



Lugar en la terapéutica de los mucolíticos en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Br. Santiago Cabral, Dres. Mauricio Castro y Stefano Fabbiani.

La secreción de moco de las vías respiratorias constituye un mecanismo de defensa frente a microorganismos, partículas en suspensión en el aire inspirado y variaciones extremas de humedad y temperatura, en conjunto con el barrido ciliar. El *mucus* es producido y liberado a nivel de la capa submucosa por las glándulas mucosas y serosas y a nivel de la capa mucosa por las células caliciformes. Los principales constituyentes de esta secreción forman una mezcla compleja, compuesta en su mayor parte por agua (95%).

Cuando existe infección y muerte celular (esputo purulento), la viscosidad y consistencia de la secreción bronquial aumenta notablemente debido a la aparición de ADN en el moco como consecuencia del componente infeccioso, por lo tanto disminuye su barrido ciliar. Ante la presencia de patologías respiratorias crónicas (bronquitis crónica, asma y mucoviscidosis) la secreción es abundante y de mayor viscoelasticidad, lo que reduce la velocidad de depuración mucociliar⁽¹⁻⁴⁾.

Las causas de tos y expectoración son múltiples, entre las más frecuentes se destacan las infecciones de las vías respiratorias altas y bajas y las patologías respiratorias crónicas, entre ellas la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). También son causas habituales el tabaquismo, el asma, el goteo nasal posterior, el reflujo gastroesofágico y la existencia de anomalías vasculares.

La terapia de los estados hipersecretorios de las vías respiratorias mediante los mucolíticos continúa siendo objeto de controversia y debate. Un fármaco mucolítico es aquel que modifica las características de las secreciones traqueobronquiales para que la expectoración sea más fácil, mientras que un fármaco expectorante induce la expulsión del esputo al estimular el reflejo de la tos o al aumentar el volumen acuoso del mismo⁽⁵⁾. Teóricamente su uso está justificado en situaciones donde los procesos de secreción y transporte ciliar están alterados como en la EPOC o el asma, pero no está justificado en situaciones donde es posible expectorar espontáneamente las secreciones, como es el caso de las infecciones respiratorias o en las bronquitis reactivas a sustancias irritantes⁽⁵⁾.

Clasificación de mucolíticos.

Los mucolíticos se pueden clasificar a partir de su estructura y naturaleza química⁽⁵⁾ en:

- **Derivados tiólicos:** incluye N-acetilcisteína y S-carboximetilcisteína.
- **Derivados de la vasicina:** incluye bromhexina y ambroxol.
- **Enzimas:** incluye tripsina, quimiotripsina, desoxirribonucleasa o dornasa alfa.
- **Yoduros:** incluye yoduro potásico y yoduro sódico.



Se exponen a continuación los principios activos disponibles en Uruguay: N-acetilcisteína, bromhexina, ambroxol y dornasa alfa. Un resumen de sus indicaciones se exponen en la Tabla 1⁽⁶⁾.

Derivados tiólicos

Son productos azufrados derivados de la cisteína, que actúan cediendo grupos tiólicos para romper así los puentes disulfuro de las mucoproteínas de la secreción bronquial (responsables del mantenimiento de la estructura terciaria de las glucoproteínas constituyentes del moco). El grupo tiol puede estar libre como en la N-acetilcisteína, o bloqueado como en la S-carboximetilcisteína.

N-acetilcisteína

La N-acetilcisteína es el agente mucoactivo registrado más conocido que disuelve las secreciones del tracto respiratorio. Fue introducido en los comienzos de la década del 60 tras comprobarse algunas propiedades mucolíticas de la L-cisteína^(5,7).

Por vía oral se administra en dosis de 200 mg 3 veces al día. Puede producir molestias gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad y cefalea. Presenta interacciones farmacodinámicas con fármacos que disminuyen las secreciones bronquiales, entre ellos, anticolinérgicos y antihistamínicos. Su administración simultánea con anfotericina B, ampicilina, cefalosporinas, eritromicina y tetraciclinas puede ser físicamente incompatible e incluso pueden ser inactivados los antimicrobianos, por lo que se recomienda administrarlos en intervalos separados de al menos 2 horas⁽⁷⁾.

Sus indicaciones aprobadas según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) son tratamiento coadyuvante en los procesos respiratorios que cursan con hipersecreción mucosa excesiva o espesa tales como bronquitis aguda y crónica, EPOC, enfisema, atelectasia debida a obstrucción mucosa, complicaciones pulmonares de la fibrosis y otras patologías relacionadas⁽⁷⁾.

Derivados de la vasicina

Bromhexina

Bromhexina es un derivado de la vasicina, alcaloide de la nuez de Malabar (*Adhatoda vasica*), empleado en la medicina popular india como antiasmático⁽⁸⁾.

Con respecto a su mecanismo de acción, cabe señalar que tiene propiedades mucocinéticas (alteración de la trama fibrilar de los mucopolisacáridos ácidos) y también se le han atribuido propiedades como antitusígeno y estimulante del centro respiratorio. Sin embargo, la demostración de estos efectos presenta grandes dificultades⁽⁸⁾.

Está aprobado por la AEMPS para la reducción de la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión, en resfriados y procesos gripales para niños de 2 a 12 años. Se aconseja un uso de no más de 5 días.⁽⁸⁾

Ambroxol



Uno de los metabolitos activos de la bromhexina, *ambroxol*, posee mayor potencia que la propia bromhexina. Este fármaco es activo por todas las vías. Su actividad es de tipo mucocinético. Tiene efecto en la producción del surfactante pulmonar, la calidad del moco y la motilidad ciliar, lo que conlleva una mejoría de los mecanismos de autolimpieza y defensa pulmonares⁽⁹⁾.

La tolerabilidad del preparado es buena y solamente se han descrito efectos secundarios consistentes como náuseas, vómitos, diarreas y cefaleas, en raras ocasiones.

Ambroxol está aprobado por la AEMPS en afecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias que requieran tratamiento secretolítico y para la reducción de la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión, en procesos catarrales y gripales, en adultos y niños a partir de 2 años⁽⁹⁾.

No poseen utilidad en las broncopatías y neumopatías agudas. La acción mucolítica y expectorante en patologías crónicas es variable y a dosis altas (bromhexina, 10-15 mg, 3 veces al día, y para el ambroxol, 15-30 mg, 3 veces al día) por lo que debe ser individualizada⁽⁵⁾. Se aconseja un uso no mayor a 14 días de ambroxol.⁽⁹⁾

En cuanto a la seguridad de estos fármacos, en 2015 el comité de evaluación de riesgos en Farmacovigilancia de la Agencia Europea del Medicamento (PRAC), realizó un análisis de notificaciones sobre reacciones adversas graves dermatológicas, asociadas a medicamentos que contienen ambroxol y bromhexina. Entre estos efectos adversos destacan eritema multiforme, el Síndrome de Stevens-Johnson y el exantema pustuloso. Luego de dicho análisis el PRAC confirma este riesgo, aunque debido a su baja frecuencia lo clasifica como de bajo riesgo. Por ese mismo hallazgo dicha entidad reguladora solicita la modificación de las fichas técnicas de medicamentos que contengan ambos principios activos.⁽¹⁰⁾

Enzimas

Dornasa alfa

Dornasa alfa es una enzima que escinde el ADN liberado de los neutrófilos y reduce la viscosidad mucosa y previene aún más las infecciones de las vías respiratorias y el daño al parénquima pulmonar. En general, mejora la función pulmonar. Es de uso exclusivo como tratamiento en la fibrosis quística en conjunto con otras estrategias terapéuticas a partir de los 5 años de edad.^(11,12)

Tabla 1. Resumen de indicaciones aprobadas de agentes mucolíticos en Uruguay⁽⁶⁾.



	Forma farmacéutica	Indicaciones aprobadas por AEMPS	Productos farmacéuticos disponibles en Uruguay que contienen el principio activo.
N-acetilcisteína⁽⁷⁾	Jarabe o solución oral	Tratamiento coadyuvante en los procesos respiratorios que cursan con hipersecreción mucosa excesiva o espesa tales como bronquitis aguda y crónica, EPOC, enfisema, atelectasia debida a obstrucción mucosa, complicaciones pulmonares de la fibrosis y otras patologías relacionadas	Balimuc [®] , Tempotane [®]
Bromhexina⁽⁸⁾	Jarabe o solución para nebulizar	Reducción de la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión, en resfriados y procesos gripales.	Bexedan [®] , Bisolvon [®] , Bromilar [®] , Broncosolvan [®] , Bronquisedan [®] , Icubron [®] , Mucosil [®] , Tostop [®]
Ambroxol⁽⁹⁾	Jarabe	Afecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias que requieran tratamiento secretolítico Reducción de la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión, en procesos catarrales y gripales, en adultos y niños a partir de 2 años	Aerobroncol [®] , Amboxilar [®] , Mucosolvan [®]
Dornasa Alfa⁽¹²⁾	Inhalatorio	Tratamiento de pacientes mayores de 5 años de edad con fibrosis quística que tengan una capacidad vital forzada (CVF) mayor del 40% de la teórica, para mejorar su función pulmonar.	Pulmozyme [®]

La eficacia de los mucolíticos en patologías respiratorias crónicas y agudas ha sido objeto de múltiples análisis.

Se realizaron múltiples búsquedas con términos Mesh en PubMed, entre ellas "Mucolytic" AND "Efficacy" que arrojó 207 resultados de los cuales describiremos 4 de ellos a continuación dado que son los últimos publicados que se adecuan a la pregunta clínica formulada. Otra búsqueda con los términos "Expectorants" AND "Respiratory Tract Infections" arrojó 679 resultados, la mayoría similares a los previos y ninguno que evaluará eficacia en infecciones respiratorias agudas. Se realizaron búsquedas Mesh con los términos "Expectorants" AND "Acute pulmonary infection"; "Expectorants" AND "Acute Lung



infection"; "Acetylcysteine", "Bromhexine", "Ambroxol" y "Dornase alfa", todos ellos con el término "Efficacy", no habiendo resultados para ninguna de ellas.

Entonces, de la búsqueda realizada para este artículo no se encontró evidencia para su uso en infecciones respiratorias agudas. El mayor número de estudios disponibles es en pacientes con EPOC. Se realizará un análisis crítico de la evidencia disponible de los mismos en esta patología.

Evidencia en la EPOC

En el año 2019 Poole y colaboradores publicaron en la Cochrane Library una revisión sistemática y metanálisis de 38 ensayos clínicos controlados (10773 pacientes adultos) que tuvo como objetivo analizar la eficacia y seguridad de los mucolíticos (N-acetylcysteina, carbocysteina, erdosteina y ambroxol, dado al menos una vez al día) en la prevención de exacerbaciones en pacientes con EPOC. De los resultados obtenidos se destaca que el tiempo sin exacerbaciones durante el período de estudio fue mayor con el uso de mucolíticos comparado con placebo (OR 1.73, 95% IC: 1.56-1.91, 6723 participantes) Sin embargo los propios autores señalan que hay estudios posteriores no incluidos en la revisión que muestran resultados menos alentadores. El número necesario a tratar (NNT) hallado fue de 8 pacientes por un tiempo promedio de 9 meses (alta heterogeneidad de los estudios incluidos). Cabe precisar que este dato, que a priori es bajo, es el número si se mantiene el uso por un promedio de 9 meses, que no es la forma habitual ni recomendada de uso de este tipo de medicamentos. Los autores realizaron un análisis con los estudios que se realizaron únicamente durante invierno y evidenciaron un efecto mayor sobre el tiempo libre de exacerbaciones con el uso de mucolíticos (OR 2.20, 95% IC: 1.93-2.51, 4007 participantes). Los autores también compararon este efecto según el tiempo de seguimiento y reportan un OR para estudios con >12 meses de seguimiento de 1.16 (95% IC: 0.98-1.37) comparado con OR 2.14 (95% IC: 1.62-2.82) en estudios con seguimiento <3 meses y un OR 2.20 (95% IC: 1.91-2.54) en estudios con seguimiento entre 3 y 12 meses. Como conclusiones, se sugiere que los mucolíticos parecen ser útiles para reducir las exacerbaciones, los días de discapacidad y los ingresos hospitalarios en personas con EPOC o bronquitis crónica, sin impacto importante en la calidad de vida o la función pulmonar y no pueden sacarse conclusiones sobre su impacto sobre mortalidad. Sin embargo, sugieren tomarlas con precaución, debido a los altos niveles de heterogeneidad en muchos de los resultados y el hecho de que los efectos sobre las exacerbaciones mostrados en los primeros ensayos fueron mayores que los informados por estudios más recientes. La revisión incluye datos de estudios realizados a partir del año 1976. Puede existir mayor riesgo de sesgo de selección o publicación en estudios anteriores, por lo tanto, los beneficios del tratamiento pueden no ser tan grandes como lo sugieren estos estudios.⁽¹³⁾

N-acetilcisteína

Un metaanálisis publicado en 2015 analizó la eficacia de N-acetilcisteína versus placebo o control en la reducción de la tasa de exacerbaciones de pacientes con EPOC. Se incluyeron 13 estudios, entre ellos ensayos clínicos y un estudio de cohortes, de pacientes con EPOC



que recibieron N-acetilcisteína a dosis altas (1200 mg día) y bajas (200 a 600 mg día), con un rango de seguimiento de los pacientes de 3-36 meses con un promedio de un año. De un total de 4155 pacientes incluidos, 1933 (47%) recibieron N-acetilcisteína y 2222 (53%) placebo o fueron controles. Se evidenció una reducción del riesgo de exacerbaciones (RR de 0,75; IC 95%; 0.66–0.84; $p < 0.01$). La tasa de efectos adversos no fue mayor para N-acetilcisteína comparada con placebo (RR 0.94: IC 95% 0.88–0.99; $p = 0.40$), siendo principalmente gastrointestinales, independientemente de la dosis utilizada⁽¹⁴⁾.

Un ensayo clínico controlado con placebo evaluó si N-acetilcisteína mejoraba los síntomas en pacientes con exacerbación de EPOC. Se incluyeron pacientes con EPOC confirmado por espirometría, con aumento de la producción de esputo, con un índice paquete/año mayor o igual a 20 y que fueron hospitalizados por una exacerbación. Las variables primarias fueron la mejoría de los síntomas (medido mediante un score de 7 puntos que incluye diferentes grados disnea en reposo, disnea nocturna, disnea de esfuerzo, tos, producción de esputo y sibilancias) al ingreso, los días 1, 3, 10 o al alta hospitalaria. Se aleatorizaron inicialmente 20 pacientes para recibir 200 mg de N-acetilcisteína y 22 a placebo, además del tratamiento habitual. Cuatro pacientes fueron excluidos del estudio (1 de grupo de N-acetilcisteína y 3 del grupo placebo) por empeoramiento de su estado e ingreso a cuidados intensivos. No hubo diferencias significativas en las áreas bajo las curvas de variación de la puntuación de síntomas entre ambos grupos⁽¹⁵⁾.

Ambroxol

En el año 2004 se publicó un ensayo clínico controlado con placebo aleatorizado multicéntrico, financiado por Boehringer Ingelheim Italia. Tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la administración de ambroxol por 12 meses para la prevención de exacerbaciones de la EPOC. Se incluyeron pacientes ambulatorios de entre 40 y 75 años con EPOC y VEF₁ de entre 60 y 80%, y fueron asignados mediante aleatorización simple al grupo placebo o al grupo ambroxol, en el cual los pacientes fueron tratados con una cápsula de liberación prolongada de 75 mg al día. La variable primaria fue número de pacientes libre de exacerbación (definida como esputo purulento + fiebre > 38 °C y/o disnea y/o leucocitosis) durante los primeros 6 meses y durante los 12 meses. Se consideró como clínicamente significativo una diferencia de 20% en el número de pacientes libre de exacerbación a los 6 meses. Un total de 234 pacientes se incluyeron en el análisis por intención de tratar (115 con ambroxol y 119 con placebo). A los seis meses 63% de los pacientes tratados con ambroxol no tuvieron exacerbaciones comparado con 59% en el grupo control ($p = 0.366$), y a los doce meses, 56% de los pacientes tratados con ambroxol no tuvieron exacerbaciones comparado con 53% en el grupo control ($p = 0.363$)⁽¹⁶⁾.

Recomendaciones en guías internacionales

La guía Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020 sugiere que para aquellos pacientes con EPOC sin tratamiento con corticoides inhalatorios, el uso de mucolíticos podría reducir las exacerbaciones y mejorar la clase funcional⁽¹⁷⁾.



En la guía de práctica clínica para la prevención de exacerbaciones en la EPOC del 2017, elaborada en conjunto por la European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS) se analizaron seis ensayos clínicos controlados con placebo aleatorizados que evaluaron la eficacia de los agentes mucolíticos N-acetilcisteína (4 estudios), ambroxol (1 estudio) y carbocisteína (1 estudio) administrados por 1-3 años para prevenir exacerbaciones en pacientes EPOC. Las conclusiones de esta revisión fueron: la terapéutica con mucolíticos no tuvo efectos significativos en la mortalidad (1.3% vs 1.1%, RR 1.15; 95% IC 0.55-2.43) pero demostraron reducir la probabilidad de hospitalización (14.1% vs 18.1%, RR 0.76; 95% IC 0.59-0.97) y al administrarse a dosis altas redujeron el riesgo de exacerbación (RR 0.69; 95% IC 0.50-0.94). No hubo diferencia significativa de que la terapia con agentes mucolíticos aumente los efectos adversos (26.9% vs 24.2%, RR 1.11; 95% IC 0.91-1.35). Los autores consideran estos resultados como de baja calidad debido a inconsistencias en los resultados o en su análisis, a pesar de esto los autores recomiendan el tratamiento con agentes mucolíticos por vía oral para prevenir exacerbaciones en pacientes con EPOC con moderada-severa obstrucción al flujo aéreo y exacerbaciones a pesar de la terapia inhalatoria óptima (recomendación condicional, con baja calidad de evidencia)⁽¹⁸⁾.

En ninguna de las dos guías se establece la duración de estos tratamientos.

En suma

Los mucolíticos son fármacos ampliamente utilizados por la población general, de bajo costo, venta libre con amplia promoción a su alrededor y no es infrecuente la impresión subjetiva de mejora de la sintomatología por parte de los pacientes. La evidencia disponible sobre su uso es escasa en infecciones respiratorias agudas y su eficacia clínica es controversial. Por lo tanto, dada su nula evidencia en infecciones de las vías respiratorias agudas, no es posible generar recomendaciones de uso en esta situación clínica. Si bien para algunos de estos fármacos, cierto número de estudios han demostrado reducir las exacerbaciones y la sintomatología comparados con placebo en pacientes portadores de EPOC, se debe destacar que los mismos presentan limitaciones metodológicas, por lo que su uso debe individualizarse.

La medida más eficaz hasta el momento para la reducción de la mucosidad y promover su eliminación es la hidratación adecuada para evitar la reducción del componente hídrico de la

misma. Se recomienda la ingesta de 2 o más litros diarios de líquidos, la inhalación de vapor de agua y el uso de dispositivos de humidificación con el objetivo de evitar un ambiente seco y mantener una temperatura entre 18-20°C^(1,2,5).

Referencias.

1. Martín-Aragón S. Benedí J. Farmacoterapia mucolítico-expectorante. Farmacia profesional. Elsevier. Vol. 18. Núm. 1. páginas 44-49. Enero 2004.



2. Tiberio G, Hueto J. Mucolíticos y Expectorantes. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Vol. 4, N°1. 1996.
3. Aboussouan LS. Role of mucoactive agents and secretion clearance techniques in COPD. UptoDate. Mar 04, 2020. Disponible en:
<https://www.uptodate.com/contents/role-of-mucoactive-agents-and-secretion-clearance-techniques-in-copd#H518134563>
4. Richardson PS, Phipps RJ. The Anatomy, Physiology, Pharmacology and Pathology of Tracheobronchial Mucus Secretion and the Use of Expectorant Drugs in Human Disease. *Pharmacol Ther B*. 1978;3(4):441-79. doi: 10.1016/s0306-039x(78)90010-7.
5. Flórez J. Fármacos antitusígenos y mucoactivos. Distrés respiratorio. Estimulantes de la respiración. En: Jesús Flórez. *Farmacología humana*. 6ta ed. Barcelona. Elsevier Masson 2014. Pág. 679-686.
6. Farmanuario 2020.
7. Ficha Técnica Acetilcisteína cinfa®. AEMPS. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66458/FT_66458.html
8. Ficha Técnica Bisolvon®. AEMPS. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66548/66548_ft.pdf
9. Ficha Técnica Ambroxol cinfa®. AEMPS. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63626/FichaTecnica_63626.html
10. Domínguez V, Cuñetti L. Reacciones adversas cutáneas severas reportadas por el uso de los jarabes expectorantes ambroxol y bromhexina. *Alertas en Farmacovigilancia*. 2015. Disponible en:
http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/farmacovigilancia/ambroxol_20_07_1.pdf
11. Altaf R, Parmar M. Dornase Alfa. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Apr 5. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556018/>
12. Ficha Técnica Pulmozyme®. AEMPS. Disponible en:
<https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60326/>
13. Poole P, Sathanathan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 5. Art. No.: CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub6.
14. Cazzola M, Calzetta L, Page C. Influence of N-acetylcysteine on Chronic Bronchitis or COPD Exacerbations: A Meta-Analysis. *Eur Respir Rev*. 2015 Sep;24(137):451-61. doi: 10.1183/16000617.00002215.
15. Aytemur Z, Baysak A, Ozdemir O. N-acetylcysteine in Patients With COPD Exacerbations Associated With Increased Sputum. *Wien Klin Wochenschr* . 2015 Apr;127(7-8):256-61. doi: 10.1007/s00508-014-0692-4. Epub 2015 Jan 17.
16. Malerba M. et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 17 (2004) 27–34. doi:10.1016/j.pupt.2003.08.004



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Volumen 11 No.1

Mayo 2020

Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

17. Agusti A, Vogelmeier C. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020. Disponible en: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
18. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J 2017; 50: 1602265 [<https://doi.org/10.1183/13993003.02265-2016>].