



# Descodificación de la perturbación diaria de la tos: el papel del ambroxol en la recuperación del paciente y la calidad de vida

Heidemarie Graeter, Lara Jagwanth y Anne-Laure Tardy

El ambroxol es un fármaco mucolítico que se ha utilizado ampliamente para tratar enfermedades respiratorias agudas y crónicas asociadas a un trastorno en la formación y transporte de la mucosidad. Datos más recientes han demostrado que la tos aguda y crónica también tiene un impacto negativo importante en la vida cotidiana de adultos y niños. En este artículo se evalúa el impacto del ambroxol en la velocidad de recuperación de la tos y la calidad de vida, alineando los criterios de valoración con las expectativas de los pacientes para los remedios de autocuidado para la tos.

## Datos de la vida real para evaluar el impacto de la tos en la calidad de vida de los pacientes

En un estudio prospectivo transversal, se inscribieron 101 pacientes ingleses con una edad media de  $54,9 \pm 15,2$  años y tos crónica [1]. El objetivo principal era evaluar el impacto de la tos crónica en los resultados comunicados por el paciente utilizando cuatro métodos validados. EuroQoL de 5 dimensiones, perspectiva del paciente evaluada en 5 niveles (EQ-5D-5L) respecto a la movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. EQ-5D-VAS (escala analógica visual) es una escala del 0 al 100 en la que se pide a los pacientes que indiquen su estado de salud en general. El Cuestionario de Tos de Leicester (LCQ) evaluó el impacto de la tos en la calidad de vida. Y la Escala de Productividad Laboral y Deterioro de la Actividad (WPAI) trató los resultados relacionados con la productividad y la actividad del paciente. En la población estudiada, la puntuación global de EQ-5D y la puntuación media de EQ-5D VAS fueron de 0,7 y 68,3 en comparación con una puntuación de 0,8 y 81,7 en la población general del Reino Unido de 55 a 64 años, coincidiendo con la edad media en este estudio. En particular, las preguntas individuales del LCQ con el mayor impacto comunicado incluían factores psicológicos (vergüenza; frustración; hartazgo; preocupación por lo que piensan los demás) y factores sociales (molesta a la pareja, la familia y los amigos; interrumpe conversaciones; interfiere en el disfrute general de la vida). Respecto al ámbito físico, la mayoría de los encuestados respondió que los ataques frecuentes de tos, la alteración del sueño y la producción de esputo eran molestos al menos algunas veces. WPAI reveló

que el porcentaje de tiempo de trabajo perdido a causa de la tos crónica de los participantes (absentismo) fue del 4,5% ( $\pm 14,5$ ) y el porcentaje de afectación mientras trabajan (presentismo) experimentado debido a la tos crónica de los participantes fue del 27,6% ( $\pm 23,6$ ). La pérdida total de productividad laboral debida a la tos crónica fue del 30,3% ( $\pm 24,5$ ). Los pacientes esperan que el tratamiento de la tos evite el empeoramiento de esta (51%), mejore su calidad del sueño (49%) y mejore los síntomas de la tos más rápidamente (49%).

## El ambroxol acorta la duración de la tos, disminuye su gravedad y favorece la calidad de vida de los pacientes

El ambroxol está recomendado en las directrices de la Sociedad Alemana de Neumología y Medicina Respiratoria para el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con tos, para acortar la duración de la tos aguda y subaguda y para reducir su intensidad [2].

Se realizó un análisis posterior de datos no publicados para evaluar el tiempo para recuperarse de la tos crónica [3]. El objetivo principal del estudio no publicado era evaluar si el aumento de ambroxol a 120 mg/día mejoraría la bronquitis obstructiva crónica no infectada. Los pacientes fueron tratados aleatoriamente con 60 mg/día de ambroxol (N=14), 120 mg/día de ambroxol (N=13) o placebo (N=14). Se recomienda ambroxol hasta 120 mg/día para adultos y niños mayores de 12 años para el tratamiento de trastornos agudos de las vías respiratorias y para el tratamiento

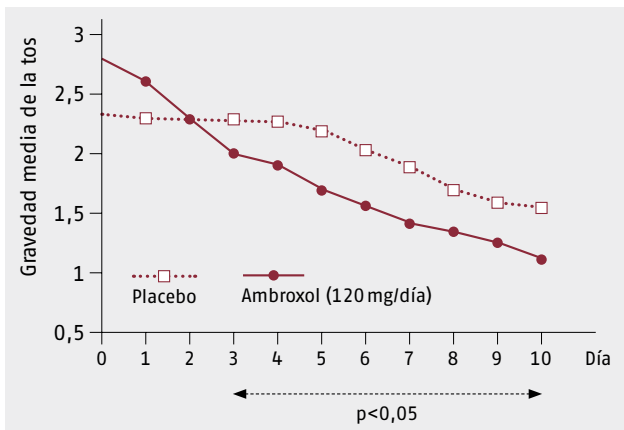


Fig. 1. Variación de la gravedad media de la tos evaluada diariamente con un tratamiento con ambroxol (120 mg/día) o placebo [adaptado de 4].

0: sin tos; 3: tos muy grave, día y noche

inicial de afecciones crónicas hasta 14 días. El tratamiento duró de 7 a 22 días (media: 11,6 días). El momento de la recuperación se definió como el primer momento en que se produce una ausencia de tos que se mantiene hasta el final del estudio. Respecto a la tos “durante el día”, el 21% y el 42% de los pacientes tratados con 60 mg y 120 mg de ambroxol respectivamente tuvieron una tos que duró menos de 12 días, mientras que, en el grupo de placebo, ninguno de los pacientes se recuperó antes de los 12 días. Los pacientes tratados con 60 mg y 120 mg de ambroxol tienen 8 (intervalo de confianza 1,28–50,04) y 22 (3,08–157,34) veces más probabilidades de recuperar la tos “durante el día” en comparación con el placebo ( $p = 0,0262$  y  $0,0021$ ). La mediana del tiempo hasta la recuperación fue significativamente más corta en el grupo de dosis más altas de ambroxol durante el día ( $p = 0,0014$  frente a placebo). El efecto es más pronunciado para la tos nocturna, donde el 54% y el 58% de los pacientes tratados con 60 mg y 120 mg de ambroxol respectivamente

se recuperaron de la tos antes de 12 días, frente al 9% del grupo de placebo. Los pacientes tratados con 60 mg y 120 mg de ambroxol tienen 12 (1,58–91,08) y 13 (1,80–101,12) veces más probabilidades de recuperar la tos “durante la noche” en comparación con el grupo de placebo ( $p = 0,0163$  y  $0,0113$ ). Los resultados demostraron una reducción significativa del tiempo medio de recuperación de la tos nocturna en cuatro días para 60 mg y 120 mg de ambroxol en comparación con el placebo ( $p = 0,0303$ ,  $0,0215$ ). No se encontraron diferencias significativas entre 60 mg y 120 mg de ambroxol. Se sabe que el ambroxol es activo en ambas dosis y no se esperaba una diferencia importante en el tiempo de recuperación, dado que el estudio no se diseñó para evaluar principalmente este criterio de evaluación, sino la mejora general de los síntomas.

En un estudio con enmascaramiento doble con grupos paralelos se trató a 60 pacientes con enfermedad aguda u obstructiva de las vías respiratorias con ambroxol (120 mg/día,  $N=30$ ) o placebo ( $N=30$ ) durante 10 días. La gravedad media de la tos comunicada por los propios pacientes se redujo significativamente tras tres días de tratamiento con ambroxol en comparación con placebo ( $p < 0,05$ ). Se alcanzó una gravedad de la tos clasificada en 2 (moderada, persistente durante el día y sin molestias durante la noche) tras tres días de tratamiento con ambroxol y más de seis días en el grupo de placebo (Fig. 1) [4].

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo y de grupos paralelos [5] se inscribieron 676 pacientes con bronquitis aguda y fueron tratados con ambroxol ( $N=163$ ), un antibiótico ( $N=171$ ), un fitofármaco ( $N=170$ ) o placebo ( $N=172$ ) durante dos semanas. En particular, los pacientes recibieron 90 mg/día de ambroxol durante los tres primeros días y 60 mg durante los 11 días siguientes. La tasa de respuesta al tratamiento evaluada por los médicos fue significativamente mayor en el grupo de ambroxol (89,6%; IC del 95% 83,8–

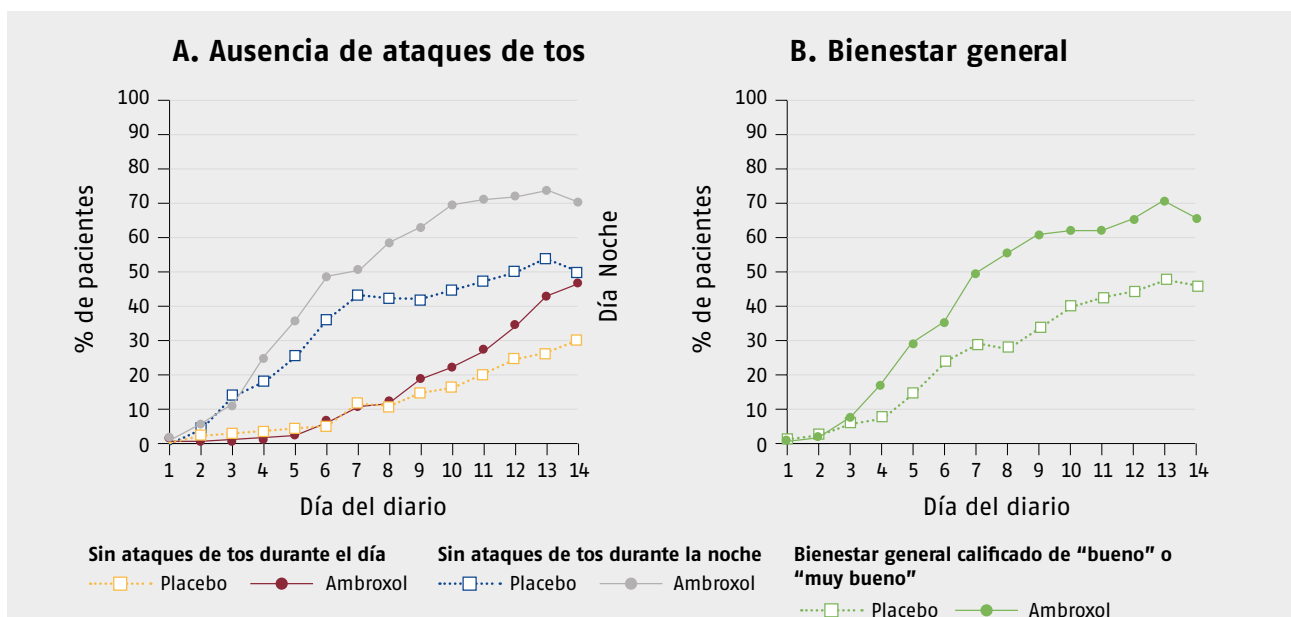


Fig. 2. (A) Porcentaje de pacientes sin ataques de tos durante la noche y el día, (B) Porcentaje de pacientes que califica el bienestar general al menos como “bueno” durante el tratamiento [adaptado de 5].

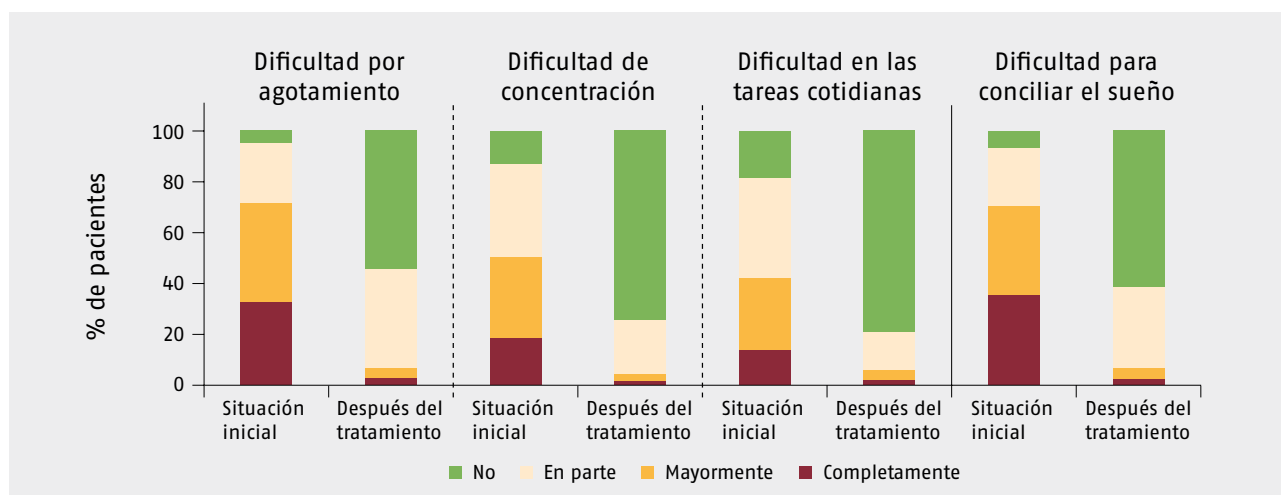


Fig. 3. Dificultad para conciliar el sueño y para realizar las tareas cotidianas antes y después del tratamiento con ambroxol (todos los preparados). Los datos son el % de participantes dentro de una categoría [adaptado de 6].

93,8) en comparación con el grupo de placebo (77,3%; IC del 95% 70,3–83,4;  $p < 0,05$ ) después de 7 2 días. Tras 14 días de tratamiento con ambroxol, el 50% de los pacientes experimentaron la ausencia de tos durante el día. Este nivel de recuperación de la tos no se alcanzó nunca en el grupo de placebo. El 40% de los pacientes experimentó la ausencia de tos por la noche después de cinco días de tratamiento con ambroxol y tras casi siete días de tratamiento con placebo. El 50% de los pacientes experimentó la ausencia de tos por la noche tras siete días de tratamiento con ambroxol y tras 12 días de tratamiento con placebo (Fig. 2A). Cualquier mejora de la tos nocturna coincide con una mejora de la calidad del sueño. El estudio también mostró una mejora de la calidad de vida relacionada con la enfermedad. El 40% de los pacientes experimentó un bienestar bueno o muy bueno tras seis o siete días de tratamiento con ambroxol, mientras que el grupo de placebo no alcanzó un resultado comparable antes de los diez días de tratamiento (Fig. 2B).

En una encuesta realizada en farmacias participaron 965 personas con infecciones agudas de las vías respiratorias tratadas con ambroxol (cápsulas de liberación prolongada, jarabe para adultos, jarabe pediátrico o pastillas blandas) [6]. El 60,2% de los pacientes comenzó el tratamiento en los dos primeros días de tos y la duración media del tratamiento fue de 4,3 días ( $\pm 0,9$  días). El tratamiento con cualquiera de las cuatro fórmulas mejoró no solo el síntoma de la tos, sino también el impacto general en la calidad de vida. El porcentaje de pacientes que experimentó una dificultad completa y mayor a la hora de conciliar el sueño disminuyó del 70% en la situación inicial a menos del 20% después del tratamiento. El porcentaje de pacientes que no experimentó cansancio, falta de concentración ni dificultades para realizar las tareas cotidianas pasó del 3%, 15% y 20%, respectivamente en la situación inicial, al 55%, 75% y 80% después del tratamiento con ambroxol (Fig. 3).

Los pacientes con bronquitis crónica se inscribieron en un ensayo multicéntrico, con enmascaramiento doble, controlado

con placebo y recibieron tratamiento con ambroxol (75 mg/día,  $N=86$ ) o placebo ( $N=87$ ) durante 24 meses [7]. La importancia personal y económica del tratamiento se reflejó en una reducción del 32% del número total de días de incapacidad laboral debido a bronquitis crónica en comparación con el placebo (placebo: 1789 días, principio activo 1216 días;  $p < 0,01$ ). En relación con un mes, esto significó una media de 74,5 días laborables perdidos en los 87 pacientes del grupo de placebo en comparación con 50,6 días para los 86 pacientes tratados con ambroxol ( $p < 0,01$ ).

### Conclusión

Los datos recientes destacan el impacto que tiene la tos en la calidad de vida del paciente y reflejan la expectativa actual de los pacientes respecto a los beneficios del tratamiento. Teniendo en cuenta estas necesidades, se han revisado los datos existentes sobre el fármaco mucolítico conocido ambroxol. En conjunto, los estudios demostraron que el ambroxol acorta la duración de la tos varios días en comparación con el placebo, disminuye la gravedad de la tos y mejora la calidad de vida, especialmente en relación con una mejor calidad del sueño, lo que mejora la capacidad de realizar tareas cotidianas al día siguiente. Es importante señalar que, si bien los datos existentes proporcionan una información valiosa, se necesitan más estudios sólidos para explorar completamente los posibles beneficios del ambroxol.

### Resumen

Los resultados comunicados por el paciente y los conocimientos demostraron el impacto que tiene la tos en su vida diaria y la importancia de encontrar tratamientos efectivos. El ambroxol, muy conocido en la automedicación para la tos aguda y subaguda, atiende las necesidades del paciente acortando la duración de la tos, reduciendo su gravedad, disminuyendo la producción de mucosidad, mejorando la calidad del sueño y restaurando la capacidad de trabajar y realizar tareas diarias.

## Literatura

1. McGarvey LP, et al. A real world study of cough burden and quality of life of UK patients who have undergone evaluation for chronic cough. *Current Medical Research and Opinion*. 2023;39(12):1717–28. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2284371>.
2. Kardos P, et al. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten (2019). AWMF-Register-Nr.: 020-003.
3. Curti PC, Zavattini G. A post hoc analysis on cough symptom of Study U84-0429: Ambroxol (Mucosolvan) in patients with chronic bronchitis (unpublished on file data, 1982).
4. Germouty J, Jirou-Najou JL. Clinical efficacy of ambroxol in the treatment of bronchial stasis. *Clinical trial in 120 patients at two different doses*. *Respiration*. 1987;51(Suppl 1):37–41.
5. Matthys H, et al. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(8):700–11.
6. Kardos P, et al. Characterization of differential patient profiles and therapeutic responses of pharmacy customers for four ambroxol formulations. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):40.
7. Cegla UH. 2-year-long treatment with ambroxol (Mucosolvan®) sustained-release capsules in patients with chronic bronchitis. Results of a double-blind study on 180 patients. *Prax Klin Pneumol*. 1988;42:715–21.

Conflicto de intereses: H. Graeter, L. Jagwanth, A. Tardy son empleados de Sanofi.

Divulgación: La redacción médica y la publicación han sido financiadas por Sanofi.

Agradecimientos: El autor agradece a Beatrice Bois de Fer (Medical Statistician lead, Sanofi, Neuilly-sur Seine, Francia) su contribución sobre el análisis estadístico de datos inéditos, a Paula Fontanilla, PhD (Scientific Communication Lead, Sanofi, Neuilly-sur Seine, Francia), la revisión del contenido científico del manuscrito, y a A.P., redactor médico autónomo, su apoyo a la redacción médica.

## Información sobre el manuscrito

Presentado el: 16.07.2024

Aceptado el: 23.09.2024

Publicado el: 16.10.2024