

LA GUAIFENESINA. UTILIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DEL TRACTO RESPIRATORIO

Leticia Figueira

Laboratorio de Investigación del Postgrado de la Escuela de Bioanálisis (LIPEB). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela

La mucosa de los bronquios responde a las infecciones e inflamación de diversas maneras. Esta respuesta generalmente involucra la hiperplasia e hipertrofia de las glándulas submucosas y de las células mucosas de la superficie, con hipersecreción de moco.^{1,2} Es conocido que el moco de las vías aéreas es requerido para atrapar patógenos y partículas inhaladas para su posterior depuración hacia la faringe,^{3,4} donde posteriormente son ingeridas o expectoradas. Asimismo, la exposición a agentes irritantes y patógenos causa la activación de leucocitos y la liberación de mediadores inflamatorios, los cuales incrementan la producción de moco y su secreción.^{3,5} La depuración mucociliar constituye un importante mecanismo de defensa de las vías aéreas. Esta función requiere del movimiento coordinado de los cilios, con el consecuente transporte del moco hacia la orofaringe.^{3,5} El balance entre la producción y depuración del moco depende de diversos factores como la cantidad de moco, el estado de hidratación y el movimiento ciliar.^{3,5} Los estados patológicos como las infecciones bacterianas y virales de las vías aéreas, el asma o la bronquitis crónica pueden causar una excesiva producción y secreción de moco; aunado a ello, posibles cambios reológicos y la alteración del movimiento ciliar, pueden causar defectos en la depuración mucociliar y la acumulación de moco en los bronquios; estos factores conllevan malestar y tos.

En casos extremos, como el asma no controlada, puede ocurrir el bloqueo completo de las vías aéreas; de allí la necesidad del empleo de agentes terapéuticos que mejoren la función mucociliar bajo estas condiciones patológicas.⁶ Los agentes mucoactivos son sustancias que afectan las propiedades del moco y promueven su depuración. Estos incluyen expectorantes, mucolíticos, mucoreguladores y mucocinéticos.^{1,2} Por lo tanto, los agentes mucoactivos incrementan la capacidad de expectoración del esputo o disminuyen la hipersecreción de moco. **La guaifenesina** La guaifenesina, (3-(2-metoxifenoxi)-1,2-propanediol) es el éter

glicerilo del guayacol.⁷ La guaifenesina es un componente encontrado en numerosos medicamentos para la tos y el resfriado, usados para mejorar la depuración mucociliar y aliviar la congestión asociada a infecciones del tracto respiratorio superior.^{7,8}

La guaifenesina es el único expectorante que la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) considera efectivo y seguro. Ha estado comercialmente disponible como un medicamento de venta sin prescripción durante muchos años, y recientemente, la FDA ha aprobado una forma de comprimidos de liberación prolongada.⁷ Es un compuesto que incrementa la depuración del moco en las vías aéreas y es comúnmente prescrito en pacientes con tos productiva, congestión nasal o producción excesiva de moco, pues incrementa el volumen y reduce la viscosidad del esputo, promoviendo una tos efectiva.^{7,9} Diversos estudios han indicado que la guaifenesina muestra una farmacocinética de tipo lineal. Se absorbe fácilmente a nivel del tracto intestinal; siendo rápido su metabolismo y eliminación.¹⁰ Se metaboliza a nivel hepático, pudiendo sufrir oxidación y desmetilación. Su excreción ocurre principalmente por la orina.¹⁰⁻¹³ El inicio de la acción ocurre entre 15 a 30 minutos¹³ y su tiempo de vida media es de aproximadamente 3 horas,¹⁴ evidenciándose que aproximadamente el 60% de una dosis es metabolizada dentro de las primeras 7 horas, con la aparición del fármaco inalterado en la orina, tras la administración oral de 400 mg de guaifenesina.^{10,11} A pesar de su amplio uso, no se conoce totalmente el mecanismo por el cual la guaifenesina ayuda a eliminar las secreciones de los pulmones. En este sentido, diversas hipótesis han sido propuestas para explicar el posible mecanismo de acción de este medicamento. La hipótesis neurogénica, sugiere que la guaifenesina estimula receptores en el estómago, activando el nervio vago que promueve la secreción fluida en el tracto respiratorio; es decir la guaifenesina parece activar el reflejo colinérgico parasimpático, que activa la secreción submucosa glandular.¹⁵ Además, existe evidencia de un efecto directo sobre la adhesividad y tensión superficial del moco¹⁶⁻¹⁸ y sobre la sensibilidad a la tos;¹⁹ se ha sugerido que la guaifenesina mejora la salida del fluido del tracto respiratorio mediante la reducción de la adhesividad y la tensión superficial del moco, facilitando de esta manera su eliminación. Asimismo, el incremento del volumen del esputo, y la disminución de la viscosidad del mismo, promueven la tos efectiva.^{13,20} Adicionalmente, se ha demostrado que la guaifenesina ejerce efectos sobre la depuración mucociliar en pacientes con bronquitis crónica, pero no en sujetos aparentemente sanos.¹⁶ Además, es capaz de mejorar los síntomas de la rinosinusitis en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana.^{21,22} De igual

manera, se ha demostrado que la guaifenesina es capaz de inhibir la sensibilidad del reflejo de la tos en pacientes con infecciones del tracto respiratorio superior (cuyos receptores están transitoriamente hipersensibles), pero no en sujetos aparentemente sanos; siendo dicho efecto posiblemente mediado a través de un efecto antitusivo central o periférico.⁷ Por otra parte, los estudios *in vitro* han demostrado que la guaifenesina provoca disminución tanto del contenido así como de la secreción de MUC5AC celular, una de las principales mucinas formadoras de gel secretadas por las células mucosas y las glándulas submucosas del tracto respiratorio superior, estimulada por la interleucina-13 (IL-13), incrementa la tasa de transporte mucociliar y altera la reología del moco; por lo que podría ser útil en el tratamiento de enfermedades que cursan con hipersecreción de moco en las vías aéreas, incluyendo infecciones bacterianas, virales y en casos de bronquitis crónica.^{6,23,24}

Asimismo, se ha demostrado en cultivos de células epiteliales humanas traqueo-bronquiales, que el tratamiento *in vitro* con guaifenesina durante 6 horas no afecta la cantidad de mucinas liberadas por las células; sin embargo, las cantidades totales de MUC5AC producidas durante el tratamiento por 6 horas fueron significativamente suprimidas por la presencia de la guaifenesina (2 y 20 µg/mL). Por su parte, el tratamiento con guaifenesina durante 48 horas ha demostrado suprimir la producción de mucinas de manera dosis dependiente. La reducción de la producción de moco estuvo asociada con una disminución de la viscoelasticidad del mismo y con un aumento del transporte mucociliar.

Estos resultados sugieren que la guaifenesina podría mejorar la depuración mucociliar en humanos mediante la reducción de la liberación de las mucinas, disminuyendo la viscoelasticidad de las secreciones y aumentando el transporte mucociliar.¹³ Por otra parte, diversos estudios han demostrado que la guaifenesina, es capaz de disminuir tanto la elasticidad como la viscosidad del moco, siendo mucho mayor el efecto de la guaifenesina sobre la disminución de la secreción y contenido celular de MUC5AC *in vitro*, que el producido por el ambroxol o la N-acetilcisteína.⁶ Asimismo, algunos estudios indican que el tratamiento con guaifenesina de liberación prolongada es bien tolerado y efectivo para el tratamiento de los síntomas de infección aguda del tracto respiratorio,²⁵ lo que indica el papel beneficioso de la guaifenesina en el tratamiento de la hipersecreción de moco en las vías respiratorias.¹

Referencias

1. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010;363:2233-2247.
2. Rubin B. Mucolytics, Expectorants, and Mucokinetic Medications. *Respir Care* 2007;52:859-865.
3. Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care* 2007;52:1176-1193.
4. Voynow JA, Rubin BK. Mucins, Mucus, and Sputum. *Chest* 2009;135:505-512.
5. Matsui H, Randell SH, Peretti SW, Davis CW, Boucher RC. Coordinated clearance of periciliary liquid and mucus from airway surfaces. *J Clin Invest* 1998;102:1125-1131.
6. Seagrave J, Albrecht H, Hill D, Rogers D, Solomon G. Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells. *Respiratory Research* 2012;13:98-115.
7. Peter V, Yvonne E. Effect of Guaifenesin on Cough Reflex Sensitivity. *Chest* 2003;124:2178-2181.
8. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev* 2010;19:127-133.
9. Yakoot M, Salem A, Omar A. Clinical efficacy of farcosolvin syrup (ambroxol-theophylline-guaiphenesin mixture) in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2010; 5:251-256.
10. Naito S, Mizutani M, Osumi S, Mikawa T, Sekishiro K, Nakao K, Wakita H. Biopharmaceutical studies on guaiacol glyceryl ether and related compounds. *V. J Pharm Sci.* 1972; 61:1212-1215.
11. Rossberg F, Luther D. Animal experiment on the absorption, distribution and elimination of C14- and H3-labelled guaiacolglyceryl- ether. *Acta Biol Med Ger.* 1971;26:331-339.
12. Yoshida K, Nakamura T, Ito M, Ito H, Kuroki K, Hara T, Ochi M. 3-O-methylguaiacolic acid, the major urinary metabolite of glyceryl guaiacolate in man. *J Pharm Sci.* 1972;61:1997-1998.

13. Seagrave J, Albrecht H, Park Y, Rubin B, Solomon G, Kim C. Effect of guaifenesin on mucin production, rheology, and mucociliary transport in differentiated human airway epithelial cells. *Experimental Lung Research* 2011;37:606-614.
14. Aluri JB, Stavchansky S. Determination of guaifenesin in human plasma by liquid chromatography in the presence of pseudoephedrine. *J Pharm Biomed Anal.* 1993;11:803-808.
15. Kagan L, Lavy E, Hoffman A. Effect of mode of administration on guaifenesin pharmacokinetics and expectorant action in the rat model. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:260-265.
16. Thomson ML, Pavia D, McNicol MW. A preliminary study of the effect of guaifenesin on mucociliary clearance from the human lung. *Thorax* 1973;28:742-747.
17. Chodosh S, Medici TC, Enslein K. Objective sputum changes associated with glyceryl guaiacolate in chronic bronchial diseases. *Bull Physiopathol Respir* 1973;9:452-456.
18. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool FD, O'Byrne P, Poe RH, Prakash U, Pratter M, Rubin B. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:133S-181S.
19. Dicipinigaitis PV, Gayle YE. Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity. *Chest* 2003;124:2178-2181.
20. Heiborn H, Regelow KO, Odeblad E. Effect of bromhexine and Guaifenesin on clinical state, ventilatory capacity and sputum viscosity in chronic asthma. *Scand J Respir Dis.* 1976; 57:88-96.
21. Wawrose SF, Tami TA, Amoils CP. The role of guaifenesin in the treatment of sinonasal disease in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). *Laryngoscope.* 1992; 102:1225-1228.
22. Rosen EJ, Calhoun KH. Alterations of nasal mucociliary clearance in association with HIV infection and the effect of guaifenesin therapy. *Laryngoscope.* 2005;115:27-30.
23. Hovenberg HW, Davies JR, Carlstedt I. Different mucins are produced by the surface epithelium and the submucosa in human trachea: identification of MUC5AC as a major mucin from the goblet cells. *Biochem J* 1996;318:319-324.
24. Wickstrom C, Davies JR, Eriksen GV, Veerman EC, Carlstedt I. MUC5B is a major gel-forming, oligomeric mucin from human salivary gland, respiratory tract and endocervix: identification of glycoforms and C-terminal cleavage. *Biochem J* 1998;334(Pt 3):685-693.
25. Albrecht H, Vernon M, Solomon G. Patient-reported outcomes to assess the efficacy of extended-release guaifenesin for the treatment of acute respiratory tract infection symptoms. *Respiratory Research* 2012;13:118-128.