



Universidad Nacional Autónoma de México

11231
2 ej 11

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

USO DE MUCOLITICOS EN BRONQUITIS CRONICA

[Handwritten signature]
V. B.

Tesis de Postgrado

[Handwritten signature]

Que para obtener el título de
LA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGIA

Presenta

DR. MIGUEL PONCE MUÑOZ

México D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I	Introducción.....	Pág. 2
II	Generalidades.....	4
III	Moco y Enfermedad Respiratoria.....	11
IV	Material y Métodos.....	18
V	Resultados.....	21
VI	Discusión.....	29
VII	Conclusiones.....	30
VIII	Bibliografía.....	31
IX	Indice de Ilustraciones.....	33

INTRODUCCION

El empleo de mucolíticos en padecimientos respiratorios obstructivos está muy generalizado; sin embargo en la actualidad no existe alguno que reúna todas las condiciones necesarias.

Los tratamientos que alteran el moco son utilizados con el fin de que puedan facilitar uno de los mecanismos de transporte (tos o actividad ciliar), para movilizar secreciones que obstruyan la vía aérea.

La tos sólo es efectiva en los grandes bronquios, dependiendo de la motilidad ciliar y el macrófago la expulsión de materiales extraños en bronquios de menor calibre, bronquiolos y alveolos.

En este estudio se analizan (a) las condiciones normales y patológicas de la secreción bronquial, (b) los mecanismos de limpieza traqueobronquial, (c) la acción de diferentes mucolíticos y, (d) se presenta un estudio efectuado por el método doble ciego, comparándose la acción del agente mucolítico ambroxol (clorhidrato de trans-4-1, 2-amino-3, 5 dibromobencil)- amino/ciclohexanol VS placebo en 30 pacientes afectados de bronquitis crónica.

El trasudado es la principal fuente de proteínas y juega un papel importante en las defensas del organismo en la vía aérea. Las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM, son producidas por las células plasmáticas y la IgE por las células del macrocito.

Se ha demostrado que la IgA 7^S y 11^S, contribuyen a la viscoelasticidad del moco; siendo más importante la 11².

La IgA presente en las secreciones bronquiales parece surtir varios efectos protectores en el pulmón, (1) Inhibición de los virus, impidiendo que infecten las células epiteliales; (2) Favorecer el agrupamiento de ciertas bacterias (estreptococos) y disminuir su adherencia a las superficies mucosas; (3) En combinación con la lisozima y el complemento presentes en las secreciones bronquiales, favorece la fagocitosis de las partículas y bacterias recubiertas de IgA.

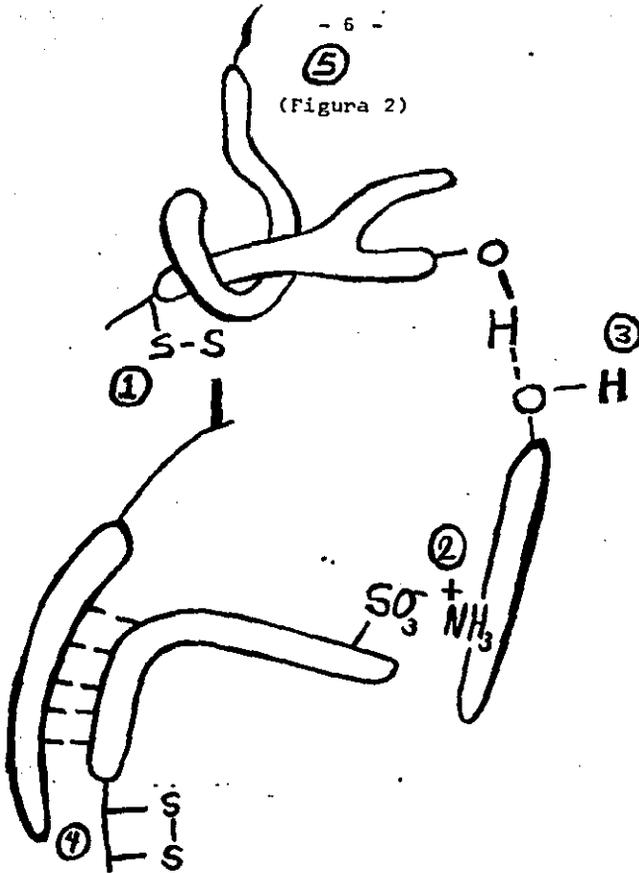
Datos recientes indican la posible existencia de lugares especializados a lo largo del árbol traqueobronquial, donde los antígenos son transportados a través del epitelio hasta el tejido linfoide submucoso (figs. 3 y 4).

Las partículas depositadas en los pulmones se eliminan por medio de la tos, movilidad ciliar y el flujo aéreo a alta velocidad (fig. 5); las muy solubles se disuelven con rapidez y son absorbidas por la sangre, su metabolismo y excreción se asemeja a las del mismo material inyectado por vía intravenosa.

Gran parte de la superficie del tracto respiratorio, desde

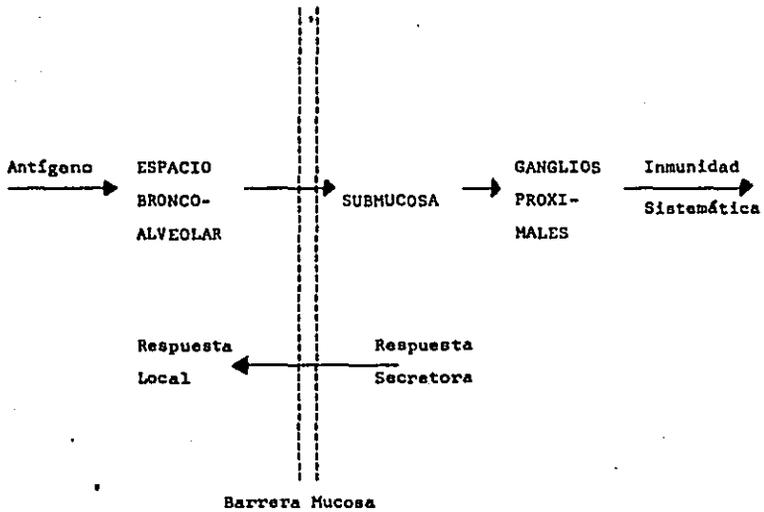
(5)

(Figura 2)



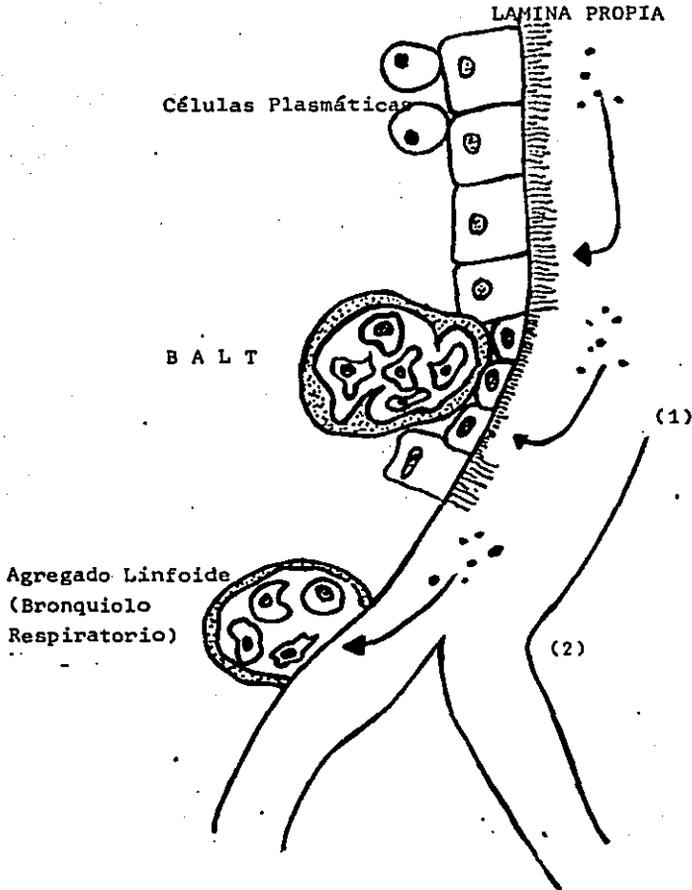
Diferentes tipos de puentes que se encuentran es Estado de Gel: (1) Puente Covalente, (2) Puente Iónico, (3) Puente de Hidrógeno, (4) Fuerzas de Van der Waal, (5) Redes.

(Figura 3).



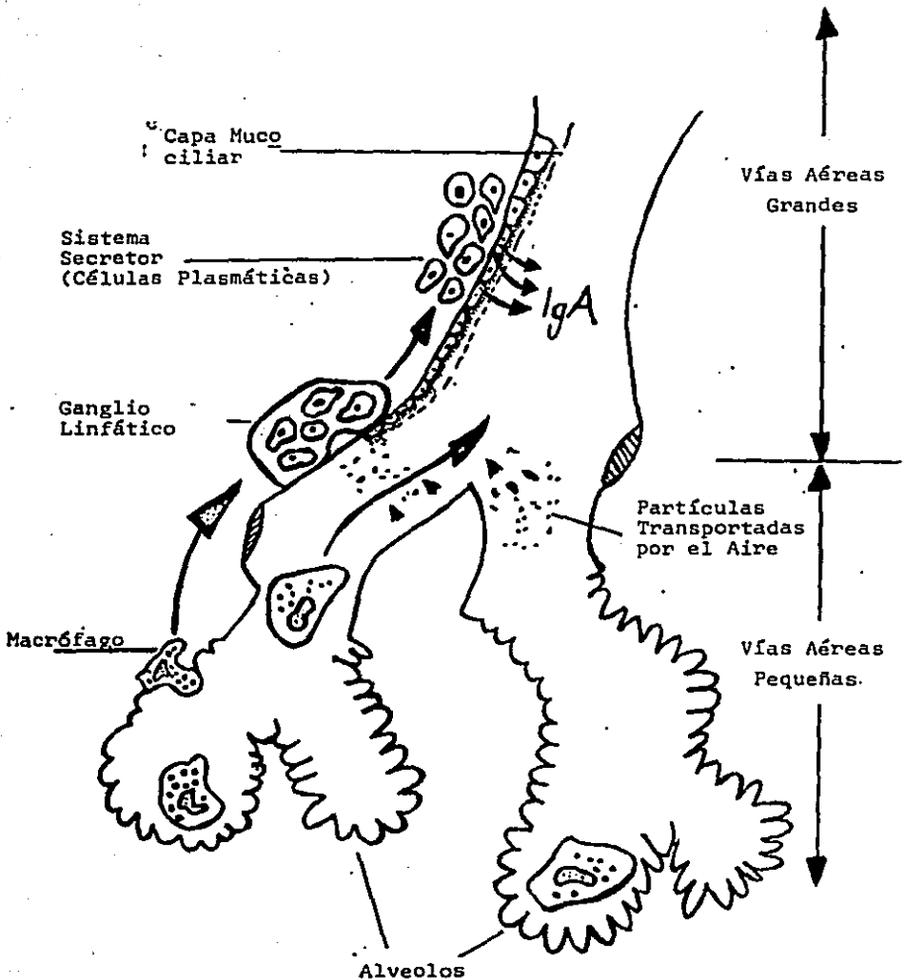
Modelo en tres compartimientos del Sistema Inmuno
lógico Pulmonar.

(Figura 4)



Zonas del árbol traqueobronquial, donde las células epiteliales pueden transportar partículas antigénicas a través de la mucosa: (1) BALT, (2) Agregados linfoides próximos a los bronquiolos respiratorios.

(Figura 5)



Componentes de los mecanismos defensivos del pulmón: Sistema Mucociliar en los bronquios proximales y macrófagos alveolares en las vías distales. Las flechas indican las posibles vías que pueden seguir los macrófagos para eliminar las partículas transportadas por el aire.

la nariz hasta los bronquios terminales, está cubierta por una membrana mucosa compuesta por un epitelio columnar ciliado pseudoestratificado (fig. 6).

La secreción mucosa de las vías aéreas es influenciada por el sistema nervioso autónomo, siendo aumentada por los colinérgicos, acetilcolina, metacolina y pilocarpina. Estos efectos son bloqueados por la atropina.

Los medidores que estimulan la secreción, son la histamina, prostaglandinas (incluyendo E_1 y F_2 alfa) y polipéptidos -- (incluyendo kalidina y substancia P).

MOCO Y ENFERMEDAD RESPIRATORIA

La acumulación de moco en exceso en los bronquios, puede -- ser resultante de un incremento en la producción de moco, o de un deterioro en la actividad ciliar, aquinecia congénita o disquinecia adquirida (Spock y Col.,1967), o ambas.

Se ha estudiado en bronquíticos crónicos, fibrosis quística y asma usando substancia marcadas en la glicoproteína de mo co (fig. 7). Un árbol traqueobronquial normal responde a -- la infección con incremento en la concentración de glicopro teína del moco y de trasudado en cantidad similar.

Se han encontrado diferencias en las concentraciones de IgA en fibrosis quística; la concentración de albumina e IgA -- con infección o sin ésta, es más alta que en el esputo de los pacientes con bronquitis crónica, infectados.

Cuando la infección ocurre, las fibras de mucopolisacáridos empiezan a fragmentarse y a ser reemplazadas por fibras de ácido desoxirribonucleico (DNA); ésto da incremento de la viscosidad. En estudios in vitro, la acción de varios agentes químicos y enzimáticos en el esputo, han demostrado que el contenido proteico, la cantidad de DNA y de electrolitos juegan un importante papel en mantener la viscosidad del esputo.

La secuencia del estudio de las propiedades físicas del moco y el viscosímetro empleado en el presente trabajo, se --

(Figura 6)

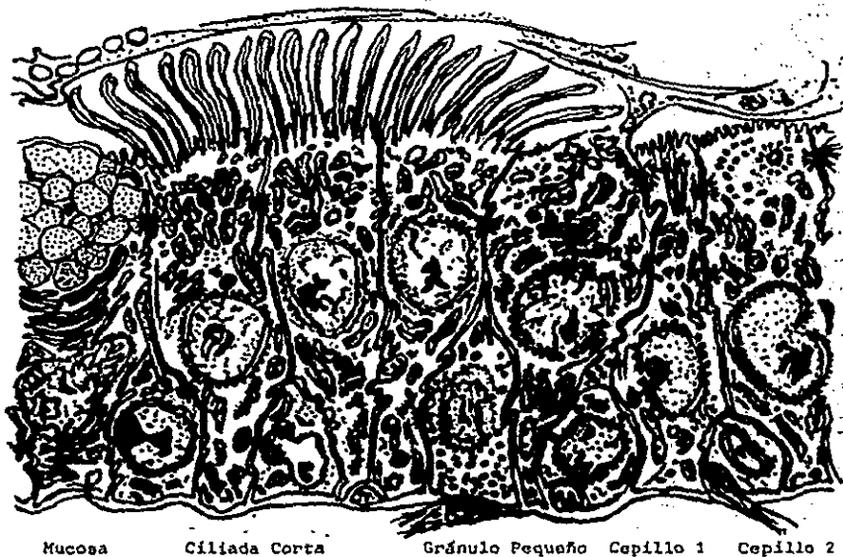


Diagrama que muestra las características ultraestructurales de las células de las vías aéreas.

Figura (7)

Concentración de las glicoproteínas del moco
y del trasudado sérico en el esputo

	Glicoproteínas del moco	Trasudado
Normal	+	+
Normal + Infección	++	++
<hr/>		
Asma Extrínseca	++	+++
Asma Extrínseca + Infección	+++	++++
Bronquitis Crónica	+++	++
Bronquitis Crónica + Infección	+++	+++

muestra en la figura 8.

Se han hecho varios estudios importantes de drogas que alteran el grado de acción de los puentes de hidrógeno, hidrofólicos y disulfuro.

Otro factor que influye en la disminución de la viscosidad, es el agua (Lifszitz & Denning, 1970).

AGENTES QUE REDUCEN LOS PUENTES DISULFURO

Sheffner y Col (1964), reportaron que la acetilcisteína podría bajar la viscosidad del esputo; sugiriendo el mecanismo como reducción de puentes disulfuro que unen a las moléculas de mucina adyacentes.

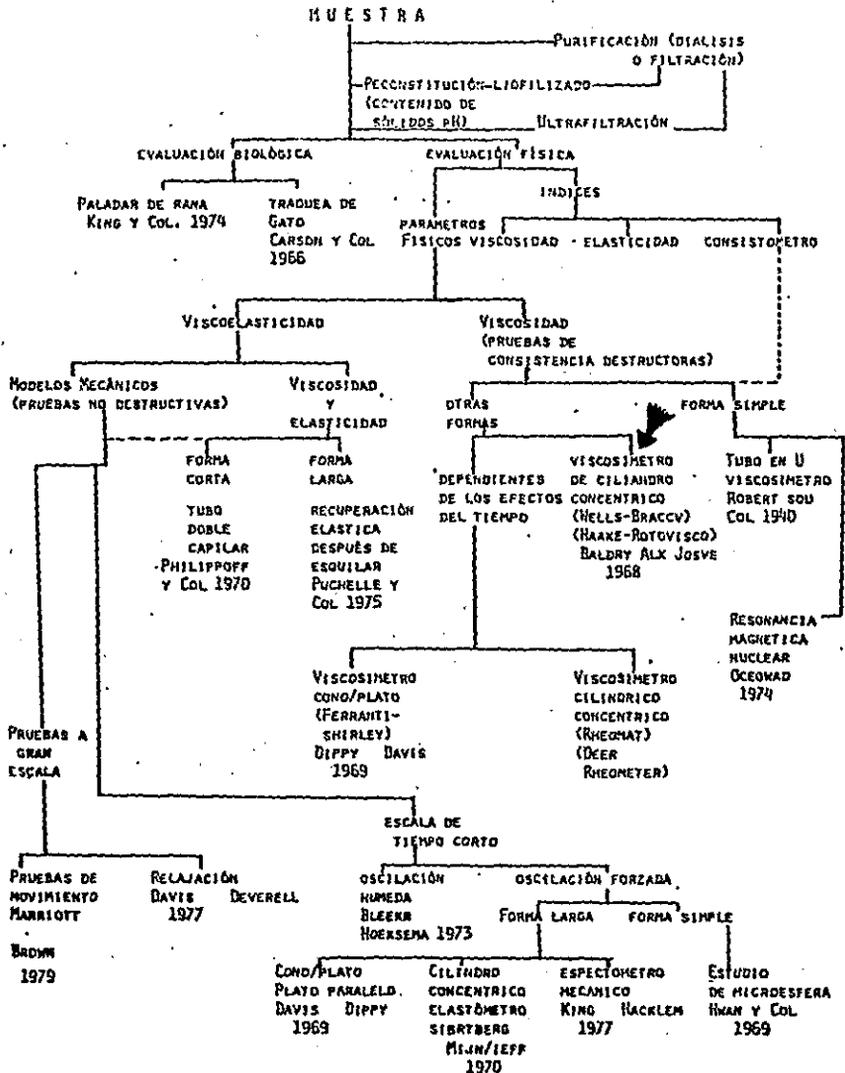
El grupo SH de la acetilcisteína es el responsable de su actividad biológica; mediante éste se une a las proteínas sanguíneas; tiene el inconveniente de que a grandes dosis puede provocar erosiones gástricas.

Es el único mucolítico en el que se ha demostrado su presencia en la mucosa bronquial mediante isótopos marcados.

En estudio a doble ciego; acetilcisteína, bromexina y placebo; el placebo y la bromexina no tuvieron cambios significativos, sin embargo hubo buena respuesta en la acetilcisteína (Jean Marie Verstra y Col., 1980) (M. Lemi Dobous, 1980).

(Figura 8)

EVALUACION FISICA DEL MOCO



YODUROS

El yoduro de potasio se ha usado como expectorante durante muchos años, es incierta su acción. Se ha demostrado que el epitelio respiratorio activa el transporte de iones de yodo dentro de la luz bronquial y a relativamente bajas concentraciones (menos de 5mm), ayuda a la digestión proteolítica de moco por enzimas que están presentes en el esputo purulento.

BROMEXINA

Se ha demostrado que pacientes tratados con la droga desarrollan cambios estructurales en las células serosas de la vía aérea, las cuales son responsables del cambio en las características del esputo.

GLUCOCORTICOIDES

Es conocido su efecto antiinflamatorio; disminuyen las cantidades de esputo en pacientes con asma o broncorrea. No se conoce su mecanismo de acción, parece ser que suprimen la producción de mediadores de las vías aéreas inflamadas.

OTROS AGENTES

Urea (carbamide).

Compuesto que actúa en los puentes hidrofóbicos y de hidrógeno, haciendo la mucina soluble; sólo que no puede alcanzar concentraciones terapéuticas en vivo.

MATERIAL Y METODOS

Se eligieron 30 pacientes con bronquitis crónica que reunieran los requisitos de clasificación y definición expresados por la British Medical Research Council: Adultos ambulatorios, con edades que oscilaron desde 21 a 79 años con promedio de 46. Una vez obtenida su autorización por escrito, - los pacientes fueron randomizados en dos grupos de 15 personas cada uno bajo el método doble ciego sencillo, quedando constituido el grupo placebo por 7 hombres y 8 mujeres, y el grupo ambroxol con 9 hombres y 6 mujeres.

Se evitó la administración de todo tipo de medicamentos mucolíticos, broncodilatadores y antibióticos, así como la -- inhalación de vapores medicinales o de agua mientras el paciente permaneció bajo el periodo de la presente investigación, para evitar la posible alteración de las distintas variables paraclínicas que se registraron.

Por otra parte, no se incluyeron en este estudio a aquellos pacientes que presentaron evidencia de fondo asmático, neoplásico o bacteriano asociado, o que requirieran el uso de corticoesteroides para el tratamiento de alguna enfermedad sistémica. Salvo estas excepciones, los pacientes diabéticos, hipertensos o con alguna otra enfermedad crónica, continuaron con los medicamentos necesarios para su control.

Una vez reunidos los requisitos para ingresar en esta investigación, cada paciente fue estudiado durante 19 días, co--

respondiendo los primeros 5 días al tratamiento con placebo en ambos grupos como periodo de lavado farmacológico -- (wash-out), y los 14 días siguientes al periodo de tratamiento con ambroxol o placebo.

El ambroxol fue administrado en forma de solución oral, con teniendo 15mg de principio activo por cada cucharada de 5ml, en posología inicial de 90mg al día durante dos días y, posteriormente se indicó la dosis de mantenimiento de 60mg/día durante 13 días más. El placebo se nos proporcionó en frascos indistinguibles del ambroxol, y fue administrado también en forma de solución oral, siguiendo el mismo patrón posológico por el número de cucharadas.

Se realizó una historia clínica minuciosa en cada paciente, registrándose las principales variables del interrogatorio y de la exploración neumológica: tos con frecuencia e intensidad, esputo por su cantidad y características físicas, -- disnea y presencia de estertores, dándoles un valor de 1 a 3 de acuerdo a su frecuencia o intensidad, como fue establecido el protocolo de investigación.

El efecto mucolítico del medicamento en estudio, fue valorado objetivamente midiendo la viscosidad del esputo y observando citológicamente la descamación celular del epitelio bronquial.

Es importante señalar que se empleó un viscosímetro Wells-Braccv, que mediante centrifugación a 50 y 20 rpm, indica la viscosidad de la muestra en unidades centipois.

Se realizaron también otros análisis rutinarios de laboratorio, espirometría y radiografía simple de tórax, para la adecuada vigilancia de la evolución de los pacientes, en los casos que así lo ameritaron.

Las distintas variables clínicas y de laboratorio, fueron sometidas a valoración estadística mediante la prueba "t" de Student, hasta la obtención e interpretación de la "p" estadística.

RESULTADOS

La bronquitis crónica estuvo presente en el 100% de los pacientes, con un tiempo de instalación mínimo de 2 años y el máximo de 15 años, con un promedio de antigüedad del padecimiento de 6 años 7 meses.

El reporte de viscosidad de las muestras de expectoración indicó para el grupo tratado con ambroxol, una disminución muy pronunciada (fig. 9) del 53% del valor inicial promedio hacia el séptimo día de tratamiento, y hacia el décimo cuarto día de iniciada la administración de ambroxol, la viscosidad resultante se encontró disminuida un 92% en relación al valor inicial. Estos datos resultaron con una significancia altamente estadística ($p < 0.0001$) cuando se comparó la evolución de la primera con la segunda y tercera muestras de expectoración. Por otra parte, el grupo placebo no modificó la viscosidad de las muestras de expectoración más allá del 17% en relación al valor inicial hacia el séptimo día y hacia el día catorce hubo una regresión del valor promedio hasta un 15% más allá del valor inicial, lo que denota la nula acción producida por el placebo en este parámetro.

En el estudio de citología de la expectoración se mostró con diferencias significativas (fig. 10).

Los cambios en la anamnesis y exploración neumológica coincidieron con los resultados paraclínicos en forma sistemática.

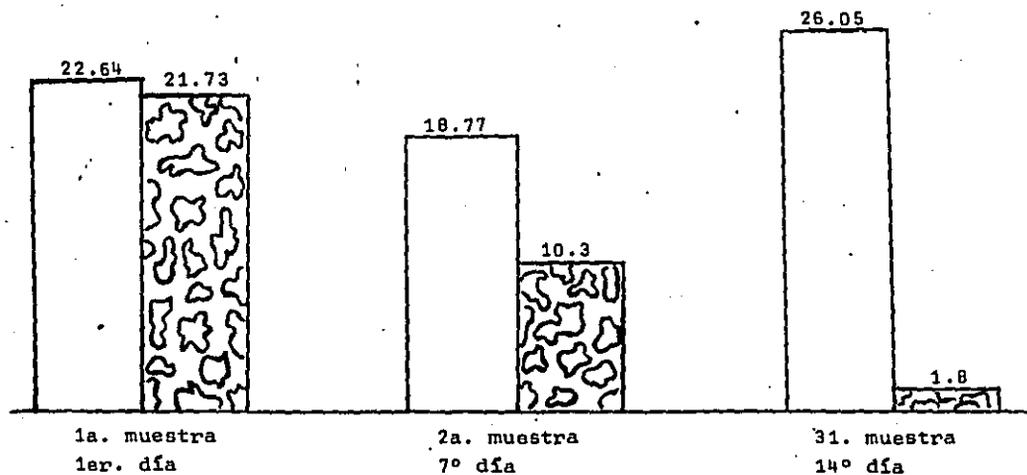
V I S C O S I M E T R I A

Unidades Centipois a 20 r.p.m.

Valores Promedio

□ Placebo

▣ Ambroxol



(Figura 9)

ca.

Todas las diferencias para frecuencia e intensidad de la -- tos, resultaron significativas con una $p < 0.05$ para el grupo ambroxol y una $p < 0.1$ para el grupo placebo, lo que traduce una eficacia importante del medicamenteo en este parámetro.

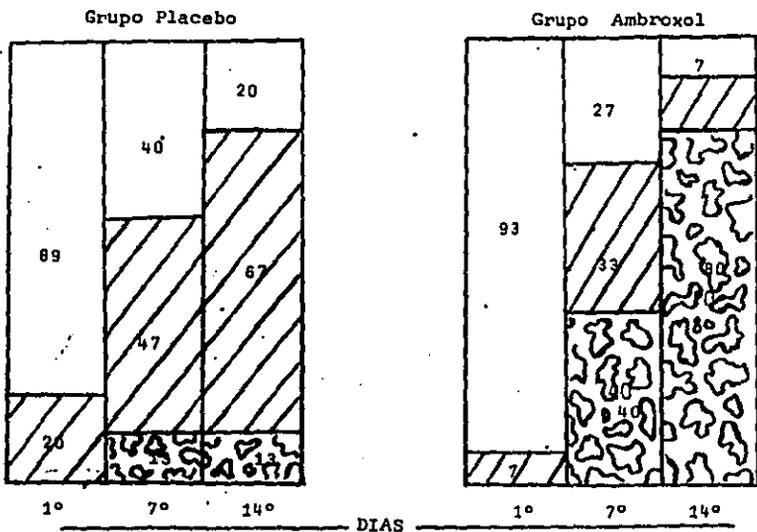
La expectoración fue estudiada en su cantidad y características físicas. En la figura 11 se observa que hacia el séptimo día de iniciado su tratamiento, el ambroxol produjo -- normalización de las secreciones expectoradas en un 47% de los casos, y hacia el décimo cuarto día de tratamiento, el grupo ambroxol presentó el 60% de normalización de este parámetro, y un 40% restante con viscosidad catalogada de leve a moderada.

El grupo placebo produjo normalización de las secreciones únicamente en el 6% de los casos hacia el séptimo día de tra tamiento, con regresión de este valor hacia el décimo cuarto día y persistencia de un 47% de los casos con esputo adherente, de color verde-amarillo. El análisis estadístico demuestra cambios de la primera consulta a la última.

Por otra parte, observamos modificaciones favorables en los parámetros de frecuencia respiratoria y desaparición de dis nea.

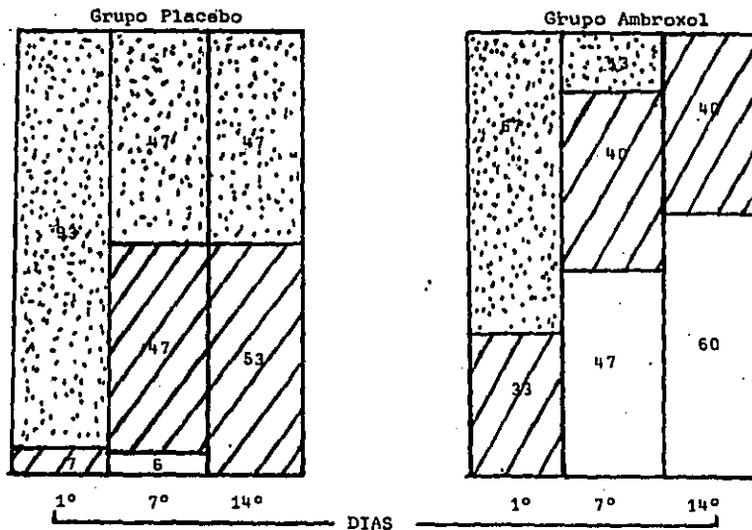
La incidencia clínica de estertores fue muy similar en ambos grupos al inicio del tratamiento, no así su evolución -- durante el curso del tratamiento (fig. 12).

CITOLOGIA DE EXPECTORACION



(Figura 10)

EXPECTORACION
(Características Físicas)

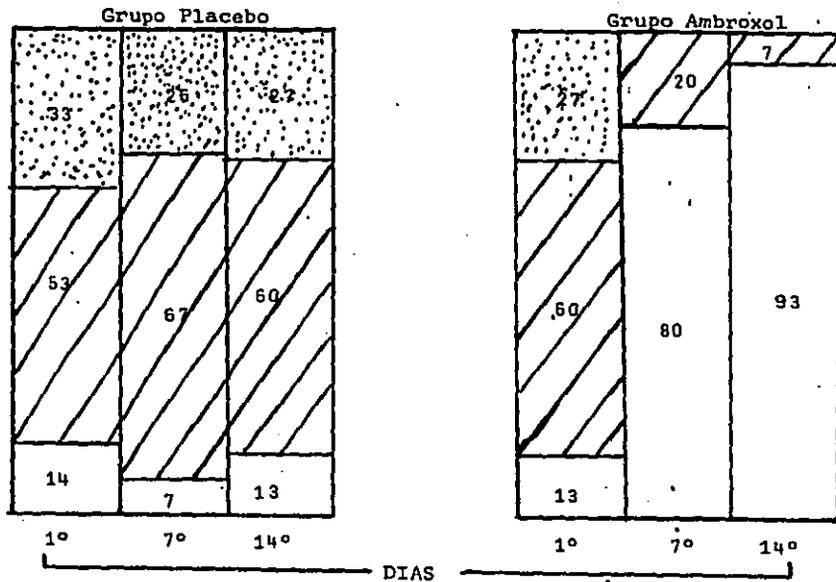


-  Consistente Verde Amarilla
-  Viscosa, Gris o Verde
-  Ausente, Fluida y Transparente

(Figura 11)

ESTERTORES BRONQUIALES

EVOLUCION CLINICA



-  Audibles a Distancia, Severos
-  Los nota el Clínico y el Paciente, Moderados
-  Ausentes

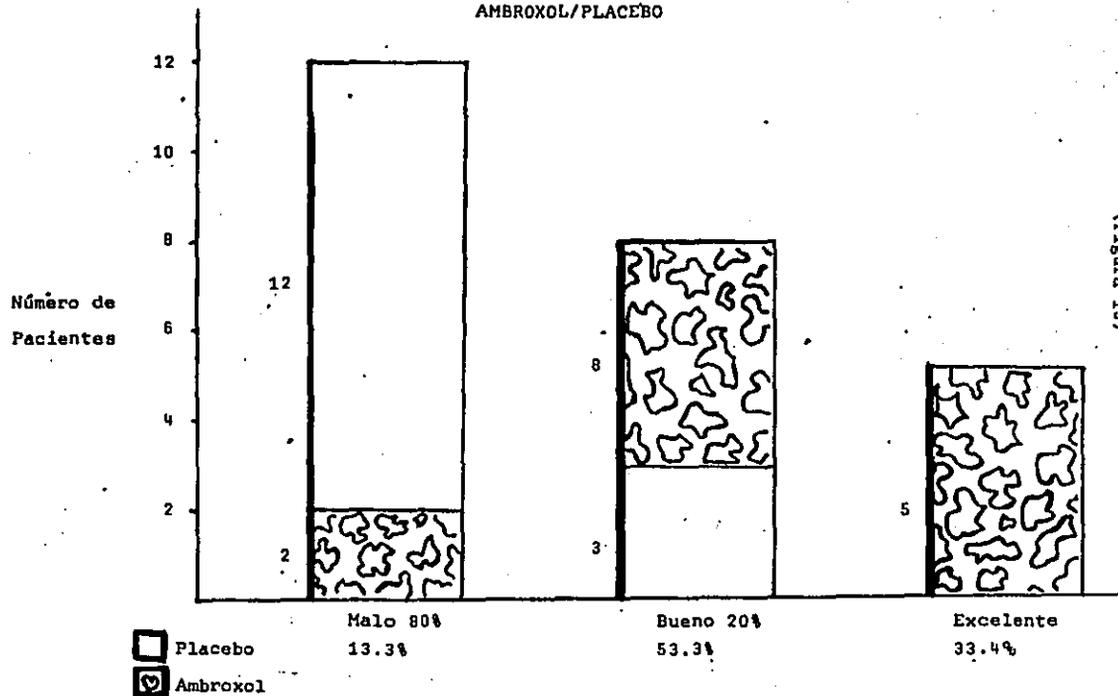
(Figura 12)

La valoración final la realizamos en base a la eficacia clínica y paraclínica, así como el tiempo en que se presentaron estos efectos y se acortó el periodo de la enfermedad, asignando las calificaciones de "malo" cuando hubo persistencia o empeoramiento del cuadro clínico que motivó el ingreso del paciente a este estudio; "bueno" cuando hubo remisión del cuadro clínico con reducción importante de los accesos de tos, normalización de las secreciones respiratorias y desaparición de los estertores dentro de los 7 a 14 días de iniciado el tratamiento; y como "excelente" cuando el resultado asignado al anterior se presentó dentro de los primeros 7 días de tratamiento.

En nuestra casuística tuvimos en el grupo ambroxol un 33.4% (5 casos) con resultado excelente; 53.3% (8 casos) como bueno; y sólo un 13.3% (2 pacientes) con resultado catalogado nulo. El grupo placebo tuvo sólo 21% (3 pacientes) con resultado calificado como bueno, y el 80% restante (12 pacientes) con resultado clasificado como malo. (Fig. 13).

VALORACION FINAL

AMBROXOL/PLACEBO



(FIGURA 13)

DISCUSION

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

El grupo placebo no produjo modificaciones que resultaran - con significancia estadística al compararlo frente al grupo tratado con ambroxol. En relación a los parámetros objetivos de citología y viscosimetría, no tuvo modificaciones -- sensibles y, al medirse los registros de estertores bronquiales, el grupo placebo tuvo una regresión hacia el final del tratamiento, lo que nos indica que el comportamiento del -- placebo en la evolución de estos parámetros, fue el esperado.

CONCLUSIONES

En la acción racional de dar mucolíticos, la principal ind
cación es la tos persistente con esputo viscoso, particular
mente en pacientes con enfermedad endobronquial y bronqui--
tis crónica.

Persistente la utilización de solución hipertónica salina,
la cual incrementa la trasudación y el efecto mucolítico es
por hipertonidad y no por sí misma; además hay un reflejo
vagal que estimula las secreciones.

Para obtener una adecuada movilización de secreciones, es -
fundamental la adecuada hidratación, ya sea por vía oral, -
endovenosa o directamente mediante humidificadores en el ár
bol traqueobronquial; así como el empleo de un antibiótico
adecuado.

En realidad, es necesario efectuar diversas medidas que, en
conjunto, propiciarán una adecuada movilización de secrecio
nes.

La acetilcisteína es el mucolítico que mejores ventajas ha
demostrado en los estudios revisados hasta estos momentos.

BIBLIOGRAFIA

- López-Vidriero M.T. Respiratory tract fluid-chemical and physical properties of airway mucus; Eur J Respir Dis Suppl, 21-25 (1980)
- A. Hayem and P. Degand: Some biological components of bronchial mucus in relation to rheological properties Eur J Respir Dis Suppl, 27-28 (1980).
- R.J. Phipps: Physiological control of airway mucus secretion; Eur J Respir Dis Suppl, 33-35 (1980)
- P.S. Richardson; The principles of drug action on cough and on sputum characteristics: Eur J Respir Dis Suppl, 67-71 (1980)
- Sanford Chodosh; Mucus an Respiratory disease, Mucus in the bronchi an Respiratory Pathophysiology; Eur J Respir Dis (1980) 61, Suppl. 111, 35-36.
- N. Lemy-Debois, G. Frigerio. P. Lualdi; Oral Acetylcysteine in Bronchopulmonary Disease. Comparative Clinical Trial with Bromhexine; Eur J Respir Dis (1980) 61, Suppl 111, 78.
- C. G. Löfdahl and E. Odeblad; Biophysical variables relating to visco-elastic properties of mucus secretions, with special reference to NMR-methods for viscosity measurement; Eur J Respir Dis (Suppl) 1980; 111; 113-126.

- Experimental studies on bronchial secretion, therapeutical aspects of pathological bronchial secretion; Scand J Respir Dis (Suppl) 1974: (90): 1-89.
- Long-Term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study; Eur J Respir Dis (Suppl) 1980: 111: 93-108.
- Enfermedades Obstructivas Crónicas: Clinicas Médicas de Norteamérica 1982.

INDICE DE ILUSTRACIONES

	Pág.
A. Macromolécula en Estado de Solución.....	3
B. Diferentes tipos de Puentes.....	6
C. Modelo tres compartimientos del Sistema Inmuno- nológico Pulmonar.....	7
D. Zona Arbol Traqueobronquial.....	8
E. Componentes Mecanismos defensivos del pulmón.	9
F. Características Ultraestructurales de las células lulas de las vías aéreas.....	12
G. Concentración de las glicoproteínas del moco y del trasudado sérico en el esputo.....	13
H. Evaluación Física del Moco.....	15
I. Viscosimetría.....	22
J. Citología de Expectoración.....	24
K. Expectoración.....	25
L. Estertores Bronquiales.....	26
M. Valoración Final Ambroxol/Placebo.....	28