

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

**CARNOT**<sup>®</sup>  
LABORATORIOS



Ponente:

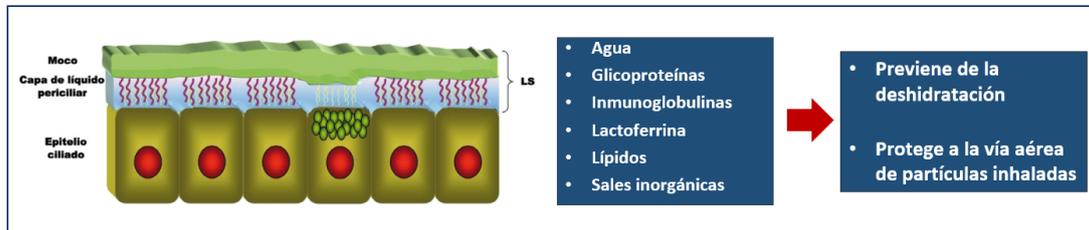
**Dr. Ricardo Lemus Rangel**

# LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

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

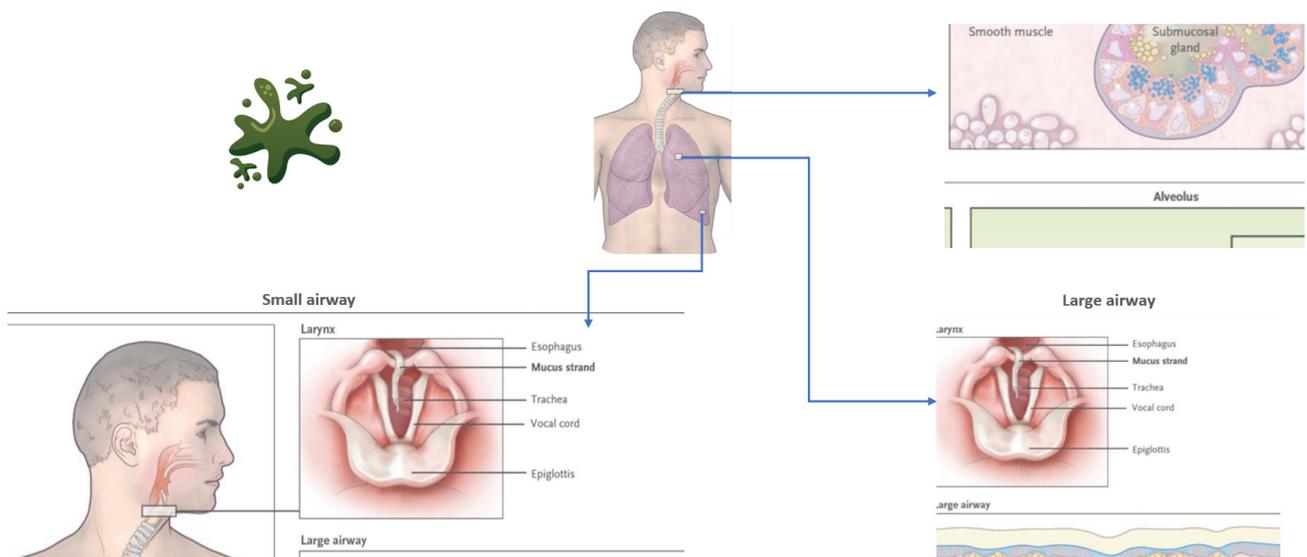
## INTRODUCCIÓN

### Papel fisiológico del moco



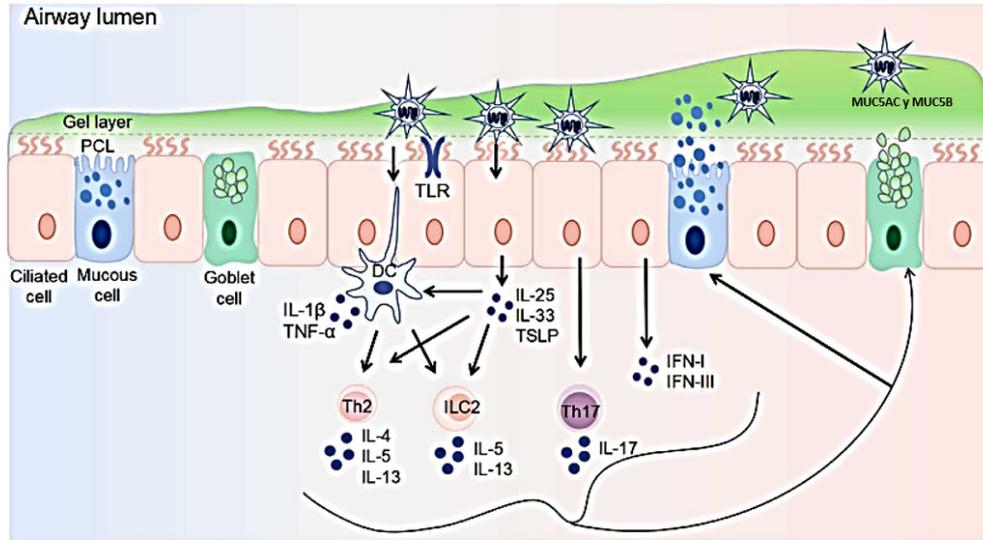
Rev Med Chile 2014; 142: 606-615

### Aclaramiento de moco en la vía aérea



N Engl J Med. 2010 December 2; 363(23): 2233-2247

# Invasión de virus en la vía aérea



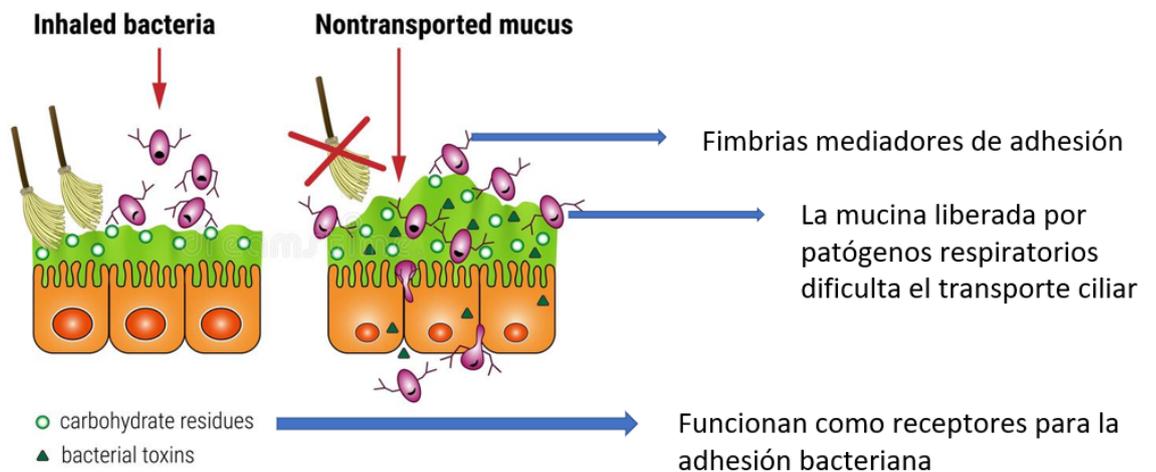
Las citoquinas secretadas inducen la extracción de mucina y la secreción de moco

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

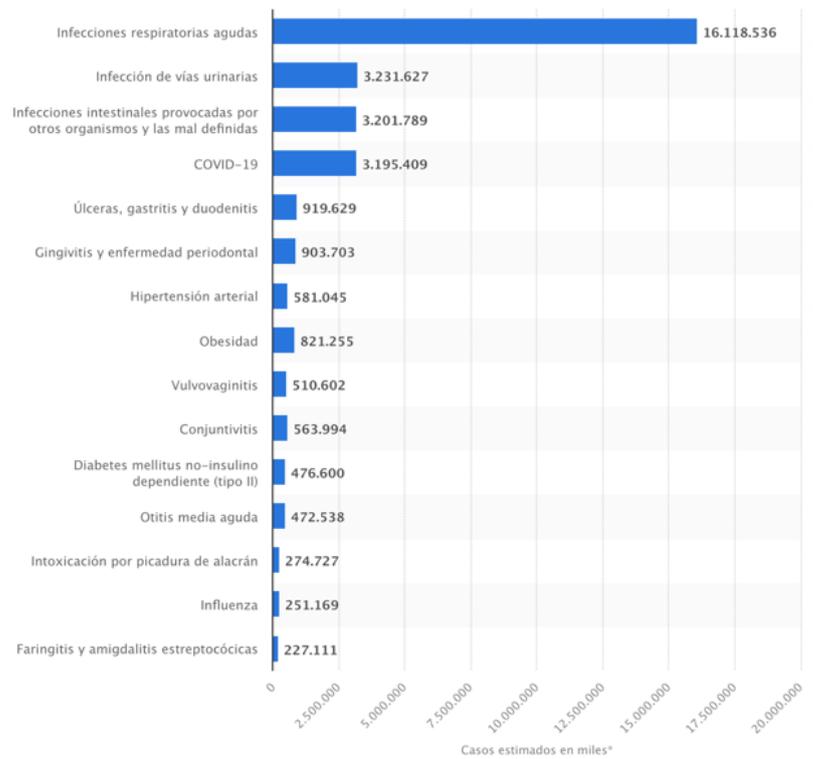
## Mecanismos de patogenicidad bacteriana

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
<b>Expectorantes</b>					
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
<b>Mucolíticos</b>					
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
<b>Mucokinéticos</b>					
Broncodilatadores β agonista	Incrementan el flujo aéreo, el batido ciliar, la secreción de Cl <sup>-</sup> /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
<b>Mucoreguladores</b>					
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

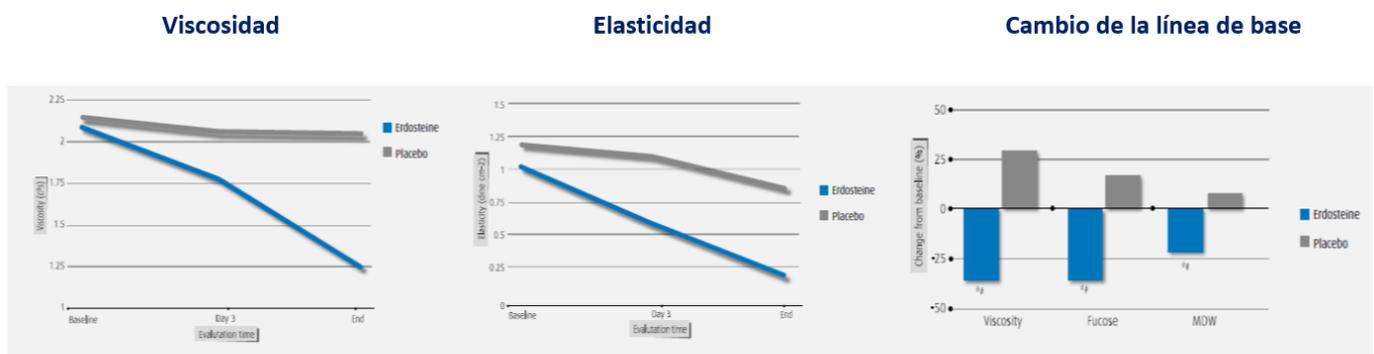


Figura 3.6: Cambios en la viscosidad del esputo y marcadores del contenido de glicoproteína (fucosa) después del tratamiento con erdosteína o placebo (\*p < 0.05 vs. valor inicial; #p < 0.01 vs. placebo), peso macromolecular seco - MDW

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)

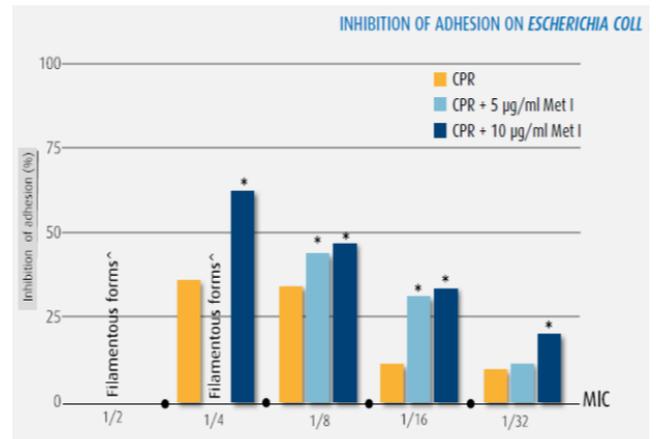
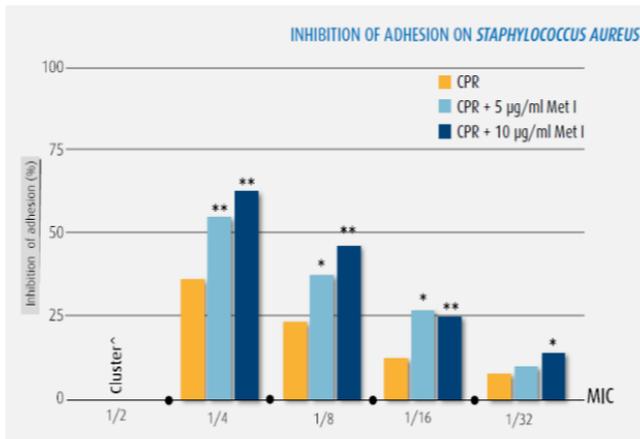
-**Modificación de la forma bacteriana**, afectando su habilidad para acercarse a los receptores

-**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

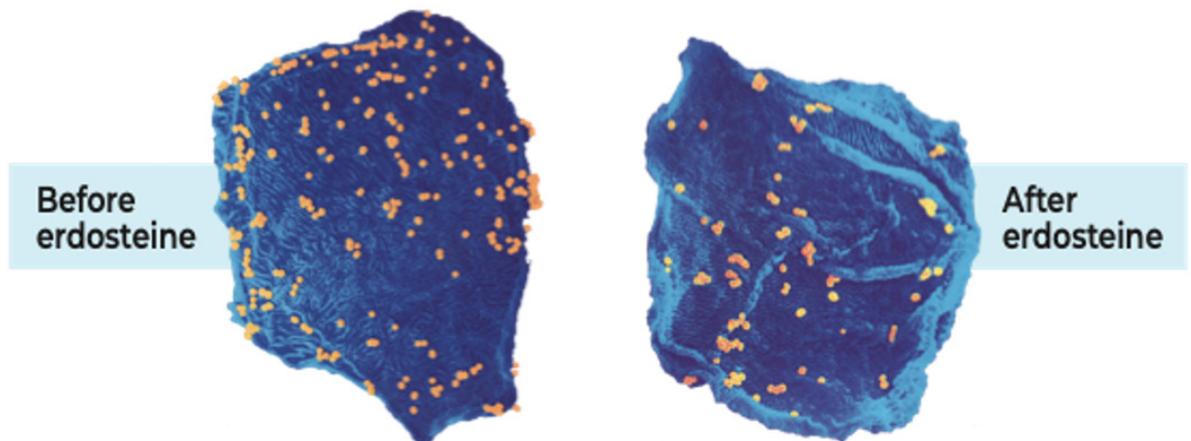


**La combinación de Met I + Ciprofloxacina potenciaron la inhibición de la adhesividad de Staphylococcus aureus y E. Coli a las células mucosas humanas en comparación con la Ciprofloxacina sola**

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.

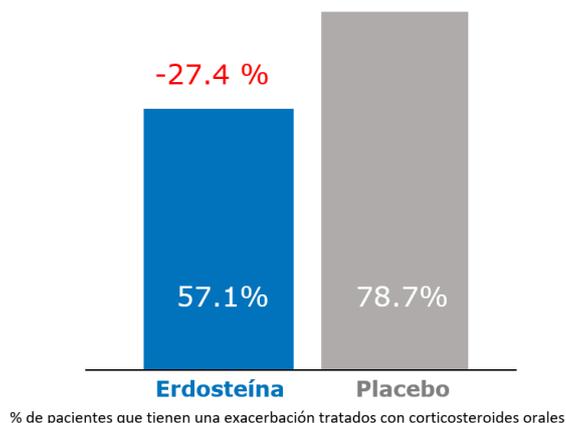
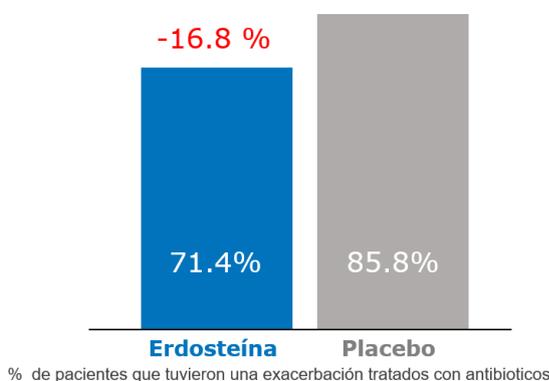
## Sinergia Erdosteína + Ampicilina

- 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 Calverley<sup>1</sup>, Alberto Papi<sup>2</sup>, Clive Page<sup>3</sup>, Paola Rogliani<sup>4</sup>, Roberto W Dal Negro<sup>5</sup>, Mario Cazzola<sup>4</sup>, Arrigo F Cicero<sup>5</sup>, Jadwiga A Wedzicha<sup>7</sup>



**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.*