

Ixtapa, Zih. GRO. **4-7 JUNIO**

CARNOT[®]
LABORATORIOS



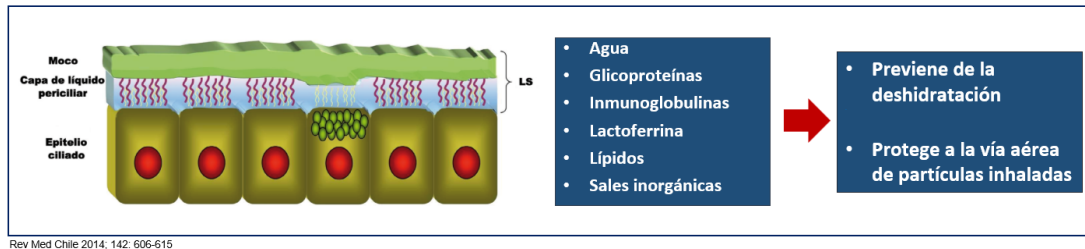
Ponente: **Dr. Ricardo Lemus Rangel**

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

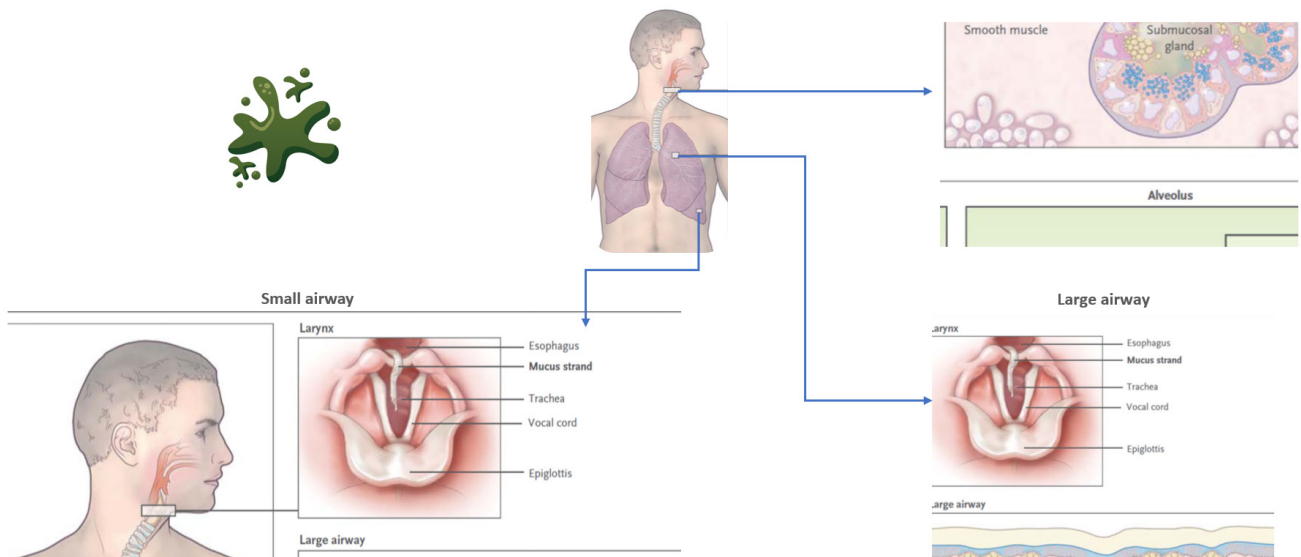
Tema: ***El impacto de la sinergia antibiótico y mucolítico en la recuperación de su paciente***

INTRODUCCIÓN

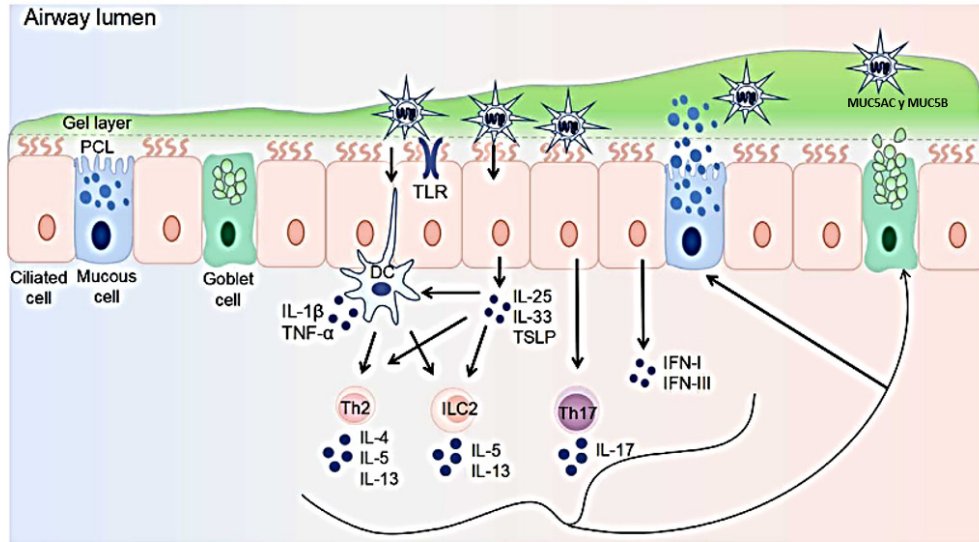
Papel fisiológico del moco



Aclaramiento de moco en la vía aérea



Invasión de virus en la vía aérea



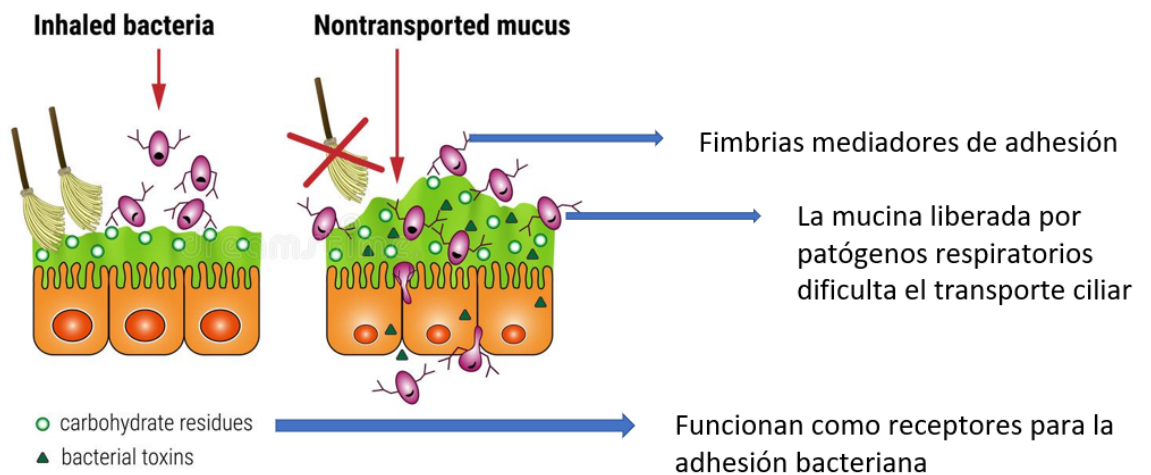
Las citoquinas secretadas inducen la extracción de mucina y la secreción de moco

Li Y, Tang XX. Front Immunol. 2021 Sep 28;12:701443.

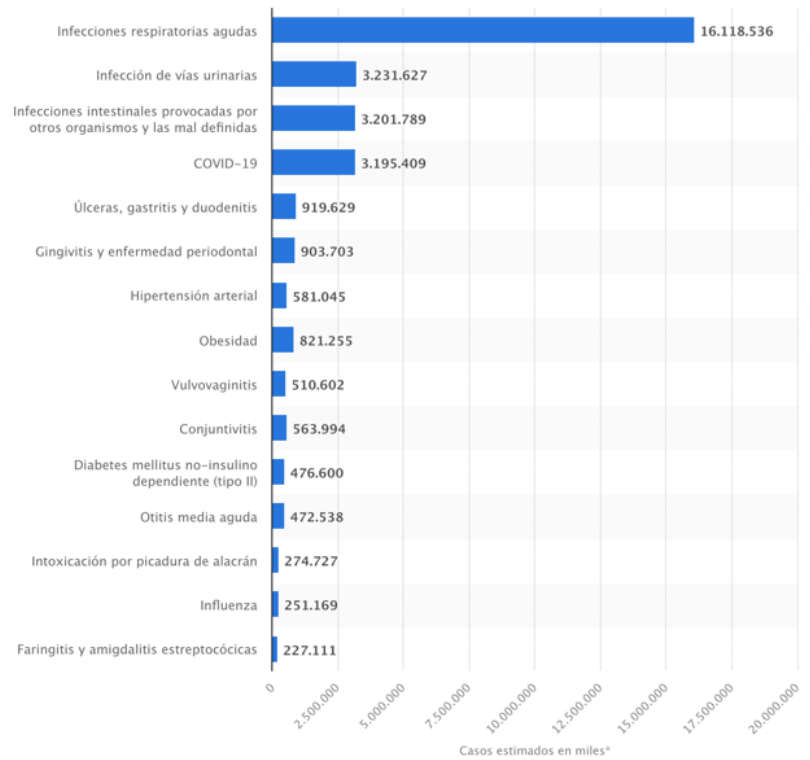
Mecanismos de patogenicidad bacteriana

Las bacterias se adhieren al epitelio respiratorio a través de la **unión de sus fimbrias a receptores** de las células epiteliales.

Mecanismos de patogenicidad bacteriana



Principales causas de enfermedad en México en 2022



<https://es.statista.com/estadisticas/1149318/principales-causas>

Mucolíticos y sinergia antibiótica

Agentes mucoactivos en medicina pulmonar

Agente mucoactivo	Mecanismo potencial de acción	Patología	Dosis	Vía de administración	Disponibilidad
Expectorantes					
Manitol	Atrae agua hacia el lumen de la vía aérea	FQ	300 mg/día polvo seco	Inhalatoria	En investigación
Solución salina hipertónica (7%)	Incrementa el volumen de secreción y probablemente la hidratación	FQ	4 ml al 7% dos veces al día	Inhalatoria	Preparación para nebulización: 1,5 ml NaCl al 20% en 3,5 ml agua destilada
Ambroxol	Podría incrementar la efectividad de la tos por estimulación de la secreción de surfactante	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente	Oral Parenteral	Jarabe 15 mg/5 ml y 30 mg/5 ml Gotas 7,5 mg/1 ml Comprimidos 30 mg Ampolla 15 mg/2 ml
Mucolíticos					
N-acetilcisteína	Disocia enlaces disulfuro Antioxidante y antiinflamatorio	Asma y EPOC	200 mg 2-3 veces/día	Oral Inhalatoria	Jarabe 2 g/100 ml Solución 10 g/100 ml para nebulización
Dornasa alfa	Hidroliza polímeros de DNA y reduce la longitud del DNA	FQ	2,5 mg/día	Inhalatoria	Ampolla 2,5 mg (2,5 ml) para nebulización
Mucokinéticos					
Broncodilatadores β agonista	Incrementan el flujo aéreo, el batido ciliar, la secreción de Cl ⁻ /agua y secreción de mucinas	Asma y EPOC	Salmeterol 50 µg/día	Inhalatoria	Inhalador dosis medida 25 µg
Surfactante	Reduce la adherencia de mucus al epitelio	Bronquitis crónica	607,5 mg/día	Inhalatoria	No disponible como mucoactivo
Mucoreguladores					
Glucocorticoides	Podrían reducir el proceso de hipersecreción crónica de mucus por su actividad antiinflamatoria	Asma Reducido efecto en EPOC y FQ	Prednisona 40 mg/día Budesonida 800 µg/día Fluticasona 500/1.000 µg/día	Oral Inhalatoria	Prednisona 5 y 20 mg/día Budesonida 200 µg/día Fluticasona 250 µg/día
Antibióticos macrólidos	Podrían reducir el proceso de hipersecreción crónica de mucus por su actividad antiinflamatoria	Bronquitis crónica	Clarithromicina 400 mg/día	Oral	Comprimidos 500 mg
Broncodilatadores anticolinérgicos	Inhiben la secreción de mucus inducida por estímulo colinérgico	Asma y EPOC	Ipratropio 40 µg/día Tiotropio 18 µg/día	Inhalatoria	Ipratropio 0,25 mg/1 ml para nebulización Ipratropio en inhalador dosis medida 20 µg Tiotropio en polvo seco 18 µg

Estructura química de la Erdosteína y Met I

-Derivado sintético del aminoácido **homocisteína**

-Nombre químico: **N-carboximetil-tioacetil-homocisteína tiolactona**

-**Dos átomos de azufre**

-Al abrirse el anillo tiolactona se transforma en N-tio-diglico-lil-homocisteína

-Metabolito biológicamente activo: Met I.

Erdosteína; Mecanismo de acción

- La reducción de los puentes disulfuro de las proteínas
- Mucorregulador que facilita fluidificación del moco
- Disminuye la viscosidad y elasticidad del moco.

Efectos reológicos de la Erdosteína

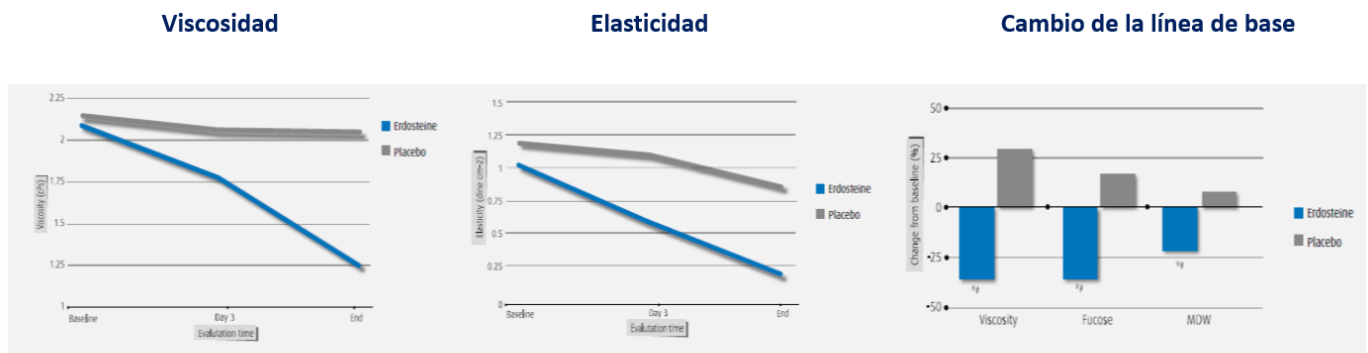


Figura 3.6: Cambios en la viscosidad del esputo y marcadores del contenido de glicoproteína (fucosa) después del tratamiento con erdosteína o placebo (*p < 0.05 vs. valor inicial; #p < 0.01 vs. placebo), peso macromolecular seco - MDW

Marchionni CF et al - Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties; pharmacokinetics in chronic obstructive lung diseases. Lung 1990; 168: 285-293.

Erdosteína y acción antiadhesiva bacteriana

-La erdosteína es un fármaco mucoactivo con una peculiar actividad antiadhesiva bacteriana.

-La erdosteína abre los enlaces disulfuro de las pilinas en la matriz del biofilm.

-Provocando un cambio morfológico que inhibe la adhesión bacteriana a las células humanas.

Erdosteína en sinergia con los antibióticos

-**Inhibe la adherencia bacteriana** por diversos mecanismos, como: (Braga 2001)

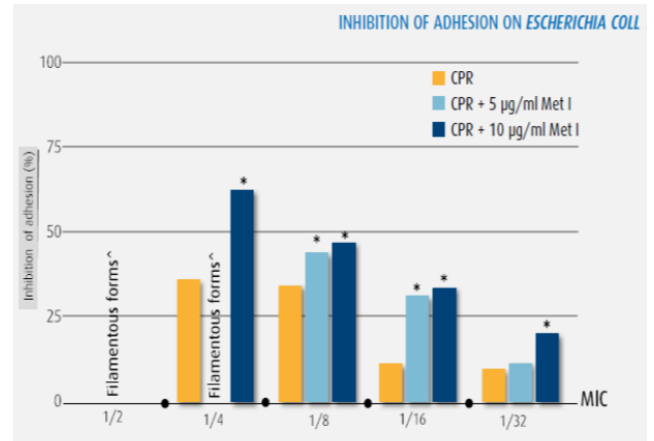
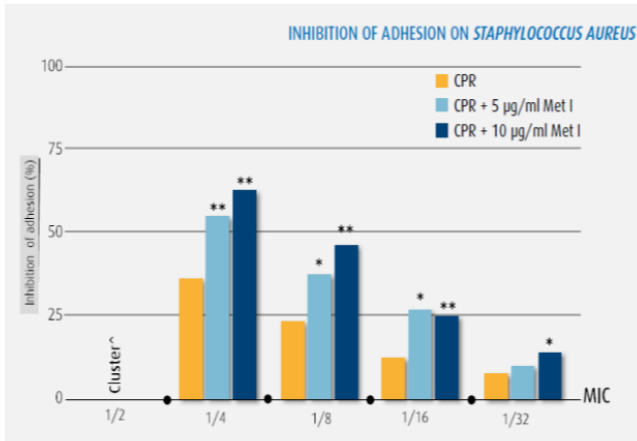
-**Modificación de la forma bacteriana**, afectando su habilidad para acercarse a los receptores

-**Inhibición de la síntesis de adhesinas**, impidiendo su adhesión al epitelio

-**Potencia la acción antiadhesiva** del antibiótico

-**Induce un cambio morfológico** en las fimbrias, impidiendo la adherencia bacteriana.

Interferencia con la adhesión bacteriana

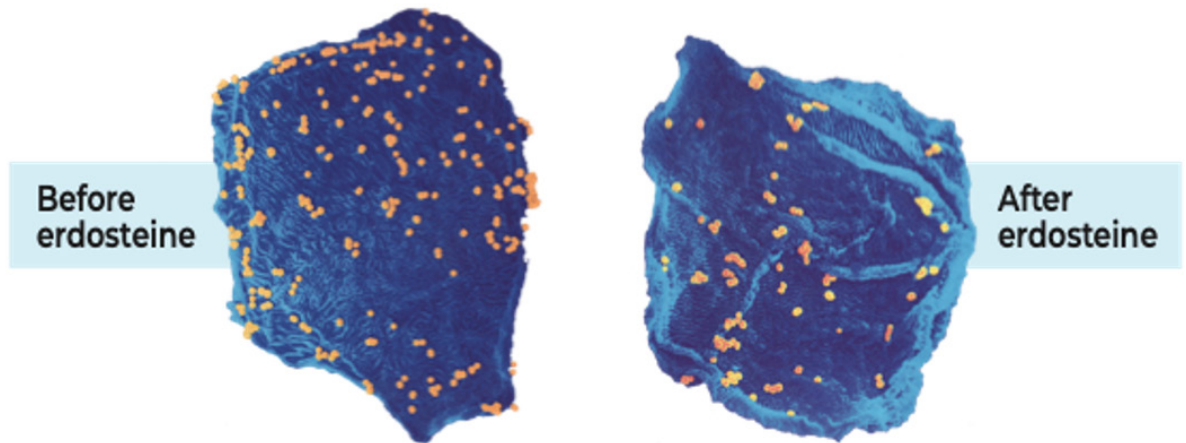


La combinación de Met I + Ciprofloxacina potenciaron la inhibición de la adhesividad de *Staphylococcus aureus* y *E. Coli* a las células mucosas humanas en comparación con la Ciprofloxacina sola

Drugs Exp Clin Res 2002;28:75-82

Interferencia con la adhesión bacteriana

Inhibition of *Staphylococcus* adhesion to human buccal cells



Scanning electron micrographs before and after the exposure of *S. aureus* to 2.5 µg/ml of erdosteine

Drugs Exp Clin Res 2002;28:75-82

Micrografías electrónicas de barrido que muestran la adhesión bacteriana a las células epiteliales bucales antes (A) y después (B) de la exposición de *Escherichia coli* a 2.5 µg/mL de met I de erdosteína.

Sinergia Erdosteína + Amoxicilina

- Prospectivo, doble ciego, grupo paralelo, internacional
- N= 237 pacientes
- Bronquitis crónica exacerbada
- Bacterias sensibles a Amoxicilina
- Amoxicilina + Erdosteína Vs Amoxicilina + Placebo.

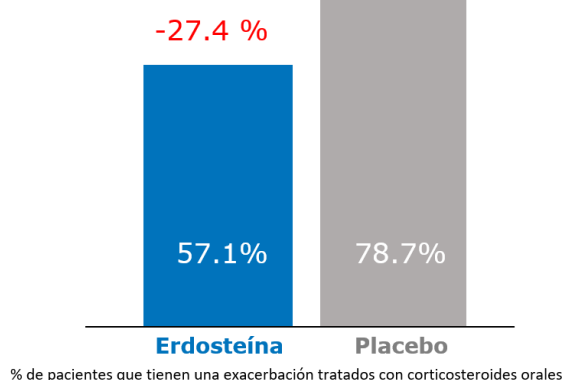
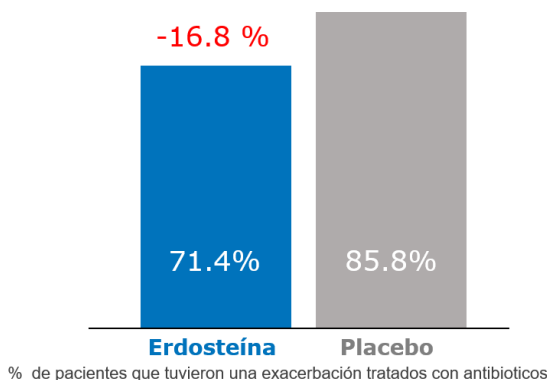
Sinergia Erdosteína + Ampicilina

- Multicéntrico, doble ciego, placebo controlado
- 200 pacientes 2-4 años
- Infección de vías respiratorias bajas
- Ampicilina (50mg/Kg/b.i.d) + Erdosteína (Dosis peso)
 - o Ampicilina + Placebo
- 7 días de tratamiento.

Erdosteina y uso de antibióticos en EPOC

Open Access Full Text Article ORIGINAL RESEARCH
The Effect of Maintenance Treatment with Erdosteine on Exacerbation Treatment and Health Status in Patients with COPD: A Post-Hoc Analysis of the RESTORE Dataset

Peter MA Calverley¹, Alberto Papi², Clive Page³, Paola Rogliani⁴, Roberto W Dal Negro⁵, Mario Cazzola⁴, Arrigo F Cicero⁵, Jadwiga A Wedzicha⁷



Menos pacientes tratados con Erdosteina requirieron antibióticos ó uso de esteroides

Erdosteína y combinación con antibióticos

Summary table of antibiotics whose activity has been shown to improve in combination with erdosteine therapy.

Antibiotic	Class	Effects in combination with erdosteine therapy
Amoxicillin	β-lactam	Increased amoxicillin concentration in the sputum of subjects with chronic bronchitis [23] Earlier modification of the patient's clinical conditions and better safety [24]
Co-trimoxazole	Sulfonamide	Prompt recovery of the patency of the airways in subject with chronic bronchitis [25]
Ciprofloxacin	Fluoroquinolone	Improved therapeutic results in subjects with chronic bronchitis [26] The anti-adhesive effect of Ciprofloxacin was potentiated <i>in vitro</i> model [39]
Clarithromycin	Macrolide	The anti-adhesive effect of clarithromycin was potentiated and prolonged in an <i>in vitro</i> model [40]

Erdosteína vs Otros agentes

	Erdosteine	N-Acetylcysteine	Carbocysteine	Ambroxol
Mucolytic activity	YES	YES	WEAK	NO
Mucoregulatory activity	YES	YES	YES	YES
Anti-oxidant activity	YES	YES	WEAK	WEAK
Bronchial anti-inflammatory activity	YES	YES	WEAK	NO
Bacterial anti-adhesion activity	YES	WEAK	NO	NO
Activity on surfactant	NO	NO	NO	YES
Activity on mucociliary transport	YES	YES	WEAK	YES

Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 53 (2018) 80–85

CONCLUSIONES

-Las infecciones respiratorias son una de las causas más frecuentes de enfermedad en México

-La Erdosteína ha demostrado efectos favorables en el tratamiento coadyuvante en estos padecimientos mediante diferentes mecanismos:

-Efecto mucolítico y efecto antioxidante

-Reducción en la adhesión bacteriana

-No interfiere con la actividad de antibióticos

-Su metabolito activo potencializa la acción de algunos antibióticos.