamente en una base de datos desarrollada partir del paquete estadístico Minitab versión 16.

Se implementó estadística descriptiva e inferencial.

LOGÍSTICA

RECURSOS HUMANOS

- 1 Asesor metodológico
- 1 Aseso experto

- 1 Tesista

- 6 Residentes de Medicina Interna

- 2 Médicos internos de pregrado

- 1 Enfermera

RECURSOS MATERIALES

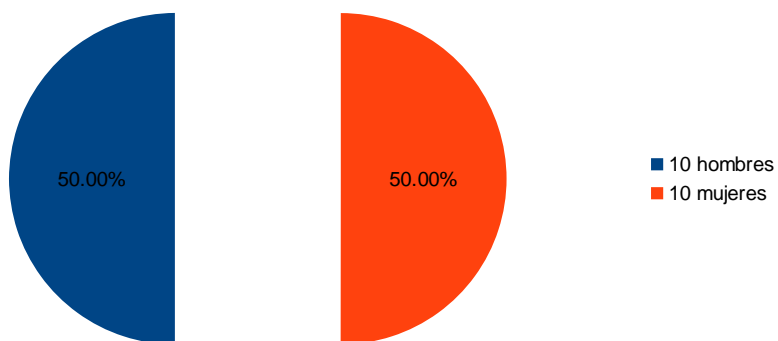
- Computadora personal Sony VAIO PCG-7D2L con un procesador Intel Centrino Mobile 740 con una velocidad de 1.73 GHz y 2MB de caché de nivel 2. Tiene un chipset Intel 915GM con una velocidad de bus de 533MHz.

Medicamento: NAC tabletas de 600 mg

RESULTADOS

Un total de 20 pacientes que concluyeron el estudio, 10 pacientes correspondían al sexo femenino y 10 al sexo masculino (Gráfica 1) con edades con un rango de 45 años como mínimo y 70 años como máxima con una media de 57.5, la mitad de los pacientes correspondieron al sexo masculino y el otro 50 % al sexo femenino.

Gráfica 1. Distribución de acuerdo al sexo.



Las comorbilidades superaron numéricamente en los pacientes con NAC. El total de comorbilidades obtenidas fue de 48.2 con tratamiento con NAC y 22 con de tratamiento convencional. Tabla 1.

Tabla 1 comorbilidades en ambos grupos.

Comorbilidades	Con NAC	Sin NAC
Hipertensión arterial sistémica	9	8
Diabetes mellitus tipo 2	3	3
Fibrilación auricular	3	2
Insuficiencia venosa periférica	4	5
Dislipidemia	4	3
Otras	3	1

El promedio de los días de estancia hospitalaria fueron en mayor número en los pacientes con NAC de máximo de 8 días y mínimo de 5 días. No existió una diferencia significativa de los días de estancia hospitalaria entre el grupo con NAC y el de tratamiento convencional. Lo cual se correlacionó con los resultados de la escala NIHSS. Tabla 2.

Tabla 2. Días de estancia hospitalaria.

	Con NAC	Sin NAC
Días	5	7
	5	5
	5	5
	7	5
	7	5
	7	8
	8	6
	7	6
	8	6
	6	7
Promedio	6.5	6

El valor calculado de “p” fue mayor de 0.05 al realizar la comparación de los promedios de puntuación de NIHSS entre los 2 grupos al ingreso, a las 48 horas, al egreso y a los 28 días, lo cual sugiere que los resultados obtenidos se deben al azar. Tabla 3, 4, 5 y 6.

Tabla 3. Puntuación de NIHSS al ingreso.

Ingreso	Sin NAC	Con NAC
Promedio NIHSS	18.2	17.2
Valor de p	0.27	

Tabla 5. Puntuación de NIHSS al egreso

Egreso	Sin NAC	Con NAC
Promedio NIHSS	12.2	13.8
Valor de p	0.18	

Tabla 4. Puntuación de NIHSS a las 48 horas.

48 horas	Sin NAC	Con NAC
Promedio NIHSS	17	16.1
Valor de p	0.20	

Tabla 6. Puntuación de NIHSS a 28 días.

28 Días	Sin NAC	Con NAC
Promedio NIHSS	12.2	10.5
Valor de p	0.12	

No se encontró evidencia significativa de que NAC administrada en pacientes con EVC en comparación con el grupo control mejore los resultados clínicos a Corto y mediano plazo.

DISCUSIÓN

En un estudio experimental realizado por Zahng Et al. Se demostró que la NAC realiza una función de neuroprotección debido a su mecanismo de inhibición en la formación de radicales libres, lo cual ofrece una vía de defensa celular para el tejido cerebral isquémico.

La actividad antioxidante de NAC se debe principalmente a la cisteína (aminoácido precursor del sistema glutatión, uno de los principales sistemas protectores intracelulares de antioxidantes, así como el grupo sulfhidrilo que puede contrarrestar los radicales libres y transformarlos en H₂O).

A pesar de que la distribución de los pacientes durante el ensayo fue aleatoria simple, no existió doble ciego lo cual resta importancia estadística a los resultados.

Puede existir una relación entre las comorbilidades de los pacientes y su respuesta a la NAC. Debido a que se observó una mejor respuesta en aquellos pacientes con múltiples comorbilidades.

NAC es un fármaco de bajo coste que puede ser de utilidad para mejorar los resultados de los pacientes con EVC isquémico cuando se administran de forma temprana, sin embargo existen pocos estudios clínicos aleatorizados que lo respalden.

A pesar de ser un medicamento de utilidad novedosa en los pacientes con EVC isquémico, en el estudio no se encontró aumento de la incidencia de complicaciones asociadas a su uso.

CONCLUSIONES

Al comparar el efecto del tratamiento del EVC isquémico con NAC vs tratamiento convencional no existieron diferencias significativas. Se requiere otros estudios con una muestra más grande con mayor fuerza estadística para continuar estudiando los efectos de N-acetilcisteína en el EVC isquémico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. www.himfg.edu.mx guías clínicas HIM. 2015
2. Gillissen A, Indicaciones terapéuticas de N-acetilcisteína, *Pneumologie* 65(9):549-557, sep. 2011.
3. Argelia López L., Carlos Fernando A.2, Zelmira Lazarova, Antioxidantes, un paradigma en el tratamiento de enfermedades, *Revista ANACEM*. VOL.6 N°1 (2012)
4. Nelson de Azambuja Pereira Filho , Arthur de Azambuja Pereira Filho, Fabiano Pasqualotto Soares, Effect of N-acetylcysteine on vasospasm in subarachnoid hemorrhage *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(6):918-922
5. Mushfiquddin Khan, Bipanjeet Sekhon, Manu Jatana, Shailendra Giri, Administration of N-Acetylcysteine after Focal Cerebral Ischemia Protects Brain and Reduces Inflammation in a Rat Model of Experimental Stroke *Journal of Neuroscience Research* 76:519 –527 (2004)
6. Gang Chen, Jixin Shi, Zhigang Hu, and Chunhua Hang, Inhibitory Effect on Cerebral Inflammatory Response following Traumatic Brain Injury in Rats: A Potential Neuroprotective Mechanism of N-Acetylcysteine, *Department of Neurosurgery, Jinling Hospital, School of Medicine, Nanjing University, 305 East Zhongshan Road, Nanjing, Jiangsu 2008, China*
7. Salvatore Cuzzocrea, Emanuela Mazzon, Giuseppina Costantino, Beneficial effects of n-acetylcysteine on ischaemic brain injury, *British Journal of Pharmacology* (2000) 130, 1219 ± 1226.
8. Ziyang Zhang, Jingqi Yan, Saeid Taheri, Ke Jian Liu , Honglian Shi, Hypoxia-inducible factor1 contributes to N-acetylcysteine's protection in stroke *Free Radical Biology and Medicine* 68(2014)8–21

9. Amar Karalija, Liudmila N. Novikova, Paul J. Kingham, Neuroprotective Effects of N-Acetyl-Cysteine and Acetyl-L-Carnitine after Spinal Cord Injury in Adult Rats, PLoS ONE www.plosone.org , July 2012 Volume 7 Issue e41086
10. Nuran Ercal, Hande Gurer-Orhan, N-ACETYLCYSTEINE (NAC): ITS USES AND ABUSES Society For Free Radical Biology and Medicine, 12/2002.
11. N-Acetil Cisteína (NAC), EBSCO CAM 2013
12. Linda J. Chun, BS, Myron J. Tong, PhD, MD, w Ronald W. Busuttill, PhD, MD, z and Jonathan R. Hiatt, MDz, Acetaminophen Hepatotoxicity and Acute Liver Failure J Clin Gastroenterology Volume 43, Number 4, April 2009
13. Olivia Dean, BSc, PhD; Frank Giorlando, N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action, J Psychiatry Neurosci 2011;36(2)
14. Clinical Applications of N-acetylcysteine, Clin Toxicol 18:283-290, 1981.
15. Olivia Dean, BSc, PhD; Frank Giorlando, N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action, J Psychiatry Neurosci 2011;36(2)
16. Gillissen A, Indicaciones terapéuticas de N-acetilcisteína, Pneumologie 65(9):549-557, sep. 2011.
17. Daniel L. Lafleur. Christopher Pittenger, Ben Kelmendi, N-acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder, Psychopharmacology (2006) 184: 254–256.
18. Michael Berk, Gin S. Malhi, Laura J. Gray, and Olivia M. Dean, The promise of N-acetylcysteine in Neuropsychiatry Trends in Pharmacological Sciences March 2013, Vol. 34, No. 3

19. Åkerlund. Jarstrand, Lindeke, Sönnernborg, Åkerblad. Rasool, Effect of N-acetylcysteine (NAC) treatment on HIV-1 infection: a double-blind placebo-controlled trial, *Eur J Clin Pharmacol* (1996) 50 : 457–461
20. P.N.R. Dekhuijzen, Antioxidant properties of *N*-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Respir J* 2004; 23: 629–636
21. Dr. Liván Rodríguez Mutuberría, Dr. Reynaldo Galvizu Sánchez y Dr. Eduardo Álvarez Gonzales Neuromodulación farmacológica en la enfermedad cerebrovascular, , *Revista Cuban Med* 2002:41(2):104-10
22. Salvatore Cuzzocrea, Emanuela Mazzon, Giuseppina Costantino, Beneficial effects of n-acetylcysteine on ischaemic brain injury, *British Journal of Pharmacology* (2000) 130, 1219 ± 1226
23. Deepmalaa, John Slattery a,c, Nihit Kumara,b, Leanna Delhey, Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 55 (2015) 294–321
24. Reza Bavarsad Shahripour, Mark R. Harrigan & Andrei V. Alexandrov, N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities, *Brain and Behavior* 2014; 4(2): 108–122