

DRES. HORACIO RUBIO PALACIOS*
ERNESTO GARCÍA HERRERA**
FERNANDO RÉBORA TONGO***
CARLOS OAXACA JARAMILLO****

NUEVO MUCOLITICO DE SINTESIS DERIVADO DEL AMINOACIDO NATURAL L-CISTEINA: N-ACETIL-L-CISTEINA

EN NEUMOLOGÍA uno de los problemas de más difícil solución lo constituye la expulsión de expectoración tenaz en pacientes que, por su extrema juventud, como los niños; por su extrema edad, como los ancianos o por diversas medidas quirúrgicas que producen dolor, limitando los movimientos ventilatorios normales del pulmón, no pueden expulsar el moco tenaz, que se acumula y produce alteraciones importantes en la mecánica ventilatoria.

En este estudio se analiza el efecto de la N-acetil-L-cisteína sobre la secreción mucosa de difícil expulsión en un lote de 50 enfermos de diversas eda-

des, desde el lactante de 6 meses hasta el individuo de 56 años, en quienes el denominador común fue la presencia de expectoración tenaz y difícil de expulsar, con alteración parcial de la ventilación pulmonar.

Se hacen breves consideraciones sobre la tos crónica con expectoración, en distintas afecciones pulmonares.

Dentro del amplio campo de la neumología existe una serie de padecimientos que tienen en común el bloqueo de los mecanismos normales de ventilación del pulmón. Los padecimientos causantes de este bloqueo pueden ser agudos o crónicos.

Dentro de los primeros podemos considerar a los padecimientos infecto-contagiosos productores, a largo plazo, de enfisema pulmonar obstructivo crónico.

La bronquitis crónica y el enfisema pulmonar parecen ser padecimientos que evolucionan simultáneamente y que se potencializan el uno al otro, y que son consecuencia natural de la industrialización. La contaminación ambiental, que en México alcanza niveles de problema de salud pública, es tan gran-

* Jefe del Servicio de Cirugía, Jefe de Servicio, Pabellón No. 4, Hospital de Huipulco, Tlalpan, D. F. Miembro de la Academia Nacional de la Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía, Profesor Clínica de Aparato Respiratorio, UNAM.
** Médico adscrito, Pabellón No. 4, Hospital de Huipulco, Profesor Clínica Aparato Respiratorio, UNAM.
*** Médico adscrito, Pabellón No. 5, Hospital de Huipulco, Profesor Clínica Aparato Respiratorio, UNAM.
**** Pasante de Medicina.

de que cuando el tiempo es favorable la cantidad de polvo y partículas de contaminación ambiental que se deposita por kilómetro cuadrado es de 5 toneladas; esto se refleja, según la Oficina Sanitaria Panamericana, en el hecho de que hasta 1940 el promedio de visibilidad era de 15 a 20 Km. en el Valle de México y en la actualidad apenas es de 3 Km.

En México los factores que intervienen en forma eficiente para producir tan seria contaminación del aire, son:

- a) El tránsito de vehículos automotores.
- b) Desprendimientos y humo de motores Diesel.
- c) Humo de las chimeneas.
- d) Desprendimientos y vapores industriales.
- e) Combustión de los hogares.

Estos contaminantes producen constantemente un aumento en la incidencia de padecimientos respiratorios crónicos, los que evolucionan hasta producir el cuadro final de esclero-enfisema pulmonar. En los últimos años la mejoría en la Sanidad Pública aunada a los progresos constantes de las ciencias médicas han permitido prolongar el promedio de vida de 35 a 57, en apenas dos lustros, haciendo que aparezcan padecimientos de tipo degenerativo como el pulmón senil, en el cual la fuerza reactiva del pulmón prácticamente está abolida.

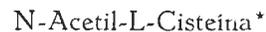
Independientemente de estos padecimientos, existen otros dentro del terreno quirúrgico que evolucionan igualmente con profundas alteraciones de los mecanismos normales de ventilación, en los que el moco inspirado con frecuencia produce bloqueos bronquiales y atelectasias parcelares o laborales difíciles de resolver; mecanismo que también se observa en diversas neumopatías infecciosas.

Tratando de resolver el problema de la ventilación pulmonar alterada se ha realizado el estudio clínico que a continuación se reporta usando un nuevo mucolítico de síntesis: la N-Acetil-L-Cisteína.

FARMACOLOGÍA:

Acetilcisteína es el nombre químico del compuesto N-acetil-L-cisteína, sintetizado a partir del aminoácido natural L-cisteína.

Su fórmula desarrollada es la siguiente:



Se trata de un polvo blanco, cristalino, que se precipita en finos cristales y se funde a los 104-110° C. con olor ligeramente azufroso. Tiene un peso molecular de 163.2.

ACTIVIDAD MUCOLÍTICA:

Se sabe que la viscosidad de las secreciones mucosas depende primordialmente del contenido de mucoproteína y, en grado menor, del contenido de ácido desoxiribonucleico. La proporción de ADN se aumenta con la presencia de material purulento, causado por la gran descamación de células muertas.

La acción mucolítica de la acetilcisteína está relacionada con la molécula del grupo sulfidrilo. Este grupo probablemente actúa rompiendo las uniones de disulfuros de la mucoproteína y, por lo tanto, disminuye la viscosidad del moco. La actividad mucolítica de la acetilcisteína aumenta al incrementar el pH, produciendo una mucolisis importante a un pH de 7 a 9. Esta actividad no se altera por la presencia de DNA⁹ ni daña las mucosas. Es interesante hacer notar que la acetilcisteína no altera la unión bioquímica de péptidos de la molécula proteica y por lo tanto no afecta la membrana celular, como ocurre con el uso de enzimas proteolíticas.

Los estudios *in vitro*, han demostrado la reducción de la viscosidad de las secreciones mucosas, obtenidas de pacientes con varios tipos de neumopatías, en un grado muy superior a las obtenidas con soluciones salinas, enzimas proteolíticas o detergentes. Los estudios *in vitro* e *in vivo*, han demostrado la efectividad de la acetilcisteína al licuar las secreciones serosas, mucosas, purulentas, mucopurulentas o serohemáticas.

PRUEBAS DE INOCUIDAD Y TOLERANCIA:

Los estudios histopatológicos realizados en pulmón, tráquea, bronquios o laringe en cerdos expuestos a una solución en aerosol del 3% y 18% de acetilcisteína por 15 minutos diariamente durante 8 semanas, no mostraron diferencia alguna al grupo control.

Cerdos expuestos a la nebulización de soluciones

aí 3% y 18% diariamente durante 3 semanas, y dejándolos descansar durante dos semanas, han sido reexpuestos durante 3 días sin mostrar evidencia alguna de sensibilización.

Perros, conejos y ratas, expuestos en cámaras cerradas a atmósferas producidas por la nebulización de soluciones al 20% de acetilcisteína, dejándolos permanecer en ella durante 15 minutos, 2 veces al día, durante 35 días consecutivos, ni grupos de conejos, ratas y cerdos expuestos en cámaras con atmósfera producida por la nebulización continua de una solución al 20% de acetilcisteína durante 1 hora diaria, 5 días a la semana, durante 12 semanas, han tenido cambios clínicos o histopatológicos atribuibles a la droga.

EFFECTOS COLATERALES:

La administración de acetilcisteína a pacientes humanos^{20, 22, 24} ha mostrado, ocasionalmente, efectos indeseables, los que han sido de poca importancia. Se ha observado estomatitis, la que mejora continuando su administración; también se ha notado náusea ocasional y rinorrea post-tratamiento.

Muy pocos pacientes se sensibilizan. De este grupo algunos asmáticos pueden experimentar diversos grados de broncoespasmo asociado con la administración del medicamento. A este respecto, Bernatein y Andensmoore^{1, 31, 32} observaron broncoespasmo en 9 pacientes con asma incurable. Todos mejoraron de inmediato con el uso concomitante de un broncodilatador administrado en aerosol.

A la fecha, no se han observado efectos tardíos por el uso de este compuesto; tampoco sensibilización, ni general ni de mucosas.

TOXICIDAD:

En varias especies animales el compuesto acetilcisteína ha mostrado que es atóxico e inocuo.^{21, 22, 24} Estudios generales y microscópicos efectuados en autopsia sobre ratas y perros, tratados con dosis orales elevadas de acetilcisteína durante 8 semanas, no revelaron anormalidad patológica en ninguna de las especies animales que pudieran atribuirse a su ingestión. Durante su administración el crecimiento y peso de los animales no fueron afectados. Los estudios en sangre e hígado no mostraron anormalidades atribuibles a la droga.

MATERIAL:

De los enfermos hospitalizados en el Sanatorio de Huipulco en los Pabellones 4, 6, 8 y 11, se seleccionaron 2 grupos de 50 sujetos cada uno, cuyas edades variaron de 5 meses a 53 años. El primer grupo, o de estudio, comprendió 28 pacientes del sexo femenino cuyas edades fluctuaron entre 11 meses y 48 años, y 22 del sexo masculino, siendo el más joven un lactante de 6 meses y los mayores dos individuos de 53 años. El segundo grupo o Controles, comprendió 50 sujetos de características semejantes al anterior; todos ellos presentaban en el momento de su ingreso al estudio, diversos cuadros broncopulmonares caracterizados por supuración o presencia de expectoración mucosa, densa y de difícil expulsión, que producía marcada insuficiencia ventilatoria.

También se incluyó en cada grupo, un lote de enfermos que fueron sujetos a cirugía torácica y en quienes la dificultad de expectoración constituía un problema importante del postoperatorio, entre otros, la atelectasia; igualmente se consideró un grupo de enfermos con escleroenfisema pulmonar.

En las Tablas Nos. 1 y 2 se encuentran relatados los pormenores referentes al sexo, edad y padecimiento de los enfermos estudiados.

En el primer grupo se usó únicamente el material bajo estudio, conocido como N-acetil-L-cisteína, y cuya farmacología ha sido examinada en detalle en este mismo trabajo. El grupo control recibió solamente los cuidados rutinarios. Se administró el medicamento en aerosol, usando el nebulizador De Vilbis No. 40 y que se encuentra representado en la Figura No. 1.

Dicho nebulizador fue activado, indistintamente, por un aparato compresor de aire o por oxígeno, usando una velocidad de 4 a 6 litros por minuto de este último.

METODO:

Todos los enfermos estudiados recibieron nebulización del compuesto en solución al 20%, por periodos de tiempo variables entre 5 y 10 minutos, en todos los casos, con intervalos de 3 a 6 horas y por periodos no mayores de 8 días en total.

Se administró a los niños pequeños con mascarilla especial, a los niños mayores se les administró

TABLA 1

División de los enfermos estudiados de acuerdo con su edad, sexo y padecimiento principal en el momento del estudio

Total de enfermos estudiados	División por sexo		GRUPO - EDAD EN AÑOS						PADECIMIENTO PRINCIPAL				
	0	0	1	2-10	11-20	21-30	31-40	+40	Asma	Enfi-sema	T.B.P.	Supuración bronco-pulmonar	Post-operatorio
50	22	28	3	8	6	10	12	11	3	6	18	7	16
	50 (100%)		50 (100%)						50 (100%)				

Fuente de información:

Archivos Clínicos del Hospital de Huipulco y Expedientes de las Salas 4, 5, 9 y 11.

TABLA 2

División de los enfermos control, de acuerdo con su edad, sexo y padecimiento principal en el momento del estudio

Total de enfermos estudiados	División por sexo		GRUPO - EDAD EN AÑOS						PADECIMIENTO PRINCIPAL				
	0	0	1	2-10	11-20	21-30	31-40	+40	Asma	Enfi-sema	T.B.P.	Supuración bronco-pulmonar	Post-operatorio
50	23	27	2	8	7	11	12	10	4	5	18	6	17
	50 (100%)		50 (100%)						50 (100%)				

Fuente de información:

Archivos clínicos del Hospital de Huipulco.

con mascarilla facial y a los adultos directamente a la boca, usando el nebulizador previamente descrito.

Se catalogó el tipo de expectoración de los enfermos, en:

- a) Mucosa
- b) Mucopurulenta
- c) Purulenta
- d) Hemato-purulenta

y su consistencia en: líquida, espesa y muy tenaz y espesa: su olor en: sui géneris, fétida y muy fétida.

La cantidad convenida del medicamento fue de 2 c.c. por nebulización, practicándose 1/2 o una hora antes de los alimentos (3 veces al día), ya que si se administraba después, en ocasiones llegaba a provocar náusea y vómito.

Cuando a pesar de las precauciones tomadas, se

presentaban estos síntomas, disminuía la dosis a 1 c.c. con 1 ó 2 c.c. de agua, y con la misma frecuencia. La administración del compuesto estudiado fue hecho en ocasiones combinada con antibióticos, fuese con estreptomycin, tetraciclina, neomicina o novobiocina sódica, con los cuales el compuesto es compatible, siendo incompatible prácticamente, con la mayoría de otros antibióticos.

Con el objeto de poder anotar diariamente el efecto que el medicamento producía no solamente sobre el estado clínico del enfermo sino sobre la expectoración misma, todos los días se observaba el carácter de la expectoración y sus variaciones, así como la fetidez de la misma.

Estos datos se guardaron en unas hojas expofeso, y cuyo modelo se transcribe a continuación:

ANEXO No. 1

Cambios en la Expectoración

Enfermo Pabellón No.....
 Diagnóstico Fecha.....
 Medición de la expectoración pre-tratamiento:

 Medición de la expectoración trans-tratamiento:

 Cualidades físicas de la expectoración pre-tratamiento:

 Cualidades físicas de la expectoración trans-tratamiento:

 Opinión del enfermo al terminar el estudio:

RESULTADOS:

Del grupo de enfermos estudiados, 2 tipos de padecimientos mejoraron grandemente con el medi-

camento usado; ellos fueron: a) los sujetos a cirugía, quienes durante el curso del postoperatorio observaron atelectasia de diversa importancia causada en todos ellos presumiblemente por moco tenaz, de difícil expulsión, dificultada aún más por dolor intenso producido por el trauma quirúrgico y que necesariamente modificó la capacidad expulsiva del moco, y b) los enfermos con padecimientos crónicos acompañados por fibrosis y retracción del pulmón, que sufrían profunda alteración en los mecanismos expulsivos normales.

En los enfermos con abundante expectoración hematurpurlenta, así como en otros con supuración pulmonar abundante, N-acetilcisteína no produjo resultados igualmente espectaculares, debido en parte a la dificultad existente para valorar con exactitud el resultado fluidificante de la expectoración en este medicamento, ya que entre mayor sea la cantidad de expectoración, mayor será la dificultad de valoración.

Los resultados generales se encuentran desglosados en las Tablas 3 y 4.

TABLA 3

Resultados clínicos obtenidos con el uso del compuesto bajo estudio

Total de enfermos estudiados	Resultados Clínicos Observados		
	Buenos	Regulares	Malos
50 (100%)	37 (74%)	8 (16%)	5 (10%)

En este mismo grupo de enfermos se encontraron algunos efectos colaterales al medicamento, que aunque de poca cuantía, precisa señalarlos.

Los efectos colaterales mencionados fueron de poca monta, no obligaron en ningún momento a la suspensión del medicamento y desaparecieron al continuar la administración del compuesto bajo estudio.

El efecto terapéutico sobre la expectoración también se analizó al inicio y al final del estudio. (Tabla No. 5).

En las figuras Nos. 5 y 6 podemos ver claramente el efecto del compuesto a las 24 horas de iniciadas las nebulizaciones.

Analizando por separado los diferentes grupos de enfermos, hemos realizado la Tabla No. 6.

TABLA 4
Efectos colaterales observados en el curso del estudio

Total pacientes estudiados	Total de casos con efectos colaterales	Efectos Colaterales					
		Sialorrea	Irritación nasofaríngea	Náusea	Vómito	Cefalea	Vasodilatat. facial
50 (100%)	11 (22%)*	3 (6%)	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)

TABLA 5
Cambios en la consistencia y olor de la expectoración en el grupo de enfermos bajo tratamiento

Número de enfermos estudiados	ANTES DEL TRATAMIENTO									
	Tipo de expectoración				Consistencia			Olor		
	Mucosa	Mucopurulenta	Purulenta	Hematopurulenta	Líquida	Espesa	Muy tenaz	Sui géneris	Fétida	Muy Fétida
50	8 (16%)	23 (46%)	15 (30%)	4 (8%)	5 (10%)	26 (52%)	19 (38%)	18 (36%)	23 (46%)	9 (18%)
	POST-TRATAMIENTO									
	26 (52%)	11 (22%)	10 (20%)	3 (6%)	36 (72%)	6 (12%)	8 (16%)	38 (76%)	9 (18%)	3 (6%)

Fuente de información:
Archivos Clínicos del Hospital de Huipulco. Tlalpan, D. F.

TABLA 6
Resultados obtenidos con el compuesto bajo estudio

Padecimiento principal	No. de enfermos	Resultados		
		Buenos	Regulares	Malos
T. B. Pulmonar	18	14	3	1
Complicaciones postoperatorias	16	14	2	0
Supuraciones broncopulmonares	7	2	1	4
Enfisema	6	4	2	0
Asma	3	3	0	0

Fuente de información:
Historias clínicas del estudio y expedientes clínicos de los enfermos. Pabellones Nos. 4, 5, 8 y 11. Hospital de Huipulco, Tlalpan, D. F.

TABLA 7

Resultados clínicos observados en el grupo de enfermos centrales, sujetos al cuidado rutinario del Hospital

Total de enfermos revisados	Resultados Clínicos observados		
	Buenos	Regulares	Malos
50 (100%)	18 (36%)	17 (34%)	15 (30%)

Nota: Se consideraron resultados buenos si el enfermo se recuperaba de su atelectasia en 4 días o menos o si la expectoración y la insuficiencia respiratoria mejoraba en el mismo plazo. Regulares, si tal mejoría tenía lugar entre 5 y 8 días, y malos, si no ocurría la mejoría antes del 9o. día.

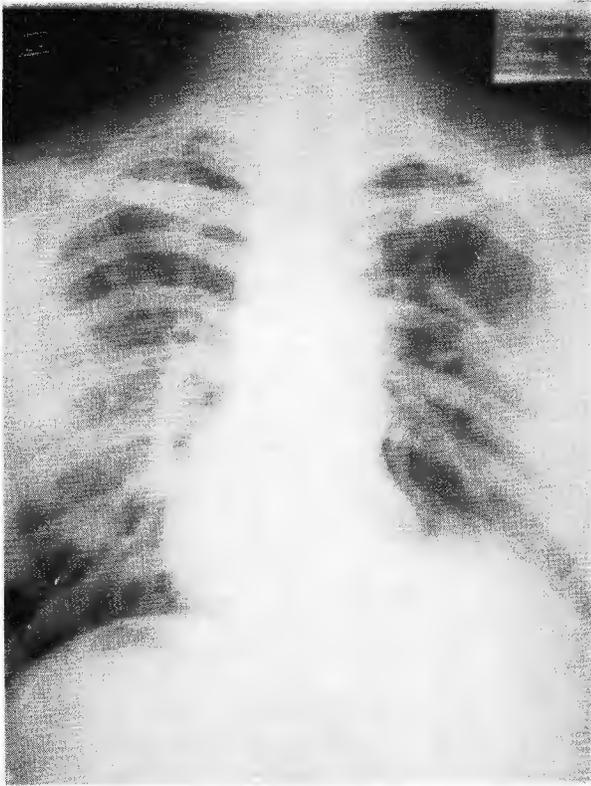


Fig. 1. Obsérvese la sombra densa de atelectasia basal.

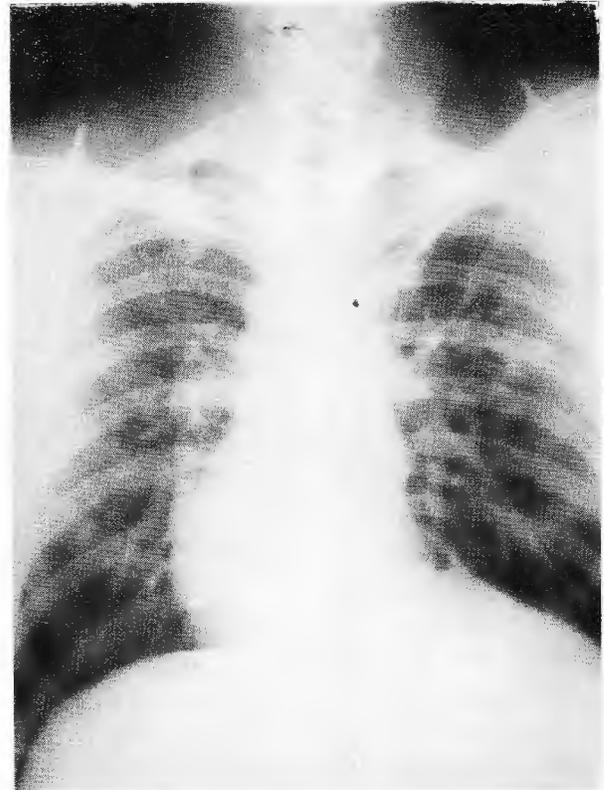


Fig. 2. Desaparición casi total de la zona afectada por ventilación.

Es muy interesante hacer notar que en cirugía se obtuvieron resultados muy importantes, los que se comentarán más adelante.

En contraposición a los resultados obtenidos con el grupo bajo estudio, observamos los que se obtuvieron en los enfermos usados como controles. (Tablas Nos. 7 y 8).

La comparación entre las Tablas Nos. 4, 5, 7 y 8 resultó elocuente y no deja dudas respecto a la modificación tan importante producida por el compuesto estudiado.

Finalmente, los resultados obtenidos en la mejoría de la función respiratoria, son expuestos en la Tabla No. 9.

COMENTARIOS:

El uso del compuesto N-Acetil-L-Cisteína, en 50 pacientes sufriendo de diversas afecciones broncopulmonares, ha sido satisfactorio.

En México, como en la gran mayoría de países occidentales, cuyo creciente ritmo industrial ha producido un mayor número de afecciones pulmonares

que dificultan la libre ventilación, la frecuencia de padecimientos infecciosos y el gran aumento del promedio de vida, hacen que el neumólogo constantemente se enfrente al problema de los cuadros congestivos pulmonares y que con frecuencia producen atelectasias ya parciales, o totales.

Con el uso cada vez mayor de la cirugía cardiopulmonar, los problemas de atelectasia postoperatoria aumentan, haciendo necesario recurrir a un mucolítico químico de probada efectividad.

El compuesto N-Acetil-L-Cisteína, derivado del aminoácido natural L-cisteína, disuelve el moco inspirado de manera novedosa, actuando sobre la mucoproteína y produciendo un desdoblamiento de la misma, por interrumpir la unión disulfuro-mucoproteína, sin alterar la unión bioquímica de los péptidos moleculares en la proteína, no afectando la membrana celular.

La reducción en la viscosidad del moco ha sido admirable en nuestra serie de casos, en uno de ellos en sólo 24 horas logró restablecer la ventilación en un pulmón atelectásico, debido a oclusión de

TABLA 8

Cambios de consistencia y olor en la expectoración de enfermos del grupo control

Número de enfermos estudiados	ANTES DEL TRATAMIENTO									
	Tipo de expectoración				Consistencia			Olor		
	Mucosa	Mucopurulenta	Purulenta	Hematopurulenta	Líquida	Espesa	Muy tenaz	Sui géneris	Fétida	Muy Fétida
50	10 (20%)	21 (42%)	14 (28%)	5 (10%)	6 (12%)	25 (50%)	19 (38%)	15 (30%)	25 (50%)	10 (20%)
	POST-TRATAMIENTO									
	12 (24%)	24 (48%)	10 (20%)	4 (8%)	15 (30%)	23 (46%)	12 (24%)	22 (44%)	20 (40%)	8 (16%)

Fuente de información:

Archivos Clínicos del Hospital de Huipulco, Tlalpan, D. F.

bronquio principal por exudados en el postoperatorio.

En cirugía torácica, el mayor número de complicaciones está dado por la presencia de atelectasia. El número y frecuencia de esta complicación varía de acuerdo con el hospital y el equipo quirúrgico que ahí labora, así como el concepto que se hayan formado de atelectasia. En algunos hospitales se usan términos como "reexpansión incompleta", lo que indica atelectasia, sea parcial o total y sin embargo, no se considera como tal.

Todo paciente operado y que tenga una función respiratoria limitada, tendrá problemas en el postoperatorio, de diversa magnitud. También contribuye a crear éstos, el vendaje excesivo, la incapacidad para moverse libremente o para toser. La cirugía torácica, por dolorosa, limita los movimientos respiratorios haciendo la expectoración difícil y poniendo todas las circunstancias favorables para producir atelectasia postoperatoria; este peligro es también aplicable a la cirugía abdominal alta.

Las atelectasias postoperatorias pueden desarrollarse desde el postoperatorio inmediatamente hasta los 4 días después de la misma. En el Cuadro No. 1 describimos someramente los mecanismos productores de atelectasia en el postoperatorio.

Del total de 50 casos analizados, 37 (74%) tuvieron resultados excelentes, siendo regulares en el 16% y malos solamente en un 10%.

Estos resultados contrastan notablemente con el total de enfermos usados como testigos, en quienes solamente 18 (36%) tuvieron resultados buenos siendo 15 (30%) malos.

Consideramos que el compuesto usado es útil en neumología, debido a la facilidad de su aplicación, su gran compatibilidad con otros compuestos y con diversos antibióticos que hacen del compuesto un agente verdaderamente versátil, y sobre todo la gran capacidad mucolítica del mismo.

RESUMEN Y CONCLUSIONES:

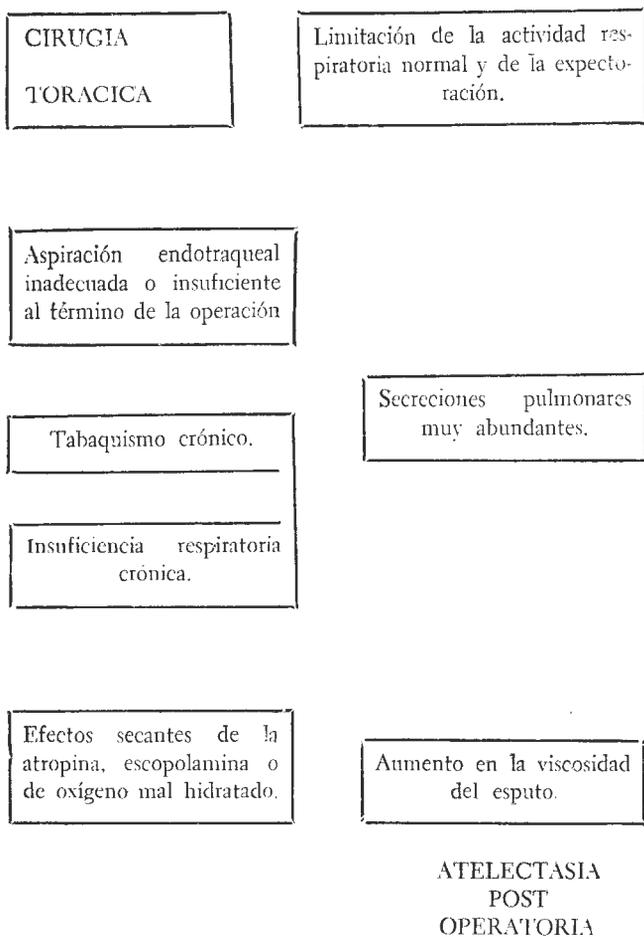
Del lote de 50 enfermos estudiados, todos ellos con afecciones broncopulmonares diversos, 3/4 partes obtuvieron resultados positivos y el 16% resultados que sin ser excelentes, tuvieron también significación clínica.

El compuesto usado es el nuevo mucolítico de síntesis N-Acetil-L-Cisteína, cuyo mecanismo mucolítico es novedoso e interesante.

Los resultados más interesantes se observaron en enfermos con tuberculosis pulmonar vieja y en los que tuvieron complicaciones postoperatorias. Los enfermos enfisematosos y asmáticos también tuvieron resultados importantes cuando se les administró el compuesto usado, no así los enfermos con supuraciones broncopulmonares muy abundantes, en

CUADRO I

Factores predisponentes a la atelectasia postoperatoria



los que es difícil medir la modificación de la expectoración.

Consideramos que el compuesto usado es útil en neumología y que llena un vacío importante en el arsenal de medicamentos disponibles para el tratamiento de afecciones broncopulmonares.

REFERENCIAS

1. BERNSTEIN, I. L. y AUSDENMORE, R. W.: *Clinical experience with Acetylcysteine in asthmatic patients*. Conferencia leída en la American Academy of Allergy, durante la Reunión del 14 de Marzo de 1963, en Montreal, Canadá.
2. BEST, HERBERT CHARLES, TAYLOR BURKE NORMAN.: *Mecánica de la Respiración*. Tomo I, 1954:417-504.

3. BOFFI, LL.: *Contamination of atmospheric air causes, mechanism of productions and its influence on the health of the inhabitants of cities*. Sec. Med. (B. Air.) 122:513-20, 4 Abr. 1963.
4. CHRIST, W. C.: *History of the air pollution control Association*. J. Air. Pollut. Contr. Ass. 10:26-37, Apr. 1960.
5. DENTON, R.: *Bronchial obstruction in cystic fibrosis. Rheological factors*. Pediatrics, 25:611-620, 1960.
6. DOHAN, F. C.; TAYLOR, E. W.: *Air pollution an respiratory disease. A preliminary report*. Amer. J. Med. Soc. 240:337-9, Sep. 1960.
7. DONATE, R. J.: *Discrimination between rock and coal particles in thermal precipitator samples of respirable dust*. Ann. Occup. H. y G. 1:280-89, April, 1960.
8. GOODMAN, L. y GILMAN, A.: *Farmacología*. 1, 1967, 1208-1212.
9. AUJALEU, M. M. et ROUSSEL: *La Presse Thermale et Climatique Les Maladies de civilisation*. Vol. 103, No. 1, Pág. 3, 1966.
10. LAIDLAW, A. J.: *Air pollution and respiratory diseases*. Pub. Health. 75:25-30, Oct.-Nov. 1960.
11. PARDO, EFRIN.: *Manual de Farmacología*. 1960.
12. MARIN, R. B.: *What's in the air?* J. Med. Soc. New Jersey, 56:629, Oct. 1959.
13. DE LA CRUZ, M.: *Libellus de medicinalibus. Indorum Herbis*. Manuscrito Azteca, según traducción de Juan Badiano, INSS. 1964, 53:169-251-296-247.
14. MITCHELL, R. I.: *Retention of aerosol particles in the respiratory tract*. Amer. Rev. Resp. Dis. 82:627-639, 1960.
15. POUJON, CHARLES, R.: *Emphysème pulmonaire et aerosols*. Medicamentoux, 3. No. 3 (May-June) 1947.
16. *Revista Mexicana de Tuberculosis*. Vol. 55, Págs. 5, 36-55.
17. *Revista Mexicana de Tuberculosis*. Vol. 12, 10-50, 1951.
18. *Revista Mexicana de Tuberculosis*. Tomo 1, No. 2, 91-100.
19. SEDEMAN, A. WILLIAM: *Fisiopatología clínica. Mecanismos protectores de los pulmones*. 1963:440-441.
20. SHEFFNER, A. L.: *The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solutions by a new mucolytic agent, N-Acetyl-L-Cysteine*. Annals of the N. York Acad. of Sciences 106:288 (1963) U. S. 3, 091, 569.
21. WEBB, W. R.: *Clinical evaluation of a new mucolytic*

- agent, *Acetyl-cysteine*. *J. of Thor. and Cardio. Surg.* 44: 330 (1962).
22. SHAW, P. B.; HURST, G. Z. and LE MAISTRE, C. A.: *Clinical evaluation of a new mucolytic agent (N-acetyl-cysteine)*. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 86:115 (1962).
 23. DEHAEN, P.: *Today and Tomorrow-Reports on a new pharmaceutical products Medical Sciences*, 12:510 (1962).
 24. KUBICA, G. P.; DYE, W. E.; COHN, M. L.; MIDDLEBROOK, G.: *Sputum digestion and decontamination with N-acetyl-L-cysteine-sodium hydroxide for culture of mycobacteria*. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 87:775, (1963).
 25. KUBICA, G. P.; GAUFMAN, A. J.; DYE, W. E.: *Comments on the use of the new mucolytic agent, N-acetyl-cysteine, as a sputum digestant for the isolation of mycobacteria*. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 89:284, (1964).
 26. DUBOS, R. J.: *Unsolved problems in tuberculosis*. *Amer. Rev. Tuberc.* 70:391, (1954).
 27. MEAD, G. R.; WOODHAMS, A. W.: *N-Acetyl-L-Cysteine as liquefying agent in the bacteriological examination of sputum*. *Tubercle*, 45:370, (1964).
 28. REAS, H. W.: *The effect of N-Acetylcysteine on the viscosity of tracheobronchial secretions in cystic fibrosis of the pancreas*. *J. Pediat.* 62:31-35, (Jan) 1963.
 29. RADIGAN, L. R. and KING, R. D.: *A technique for the prevention of post-operative atelectasis*. *Surgery*, 47: 184-187, (Feb.) 1960.
 30. HARRISON, T. R.: *Principles of internal medicin*. 4th Edit. McGraw Hill Book Co., Inc. New York, p. 1264.
 31. GAY, L. N.: *The pathology of asthma*. *Clinics*, 5:347, 1946.
 32. LOWELL, F. C.: *Bronchial asthma*. *Am. J. Med.* 20 778, 1956.
 33. WITHE, J. C., and ELMES, P. C.: *The rheological problems in chronic bronchitis*. *Rheological Acta* 1:97-102, 1958.
 34. *Microbiological Reports*, Mead Johnson Research Center Files.
 35. Hurst, G. A.; SHAW, P. B. and LE MAISTRE, C. A.: *Clinical evaluation of a new mucolytic agent, a paper delivered in the general Scientific Meetings of the American, Med. Assoc., Chicago, June 28, 1962, JAMA* 180: 555-527, 1962, summarized by the Hean P, in *Today and Tomorrow Med. Sc.* 12:509-536, 1962.
 36. WEBB, W. R. and DEGERIL, I. U.: *Bronchial cleansing*. *Abstract Clin. Res.* 11:66, 1963.