



Nuevos resultados científicos sobre el efecto mucocinético del ambroxol

Magdalena Brodowska, Heidemarie Graeter, Paula Fontanilla y Lionel Noah

El uso del ambroxol está recomendado por la Sociedad Alemana de Neumología y Medicina Respiratoria [1] para reducir la intensidad de los síntomas y acelerar la recuperación de la tos aguda y subaguda. Como mucoactivo, destaca por sus efectos mucocinéticos y mejora el batido ciliar en la vías respiratorias para eliminar el moco. Un nuevo estudio [2] ha arrojado luz ahora sobre más datos en cuanto a la vía de señalización responsable de la acción mucocinética del ambroxol.

Mecanismos de acción conocidos del ambroxol

El ambroxol estimula la actividad de las células caliciformes y reduce de esta manera la viscosidad del moco bronquial. También estimula la producción del agente tensioactivo en los neumocitos tipo II y, en consecuencia, el moco formado se adhiere menos a las paredes bronquiales. Ambos mecanismos facilitan la expectoración. Además, los estudios in vitro sugieren propiedades antibacterianas y antiviricas del ambroxol: redujo el número de patógenos y la formación de mediadores inflamatorios en infecciones con rinovirus en células epiteliales traqueales primarias humanas [3] y suprimió la multiplicación del virus de la gripe en un modelo de ratón [4]. Asimismo, el ambroxol tiene propiedades antiinflamatorias por la modulación de varias citocinas. El ambroxol también tiene un efecto anestésico local mediante la inhibición de los canales de sodio.

Importancia del barrido mucociliar

El barrido mucociliar es un mecanismo de defensa de los pulmones que consta de tres componentes: la capa mucosa superficial (surface mucous layer, SML), la capa periciliar (periciliary layer, PCL) y los cilios vibrátiles (estructuras diminutas similares al vello) que cubren la superficie de las vías respiratorias y realizan movimientos de empuje coordinados dentro de la capa periciliar [2]. Con respecto a esta última, la frecuencia del batido ciliar (FBC) y el ángulo de flexión ciliar (ciliary bend angle, CBA) son de especial importancia para la eficacia del batido ciliar y, por tanto, para el movimiento del moco. La capa mucosa superficial atrapa las partículas inhaladas (p. ej. bacterias o virus) que se transportan mediante el batido ciliar en la capa periciliar hacia la orofaringe, donde se tragan o se expectoran. Por tanto,

los fármacos que activan directamente el batido ciliar son de especial interés para la prevención o la mejora de muchas enfermedades respiratorias relacionadas con el aumento de la producción del moco. Pese a la importancia de este efecto específico del ambroxol, sigue sin entenderse bien el mecanismo de acción subyacente.

Nuevos conocimientos sobre la señalización inducida por el ambroxol y mediada por el calcio en células epiteliales ciliadas de las vías respiratorias murinas

Una investigación anterior puso de relieve que el ambroxol aumenta el movimiento y la amplitud de flexión de los cilios en las células mediante el aumento de la concentración de calcio dentro de estas [5]. Este aumento se logra facilitando la liberación de calcio de los depósitos intracelulares y, lo que es más importante, mediante la entrada de calcio en la célula a través de los canales específicos de calcio ($Ca_v1.2$). La siguiente investigación realizada por Nakahari y colegas [2] ha esclarecido además que los aumentos observados en la actividad ciliar están gobernados principalmente por dos mecanismos de señalización celular: uno relacionado con el valor de pH celular y otro con la concentración de iones de cloruro dentro de la célula. Inicialmente, el ambroxol activa los canales de calcio específicos de las células epiteliales pulmonares ciliadas, lo que provoca un aumento del calcio celular. Este aumento del calcio activa un mecanismo de transporte que lleva bicarbonato (HCO_3^-) a la célula, con lo que sube el pH interno de la célula y, en consecuencia, estimula la frecuencia y la amplitud del batido ciliar. Además, el aumento de la concentración de calcio estimula una proteína (anoctamina 1 o ANO1) que acelera la liberación

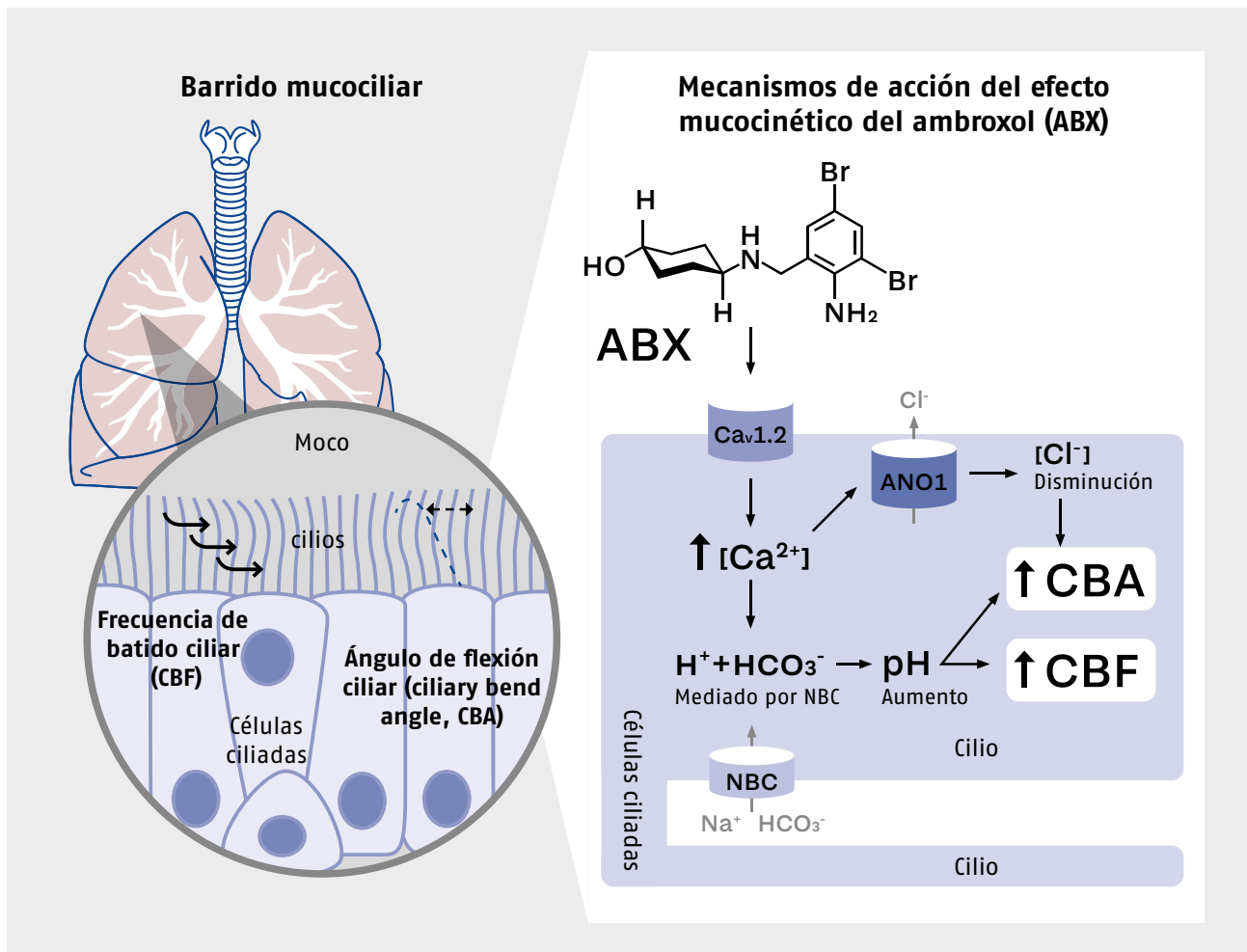


Fig. 1. Diagrama esquemático del efecto mucocinético estimulado por el ambroxol. El ambroxol (ABX) estimula la entrada de Ca²⁺ mediante Ca_v1.2 y aumenta la concentración interna de calcio. A su vez, el aumento del calcio estimula el NBC para acelerar la entrada de bicarbonato (HCO₃⁻). La entrada de HCO₃⁻ mediante NBC lleva al enlace de H⁺ y provoca el aumento del pH interno. La entrada de Ca²⁺ estimula directamente la ANO1 en los cilios y activa la secreción de Cl⁻, de este modo, disminuye la concentración interna de cloruro. El aumento del pH interno mejora la FBC y el CBA; mientras que la disminución interna de [Cl⁻] mejora el CBA [modificado según 2].

de iones de cloruro de los cilios y reduce así la concentración interna de iones de cloruro. El análisis detallado de estos mecanismos mostró que la vía relacionada con el pH contribuye a un aumento significativo tanto en la frecuencia de batido ciliar (en un 30 %) como en la amplitud (en un 15–20 %), mientras que la vía del ion cloruro también aumenta la amplitud (en un 10–15 %), pero no afecta de manera notable a la frecuencia de batido ciliar.

Aplicación clínica: recomendación del ambroxol para la tos aguda

Por lo que sabemos, el ambroxol es el último fármaco mucoactivo para el que se ha descrito un mecanismo de acción mucocinético tan preciso. Esto subraya la prueba sorprendente de que su acción mucocinética, además de su efecto secretolítico, adquiere un papel importante en el beneficio del tratamiento con el ambroxol.

Literatura

1. Kardos P, et al. Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Pneumologie* 2019;73:143–80.
2. Nakahari T, et al. Ambroxol-enhanced frequency and amplitude of beating cilia controlled by a voltage-gated Ca²⁺ channel, Ca_v1.2, via pH_i increase and [Cl⁻]_i decrease in the lung airway epithelial cells of mice. *Int J Mol Sci* 2023;24:16976. doi: 10.3390/ijms242316976.
3. Yamaya M, et al. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Arch Pharm Res* 2014;37(4):520–529. doi: 10.1007/s12272-013-0210-7.
4. Yang B, et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J* 2002;19(5):952–958. doi: 10.1183/09031936.02.00253302.
5. Saito D, et al. Ambroxol-enhanced ciliary beating via voltage-gated Ca²⁺ channels in mouse airway ciliated cells. *Eur J Pharmacol* 2023;941:175496. doi:10.1016/j.ejphar.2023.175496.

Conflicto de intereses: M. Brodowska, H. Graeter y P. Fontanilla son empleados de Sanofi. Durante la preparación del manuscrito, L. Noah fue empleado de Sanofi.

Divulgación: redacción y publicación médicas financiadas por Sanofi.

Información sobre el manuscrito

Presentado el: 23.04.2024

Aceptado el: 01.07.2024

Publicado el: 24.11.2024