

EFICACIA CLÍNICA DEL AGENTE SECRETOLÍTICO AMBROXOL

Dr. Manuel E. Soto Quirós *

RESUMEN

Para valorar la eficacia clínica y la tolerancia del Ambroxol secretolítico broncopulmonar, se escogieron al azar, sesenta pacientes portadores de neumopatía aguda o crónica con aumento de secreciones.

Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria, recibieron Ambroxol y veintisiete recibieron el placebo, en un estudio doble ciego.

Previa valoración de parámetros clínicos, se obtuvo una significancia estadística de $p < 0.05$, con una buena respuesta al tratamiento en el 81.8% de los pacientes tratados con Ambroxol, consistente en disminución del número de accesos de tos y la intensidad de la misma, reducción y normalización del esputo; en comparación con un 37.1% en el grupo placebo.

El ambroxol es una opción en el tratamiento de cualquier condición pulmonar en la que el factor tos y aumento de secreciones se encuentre presente, ya que acorta la evolución de los síntomas respiratorios, presenta buena tolerancia y no interfiere con la administración de otros medicamentos, tales como antibióticos y broncodilatores.

SUMMARY

Seventy patients with acute or chronic lung disease in which the main symptom was productive cough with copious purulent sputum were assessed in a double blind study in order to evaluate the efficacy and tolerance of Ambroxol, a pulmonary secretolytic agent.

Thirty three patients were treated with Ambroxol and twenty seven with placebo.

We found a good response in the group treated with Ambroxol ($p < 0.05$). They had less cough episodes, cough intensity and less sputum, compared with the placebo group.

Ambroxol is an option in the treatment of any lung illness in which cough and copious sputum are the predominant symptoms, without any side effects or interference with antibiotics or bronchodilators.

* Servicio de Neumología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

INTRODUCCIÓN

La naturaleza del moco bronquial normal ha sido bien estudiada (1, 2, 3, 4), sus propiedades viscoelásticas dependen en gran parte de la organización fibrilar del moco bronquial y están muy posiblemente asociadas a la presencia de glicoproteínas de elevado peso molecular, concretamente las mucosas ácidas polianiónicas y las salomucinas.

Existe una serie de enfermedades respiratorias en donde el moco bronquial pierde gran parte de sus propiedades y el acúmulo de este moco anormal produce sintomatología respiratoria y hacen más difícil la evolución hacia la mejoría o curación.

Cuando la secreción está alterada, el objetivo terapéutico consiste en reactivar los mecanismos que participan en el proceso de autolimpieza pulmonar.

El Ambroxol es un monofármaco, cuyo principio activo, es el Clorhidrato de trans-4- [(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amino] ciclohexanol, llamado también por la Organización Mundial de la Salud Clorhidrato de Ambroxol.

Su mecanismos de acción consiste en disminuir la elevada viscosidad y adhesividad de las secreciones patológicas ya que actúa sobre la organización filamentosa del esputo, fragmentándolo y disgregándolo (5). Además estimula al epitelio ciliado aumentando su frecuencia vibrátil y la función mucociliar.

Se ha mencionado dentro de sus propiedades también, la estimulación de la producción y síntesis de fosfolípidos pulmonares con producción de factor surfactante a nivel de pneumocitos tipo II y de las células Claras (Surfactante Bronquial) el cual a su vez mejora la permeabilidad alveolo-bronquial, reduce la adhesividad y activa el transporte de la secreción.

La toxicidad del Ambroxol es baja y su margen terapéutico es amplio, estudios en animales han demostrado que no es teratogénico (6).

Múltiples investigaciones clínicas comprueban su eficacia en padecimientos agudos y cróni-

cos de las vías respiratorias que cursen con una alteración de la fisiología normal de las vías aéreas donde una respuesta aumentada a diversos estímulos se manifiesta en alteración de la formación de secreciones y en deficiencias del factor surfactante.

Estudios comparativos demuestran su eficacia frente a otros tipos de fármacos a los que se les aducen poderes secretolíticos.

No se conocen interacciones farmacológicas, permitiendo así el empleo de Ambroxol concomitantemente con otras sustancias como glucósidos cardíacos, broncodilatadores y antibióticos.

El objetivo del presente trabajo fué valorar la eficacia clínica y la tolerancia del Ambroxol, en el tratamiento de neumopatías agudas o crónicas, que cursaran con aumento y retención de secreciones.

MATERIAL Y MÉTODO

Se programó un estudio doble ciego, comparativo con placebo, donde se seleccionaron en forma aleatoria sesenta pacientes. Cada grupo se dividió al azar, previa selección de los frascos de Ambroxol y Placebo respectivamente.

La droga activa Ambroxol (Sekretovit (R), Boehringer Ingelheim) y el placebo tenían las mismas características externas, solamente diferenciables por la clave del estudio.

Se admitieron niños de la consulta externa de los servicios de Neumología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera y del Hospital William Allen en edades comprendidas entre 11 meses y 11 años y 8 meses, que presentaban alguna forma de neumopatía con aumento de secreciones, en un periodo comprendido de enero a julio de 1987.

Se excluyeron pacientes con neoplasias, insuficiencia hepática, renal o cardiopatía; o en tratamiento con esteroides, antiinflamatorios, anti-tusivos o mucolíticos.

Previas consideraciones éticas del estudio, se suministró el número telefónico de los autores del estudio por si se presentaran complicaciones.

Se administró por vía oral Ambroxol a dosis de 1.5 mg por Kg. día, por 8 días y distribuido en la siguiente forma: niños de 5 a 12 años: 5 cc tres veces al día; niños de 2 a 5 años: 2,5 cc tres veces al día; niños menores de 2 años: 2,5 cc dos veces al día.

Para el tratamiento con placebo, se procedió como si se tratara de la droga activa.

Se valoraron los siguientes parámetros: edad, sexo, duración de la enfermedad respiratoria, número de episodios por año, medicamentos recibidos antes de iniciar el estudio. Además se consideraron los parámetros clínicos: peso e intensidad de la tos: calificada de 1 a 3 (leve a severa). Asimismo: número de accesos de tos al día: calificado de 1 a 3 así: menos de 5 accesos, de 6 a 15 accesos y más de 15 respectivamente. También la cantidad de esputo: calificado como escaso, abundante y no cuantificable, dando como referencia el volumen de un vaso plástico pequeño. La calidad del esputo: calificada de 0 a 3 como ausente, viscoso, mucoso y purulento respectivamente. De la misma forma se consignaron las alteraciones respiratorias: disnea, frecuencia respiratoria, retracción intercostal, cianosis y respiración estertorosa. También la auscultación en relación a: presencia de sibilancias, estertores y su forma de detección y desaparición. Se evaluaron los efectos colaterales.

Los resultados se valoraron en base a criterios establecidos para medir la eficacia del medicamento así: eficacia buena: remisión completa del cuadro clínico, desaparición o reducción de los accesos de tos, con reducción y normalización de la cantidad de esputo y auscultación de campos pulmonares limpios. Eficacia regular: remisión parcial del cuadro clínico, desaparición de secreciones patológicas expectoradas, con reducción importante de los accesos de tos y auscultación de campos pulmonares con evidente mejoría. Eficacia mala: persistencia o empeoramiento del cuadro clínico.

Se calculó el chi-cuadrado para el análisis estadístico de los resultados.

RESULTADOS

Treinta y tres recibieron ambroxol y veintisiete recibieron el placebo. No hubo diferencias entre los grupos en cuando a la composición por sexos. La edad promedio fue de 4.8 años. Ver Cuadro N°1. Todos los pacientes presentaban cuadros respiratorios con tos productiva, con aumento de secreciones. Igual número de pacientes en cada grupo recibían broncodilatadores y/o antibióticos. Todos los pacientes eran eutróficos y no presentaban patología asociada. Ningún paciente presentó signos de insuficiencia respiratoria que ameritara hospitalización. Tampoco se presentaron efectos adversos que determinaran la suspensión del tratamiento.

CUADRO N°1
DISTRIBUCION DE LOS GRUPOS

	AMBROXOL	PLACEBO
EDAD	(11m-11a7m) x= 4.8 años	(1a3m-11a8m) x= 4,8 años
SEXO		
Femenino	15	12
Masculino	18	15
TOTAL	33	27

VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS

Antes de iniciar el tratamiento, el 81,5% de los pacientes que recibieron el placebo y el 84,8% de los que recibieron la droga activa, Ambroxol, presentaban más de 15 accesos de tos al día. Después de recibir el tratamiento la mejoría fué evidente en el grupo que recibió Ambroxol ya que el número de accesos de tos disminuyó en un 81,82% de los pacientes como se aprecia en el Cuadro N°2.

Si nos referimos a la respuesta al tratamiento en relación a la intensidad de la tos observamos que antes del tratamiento el cuadro tussígeno fue catalogado como intenso, en el 81,8% del grupo que recibió Ambroxol y en el 81,5% del grupo que recibió el placebo; luego del tratamiento, la tos se catalogó como ausente o leve en el 93,9% de los pa-

CUADRO N° 2
NUMERO DE ACCESOS DE TOS

N° accesos de tos (Antes del tratamiento)	PLACEBO N	AMBROXOL N
0-5	0 (0%)	0 (0%)
6-15	5 (18.5%)	5 (15.2%)
15	22 (81.5%)	28 (84.8%)
<i>(Después del tratamiento)</i>		
0-5	10 (37.1%)	27 (81.82%)*
6-15	9 (33.3%)	4 (12.2%)
15	8 (29.6%)	2 (6.1%)

*p 0.05

cientos que recibieron ambroxol, comparado al 48,1% del grupo que recibió placebo, como se demuestra en el Cuadro N° 3.

En el Cuadro N° 4, se compara la eficacia del Ambroxol, frente al placebo, en cuanto al manejo de la tos se muestra dicha eficacia como una buena respuesta en el 87,7% de los pacientes, valorada en la desaparición o disminución del número de accesos de tos, y de la intensidad de la misma, frente a al 42,6% del grupo que recibió el placebo cifra con significancia estadística ($p < 0.05$).

La cantidad de esputo sufrió modificaciones evidentes, después del tratamiento con Ambroxol, si lo comparamos con los resultados obtenidos en el grupo placebo. De tal forma que desapareció o fue muy escaso en el 100% de los pacientes que recibieron el medicamento, mientras que solo se redujo en el 55,6% de los pacientes que recibieron el placebo luego de 8 días de tratamiento en ambos grupos.

Si tomamos en cuenta el puntaje general de los síntomas, inicialmente ambos grupos de pacientes presentaban puntaje similar; luego del tratamiento el grupo que recibió el ambroxol, mostró una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0.05$) comparado con el grupo que recibió el placebo como se demuestra en el Cuadro N° 5.

DISCUSIÓN

Nuestro aparato respiratorio esta dotado de un efectivo sistema de limpieza que incluye la tos,

CUADRO N° 3
INTENSIDAD DE LA TOS

Intensidad de la tos (Antes del tratamiento)	PLACEBO N	AMBROXOL N
LEVE	1 (3.7%)	0 (0)
MODERADA	4 (14.8%)	6 (18.2%)
INTENSA	22 (81.5%)	27 (81.8%)
<i>(Después del tratamiento)</i>		
Leve	13 (48.1%)	31 (93.9%)*
Moderada	6 (22.3%)	2 (6.1%)
Severa	8 (29.6%)	0 (0%)

*p<0.05

CUADRO N° 4
EFICACIA CLINICA
DE UN AGENTE SECRETOLITICO

EFICACIA	PLACEBO	AMBROXOL
BUENA	42,6%	87,7%
REGULAR	27,8%	9,2%
MALA	29,6%	3,1%

CUADRO N° 5
EFICACIA CLINICA
DE UN AGENTE SECRETOLITICO

PUNTAJE DE SINTOMAS	PLACEBO	AMBROXOL
Antes del tratamiento x 18,3/pac.		x 18.5/pac.

la secreción traqueobronquial, el sistema mucociliar y la secreción alveolar.

Existen una serie de enfermedades respiratorias principalmente secundaria a infecciones virales que provocan alteraciones en los sistemas de limpieza dando como resultado gran acúmulo de secreciones en las vías aéreas, siendo estas muy espesas lo cual lleva a taponamiento de las vías aéreas y a infecciones secundarias.

Cuando aparecen estas condiciones patológicas, el objetivo del tratamiento consiste en restablecer los mecanismos que de una u otra forma participan en el proceso de autolimpieza pulmonar.

Es así como múltiples experiencias clínicas se han reportado mediante estudios serios realizados con ambroxol. En el tratamiento de la bronquitis crónica comparado con bromexina donde se demostró una acción superior por la evidente respuesta en las pruebas de función pulmonar (12).

Nuestro trabajo valora la eficacia del ambroxol comparado con placebo en un grupo de niños con cuadros respiratorios con tos productiva y aumento de secreciones en donde el número de accesos de tos la intensidad de la misma y la cantidad de espasmo. Los pacientes presentaron modificaciones evidentes luego del tratamiento con la droga activa.

La curva de complianza pulmonar mejoró en forma significativa en pacientes con patología pulmonar crónica, después de ser tratados con ambroxol (13).

El ambroxol se presenta como una verdadera opción en el tratamiento de cualquier condición pulmonar en la que el factor tos y aumento de secreciones se encuentre presente, ya que por su comprobada acción broncossecretolítica, acorta la evolución de la enfermedad respiratoria, normalizando la formación de secreciones, reduciendo la tos y la expectoración.

Hay un grupo de pacientes que mejoran sus síntomas en forma espontánea pero es muy evidente que otro grupo de pacientes se benefician del tratamiento con ambroxol.

El ambroxol no presente interacciones farmacológicas con otros medicamentos por lo tanto su utilidad no se restringe cuando se amerite usar asociado a broncodilatadores o antibióticos.

Su buena tolerancia ha sido demostrada, permitiendo así su administración en niños en la dosificación establecida.

El preparado no produjo reacciones secundarias debido a su baja toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reid R, Clamp JR. Biochemical and Histochemical Nomenclature of Mucus. *Brit Med Bull* 34, 25 1978.
2. Litt M. Mucus Rheology: Relevance to mucociliary clearance. *Arch, Intern, Med*, 126, 417, 1970.
3. Litt M. Mucus Rheology and mucociliary clearance. *Mod. Probl. Paediatr.* 19, 175, 1977.
4. Koch, H: Ambroxol. *Med. Act. Drugs of today* 15, 523-531 1979.
5. Bonzi G. Estudio Clínico Doble Ciego: NA-872 versus un placebo. Documentación Interna Instituto De Angeli Spa Milano.
6. Passotti, C. Capra, A. Zavattini: Un nuovo bronco-secretolítico. *Gaz. Med. It.* 138, 375-381 1979.
7. Camerotta G., Curti PC: Ricerca preliminare sull'effetto del Ambroxol sin danni funzionali respiratori. *Anal. médico de Sendalo* p. 107, 1981.
8. Wiessman KJ, Niemeyer K: Resultados clínicos en el tratamiento de la bronquitis obstructiva crónica con Ambroxol vs Bromexina. *Arzneim. Forsch.* 28 (1): 918-921, 1978.
9. Curti PC., Renowanz, HD. Estudio terapéutico con Ambroxol en enfermedades broncopulmonares crónicas. *Arzneim. Forsch.* 28 (1): 922-925, 1978.