

Utilidad de los fármacos mucoactivos en enfermedades respiratorias

J. Serrano y J. Sanchis

Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona.

Introducción

Las secreciones de las vías respiratorias actúan como protección frente a los agentes ambientales tóxicos, oxidantes e infecciosos, a los que constantemente se encuentra expuesta la mucosa bronquial. Las glándulas submucosas y las células calciformes del epitelio respiratorio producen entre 10 y 100 ml/día de moco¹, cantidad que se incrementa ante las agresiones externas. Su eliminación por parte de la tos y del sistema mucociliar de transporte permite la limpieza del árbol bronquial. Ambos mecanismos precisan unas determinadas propiedades viscoelásticas de la secreción bronquial², alteradas en numerosas neumopatías³⁻⁵.

Con el fin de facilitar el transporte mucociliar, se ha empleado un gran número de agentes farmacológicos, cuya eficacia sigue siendo cuestionada. El número de trabajos publicados en la bibliografía sobre la utilidad de estas sustancias es muy elevado, pero los métodos utilizados y la selección de pacientes en cada uno suelen ser muy diferentes, lo que dificulta la obtención de conclusiones generales. Las diferencias en los estudios han motivado la publicación en los últimos años de recomendaciones internacionales sobre el diseño de los ensayos clínicos de fármacos mucoactivos⁶. Nuestro objetivo fue determinar la posible evidencia científica que sustentara la utilidad de estos fármacos, para lo cual realizamos una revisión crítica de la bibliografía de los últimos años. Los resultados obtenidos permiten atribuir una eficacia discreta a algunos de estos fármacos, y sólo en determinadas situaciones.

Material y métodos

Nos propusimos revisar la bibliografía, siguiendo las recomendaciones de Mulrow⁷, sobre la utilidad clínica de los mucoactivos en las enfermedades respiratorias. Para ello, examinamos en la base de datos MEDLINE los artículos publicados desde 1980 hasta 1996, sobre el empleo de estos fármacos en los niños y adultos y en las diversas enfermedades pulmona-

res. Obtuvimos un total de más de 250 referencias bibliográficas en ese período de tiempo. De éstas seleccionamos únicamente los estudios prospectivos controlados, aleatorizados y de diseño doble ciego, que hubieran sido publicados en lengua castellana, francesa o inglesa. Revisando la bibliografía aportada por los artículos seleccionados, obtuvimos nuevos estudios no identificados en la búsqueda previa, pero que cumplían los criterios de inclusión. Con el objetivo de analizar sólo aquellos trabajos cuyos resultados tuvieran mayor potencia estadística, descartamos los estudios que habían incluido a menos de 60 pacientes. En la práctica, este último requisito supuso la eliminación de los estudios sobre otras acciones farmacológicas atribuidas a los mucoactivos, como su acción antioxidante o bactericida.

Los métodos empleados en cada ensayo se analizaron aplicando las recomendaciones del Task Group of Mucoactive Drugs⁶. No se consideraron en esta revisión las conclusiones de los estudios sin significación estadística ($p < 0,05$).

Resultados

Los 18 estudios finalmente seleccionados se detallan en la tabla I. Éstos se refieren a 6 fármacos: N-acetilcisteína (NAC), bromhexina, yodoglicerol, ambroxol, guaimesal y DNasa I. Su acción se estudió en las siguientes situaciones clínicas: bronquitis aguda y crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, bronquiectasias, profilaxis de complicaciones postoperatorias en cirugía abdominal alta y, de forma parcial, asma. El diseño de cada estudio, el número de pacientes que lo finalizaron y los resultados obtenidos se detallan, asimismo, en la tabla I. Para un mejor análisis conjunto de sus conclusiones, se ordenaron en función del fármaco empleado y de la enfermedad objeto de estudio. En la tabla II se recogen los principales datos de los ensayos practicados en la bronquitis crónica estable, que fue el proceso mayoritariamente estudiado.

N-acetilcisteína (NAC)

De los 9 trabajos analizados referidos a la NAC, siete valoraron su utilidad en la bronquitis crónica estable, uno en la bronquitis aguda o en descompensaciones de la bronquitis crónica y el último estudió el efecto preventivo de la NAC en las complicaciones postoperatorias de la cirugía abdominal alta.

Correspondencia: Dr. J. Sanchis.
Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
S. Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona.

Recibido: 13-5-97; aceptado para su publicación: 23-7-97.

Arch Bronconeumol 1998; 34: 28-35

TABLA I
Fármaco, proceso clínico estudiado, número de enfermos y resultados de los 18 estudios seleccionados

Referencia	Fármaco	Enfermedad	N.º	Resultados					
				C	R	F	E	Rx	G
Hansen et al ⁸	NAC	BC estable	129	+		-	-		
Boman et al ⁹	NAC	BC estable	203				+		
Multicéntrico italiano ¹⁰	NAC	BC estable	495	+	+	+	+		
Parr et al ¹⁶	NAC	BC estable	322				+		
Rasmussen y Glennow ¹¹	NAC	BC estable	91				+		
Jackson et al ¹²	NAC	BC estable	119	+	-		-		
BTS ¹³	NAC	BC estable	148			-	-		
Brocard et al ¹⁶	NAC	BA	215	+	+				
Jepsen et al ¹⁹	NAC	Profilaxis cirugía abdominal alta	122			-			-
Valenti y Marengo ²⁰	Bromhexina	EPOC	235	+	+	+			
Olivieri et al ²¹	Bromhexina	Bronquiectasias	88	+	+	+			
Petty ²²	Yodoglicerol	BC estable	282	+			+		
Guyatt et al ²³	Ambroxol	BC estable	78	-		-			
Olivieri et al ²⁴	Ambroxol	BC estable	214	+	+	+	+		
Germouty y Jirou-Najou ²⁵	Ambroxol	BA	60+60 ^a	+ ^b	+	-			
Fegiz ²⁶	Ambroxol	Profilaxis cirugía abdominal alta	226	-				+	+
Jager ²⁷	Guaimesal	BA	140	+	+	+			
Fuchs et al ²⁸	DNAsa I	Fibrosis quística	943	+		+	+		

N.º: número de pacientes que finalizaron el estudio; C: mejoría clínica; R: mejoría en las propiedades reológicas del moco; F: mejoría de la función pulmonar; E: mejoría de las variables farmacoeconómicas; RX: mejoría en la radiografía de tórax; G: mejoría gasométrica; BC: bronquitis crónica; BA: bronquitis aguda o descompensación de bronquitis crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BTS: British Thoracic Society. Los espacios en blanco indican datos no facilitados en el estudio.

^a60 pacientes con dosis de 60 mg/día y 60 con 120 mg/día.

^bSólo pacientes con la dosis de 120 mg/día.

TABLA II
Fármacos mucoactivos en la bronquitis crónica estable

Referencia	Fármaco	Duración (meses)	Dosis (mg/día)	Exclusión otras neumopatías	Edad media (años)	FEV ₁ inclusión (FEV ₁ medio) (%)	Fumadores activos (%)	Otros fármacos (%)	Resultados			
									C	R	F	E
Hansen et al ⁸	NAC	3	1.200	+	51	> 50	92	59	+ ^a	-	-	
Boman et al ⁹	NAC	6	400	+	52	> 50 (80)	81					+
Multicéntrico italiano ¹⁰	NAC	6	400	+	40% < 50	> 40		15	+	+	+	+
Parr et al ¹⁶	NAC	6	600	+	63		46	> 50				+ ^b
Rasmussen y Glennow ¹¹	NAC	6	600	-	59			62				+ ^b
Jackson et al ¹²	NAC	3	600	+	63	44	80	+ ^c	-	-		
BTS ¹³	NAC	5	600	+	63	< 50 (30)	27	> 90			-	-
Valenti y Marengo ²⁰	Bromhexina	1/2	30	+	53	< 70			+	+	+	
Petty ²²	Yodoglicerol	2	240	+	66	< 75 (45)			+			+
Guyatt et al ²³	Ambroxol	1	120	+	56	Sin exclusión	100		-		-	
Olivieri et al ²⁴	Ambroxol	6	75	+	53% < 60	> 40	28	37	+	+	+	+

Otros fármacos: necesidad de uso crónico de fármacos (fundamentalmente broncodilatadores). C: mejoría clínica; R: mejoría de las propiedades reológicas del moco; F: mejoría de la función pulmonar; E: mejoría de las variables farmacoeconómicas. BTS: British Thoracic Society. ^aNo se produjo mejoría clínica, pero sí en la puntuación del cuestionario GHQ sobre el estado general de los pacientes. ^bDisminución en el número de días de incapacidad laboral, sin variación en el número de exacerbaciones. ^cMejoría sólo en la auscultación respiratoria.

En la mayoría de los estudios referidos a la bronquitis crónica⁸⁻¹³, ésta se definió siguiendo los criterios del Medical Research Council¹⁴. La definición de la exacerbación también fue común a casi todos los ensayos, de acuerdo con los criterios de Fletcher et al¹⁵. Sólo en el caso de un ensayo multicéntrico italiano¹⁰ se empleó una definición propia, menos específica. Todos los estudios se diseñaron con grupos paralelos. La duración de los mismos osciló entre 3-6 meses, y la dosis de NAC entre 400-1.200 mg/día, siempre administrada por vía oral.

Las poblaciones estudiadas fueron distintas en cuanto a su media de edad, la exclusión de otras neumopatías, el hábito tabáquico, el FEV₁ y la necesidad de usar otros fármacos (fundamentalmente broncodilatadores) durante el estudio. La edad media de los pacientes, entre 51-63 años, no se recogió expresamente en el estudio multicéntrico italiano: un 40% de los pacientes tenía una edad inferior a 50 años, un 50% estaba entre los 50-70 años y el 10% restante superaba los 70. En todos los casos, excepto en el estudio de Rasmussen y Glennow¹¹, se excluyeron explícitamente los pacientes con otras

neumopatías, como el asma o las bronquiectasias. El número de fumadores activos oscilaba entre el 27-92%, mientras que el FEV₁ medio de las poblaciones estudiadas variaba entre un 30 y un 80% de los valores de referencia. Este dato no se determinó en 3 trabajos^{11,12,16}. Sólo el estudio de la British Thoracic Society¹³ se centró en los enfermos con obstrucción intensa de las vías aéreas, con un FEV₁ inferior al 50%. El empleo concomitante de otros fármacos durante el ensayo, fundamentalmente broncodilatadores, osciló entre el 15% y más de un 90% de los pacientes, reflejando sin duda un mayor deterioro clínico en el estudio británico¹³.

La evaluación de los resultados se centró en 4 apartados: mejoría clínica (referida a la intensidad de la tos, la dificultad de la expectoración y el estado general de los pacientes), mejoría de las propiedades reológicas del moco, repercusión del tratamiento en los valores espirométricos y parámetros farmacoeconómicos, como el número de exacerbaciones o los días de incapacidad laboral. Sólo en el trabajo de Hansen et al⁸ se empleó un método objetivo, el cuestionario GHQ¹⁷, para valorar el cambio en el estado general de los pacientes. Curiosamente, los otros datos clínicos determinados en este estudio no mostraron mejoría estadísticamente significativa. En el trabajo de Jackson et al¹², además de los síntomas referidos por los enfermos, se analizaron los hallazgos de la auscultación respiratoria. Los métodos empleados para cuantificar los cambios en la situación clínica del paciente fueron la escala analógica visual en un estudio⁸ y diversas escalas de puntuación en el resto. Éstas se emplearon también para establecer las propiedades reológicas del moco (grado de fluidez y purulencia), siempre por parte del médico, o fisioterapeuta, que seguía a los pacientes. En ningún caso se practicaron determinaciones instrumentales. Sólo en un estudio multicéntrico italiano¹⁰ se produjo una mejoría significativa en los valores espirométricos tras el tratamiento, que no se observó en otros dos trabajos^{8,13}. Con respecto a la disminución del número de exacerbaciones y de los días de incapacidad laboral, se produjeron resultados favorables en 2 estudios^{9,10}; en tres no se encontraron diferencias^{8,12,13} y en los dos restantes se produjo una disminución del número de días de incapacidad laboral, pero no del número de exacerbaciones^{11,16}.

El trabajo de Brocard et al¹⁸ analizó el posible efecto beneficioso de añadir NAC al tratamiento antibiótico convencional de una infección bronquial aguda, empleando 600 mg/día de NAC durante 10 días, asociada con amoxicilina durante la primera semana. Para ello se seleccionaron 215 pacientes, divididos en 3 grupos: 84 eran sujetos previamente sanos, 95 cumplían criterios de bronquitis crónica y los últimos 36, además, padecían de insuficiencia respiratoria crónica. Los resultados obtenidos se refirieron a variaciones en las propiedades reológicas del moco bronquial (volumen y viscosidad) y en la intensidad de la tos. También se registraron las variaciones en el flujo espiratorio máximo (FEM) de los pacientes. Los resultados fueron favorables en las tres variables analizadas, aunque el análisis independiente del grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria previa no mostró diferencias significativas.

En el estudio de Jepsen et al¹⁹ se evaluó el efecto protector que un tratamiento con NAC por vía intravenosa pudiera tener en el número de atelectasias pulmonares postoperatorias, detectadas mediante radiología simple de tórax y gasometría arterial, y en los valores espirométricos postoperatorios. Se estudiaron 122 pacientes, un 58% con cirugía menor y un 42% con cirugía mayor. La administración de NAC se iniciaba de forma intravenosa el día de la intervención (1.200 mg) y se mantenía durante 6 días (600 mg/día) o hasta el alta hospitalaria. La administración pasaba a ser oral al recuperar la función intestinal. No se obtuvieron diferencias significativas en el número de atelectasias ni en los valores gasométricos y espirométricos postoperatorios.

Bromhexina

Dos ensayos con bromhexina, uno en enfermos con EPOC y otro con bronquiectasias, se incluyeron en nuestra revisión.

El trabajo de Valenti y Marengo²⁰ estudió los efectos de un tratamiento de 14 días con bromhexina (30 mg/día oral) en 235 pacientes con EPOC en fase estable y con un FEV₁ medio de 1,960 l. Ciento diecisiete pacientes recibieron bromhexina y los otros 118 constituyeron el grupo control. Sólo se incluyeron sujetos hipersecretores y el único fármaco broncodilatador permitido fue la teofilina. No se especificó el hábito tabáquico de los pacientes. Empleando escalas de puntuación, se obtuvieron diferencias significativas en las características reológicas del moco y las variables clínicas. También fue significativa la mejoría observada en la espirometría, la impresión subjetiva de los médicos que atendían a los pacientes y la auscultación pulmonar.

El otro estudio²¹ se realizó sobre 88 pacientes con bronquiectasias, objetivadas por TAC o broncografía, durante un período de exacerbación infecciosa. Se administró bromhexina (60 mg/día) durante 15 días a 43 pacientes, mientras que los otros 45 recibieron placebo; ambos grupos completaron un tratamiento antibiótico con ceftazidima durante la primera semana del ensayo. La evaluación al final del tratamiento mostró una mejoría significativa en las variables clínicas, reológicas (con una disminución de la cantidad de expectoración, en este caso) y auscultatorias. El estado general de los pacientes, y su espirometría, también mejoraron.

Yodoglicerol

El estudio de Petty²² analizó la eficacia del yodoglicerol en pacientes con bronquitis crónica en fase estable. El tratamiento se mantuvo durante 8 semanas, con una dosis oral de 240 mg/día. Doscientos ochenta y dos pacientes finalizaron el estudio, 147 en el grupo con yodoglicerol y 135 en el grupo placebo. Su media de edad fue 66 años y el FEV₁ medio el 45% del valor de referencia. Se permitió el uso de corticoides, betaadrenérgicos y metilxantinas durante el estudio, pero no se admitió el empleo de anticolinérgicos inhalados. Se instó a los pacientes fumadores a no modificar su hábito, aunque no se especificó su número. Los resultados muestra-

ron diferencias significativas en las variables clínicas referidas por los pacientes, aunque no en la opinión de sus médicos. Estas diferencias se mantuvieron en los grupos de pacientes más sintomáticos y en aquellos que precisaban tratamiento esteroide. Aunque no se redujo el número de descompensaciones (no definidas) en el grupo con yodoglicerol, su duración sí fue menor. No se observaron diferencias en las necesidades de fármacos broncodilatadores entre los dos grupos.

Ambroxol

Cuatro artículos sobre el ambroxol cumplieron los criterios de la presente revisión²³⁻²⁶. Los dos primeros aplicaron el tratamiento con ambroxol en la bronquitis crónica estable, el tercero en la bronquitis aguda y el cuarto en la profilaxis de complicaciones postoperatorias de la cirugía abdominal alta.

Los estudios de Guyatt et al²³ y de Olivieri et al²⁴ (tabla II) evaluaron los efectos del ambroxol a medio plazo (4 y 6 semanas) en la bronquitis crónica en fase estable. El primero incluyó 78 pacientes con dificultad para la expectoración, 37 en el grupo con ambroxol y 41 en el grupo placebo. Ambos grupos fueron estratificados en dos subgrupos: uno formado por pacientes fumadores, sin tratamiento broncodilatador y con unos valores espirométricos próximos a los de referencia; el otro, en cambio, lo constituían pacientes con un $FEV_1 < 70\%$ y una relación $FEV_1/FVC < 70\%$. No se detectaron diferencias significativas entre el grupo tratado con placebo y el que recibió ambroxol, independientemente de si pertenecían o no al subgrupo con limitación del flujo aéreo. Por el contrario, el trabajo de Olivieri et al²⁴ mostró una significativa mejoría en las características reológicas del moco, la intensidad de la tos y la dificultad de la expectoración. El número de exacerbaciones y las pruebas de función pulmonar de los 214 pacientes incluidos en su ensayo. A diferencia del anterior, este estudio sólo incluyó a pacientes con un $FEV_1 > 40\%$. Inexplicablemente, a pesar de este criterio, el FEV_1 medio de la muestra estudiada fue de un 33%. No había diferencias significativas entre el grupo con tratamiento y el grupo control en cuanto a la edad, el porcentaje de fumadores activos (un 30% en el grupo con ambroxol; un 27% en el grupo control) o el de pacientes que precisaban tratamiento broncodilatador (un 36 y un 37%, respectivamente). En el grupo con ambroxol se produjo una reducción en el número de exacerbaciones y fue superior el porcentaje de pacientes libres de las mismas durante el estudio. También disminuyó el número de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico, la duración del mismo y el número de días de incapacidad laboral. No se detectaron efectos secundarios de importancia.

La utilidad del ambroxol en la bronquitis aguda fue estudiada por Germouty y Jirou-Najou²⁵ en 120 pacientes, con un FEM de 150-300 l/min al ingreso, que presentaban dificultad para la expectoración y tos moderada a intensa. Se subdividieron los pacientes en dos grupos, empleando dosis distintas del fármaco en cada uno (30/120 mg/día, respectivamente, durante 10 días).

No se permitió el empleo de broncodilatadores ni esteroides, aunque sí se administró tratamiento antibiótico (amoxicilina) durante el ingreso. Se evaluaron los cambios en las propiedades reológicas del moco, la clínica y el FEM. Se obtuvo una mejoría significativa de la reología del moco y la clínica en el grupo tratado con 120 mg/día, sin cambios en el FEM, y sólo en el volumen de la expectoración en el grupo con 30 mg/día.

Finalmente, el estudio de Fegiz et al²⁶ analizó el efecto profiláctico del ambroxol en las atelectasias postoperatorias en la cirugía abdominal alta. Todos los pacientes incluidos, con un FEV_1 medio de 2,100 l, cumplían los criterios del Medical Research Council de 1981 para la EPOC, a pesar de lo cual no se permitió el empleo de broncodilatadores ni de esteroides durante el ensayo. Se emplearon 1.000 mg/día de ambroxol por vía intravenosa durante 6 días, empezando 3 días antes de la intervención. Se valoró la eficacia del tratamiento determinando el número de atelectasias detectadas en la radiografía simple de tórax, el descenso de la PaO_2 y la evolución clínica de los pacientes. Se obtuvieron mejorías significativas en el número de atelectasias (un 10,6% en el grupo tratado con ambroxol frente a un 23,9% en el grupo control) y el descenso de la PaO_2 a las 48 h de la intervención (de 80,4 a 76,6 mmHg y de 81,4 a 72,5 mmHg, respectivamente). Los efectos adversos más frecuentemente detectados atribuibles al ambroxol fueron la náusea y el vómito.

Guaimosal

El efecto de este fármaco se estudió en 140 pacientes no hospitalizados con bronquitis aguda, descompensación de bronquitis crónica o bronquitis crónica sin fiebre²⁷. No se incluyeron pacientes con broncospasmo, inflamación intensa de las vías respiratorias altas u otitis. También se excluyó a los pacientes con infección bronquial primaria y no se permitió el tratamiento antibiótico o antiinflamatorio. El ensayo se desarrolló durante una semana, administrando 1.500 mg/día de guaimosal. Si este tratamiento fracasaba, se añadía un antibiótico y, si la mejoría era parcial, se sustituía éste por un antipirético y un antitusígeno. El análisis de los resultados se centró en los cambios clínicos (síntomas y duración de la fiebre) y espirométricos, y las variaciones en las propiedades reológicas del moco. En todas estas variables se obtuvo mejoría significativa, que se mantuvo independientemente de la presencia o no de broncopatía previa al ensayo. No se observaron, en cambio, diferencias valorables en el número de efectos adversos en cada grupo de pacientes.

DNasa I

Tras varios ensayos clínicos de fases I y II, en 1994 se publicó el trabajo de Fuchs et al²⁸, con los resultados de un ensayo de fase III sobre 968 pacientes con fibrosis quística, mayores de 5 años de edad y con una $FVC \geq 40\%$ de su valor de referencia. El estudio se dividió en dos fases, una primera de 24 semanas de ensayo controlado a doble ciego y una segunda fase de otras 24 se-

manas de estudio abierto. Se observó una mejoría clínica en la disnea y el estado general, la reducción en el número de exacerbaciones y en la necesidad de tratamiento antibiótico empleado en éstas, incluso en el subgrupo de pacientes con una FVC > 85%. También se objetivó una mejoría en la espirometría, con un aumento medio del FEV₁ del 5,7%, aproximadamente. Esta respuesta de la función pulmonar no tuvo relación con el resto de variables estudiadas.

Discusión

El número de sustancias, tanto endógenas como exógenas, que pueden modificar la producción y eliminación de secreciones bronquiales es muy elevado^{29,30}. Abarca desde neurotransmisores o sustancias liberadas en los procesos inflamatorios hasta múltiples fármacos³¹, como los broncodilatadores o algunos diuréticos. No obstante, los fármacos específicamente empleados para regular la viscosidad y elasticidad de la secreción bronquial están relacionados con un número limitado de mecanismos de acción: modificar la composición del moco bronquial haciéndolo más fluido, aumentar el grado de hidratación mucosa con el mismo objetivo o fragmentar sus estructuras filamentosas, como las glucoproteínas o los ácidos nucleicos liberados por los neutrófilos. Desafortunadamente, una secreción más fluida no necesariamente es más fácil de expectorar, ya que la tos y el transporte mucociliar precisan de propiedades reológicas parcialmente antagónicas para actuar con eficacia². El empleo de otros métodos facilitadores de la eliminación de secreciones, como la fisioterapia respiratoria, puede ser entonces de inestimable ayuda³².

La evaluación racional de la utilidad clínica de los fármacos expectorantes se ve dificultada por varios factores. El primero, y no despreciable, es el enorme volumen de información disponible sobre éstos en la bibliografía. En la mayoría de casos, no obstante, los datos se refieren a sus efectos farmacológicos *in vitro* o *ex vivo*, que no necesariamente se relacionan con una eficacia terapéutica *in vivo*. El principal problema para poder evaluar la eficacia real de estos fármacos es, sin embargo, el escaso rigor metodológico de la mayoría de los trabajos³³. Incluso limitando el análisis a los estudios prospectivos controlados, a doble ciego, aleatorizados y con un número suficiente de pacientes, sigue habiendo varias dificultades, derivadas básicamente de tres aspectos: *a)* las diferencias en el diseño de los estudios, referidos a enfermedades distintas, en situación aguda o crónica, con fármacos diversos, dosis y vías de administración distintas; *b)* la selección de poblaciones no homogéneas de pacientes, con distintos criterios de inclusión respecto al grado de deterioro clínico, hábito tabáquico o empleo concomitante de otros fármacos, por ejemplo, y *c)* la dificultad de analizar de forma objetiva los cambios en el estado clínico de los pacientes³⁴, no necesariamente relacionados con las variaciones de las pruebas de función pulmonar o en las propiedades reológicas del moco. Las recomendaciones publicadas en 1994 por el Task Group on Mucoactive Drugs⁶ de la European Respiratory Society (ERS) suponen, en

este sentido, la propuesta de unos criterios definidos para la elaboración de ensayos clínicos de fármacos mucoactivos en la EPOC, aunque pueden generalizarse a otras enfermedades, al menos en lo que se refiere a la caracterización rigurosa de la población sometida a estudio y a los métodos empleados para objetivar el posible beneficio obtenido con los expectorantes. Finalmente, a los anteriores obstáculos se añade el modesto impacto que la modificación de la hipersecreción o el trastorno del transporte mucociliar puede tener en algunas de las enfermedades respiratorias estudiadas, como la EPOC, cuyo curso parece inexorable.

Otras revisiones anteriores a la nuestra evalúan exhaustivamente los trabajos publicados sobre las acciones de estos fármacos en general^{29,30} o se refieren a un solo fármaco o enfermedad³⁵⁻³⁸. No obstante, sólo una minoría de estas revisiones realiza una evaluación crítica de los estudios que recogen³⁹, y aún es menor el número de las mismas que especifican los criterios empleados para seleccionar y valorar los estudios⁴⁰.

Los resultados obtenidos en el presente análisis muestran los discretos beneficios esperables con el empleo de los fármacos mucoactivos. En el caso de la NAC en la bronquitis crónica, parece probada su utilidad en mejorar los aspectos clínicos subjetivos —como la dificultad en la expectoración, la intensidad de la tos o el estado general de los pacientes—, y en reducir el número de descompensaciones de la enfermedad o los días de incapacidad laboral en los pacientes más jóvenes, generalmente fumadores activos, con menores requerimientos de medicación y que presentan menor —o incluso nula⁹— obstrucción del flujo aéreo.

Un aspecto no valorado en ninguno de los estudios es el papel que pudiera desempeñar el abandono del hábito tabáquico durante el período de observación. Debe recordarse que en el caso del estudio multicéntrico italiano¹⁰ el 25% de los fumadores abandonaban el consumo de tabaco durante el estudio. La valoración del estado general de los pacientes por parte de los médicos que los atendían y los hallazgos auscultatorios son difíciles de cuantificar y poco fiables para evaluar la eficacia del tratamiento. Los datos objetivos, como la espirometría, empleados para valorar la eficacia de la NAC mostraron variaciones que, pese a alcanzar la significación estadística en algún caso¹⁰, fueron de escasa relevancia clínica. En consecuencia, los pacientes de edad avanzada, con bronquitis crónica en fase estable y una obstrucción intensa del flujo aéreo, no parecen beneficiarse del tratamiento con NAC.

En el caso de la exacerbación aguda de la bronquitis, las conclusiones son superponibles, no encontrándose en el estudio de Brocard et al¹⁸ ninguna mejoría en los pacientes con insuficiencia respiratoria previa. Incluso los efectos favorables detectados en los otros dos grupos de este estudio son difícilmente generalizables a otras poblaciones, ya que no se proporcionaron datos sobre las características de los pacientes, su hábito tabáquico, valores espirométricos o el empleo de otros fármacos. Tampoco se especificaron los criterios de bronquitis crónica empleados en este estudio y en el grupo de enfermos con insuficiencia respiratoria se incluyeron

pacientes con una muestra heterogénea de enfermedades pulmonares, como las bronquiectasias, las secuelas posttuberculosis y el enfisema. Sorprendentemente, en el trabajo no se hace referencia a la duración de la exacerbación ni a la necesidad o no de ingreso hospitalario de los pacientes.

La utilidad de la NAC en la profilaxis de las complicaciones postoperatorias de la cirugía abdominal alta¹⁹ sólo se investigó en una población con escasa alteración de la función pulmonar: se excluyeron aquellos pacientes que precisaban tratamiento broncodilatador, sólo el 38% de los pacientes presentaba unos valores espirométricos (FEV₁ o VC) inferiores al 75% de su valor de referencia y ningún paciente presentaba una PaO₂ inferior a 66 mmHg. El otro estudio realizado en la profilaxis de complicaciones postoperatorias, empleando ambroxol¹², también parece haber valorado su efecto en una población con enfermedad leve. A pesar de que todos los pacientes presentaban obstrucción crónica del flujo aéreo, el FEV₁ medio era superior a los 2 l en valor absoluto, la PaO₂ de 80 y la PaCO₂ de 37 mmHg, respectivamente, y se excluyeron aquellos pacientes que previamente seguían tratamiento broncodilatador. A diferencia del anterior, en este caso sí se demostró un efecto preventivo del ambroxol en las atelectasias postoperatorias, aunque la evolución clínica de los dos grupos de pacientes sólo mostrase una tendencia a la mejoría en el grupo tratado con ambroxol. La posible influencia que el sobrepeso o la obesidad pudiera tener en las complicaciones postoperatorias detectadas en este estudio no se analizó. En el trabajo que empleó la NAC sí se contempló esta posibilidad, y no se encontraron diferencias entre el porcentaje de pacientes con sobrepeso en el grupo con tratamiento y el grupo control. Por lo tanto, queda pendiente la evaluación de la utilidad de estos y otros fármacos mucoactivos en pacientes con enfermedades pulmonares previas de mayor gravedad, y se requieren estudios con un número importante de sujetos sometidos a cirugía torácica.

Los efectos positivos observados con el empleo de bromhexina sobre el estado general de los pacientes, tanto en la bronquitis crónica como en las bronquiectasias, son, desgraciadamente, difíciles de interpretar y, aún más de generalizar, debido a las notables deficiencias en la caracterización de las poblaciones estudiadas. En el caso del estudio en pacientes con bronquitis crónica²⁰, la duración del tratamiento se limitó a 2 semanas y el grado de obstrucción bronquial de los pacientes, con un FEV₁ medio cercano a los 2 l, no fue importante. En el estudio de Olivieri et al²¹, en pacientes con bronquiectasias, ni siquiera se hace referencia al estado funcional previo a la descompensación. No obstante, la ausencia de broncodilatadores betaadrenérgicos y de esteroides orales, así como una media de edad de los pacientes cercana a los 50 años, permiten suponer una escasa alteración de la función pulmonar. Por consiguiente, no puede deducirse de estos ensayos un efecto a largo plazo de la bromhexina, ni una acción beneficiosa en pacientes con limitación importante del flujo aéreo. La mejoría espirométrica (entre 130 y 140 ml en el FEV₁) detectada en

ambos estudios no tuvo, como en el caso de la NAC, repercusión clínica.

El beneficio del yodoglicerol sí pudo demostrarse en los pacientes con mayor deterioro de la función pulmonar, de forma subjetiva para los enfermos y reduciendo la duración de las exacerbaciones. La mejoría se mantenía incluso en aquellos que precisaban tratamiento con esteroides debido a la mayor gravedad de su enfermedad. Aunque la opinión de los médicos que seguían a los pacientes no coincidiera con la mejoría clínica referida por éstos, en una enfermedad crónica y aparentemente irreversible como la bronquitis crónica avanzada, un alivio sintomático puede tener importancia. Por desgracia, los efectos secundarios del yodoglicerol, a diferencia de los del resto de fármacos mucoactivos en general, pueden alcanzar una trascendencia que limite su uso.

Los estudios realizados con ambroxol en pacientes bronquíticos muestran resultados contradictorios. En el caso de la bronquitis crónica estable, mientras que el estudio de Guyatt et al²³ no encuentra ningún beneficio con el tratamiento, independientemente de la existencia o no de obstrucción del flujo aéreo, Olivieri et al²⁴ obtienen mejorías en las variables clínicas, reológicas y funcionales, y un descenso en el número de exacerbaciones. La mejoría en la función pulmonar, sin embargo, tampoco tuvo en este caso ninguna repercusión clínica. Las diferencias en estos estudios no parecen deberse a las distintas dosis del fármaco empleadas en cada ensayo (en el estudio de Guyatt et al se administró una dosis superior: 120 mg/día, frente a 75 mg/día en el trabajo de Olivieri et al) y quizá puedan atribuirse a la diferente duración de los ensayos. El primero de los estudios se desarrolló durante 4 semanas, mientras que el segundo se prolongó durante 6 meses y las diferencias en el número de descompensaciones empezaban a ser significativas a los 2 meses. En cualquier caso, la inexplicable contradicción entre el FEV₁ medio de los pacientes (33%) y la exclusión de pacientes con un FEV₁ inferior al 40% obliga a ser cautelosos con los resultados obtenidos en este estudio. Esta misma cautela es aplicable a los resultados del estudio de Germouty y Jirou-Najou²⁵, que emplean ambroxol en episodios de bronquitis aguda en pacientes con tos intensa y dificultad para la expectoración. Como en el caso de la bromhexina, no se especificó el estado funcional anterior al ingreso de los pacientes. De hecho, ni siquiera se informó de la existencia de la enfermedad pulmonar previa, aunque, como en otros casos, la exclusión de pacientes con tratamiento broncodilatador o corticoide permite suponer que la población estudiada no debía padecer una alteración funcional de importancia, a diferencia de lo que los autores del trabajo afirmaron. Se necesitarían nuevos estudios, con un diseño mucho más riguroso, antes de poder establecer la utilidad del ambroxol en estos episodios agudos.

El caso del guaimesal es, seguramente, el que más dudas ofrece su utilidad real. En primer lugar, resulta difícil imaginar el tipo de pacientes incluidos en el estudio de Jager²⁷, teniendo en cuenta que se excluyeron los pacientes con "bronquitis infecciosa" y los que presen-

taban broncospasmo o inflamación intensa de la vía aérea superior (sin especificar qué se consideró como broncospasmo o inflamación intensos). Sorprende también el hecho de que ninguno de los 140 pacientes ambulatorios abandonase el estudio o que todos los tratados con guaimosal quedaran prácticamente asintomáticos en sólo 4 días. Además, hubiera sido de gran interés especificar los tratamientos concomitantes permitidos durante el estudio, el estado funcional previo de los pacientes y los criterios empleados para seleccionar los tres distintos subgrupos de pacientes en los que se desarrolló el ensayo. Todas estas carencias impiden valorar de forma racional este estudio, por lo que sus conclusiones no pueden tenerse en cuenta.

En el tratamiento de la fibrosis quística, la DNAsa I ha demostrado su eficacia al reducir el número de exacerbaciones y la necesidad de antibióticos en las descompensaciones, y al mejorar la espirometría, pero el incremento medio del FEV₁ no alcanzó el 6%. También se obtuvo mejoría significativa en la disnea y el estado general de los pacientes. No obstante, estos beneficios sólo se han demostrado en enfermos con una FVC > 40% de su valor de referencia y los estudios incluían sólo pacientes mayores de 5 años de edad. Los ensayos con este nuevo fármaco continúan actualmente, tanto en fibrosis quística como en otras enfermedades pulmonares⁴¹, y será preciso esperar el resultado de las nuevas investigaciones antes de generalizar su empleo en la práctica clínica.

En conclusión, los estudios publicados hasta la fecha sobre la utilidad clínica de los fármacos mucorreguladores carecen, en su inmensa mayoría, del mínimo rigor científico exigible en el diseño y realización. Las mejoras obtenidas, con la excepción del yodoglicerol, suelen referirse a pacientes sin enfermedad pulmonar avanzada y en ningún caso se obtienen cambios espirométricos clínicamente relevantes. La dificultad de evaluar otras variables, como los cambios en los síntomas, mediante escalas de puntuación que sólo en algún caso fueron validadas, es un inconveniente más a la hora de determinar la evidencia científica que apoye el uso de estas sustancias. Probablemente, la mejoría subjetiva, junto con la reducción en el número de descompensaciones de los pacientes con bronquitis crónica, sean los únicos efectos beneficiosos de interés que puedan obtenerse con la administración de estos fármacos. La realización de nuevos estudios, siguiendo las recomendaciones establecidas⁶, aportará, sin duda, información mucho más sólida que la actualmente disponible para determinar su utilidad real.

BIBLIOGRAFÍA

- Reid L. Natural history of mucus in the bronchial tree. *Arch Environ Health* 1965; 10: 265-273.
- Girod S, Zahm JM, Plotkowski C, Beck G, Puchelle E. Role of physicochemical properties of mucus in the protection of the respiratory epithelium. *Eur Respir J* 1992; 5: 477-487.
- Wanner A. The role of mucus in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97 (Supl 2): 11-15.
- Fanta CH. Clinical aspects of mucus and mucous plugging in asthma. *J Asthma* 1985; 22: 295-301.
- Puchelle E, De Bentzmann S, Zahm JM. Physical and functional properties of airway secretions in cystic fibrosis, therapeutic approaches. *Respiration* 1995; 62 (Supl): 2-12.
- Task Group on Mucoactive Drugs. Recommendations for guidelines on clinical trials on mucoactive drugs in chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 106: 1.532-1.537.
- Mulrow CD. The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med* 1987; 106: 485-488.
- Hansen NCG, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslöv S, Evald T, Maltbaek N et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994; 88: 531-535.
- Boman G, Bäcker U, Larsson S, Melander B, Wåhlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: a report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 405-415.
- Multicenter Study Group. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study. *Eur J Respir Dis* 1980; 61 (Supl 111): 93-108.
- Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988; 1: 351-355.
- Jackson IM, Barnes J, Cooksey P. Efficacy and tolerability of oral acetylcysteine (Fabrol[®]) in chronic bronchitis: a double-blind placebo controlled study. *J Int Med Res* 1984; 12: 198-206.
- British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40: 832-835.
- Medical Research Council. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. *Lancet* 1965; 1: 775-779.
- Fletcher CM, Peto R, Tinker CM, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford: Oxford University Press, 1976.
- Parr GD, Huitson A. Oral Fabrol (oral N-acetylcysteine) in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 341-348.
- Goldberg DP. The detection of psychiatric illness by questionnaire. A technique for the identification and assessment of non-psychotic psychiatric illness. Oxford: Institute of Psychiatric Maudsley Monographs, número 21, Oxford University Press, 1972.
- Brocard H, Charpin J, Germouty J. Acute indications for acetylcysteine. Etude multi-centrique en double aveugle avec acétylcystéine orale vs placebo. *Eur J Respir Dis* 1980; 61 (Supl 111): 65-69.
- Jepsen S, Klaerke A, Nielsen PH, Nielsen ST, Simonsen O. Systemic administration of N-acetylcysteine has no effect on postoperative lung function following elective upper laparotomy in lung healthy patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 219-222.
- Valenti S, Marengo G. Italian multicenter study on the treatment of chronic obstructive lung disease with bromhexine. A double-blind placebo-controlled trial. *Respiration* 1989; 56: 11-15.
- Olivieri D, Ciaccia A, Marangio E, Marsico S, Todisco T, Del Vita M. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo. *Respiration* 1991; 58: 117-121.
- Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990; 97: 75-83.
- Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhose MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987; 92: 618-620.
- Olivieri D, Zavattini G, Tomasini G, Daniotti S, Bonsignore G, Ferrara G et al. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long-term multicenter trial. Protective effect of ambroxol against winter semester exacerbations: a double-blind study versus placebo. *Respiration* 1987; 51 (Supl 1): 42-51.
- 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 (Supl 1): 37-41.
- Fegiz G, Volpino P, Piat G, Cangemi V, Morino F, Festa V et al. Prevention by ambroxol of bronchopulmonary complications after upper abdominal surgery: double blind italian multicenter clinical study versus placebo. *Lung* 1991; 169: 69-76.
- Jager EG. Double-blind, placebo-controlled clinical evaluation of guaimosal in outpatients. *Clin Ther* 1989; 11: 341-362.

28. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiasen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-642.
29. Polu JM, Chabot F, Wallaert B. Mucomodificateurs bronchiques, antioxydants et antiprotéases. *Rev Mal Respir* 1993; 10: 87-100.
30. Salathe M, O'Riordan TG, Wanner A. Treatment of mucociliary dysfunction. *Chest* 1996; 110: 1.048-1.057.
31. Pavia D, Sutton PP, López-Vidriero MT, Agnew JE, Clarke SW. Drug effects on mucociliary function. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (Supl 128): 304-317.
32. Pavia D. The role of chest physiotherapy in mucus hypersecretion. *Lung* 1990; 168 (Supl): 614-621.
33. Guyatt GH, Newhouse MT. Rigorous evaluation. Greater need than ever [editorial]. *Chest* 1987; 9: 580-581.
34. Lurie A, Mestiri M, Huchon G, Marsac J, Lockhart A, Strauch G. Methods for clinical assessment of expectorants: a critical review. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992; 12: 47-52.
35. Van Herwaarden CL, Bast A, Dekhuijzen PN. The role of N-acetylcysteine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Neth J Med* 1995; 47: 45-48.
36. Disse BG. The pharmacology of ambroxol review and new results. *Eur J Respir Dis* 1987; 71 (Supl 153): 255-262.
37. Braga PC, Allegra L, Bossi R, Scuri R, Castiglioni CL, Romandini S. Review on sobrerol as a muco-modifying drug: experimental data and clinical findings in hypersecretory bronchopulmonary diseases. *Int J Clin Pharmacol Res* 1987; 7: 381-400.
38. Hodson ME. Aerosolized dornase alfa (rh DNase) for therapy of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 70-74.
39. Dorow P. Mucolytics: when dispensable, when necessary? *Lung* 1990; 168 (Supl): 622-626.
40. Manresa F. Use of mucolytics in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 286-289.
41. Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, Mallon K, Wilson R, Cole PJ. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 413-417.