

Neumología y Cirugía de Tórax

Volumen **63**
Volume

Número **2**
Number

Julio-Diciembre **2004**
July-December

Artículo:

Erdosteína como agente mucorregulador

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com



Erdosteína como agente mucorregulador

Francisco Cuevas-Schacht,¹ Héctor González-Enriquez²

RESUMEN. Pese a los notables avances terapéuticos en el tratamiento de las enfermedades respiratorias, éstas siguen siendo una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en nuestra población en general. Y es en la niñez además, causa muy frecuente de atención médica hospitalaria y ausentismo escolar. El tratamiento de las enfermedades de la vía aérea tiene como prioridad el control y manejo de tres aspectos fundamentales: 1. control o erradicación de los agentes causales; 2. control y tratamiento de la respuesta inflamatoria y 3. control y manejo de la hipersecreción de moco.

El tratamiento farmacológico de las enfermedades que se acompañan de hipersecreción de moco, incluye agentes mucoactivos, cuyo mecanismo de acción facilita la depuración o expectoración de las secreciones o disminuye su producción. En este sentido, la erdosteína (derivado sintético de un aminoácido natural, la metionina) fue desarrollada como agente mucolítico para facilitar la fluidificación del moco y del esputo con el fin de mejorar la ventilación pulmonar, acortar la evolución del padecimiento, facilitar la penetración de los antibióticos y disminuir el riesgo del estrés oxidativo, implicado en la patogenia de diversos padecimientos como la fibrosis pulmonar.

El uso clínico de la erdosteína ha demostrado efectos muy favorables en el tratamiento de las afecciones de la vía aérea, estos efectos se expresan como: reducción del volumen, viscosidad y elasticidad del moco, facilitación del transporte ciliar y de la expectoración, reducción de la frecuencia y severidad de los accesos de tos y disnea.

Palabras clave: Erdosteína, mucorregulador.

ABSTRACT. Important improvement has been achieved in the treatment of respiratory diseases, nevertheless the later remain a leading cause of morbidity and mortality among children and adults in our country. In childhood are also responsible for most hospital attendances and school absenteeism. Treatment goals of airway disease are mainly related with three aspects: control or eradication of trigger factors, control and treatment of the inflammatory response and control and treatment of increased mucus secretion. Pharmacological treatment of those diseases in which mucus secretion is increased include mucoactive agents that enhance mucus clearance or reduce mucus production. Erdosteine, a synthetic derivative of a natural aminoacid methionine, was developed as a mucolytic agent that was intended to reduce mucus viscosity and thus improve mucociliary clearance, pulmonary ventilation, reduce illness length, increase antibiotic permeation and reduce the risk of oxidative stress, the later related with the pathogenesis of several illnesses such as pulmonary fibrosis. Erdosteine has shown good efficacy in clinical practice in patients with airway disease, reduce viscosity and volume mucus production, increased mucociliary clearance and less frequent and severe cough episodes and dyspnea has been shown among its clinical effectiveness.

Key words: Erdosteine, mucolytic.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del aparato respiratorio representan en la actualidad una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todos los grupos etáreos. En la población pediátrica ocupan además uno de los primeros lugares como causa de atención médica y ausentismo escolar.

El tratamiento de las afecciones en la vía aérea tiene como prioridad, en la mayoría de los casos el control o manejo de tres aspectos fundamentales:

1. Control o erradicación de los agentes causales o desencadenantes como son: sustancias irritantes, humo, gases tóxicos, agentes infecciosos, alérgenos etc.
2. Control y tratamiento de la respuesta inflamatoria que a nivel del epitelio respiratorio se observa como parte integral de los problemas respiratorios.
3. Control y manejo de la hipersecreción de moco que complica o prolonga el curso de estas enfermedades.

¹ Neumólogo Pediatra, Centro de Asma y Alergia de México.

² Director Médico, Centro de Asma y Alergia de México

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

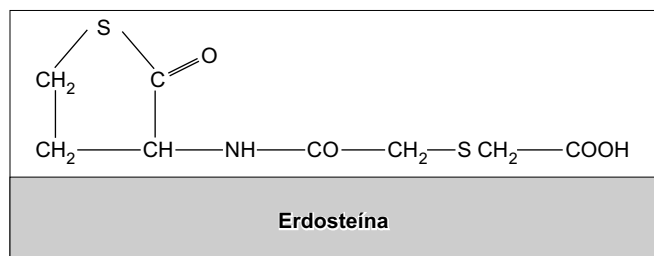
Dr. Francisco Cuevas Schacht

Uxmal 425, Col. Narvarte, México D.F. C.P. 03020

pacoc@prodigy.net.mx

Tel: 55431733/ 55236973

El tratamiento farmacológico de las enfermedades que se acompañan de **hipersecreción de moco**, incluye agentes mucoactivos cuyo mecanismo de acción facilita



Tomada de Dechant & Noble. *Drugs*, 1996; 52(6): 875-881 (Con autorización).

Figura 1. Erdosteína. Estructura química.

la depuración o expectoración de las secreciones o disminuye su producción.

La **erdosteína**, es un derivado sintético de un aminoácido natural, la metionina en su forma N-tiolactónica. Dada su estructura química (Figura 1) su nombre es: [N-(carboximetiltioacetil)-homocisteína tiolactona].¹

Fue desarrollado como agente mucolítico para que facilitara la fluidificación del moco y del esputo, coadyuvando con ello a mejorar la ventilación pulmonar.

La erdosteína contiene 2 grupos sulfhidrilo bloqueados, que son liberados después de su transformación en hígado. Una vez liberados rompen los puentes disulfuro que mantienen unidas a las fibras de glucoproteínas constituyentes del moco, produciendo la lisis del mismo, lo cual hace que las secreciones bronquiales pierdan su filancia y se lleve a cabo en forma adecuada el transporte ciliar del moco, facilitando su expectoración.

Otras características farmacológicas de la erdosteína, consisten en que los grupos tiólicos (sulfhidrilo) liberados, también ejercen acción antioxidante sobre los radicales libres y protectora de la alfa-1-antitripsina que se inactiva por el humo del tabaco.

Diversos agentes farmacológicos han demostrado acción sobre la secreción de moco en las vías aéreas, pero realmente han sido pocos los que han alcanzado un nivel de aplicación clínico-terapéutico satisfactorio.

Primordialmente, la hipersecreción de moco, ocurre en la bronquitis crónica y asma. La bronquitis crónica, está relacionada con irritación persistente del epitelio respiratorio; en su instalación y evolución intervienen múltiples factores; mecanismos neuronales, activación de neutrófilos que liberan diversas enzimas como la elastasa de neutrófilos, que ejerce un efecto determinante sobre la secreción de moco; células especializadas como los mastocitos, que segregan cinasas con poder muco-secretor y otros más.

Las vías respiratorias son las principales estructuras que sufren cambios en la bronquitis crónica. Debido a la inflamación persistente, las paredes bronquiales se es-

trechan por vasodilatación, congestión y edema de la mucosa; cuando la irritación continúa, las glándulas bronquiales se agrandan y aumenta el número de células en copa, dando como resultado la producción excesiva de moco.

El número de cilios que tapizan el árbol traqueobronquial disminuye y los bronquios periféricos suelen estar parcial o totalmente ocluidos por la inflamación y tapones mucosos, que a su vez, conducen a hiperinflación de los alvéolos.

Aunque no se conoce con precisión la causa de la bronquitis crónica, los siguientes factores son determinantes: **tabaquismo**, las personas que fuman están más propensas a desarrollar bronquitis crónica que las que no lo hacen; el humo de cigarrillo contiene miles de partículas, muchas de las cuales son irritantes que al inhalarse inflaman los bronquios y disminuyen la actividad ciliar. El **exceso de moco** que se acumula aumenta la vulnerabilidad del paciente a las **infecciones bronquiales secundarias**, que pueden dañar aún más a la mucosa bronquial ya inflamada. Se piensa que los **contaminantes atmosféricos** comunes como dióxido de azufre, óxido de nitrógeno y ozono, también pueden desempeñar una función etiológica importante en la génesis de la bronquitis crónica.

La definición de la American Thoracic Society para la bronquitis crónica, se basa en la manifestación clínica más importante de la enfermedad. Establece que se caracteriza por la producción de tos diaria, que dura por lo menos tres meses consecutivos al año, por periodos de dos años consecutivos.

En la mayor parte de las circunstancias, la tos es un reflejo que se origina por estimulación de los receptores de tos o receptores irritantes (también denominados mecano-receptores subepiteliales), los cuales se localizan en la faringe, laringe, tráquea y grandes bronquios.

Cuando se estimulan los receptores irritantes, envían una señal a través de los nervios glosofaríngeo (IX par craneal) y el vago (X par) hacia el centro del reflejo de la tos, localizado en el bulbo. A su vez, el bulbo origina que se cierre la glotis y se contraigan los músculos accesorios de la espiración.

Algunos factores que estimulan a los receptores irritantes son:

- Inflamación.
- Acumulación de moco.
- Gases nocivos (por ejemplo, humo de cigarrillo).
- Inhalación de sustancias tóxicas.
- Aire muy caliente o frío.
- Estimulación mecánica (aspiración endotraqueal o compresión de las vías respiratorias).

La producción excesiva de esputo, se observa comúnmente en las enfermedades respiratorias que causan in-

flamación aguda o crónica del árbol traqueobronquial (bronquitis crónica, asma). Dependiendo de la gravedad de las enfermedades respiratorias, la producción de esputo puede tomar diversas formas. Por ejemplo, durante las etapas tempranas de la inflamación del árbol traqueobronquial, el esputo suele ser claro, delgado e inodoro. Cuando la enfermedad se agrava, se torna amarillo-verdoso y opaco. Este color se produce por la presencia de una enzima (mieloperoxidasa) que se libera durante la degradación celular de los leucocitos. El esputo espeso y pertinaz se observa por lo común en pacientes que padecen bronquitis crónica, bronquiectasia, fibrosis quística y asma.

Efectos mucorreguladores

La administración endovenosa de erdosteína y sus metabolitos en la modalidad de efecto dosis dependiente,² incrementa de manera significativa la producción traqueobronquial de moco en conejos.

La erdosteína fue aproximadamente 4 veces más activa que acetilcisteína, 1.8 veces más activa que bromexina y 1.4 veces más activa que ambroxol.

En un estudio realizado con 20 pacientes afectados por bronquitis crónica, a quienes se les administró 300 mg erdosteína tres veces al día durante dos semanas, se observó que hubo disminución aparente de la viscosidad del esputo de 36.3% ($p < 0.05$ vs placebo), aunque la elasticidad continuó sin cambio.³ Los cambios físicos en el esputo fueron acompañados por alteraciones en los

componentes químicos del moco, el más notable, fue reducción en los niveles de fucosa (un marcador de las glucoproteínas del moco) (-34.2%), así como disminución del peso macromolecular (-24.4%).

Por otra parte, se observó mejoría sobre la línea basal del transporte mucociliar (+60.4 vs -3.0% para placebo), valoración que se realizó con 16 antiguos fumadores con bronquitis crónica, que fueron tratados con erdosteína 300 mg 3 veces al día por espacio de 8 días⁴ (Figura 2).

Efectos sobre la penetración de antibióticos

La concentración de amoxicilina en esputo, de 12 pacientes con bronquitis crónica exacerbada por infección, tratados durante 7 días con amoxicilina 500 mg y 300 mg de erdosteína, fue significativamente más alta que la lograda con la misma dosis de amoxicilina y placebo ($n = 12$) [0.63 vs 0.35 g/L].⁵ Altas concentraciones en el esputo del grupo tratado con amoxicilina y erdosteína, se acompañó de una más rápida esterilización del mismo.

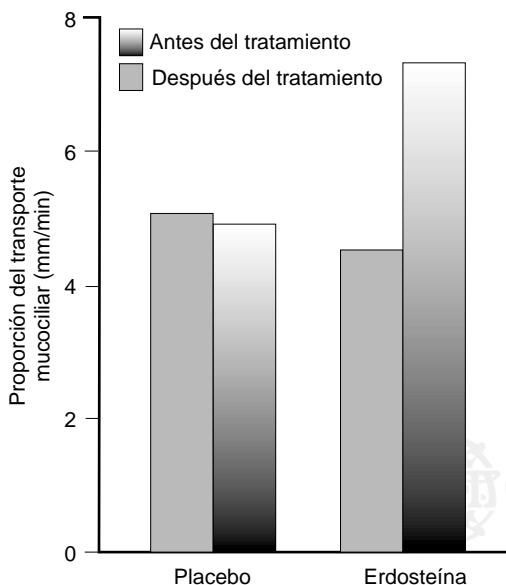
Efecto antioxidante

Es bien sabido que el oxígeno es un elemento imprescindible para la vida, pero desafortunadamente, también es fuente de radicales libres, que si no son neutralizados en forma adecuada pueden provocar efectos deletéreos sobre la función celular. Con frecuencia se escucha la expresión "estrés oxidativo", expresión que hace referencia a la existencia de una excesiva exposición a oxidantes y/o a una disminuida capacidad antioxidante.

Hoy en día, no se discute la existencia de evidencias que relacionan a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con el estrés oxidativo. El humo de tabaco, es fuente de oxidantes y radicales libres y una de las principales causas de EPOC. Estos oxidantes están implicados en el reclutamiento de las células inflamatorias pulmonares y en el secuestro de neutrófilos del tejido pulmonar. A su vez, las mismas células pulmonares, cuando son estimuladas, liberan gran cantidad de oxidantes.⁶ Además, las infecciones pueden contribuir al estrés oxidativo en los pacientes con EPOC, facilitando el reclutamiento y la activación de células fagocíticas en el tejido pulmonar.⁷

Existen diversos mecanismos por los que los oxidantes pueden causar alteraciones en el pulmón:

- Los oxidantes reaccionan con muchos componentes celulares, oxidando proteínas, lípidos, ADN, enzimas y componentes de la matriz extracelular, como el colágeno.⁸
- El desequilibrio proteasas-antiproteasas, ha sido la hipótesis más ampliamente reconocida como origen del enfisema pulmonar del fumador.
- Este desequilibrio, puede ser originado por un déficit congénito de α 1- antitripsina, pero los oxidantes del



Tomada de Dechant & Noble. *Drugs*, 1996; 52(6): 875-881 (Con autorización).

Figura 2.

humos de tabaco también pueden inactivarla, llevando al pulmón a una sobrecarga de elastasa. De hecho se ha observado que en algunos fumadores existen valores elevados de α -1-antitripsina oxidada y de elastasa de neutrófilo.⁹

- La mayoría de los pacientes con EPOC, presenta inflamación en las vías aéreas y en el parénquima. Esta inflamación no sólo es responsable de limitación al flujo espiratorio, sino que también puede ser causa de fibrosis, hipertrofia de las glándulas y aumento del tono muscular.
- La acumulación del tejido conectivo y la disminución de la estructura alveolar que rodea las pequeñas vías aéreas, amplifican mecánicamente la limitación al flujo, por deformación y estrechamiento del lumen.
- Las células inflamatorias implicadas en la EPOC, neutrófilos, macrófagos y linfocitos principalmente, no son sólo mediadores de la inflamación, sino también fuente de radicales libres, que sumarán su daño oxidativo al producido por el humo de tabaco. Pero, además de los efectos lesivos directos, los oxidantes también promueven la producción de citocinas proinflamatorias, al menos en parte, a través de la activación del factor de transcripción de numerosos genes de citocinas (NF- κ B), y del factor de necrosis tumoral α (TNF- α).
- Se ha visto que el humo de tabaco induce a la activación del factor nuclear NF- κ B, de la expresión del colágeno pulmonar y del factor de crecimiento beta (TGF- β), un poderoso agente fibrogénico.¹⁰
- La estimulación del TNF- α parece inducir una debilidad muscular que puede repercutir clínicamente en aumento de la disnea.⁹

El estrés oxidativo

La manera más convincente de demostrar la implicación del estrés oxidativo en la EPOC, sería medir los radicales de oxígeno directamente en el pulmón. Sin embargo, debido a que son altamente reactivos y de vida media corta, su medición directa es difícil, por lo que normalmente se valora cuantificando el daño de las biomoléculas, como lípidos, proteína y ADN. La medición de estos biomarcadores ha sugerido que el estrés oxidativo ocurre y es causa de daño en el pulmón. Existen diversos trabajos que han tratado de medir marcadores de estrés oxidativo en los fumadores. Uno de los más relevantes, es el estudio de Dekhuijzen et al,¹¹ en el que observaron que durante las exacerbaciones, los pacientes con EPOC exhalan más peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que los sujetos con EPOC estable o que los normales. Pero además los mecanismos oxidantes están implicados en la patogenia de la fibrosis pulmonar, hecho que ha llevado a diversos investigadores a iniciar estudios experimentales y clínicos en este sentido.

Las defensas antioxidantes del pulmón incluyen sistemas enzimáticos y no enzimáticos, y el glutatión es uno de los más importantes. Dentro del sistema enzimático también se cuenta con la superóxido dismutasa y la catalasa. Entre los antioxidantes no enzimáticos, las vitaminas E y C, los pro- β -carotenos y el ácido úrico son los más representativos.

In vitro, la erdosteína protege a la alfa-1-antitripsina de efectos deletéreos del humo del tabaco [pérdida de la capacidad inhibitoria de la elastasa (EIC)] inducida en forma directa por exposición al humo de cigarrillos.¹²

Estudios en humanos

El nivel funcional de la α -1-antitripsina (porción activa capaz de inhibir las propiedades hidrolizantes de la elastasa contra la elastina en el tejido alveolar) se incrementó de 1.1 a 2.2 mmol/L, luego de la administración de 300 mg de erdosteína, 3 veces al día; y de 1.0 a 2.0 mmol/L después de placebo ($p < 0.05$). Para esta medición se utilizaron a 24 fumadores, considerados como sanos, que recibieron el tratamiento mencionado por espacio de 4 semanas, bajo la modalidad de estudio doble ciego.¹⁶ Los pacientes que recibieron erdosteína y tuvieron un EIC (capacidad inhibitoria de elastasa) arriba de 1.3 mmol/L (cifra estimada como normal para contar con protección medida en la muestra obtenida luego de un lavado broncoalveolar) incrementaron este valor de 25% a 83% al finalizar el tratamiento.

El movimiento de los polimorfonucleares (PMN) hacia estímulos químicos, se encuentra reducido en los fumadores. Para comprobar el beneficio que ofrece la administración de erdosteína en estos pacientes, se seleccionaron a 16 fumadores con bronquitis crónica, a los que se administró 300 mg 3 veces al día durante 2 semanas, al cabo de las cuales se observó como resultado una reducción parcial de la respuesta de las células PMN a la acción de agentes quimiotácticos como caseína 1g/L y en la formación de metionina-leucina-fenilalanina 1 mmol/L. La respuesta a la caseína se incrementó a 49% después del tratamiento con erdosteína; en tanto que la respuesta del grupo que recibió placebo acusó una reducción del 13% ($p < 0.05$). De manera similar, la erdosteína incrementó la respuesta a la formilmetionina-leucina-fenilalanina a 72%; en tanto que con placebo hubo una reducción de 37% ($p < 0.05$).¹⁷

Metabolismo de la erdosteína

La erdosteína es una molécula original, derivada de un aminoácido natural, homocisteína, en su forma N-tiolactónica, cuyo nombre químico es N-(carboximetil)tiolactona. Se absorbe rápidamente después de su administración.

La concentración máxima se alcanza en 1.2 horas después de una dosis única oral. Antes de ser metaboli-

zada, la erdosteína contiene dos grupos tiónicos bloqueados, característica que le permite una excelente tolerabilidad gástrica, sobre todo si se le compara con otros compuestos de su género, cuyos grupos tiónicos son activos a nivel gástrico. Una vez que cruza la barrera gástrica, incorporada a la circulación, es rápidamente metabolizada, desdoblada en cuando menos tres metabolitos que contienen grupos tiónicos libres. La vida media de eliminación de la erdosteína es de 1.4 horas en promedio, en tanto que la de sus metabolitos varía entre 1.2 a 2.7 horas. Diversos estudios sobre su distribución demuestran que la erdosteína se encuentra presente en el líquido del lavado broncoalveolar. Debido a que su excreción es principalmente por vía renal, hay aumento de sulfatos inorgánicos urinarios durante su administración.

Sin embargo, ninguno de los tres metabolitos es excretado por orina y en heces no son detectables.

La administración conjunta con alimentos disminuye ligeramente el tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de erdosteína y sus metabolitos, sin que ello modifique la magnitud de las mismas ni el área bajo la curva. Los tratamientos múltiples con erdosteína, no modifican los parámetros farmacocinéticos y no se ha observado inducción enzimática ni acumulación de erdosteína. Tampoco se han documentado cambios en la farmacocinética de la erdosteína o de sus metabolitos relacionados con la edad, padecimientos bronquiales crónicos o en ancianos con depuración de creatinina entre 25 y 40 mL/min, comparados con controles sanos.

En ancianos con insuficiencia hepática moderada, se ha visto incremento sin significancia estadística de la vida media (+ 27%), la concentración plasmática pico (+ 16%) y el área bajo la curva (+ 23%). Los incrementos mostrados por los metabolitos en el área bajo la curva fueron menores.

La erdosteína causa lisis de las glucoproteínas que forman al moco, facilita el transporte ciliar y ejerce propiedades antioxidantes debido a la acción de los grupos tiónicos liberados sobre los radicales libres, protegiendo así a la α -1-antitripsina de la inactivación que sufre por el humo del tabaco.

En el humano, la erdosteína es un agente mucorregulador que ejerce acción fluidificante sobre las secreciones bronquiales mediante la biotransformación de sus metabolitos activos. Estos metabolitos antes de ser metabolizados, poseen radicales sulfhidrilos bloqueados, que luego del primer paso de metabolización se convierten en libres y actúan sobre los puentes disulfuro intra e intermoleculares que unen entre sí a las fibras de las glucoproteínas conformadoras de las secreciones bronquiales.

El resultado es una reducción del volumen, viscosidad y elasticidad del moco, facilitando su transporte ciliar y su expectoración; con ello mejora de manera notable la ventilación. En el esputo de personas afectadas por bron-

quitis crónica aumenta la concentración de IgA secretoria, que protege la función de la α 1 antitripsina y de los neutrófilos periféricos, sobre todo en el caso de los fumadores activos. Finalmente, a través de múltiples estudios se ha demostrado que la erdosteína favorece la penetración tisular de la amoxicilina en las secreciones bronquiales, disminuyendo con ello el grave problema que representa la adhesividad bacteriana.

EXPERIENCIA CLÍNICA

En un estudio europeo que incluyó a 226 pacientes, con diagnóstico de bronquitis crónica en fase de exacerbación aguda, fueron tratados con 500 mg de amoxicilina 3 veces al día, más 300 mg de erdosteína 2 veces al día o con placebo, por espacio de 7 a 10 días.¹⁹

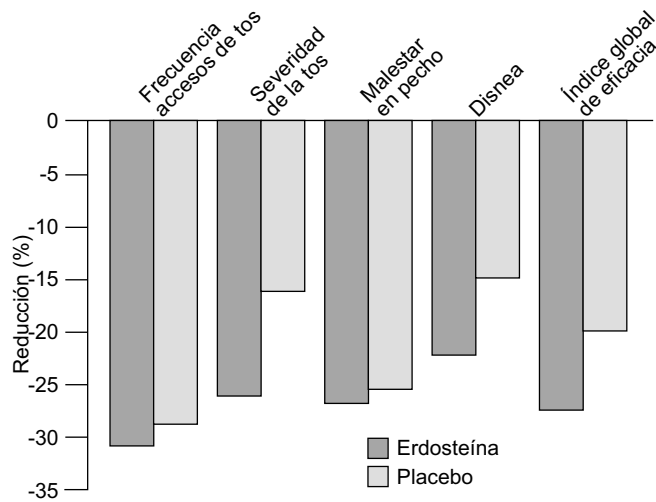
Al final del tratamiento se realizó la evaluación de los resultados bajo el criterio de valoración clínica global (VCG) en base a la eficacia terapéutica alcanzada, tomando en consideración los siguientes valores:

- Apariencia del esputo
- Viscosidad del esputo
- Dificultad para expectorar
- Acumulación de moco audible a la auscultación
- Severidad de los accesos de tos (intensidad y frecuencia)
- Intensidad de la disnea

El grupo que recibió erdosteína-amoxicilina presentó reducción significativa de los parámetros en comparación con el grupo placebo (*Figura 3*). De acuerdo con la valoración de los médicos, los síntomas desaparecieron en 80% de los pacientes que recibieron la combinación; en comparación con el grupo que recibió placebo (55%) ($p < 0.01$).

Un estudio realizado en Francia doble ciego comparativo con placebo, duración de 21 días y participación de 134 pacientes evaluables, con diagnóstico de bronquitis crónica hipersecretora, informó sobre un 27% de reducción de las cifras promedio del "índice de eficacia", conformado por los siguientes parámetros: a) frecuencia y severidad de los accesos de tos; b) dificultad respiratoria y c) disnea. Bajo tratamiento con 300 mg de erdosteína o placebo dos veces al día. El grupo que recibió erdosteína, disminuyó la gravedad y frecuencia de la sintomatología en 27%; en tanto que en el grupo placebo fue de 19.2% ($p = 0.01$).²⁰ La diferencia se establece básicamente por dos de los parámetros evaluados: frecuencia de los accesos de tos ($p < 0.01$) y severidad de los mismos ($p < 0.05$) (*Figura 3*).

La erdosteína produjo una significativa reducción en comparación con placebo en relación a la viscosidad del esputo (-22.9 vs -10.8%; $p < 0.01$) y en el registro de síntomas como dificultad para expectorar, tipo de expecto-



Tomada de Dechant & Noble. *Drugs*, 1996; 52(6): 875-881 (Con autorización).

Figura 3.

toración y grado de viscosidad del esputo (-19.3 vs 0.4%; $p < 0.01$). La espirometría fue superior en el grupo que recibió erdosteína, en particular el flujo medio máximo 25-75% de la capacidad vital forzada (FVC) [MEF 25-75%; + 17 vs -2%; $p < 0.05$].

Otro estudio, doble ciego, cruzado, realizado con 120 pacientes con diagnóstico de bronquitis crónica hipersecretora estable, reportó mejoría significativa ($p < 0.01$) en la valoración global luego de 4 semanas de tratamiento con erdosteína 300 mg dos veces al día en comparación con placebo.²¹ Los criterios de eficacia fueron establecidos mediante la medición de 5 síntomas: 1. dificultad para la expectoración; 2. grado de disnea; 3. accesos de tos, calidad y frecuencia; 4. cantidad de esputo y 5. viscosidad del esputo. Los parámetros espirográficos mostraron también marcada mejoría en los pacientes que recibieron erdosteína.

En otro estudio se hizo la valoración clínica de 300 mg de erdosteína dos veces al día, equivalente a 30 mg de ambroxol dos veces al día en 29 pacientes afectados por bronconeumopatía crónica exacerbada, bajo tratamiento con uno u otro medicamento durante 7 días.¹

En ambos casos, hubo reducción estadísticamente significativa sobre la línea de base, especialmente sobre la frecuencia y severidad de la tos y la purulencia del esputo; sin embargo, la erdosteína redujo de manera más efectiva que ambroxol la adhesividad (viscosidad) del esputo (89 vs 60%) (cifras comparadas contra los valores basales -inicio y final del tratamiento-).

La administración de 600 mg al día de erdosteína (durante el invierno) redujo de manera significativa la incidencia de recaídas en 132 pacientes con bronquitis crónica, el ensayo

fue comparativo con placebo. La severidad de la exacerbación del padecimiento, también fue reducida en los pacientes tratados con erdosteína, estos pacientes tuvieron un marcado menor índice de ausentismo en sus trabajos, en comparación con el grupo tratado con placebo.²²

TOLERABILIDAD

No se reportaron efectos indeseables de consideración clínica en los estudios realizados con pacientes afectados por bronquitis crónica y que fueron tratados con erdosteína a dosis de 600 mg/día, por más de 10 días.¹⁹⁻²¹ Tampoco se observaron efectos indeseables con dosis superiores a 900 mg/día durante 14 días.^{1,4,17}

En un estudio de 237 pacientes, con diagnóstico de bronquitis crónica exacerbada por infección, hubo igual número de reportes de efectos indeseables (17 vs 17) tanto en el grupo que recibió 500 mg de amoxicilina 3 veces al día y 300 mg de erdosteína 2 veces al día; como en el que recibió placebo, en un periodo de 7 a 10 días.¹⁹ Siete de esos eventos fueron posiblemente relacionados con la erdosteína, y consistieron en: epigastralgia (2 casos), náusea y vómito (3) eritema y prurito (1) y dolor de cabeza (1); 2 de ellos, 1 con náusea y vómito, y otro con eritema y prurito obligaron a discontinuar el tratamiento. En relación a los efectos del grupo placebo fueron definidos como posibles o probables 5 eventos: epigastralgia (3), náusea (1) y diarrea (1). No hubo alteraciones clínicas de importancia en los estudios de laboratorio de sangre y orina que se practicaron a estos pacientes.

En un estudio de 21 días, realizado con 90 pacientes con bronquitis crónica hipersecretora²⁰ divididos en dos grupos, el primero (87) bajo tratamiento con 300 mg de erdosteína 2 veces al día y el segundo (83) con placebo, se reportaron 10 casos de efectos indeseables en el primero (erdosteína); y 3 en el segundo (placebo). La mayoría de ellos fue de índole gastrointestinal. Con erdosteína: pirois (2), epigastralgia (3), heces flojas (1) y colitis espasmódica (1). Con placebo: epigastralgia (2), sequedad de boca (1).

Veintiocho pacientes tratados con erdosteína y 18 con placebo que reportaron efectos indeseables gastrointestinales luego de 6 meses de tratamiento con 600 mg/día (erdosteína) o placebo para la prevención estacional de exacerbaciones de bronquitis crónica. No mostraron alteraciones de los valores hemáticos (eritrocitos y leucocitos) ni de las cifras de transaminasa (AST y ALT).²²

Una evaluación "antes y después" de 15 pacientes programados para endoscopia por manifestación de molestias gastrointestinales entre otras razones, por tratamiento con erdosteína 300 mg 3 veces al día durante 9 a 13 días, no mostraron ninguna alteración fisiológica de las funciones gastrointestinales luego del estudio endoscópico.²³

COLOFÓN

Uno de los problemas a los que se enfrenta el médico clínico, es la presencia de grandes cantidades de moco

Cuadro 1. Características y propiedades de la erdosteína (dithiosneína; KW 9144:P144 RV 144).

Indicación	
Bronquitis	Lanzado (ya en uso clínico)
Mecanismo de acción	
Mocorregulador	Incrementa la producción de moco Disminuye la viscosidad del moco
Antioxidación/radicales libres	Aumenta el transporte ciliar Inhibe la oxidación inducida por humo de tabaco de la α -1-antitripsina Restaura la función quimotáctica en las células polimorfonucleares de los fumadores
Administración y dosis	
Dosis usual en bronquitis	300 mg 2 veces al día (bronquitis)
Vía de administración	Oral
Perfil farmacocinético (luego de múltiples dosis vía oral de 900 mg en pacientes con bronquitis obstructiva crónica hipersecretora)	
Concentración pico en plasma (g/L)	1.2 (3.2, 7.3 y 2.7 para metabolitos I, II y III, respectivamente)
Tiempo para concentración pico en plasma (h)	1.4 (1.6, 3.6 y 3.7 para metabolitos I, II y III, respectivamente)
Vida media de eliminación (h)	1.4 (1.5, y 2.9 para metabolitos I, II y III, respectivamente)
Tiempo de concentración en área bajo la curva (0.24 h) (g/L · h)	3.6 (12.2, 56.2 y 21.8 para metabolitos I, II y III, respectivamente)
Depuración total en plasma (clearance) (L/h)	170.5 (50.0 y 8.7 para metabolitos I y II, respectivamente)
Efectos adversos (indeseables)	
Más frecuentes	Gastrointestinales

Tomado de Dechant & Noble. *Drugs*, 1996; 52(6): 875-881 (Con autorización)

en las vías respiratorias, no sólo porque complica la función respiratoria en padecimientos tan frecuentes como la bronquitis crónica o el asma, sino porque es una puerta abierta para enfermedades agregadas como las infecciones.

La búsqueda para resolver este problema, origina el desarrollo terapéutico de múltiples sustancias que en distintas fases de la investigación ofrecen resultados prometedores; desafortunadamente la formación de acúmulos de moco obedece a múltiples factores de orden químico-biológico, que ocasiona que la solución no sea fácil.

En años recientes, una sustancia de origen natural – un aminoácido, la metionina– dio pie para la síntesis de un derivado con las características necesarias para conseguir la lisis del moco respiratorio y la reinstalación perdida del transporte mucociliar, acciones ambas, que permiten la fluidificación del moco y esputo y la mejoría ostensible de la función respiratoria en tiempos realmente cortos.

Erdosteína es el nombre genérico de la sustancia motivo de la presente revisión bibliográfica, su mecanismo de acción ha sido capaz de romper los puentes disulfuro que mantienen unidas a las fibras de glucoproteínas constituyentes del moco, logrando con ello reducir su volumen, viscosidad y elasticidad; restableciendo de paso la expulsión de las secreciones y mejorando notablemente la ventilación pulmonar.

Otras de las acciones que caracterizan a la erdosteína son su función antioxidante sobre los radicales libres de oxígeno y la función protectora de la α -1-antitripsina, que es inactivada por la acción del humo del tabaco (*Cuadro 1*).

Estos hechos clínicos han sido ampliamente establecidos y comprobados por múltiples estudios, a través de ellos se ha podido medir su capacidad terapéutica y seguridad farmacológica. Sin duda, la erdosteína representa un avance significativo en el tratamiento de padecimientos de las vías respiratorias que cursan con formación excesiva de secreciones mucosas.

REFERENCIAS

1. Fumagalli G, Balzaritti C, Banfi P, et al. Erdosteína: a new molecule with mucolytic activity. *Clinical and instrumental evaluation in patients with acute and exacerbated chronic bronchopneumopathies*. *G Ital Mal Torace* 1988; 42(4): 299-308.
2. Scuri R, Giannetti P, Paesano A. Effect of erdosteine and its metabolites on tracheobronchial mucus production and transport. *Drugs Exp Clin Res* 1988; 14: 693-8.
3. Marchioni CF, Moretti, Muratori M, et al. Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. *Lung* 1990; 168: 285-93.

4. Olivieri D, Del-Donno M, Casalini A, et al. Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration* 1991; 58: 91-4.
5. Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E, et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 1988; 585-90.
6. Haugen TS, Skjonsberg OH, Kähler H, Lyberg T. Production of oxidants in alveolar macrophages and blood leukocytes. *Eur Respir J* 1999; 14: 1100-1105.
7. Rahman I, MacNee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking induced lung diseases. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 669-681.
8. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-357.
9. Barnes JP. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269-280.
10. Rubio ML, Ortega M, Sánchez-Cifuentes MV, Mosquera M, Peces-Barba G, González MN. Expression of extracellular matrix proteins and transforming growth factor- α in rats following exposure to cigarette smoke role of n-acetylcysteine. *Eur Respir J* 1999; 14(Suppl. 30): S297.
11. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker J, Aarts LP, Wielders PL, Van Herwaarden CL, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 813-816.
12. Gazzani G, Fregnan GB, Vandoni G. *In vitro* protection by erdosteine against oxidative inactivation of alpha-1-antitrypsin by cigarette smoke. *Respiration* 1989; 55: 113-8.
13. Biagi GL, Fregnan GB, Gazzai G, et al. Erdosteine protection from cigarette smoke-induced loss of α -1-antitrypsin activity in rat lungs. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 235-7.
14. Kaise T, Hosoe H, Sano J, et al. Effects of KW-9144 on paraquat toxicity in mice and blemomycin-induced pulmonary injury in rats [abstract]. *Jpn J Pharmacol* 1993; 61 suppl. I: 81P.
15. Inglesi M, Nicola M, Fregnan GB, et al. Synthesis and free radical scavenging properties of enantiomers of erdosteine. *Farmaco* 1994; 40: 703-8.
16. Vagliasindi M, Fregnan GB. Erdosteine protection against cigarette smoking-induced functional antiprotease deficiency in human bronchiolo-alveolar structures. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 238-41.
17. Ciaccia A, Papi A, Tschirky B, et al. Protection of erdosteine on smoke-induced peripheral neutrophil dysfunction both in healthy and in bronchitic smokers. *Fundam Clin Pharmacol* 1992; 6(8-9): 375-82.
18. Fregnan GB, Biagi G. Proconvulsive and convulsive properties of methionine, homocysteine and related compounds in mice. *Acta Ther* 1988; 14: 31-43.
19. De Bernardi Di Valserra M. Pharmacokinetics of erdosteine in fasting and unfasting healthy volunteers after single and multiple dose oral treatments. *Med Prax* 1992; 13(3/4): 77-98.
20. Marchioni CF, Polu JM, Taytard A, et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33: 612-8.
21. Aubier M, Berdah L. Evaluation of Vectrine[®] efficacy and safety versus placebo in the treatment of stabilized chronic bronchitis with hypersecretion [in French]. Negma Laboratories (Toussus-Le-Noble), 1996. (Data on file).
22. Ghiringhelli G, Mancini C. Cross-over clinical study of efficacy and tolerability of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchial disease in stable hypersecretive phase controlled double-blind study vs placebo. *Arch Med Interna* 1995; XLVII(4): 113-20.
23. De Giovanni L, Fregnan GB, Rabitti C, et al. Lack of gastric adverse effects of erdosteine in rats and man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29(7): 269-73. Febrero 2 de 2004.

