

La hiedra en la práctica pediátrica

Uso de EA 575® en la terapia de la bronquitis aguda en niños en edad escolar

Christopher Lang, Christiane Staiger, Tankred Wegener

Resumen

En un estudio no intervencionista se analizaron la eficacia y tolerabilidad de 5 formas farmacéuticas distintas con el extracto especial de hiedra EA 575® en más de 1000 niños en edad escolar (6-12 años) con bronquitis aguda. La eficacia se registró mediante una evaluación médica de los resultados, mediante una evaluación de los pacientes a través de un cuestionario de los síntomas típicos así como mediante un diario. En todos los resultados y síntomas se registró una clara mejora en el transcurso de la terapia de 7 días. Además se observó una tolerabilidad muy buena y un cumplimiento elevado. Por consiguiente, las 5 formas farmacéuticas de EA 545® constituyen una terapia eficaz y segura de la bronquitis aguda en el colectivo estudiado de niños en edad escolar y confirman la experiencia de muchos años con EA 575®.

En todas las edades, la tos está entre las molestias que se reportan con mayor frecuencia en la práctica de la medicina general, con una considerable relevancia socioeconómica. Sobre todo en los niños, la tos junto con la fiebre es el síntoma de mayor frecuencia y, en la edad escolar, contribuye de forma determinante a los días de ausencia [2, 3, 14]. Por ejemplo, en un estudio de observación se encontró que en el período de un año, 27.6% de los niños tuvieron que faltar a las clases durante 1-20 días debido a síntomas respiratorios [3.] En este grupo de edad, la causa de la tos es con mucha frecuencia una bronquitis aguda debido a una infección por lo general viral de las vías respiratorias. Como mecanismo de limpieza secundario y reflejo protector del pulmón, la tos sirve para retirar los cuerpos extraños, la mucosidad excesiva así como los agentes patógenos del sistema respiratorio. Puede ser provocada por irritaciones inflamatorias, químicas, físicas o

mecánicas de la mucosa de las vías respiratorias superiores e inferiores [2]. Se debe distinguir de la bronquitis aguda, la bronquitis crónica. De acuerdo con una definición de la OMS, se habla de bronquitis crónica si en un paciente se presentó tos con o sin flemas en al menos 3 meses sucesivos durante 2 años.

En un estudio publicado recientemente se demostró que el síntoma tos constituye una carga considerable no sólo para los pacientes, sino también para sus padres [10]. Por ello, una terapia eficaz y tolerable de la sintomatología es de gran importancia para los pacientes y sus padres. Desde hace 65 años y en hasta ahora más de 300 millones de aplicaciones, los medicamentos herbolarios con el extracto especial de hiedra EA 575® (Prospan®, Engelhard Arzneimittel) han demostrado su valía en caso de tos [1, 5, 12, 15]. Se consideran una alternativa a los medicamentos sintéticos para mejorar las molestias de las enfermedades bronquiales crónico-inflamatorias e inflamaciones agudas de las vías respiratorias con el efecto secundario de la tos. Entretanto se tienen datos clínicos sobre el EA 575® de más de 65'000 pacientes [8]. En el presente estudio no intervencionista se buscó poner especial atención en niños en edad escolar.

Objetivo del estudio

El estudio no intervencionista (NIS) sirvió para registrar la eficacia, el cumplimiento y la tolerabilidad de la terapia de niños en edad escolar (6-12 años) con bronquitis aguda con Prospan®. Las 5 formas farmacéuticas que se encuentran en el comercio - jarabe para la tos, gotas para la tos, líquido para la tos, tabletas efervescentes para la tos, pastillas para chupar para la tos - contienen el extracto especial de hiedra EA 575® (DEV 5-7.5:1, medio de extracción etanol al 30% [m/m]) y se



Fácilmente accesible para la fitoterapia: la bronquitis aguda. © Engelhard Arzneimittel

incluyeron en el NIS.

Método

En el NIS participaron en total 201 médicos, principalmente pediatras, en la temporada de resfríos 2014/2015. En el marco de su práctica diaria, a los niños con el diagnóstico de bronquitis aguda, se les invitó a participar en el estudio. La inclusión sólo era posible después de informar oralmente a los padres y pacientes y documentarlo por escrito y después de firmar una declaración de conformidad. La decisión terapéutica del médico y la inclusión de los pacientes se realiza-

ron sin importar e independientemente de la situación del estudio. Esto implicó que el médico sólo podía seleccionar e incluir a pacientes que también en el marco de la práctica diaria hubieran sido tratados con los medicamentos con EA 575®.

En el examen de admisión, en el formulario de observación se registraron los datos demográficos y anamnésticos así como la indicación de admisión y las molestias típicas. Posteriormente, el médico prescribió una de las cinco formas farmacéuticas de EA 575®. Después de aprox. 1 semana, en la visita final se documentó información sobre la terapia y sobre la evolución de los síntomas en el formulario de observación. Los médicos documentaron en las dos visitas los siguientes resultados clínicos mediante escalas específicas (de 3 a 7 grados): ataques de tos, flemas/esputo, disnea durante la tos, ruidos al respirar/auscultación, severidad de la enfermedad, calidad de la tos/auscultación. Además, los pacientes mismos evaluaron los siguientes síntomas a preguntas del médico: intensidad de la tos, dolor en el pecho durante la tos, disnea durante la tos, trastornos del sueño debido a la tos, expulsión de flemas, número de ataques de tos durante el día. En la visita final, también se evaluó el sabor del medicamento recetado.

Los síntomas registrados clínicamente por el médico de ataques de tos, flemas/esputo, disnea y ruidos al respirar, junto con la evaluación del dolor en el pecho al toser por parte de los pacientes, sirvieron como base para el cálculo del Bronchitis Severity Score (BSS), el cual ya se ha utilizado en numerosos estudios clínicos controlados como escala validada [6, 11].

Adicionalmente, los niños, o bien, sus padres documentaron diariamente la evolución de los síntomas en un diario del paciente (número de ataques de tos, intensidad de la tos, dolor en el pecho al toser, disnea, expulsión de flemas, trastornos del sueño debido a la tos, frecuencia de despertar por las noches, molestias o síntomas generales, cumplimiento; en cada caso, escalas de 4 a 5 grados).

En el examen final, el médico preguntó acerca del cumplimiento, el cual también se verificó

mediante los datos del diario del paciente. Asimismo, los médicos y los pacientes, o bien, sus padres evaluaron la eficacia general. En la visita final, tanto el médico como el paciente, o bien, sus padres estimaron la tolerabilidad global. Todo efecto no deseado del medicamento (UAW) se evaluó y reportó de acuerdo con el procedimiento regulatorio habitual.

La evaluación de todos los datos documentados se realizó mediante la comparación intraindividual con la ayuda de procedimientos (exploratorios) de estadística descriptiva. Únicamente se consideró como drop-out (abandono) a los pacientes que, sin señalar los motivos y sin datos de estudios de seguimiento, no volvieron a aparecer en el consultorio y para los que no se tenían datos suficientes de un examen final.

El NIS prospectivo multicéntrico se llevó a cabo de conformidad con la § 4 (23) y § 67 (6) de la Ley de Medicamentos (AMG), considerando las publicaciones anteriores del Instituto Federal de Medicamentos y Productos Médicos (BfArM) [4] así como las recomendaciones de la Sociedad de Fitoterapia (GPT) [7, 16, 17] para la planeación, realización y evaluación de observaciones de uso. De acuerdo con las disposiciones regulatorias, se dio aviso del NIS a las entidades pertinentes y se presentó ante la Comisión de Ética del Colegio de Médicos de Westfalen-Lippe y de la Facultad de Medicina de la universidad Westfälische Wilhelms-Universität Münster, quienes lo aprobaron sin objeciones de índole ética o jurídica bajo el expediente 2014-366-f-S.

Población del estudio

En total se incluyeron en el estudio 1088 niños en edad escolar con una bronquitis aguda de distintas génesis. Se pudieron evaluar los datos de 1066 pacientes (525 niñas, 537 niños, 4 sin el dato), de ellos 829 con diario del paciente. Entre ellos se encontraban 8 niños (7 menores de 6 años, uno mayor de 12 años) que, a pesar de diferir de la edad observada, se incluyeron en la evaluación total de eficacia y tolerabilidad. La edad promedio

de los niños fue de 8.5 ± 0.06 años. La duración hasta ese momento de las molestias fue en promedio de 2.29 ± 0.05 días. El tratamiento de los pacientes se realizó en la mayoría de los casos con jarabe o líquido ($n = 719$; $n = 196$) seguido de gotas, pastillas para chupar y tabletas efervescentes ($n = 64$; $n = 49$; $n = 38$). La duración del tratamiento fue en promedio de 6.92 ± 0.05 días.

En 27.0% ($n = 288$) de los niños se aplicó una terapia concomitante de la enfermedad de las vías respiratorias. Las utilizadas con mayor frecuencia fueron el spray y las gotas nasales ($n = 95$) así como los antibióticos ($n = 28$). Además de la indicación de inclusión, 10.0% ($n = 107$) de los pacientes señaló padecer una infección concomitante (sobre todo otitis, (rino)sinusitis). Si dicha infección se trató de forma medicamentosa, fue por lo general con antibióticos ($n = 47$). 19.6% ($n = 209$) de los pacientes padecían una enfermedad concomitante relevante. La mencionada con mayor frecuencia fue asma ($n = 44$). El tratamiento de la enfermedad concomitante se realizó de forma específica para la indicación. 11.1% ($n = 118$) de los pacientes presentaron una disposición alérgica.

Resultados

Eficacia - Evaluación de los médicos

Los síntomas registrados clínicamente por los médicos de ataques de tos, flemas/esputo, disnea y ruidos al respirar, mejoraron con todas las formas farmacéuticas dentro del período de observación de una semana, en una medida comparable, en cada caso en promedio en cerca de 50% (> Tabla 1). El BSS mostró una clara mejoría en promedio de 6.23 a 1.29, es decir, 79.3%. Lo interesante en esto es el hecho de que no hubo ninguna diferencia en la mejora relativa entre los grupos con (77.9%) y sin terapia concomitante (80.2%) (> Figura 1). Tampoco entre las distintas formas farmacéuticas se observó una diferencia relevante en la mejora del BSS. Se ubicó entre 74.3% y 85.0% (> Tabla 2).

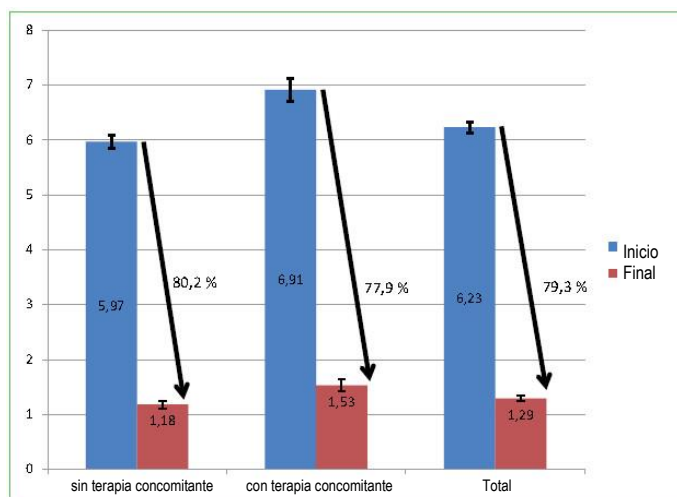
De acuerdo con la estimación de los médicos, la severidad de la enfermedad (escala CGI) mejoró en promedio de 4.32 ± 0.03 a 1.79 ± 0.03 , es decir, 58.6% en la escala correspondiente de "Caso extremo de una enfermedad". El número de enfermos claros, graves y muy graves, disminuyó en ello de 431 a un total de 16, es decir, 96.3%.

La determinación de la calidad de la tos se realizó registrando resultados de auscultación por parte del médico. En el transcurso del período de la terapia se observó una reducción del porcentaje de pacientes con tos seca de 46.2% a 10.6%, y con tos productiva de 43.2% a 15.5%. En cambio, el porcentaje de pacientes sin nada que reportar en la auscultación aumentó de 8.2% a 63.2%.

Eficacia - Evaluación de los pacientes, o bien, padres

En el examen inicial y final, el médico les preguntó a los pacientes, o bien, a sus padres acerca de los síntomas de percepción subjetiva intensidad de la tos, dolor en el pecho al toser, disnea durante la tos y trastornos del sueño debidos a la tos. Dependiendo de la sintomatología, en el transcurso de la terapia se observó una mejora de 49.9-58.1% (►Tabla 3). Además, se preguntó acerca de los síntomas mencionados en el diario del paciente en los días 1-6 de la terapia y, en su evolución, muestran una concordancia muy buena con los datos recabados en el marco de las dos visitas (intensidad: 3.40 ± 0.03 a 1.68 ± 0.02 ; dolor en el pecho: 2.72 ± 0.03 a 1.15 ± 0.02 ; disnea: 2.63 ± 0.04 a 1.13 ± 0.02 ; trastornos del sueño: 3.05 ± 0.03 a 1.26 ± 0.02).

Asimismo, tanto en el marco de las visitas al médico como también en el diario del paciente se preguntó acerca de la problemática de la expulsión de flemas y el número de ataques de tos por día. La expulsión mejoró en el transcurso de la terapia de 3.13 a 1.50. En la evaluación del número de ataques de tos por día, con una calificación en promedio de 2.76 puntos, resultó una frecuencia matemática de entre 15 y 20 ataques de tos al día. En el transcurso del tratamiento, la frecuencia mejoró a en promedio 1.60 puntos, equivalentes a alrededor de 5 ataques al día.



► **Figura 1** Mejora del BSS calculado en el transcurso de la terapia en el colectivo de pacientes sin y con terapia concomitante así como en el colectivo total.

► **Tabla 1** Severidad promedio de los síntomas (escala de 5 grados en cada caso) en la evaluación del médico en la visita inicial y final así como variación promedio en %.

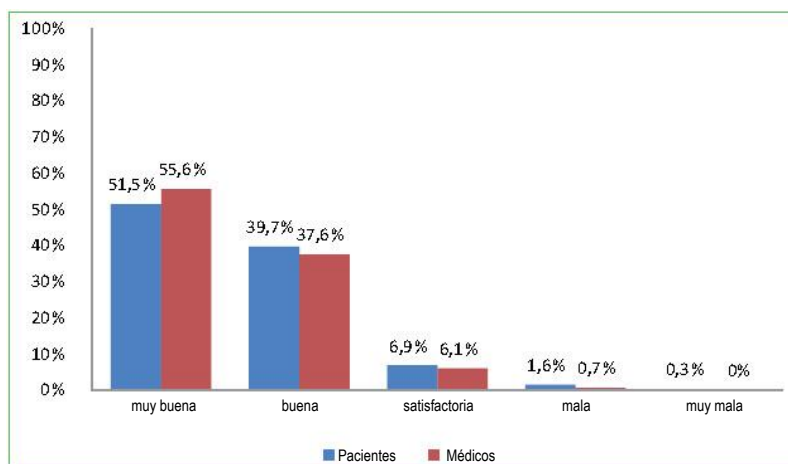
Síntoma	Inicio	Final	Variación [absoluta]	Variación [%]
Ataques de tos	3.18 ± 0.02	1.62 ± 0.02	1.56	49.1
Expulsión/Espujo	2.58 ± 0.02	1.38 ± 0.02	1.20	46.6
Disnea	2.48 ± 0.03	1.14 ± 0.02	1.34	54.2
Ruidos al respirar	2.61 ± 0.03	1.25 ± 0.02	1.36	52.1

► **Tabla 2** Calificación BSS al inicio y final para el colectivo total y las distintas formas farmacéuticas (promedios de las calificaciones y variaciones en %).

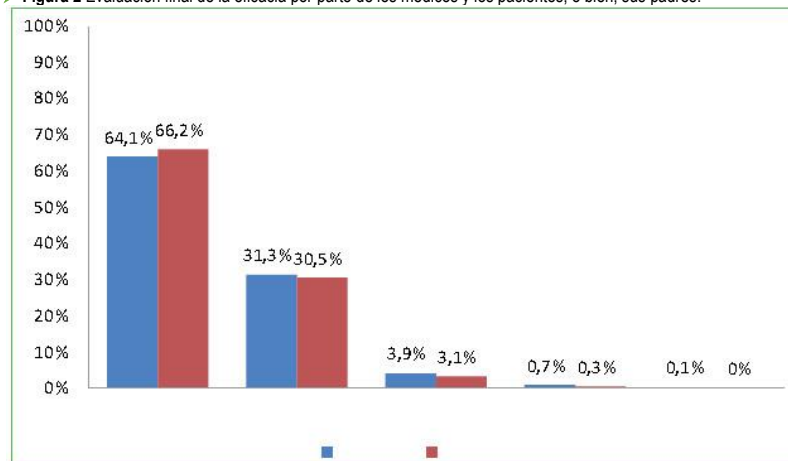
Síntoma / Forma farmacéutica	Gotas	Jarabe	Líquido	Pastillas p. chupar	Tabletas eferv.	Total
Inicio	7.35 ± 0.45	6.12 ± 0.13	6.37 ± 0.25	5.64 ± 0.48	6.45 ± 0.55	6.23 ± 0.10
Final	1.87 ± 0.30	1.28 ± 0.07	1.14 ± 0.11	0.84 ± 0.21	1.66 ± 0.39	1.29 ± 0.06
Variación	74.6	79.1	82.1	85.0	74.3	79.3

► **Tabla 3** Severidad promedio de los síntomas en las preguntas a los pacientes/sus padres por parte del médico en la visita inicial y final y variación promedio en %.

Síntoma	Escala	Inicio	Final	Variación [absoluta]	Variación [%]
Intensidad de la tos	5 grados	3.32 ± 0.02	1.66 ± 0.02	1.66	49.9
Dolor en el pecho	5 grados	2.62 ± 0.03	1.13 ± 0.02	1.49	57.1
Disnea	5 grados	2.57 ± 0.03	1.14 ± 0.02	1.43	55.5
Trastornos del sueño	5 grados	2.99 ± 0.03	1.25 ± 0.02	1.74	58.1
Expulsión de flemas	5 grados	3.13 ± 0.03	1.50 ± 0.02	1.63	52.1
Ataques de tos	4 grados	2.76 ± 0.02	1.60 ± 0.02	1.16	42.1



► **Figura 2** Evaluación final de la eficacia por parte de los médicos y los pacientes, o bien, sus padres.



► **Figura 3** Evaluación final de la tolerabilidad por parte de los médicos y los pacientes, o bien, sus padres.

También en estos parámetros se demostró una muy buena concordancia con los datos del diario del paciente (3.04 ± 0.03 a 1.46 ± 0.02 y 2.84 ± 0.03 a 1.66 ± 0.02). Adicionalmente, sólo en el diario del paciente se preguntó acerca de la severidad de las molestias y síntomas generales así como de la frecuencia del despertar nocturno. Aquí se observó una reducción de 2.99 ± 0.03 a 1.40 ± 0.02 (53.2%) y 2.41 ± 0.03 a 1.23 ± 0.02 , equivalente a una reducción matemática del despertar nocturno de aprox. 7 veces a aprox. 2 veces.

Otros resultados

Llamó la atención el muy elevado cumplimiento de la terapia en todas las formas farmacéuticas, acerca del cual se preguntó tanto por parte del médico en el marco de la visita final como también en el diario del paciente en los distintos días de la terapia. En promedio, 92.9% de los pacientes con el médico y 95.4% de los pacientes en el diario señalaron que usaron el medicamento como se recetó y, por lo tanto, conforme al prospecto. El alto cumplimiento también contribuye de forma decisiva a que los pacientes después de apenas 3.48 ± 0.04 días, experimentaran una clara mejora de sus molestias. Responsable del buen cumpli-

miento es también el buen sabor, en el caso del jarabe para la tos 92.4% de los pacientes lo percibieron como agradable o muy agradable. Además, las 5 distintas formas farmacéuticas ofrecen una alta posibilidad de adaptación a las necesidades de los pacientes.

Evaluación de la eficacia y tolerabilidad globales

La evaluación de la eficacia y tolerabilidad globales se realizó en el marco de la visita final y la realizaron tanto los médicos como también los pacientes, o bien, sus padres. La eficacia de la terapia fue evaluada como "buena" o "muy buena" por los médicos en 93.2% de los casos y por 91.2% de los pacientes (► Figura 2). La tolerabilidad fue evaluada como "buena" o "muy buena" por los médicos en 96.7% de los casos y por 95.4% de los pacientes (► Figura 3). En 10 pacientes se documentó un efecto no deseado del medicamento (UAW) (7 gastrointestinales, 2 alérgicos, 1 otros).

Discusión

Los resultados de este estudio no intervencionista confirman la eficacia de los medicamentos con el extracto especial de hiedra EA 575®, a saber, en todas las distintas formas farmacéuticas, en niños en edad escolar de 6 a 12 años con bronquitis aguda. Los niños se vieron beneficiados sobre todo por la mejora de los síntomas "disnea" y "expulsión de flemas". Esto concuerda con el mecanismo de acción comprobado de un ingrediente importante de este extracto especial de hiedra: la α -hederina inhibe la internalización de los β_2 -adrenoreceptores, actúa por consiguiente como β_2 -simpatomimético indirecto y produce así una broncoespasmodia y secretolisis elevadas [13]. Este efecto secretolítico y broncoespasmodolítico de EA 575® ya se ha demostrado, entre otros, mediante la recolección de parámetros pulmonares objetivos con la ayuda de espirometría y pletismografía corporal en el marco de estudios clínicos en pacientes con enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias [8]. Asimismo, los pacientes experimentaron una clara reducción del dolor en el pecho al toser así como una reducción de los trastornos nocturnos del sueño que disminuye la carga tanto de los padres de los pacientes como de los pacientes mismos. Se observó una mejora claramente perceptible de los síntomas después de apenas 3.48 días, lo cual concuerda muy bien con los datos de un estudio

clínico controlado en pacientes con asma. También en este caso, el efecto pleno de la terapia con EA 575® se desarrolló después de 3 días [9].

La mejora de la sintomatología general también se muestra en este NIS en una clara reducción del Bronchitis Severity Score (BSS) clínicamente validado en un 79.3%. Lo interesante en esto es el hecho de que no hubo ninguna diferencia relativa entre los pacientes con y sin terapia concomitante. Esto sugiere que, en algunos casos, una prescripción individual de las formas farmacéuticas con EA 575®, muy bien toleradas, comparada con una combinación, por ejemplo, con analgésicos o antibióticos, puede ya ser suficiente. A pesar de la toma de distintos medicamentos para el tratamiento de enfermedades o infecciones concomitantes, no se observó ninguna interacción.

El efecto terapéutico del tratamiento de aprox. una semana, también se garantizó con el elevado cumplimiento de la terapia, el cual se debe al sabor que se percibe agradable así como a la disponibilidad de 5 formas farmacéuticas distintas. La seguridad y tolerabilidad de la terapia se refleja en la baja incidencia de efectos no deseados (0.94%). La terapia exitosa de niños en edad escolar con bronquitis aguda con todas las formas farmacéuticas con EA 575® queda resaltada por la eficacia y tolerabilidad globales evaluadas casi exclusivamente como "buenas" o "muy buenas".

Conflicto de intereses: CL y CS son trabajadores de Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG. Esta empresa le encargó a TW la planeación, la evaluación y, en parte, la realización del estudio.

Dr. Christopher Lang
Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG
Herzbergstr. 3
61138 Niederdorfelden

c.lang@engelhard.de

En línea

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-105237>

Bibliografía

- 1 Böhlau V. Therapeutische Erfahrungen mit Prospan bei chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen. Notabene medici 1977; 26–29
- 2 DEGAM-Leitlinie Nr. 11. Husten. Düsseldorf: Omicron Publishing; 2008: 1–64
- 3 Doull JJ, Williams AA, Freezer NJ, Holgate ST. Descriptive study of cough, wheeze and school absence in childhood. Thorax 1996; 51: 630–631
- 4 Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. 7. Juli 2010. <http://www.bfarm.de>
- 5 Friede KH. Aerosol-Behandlung der Bronchitis mit Prospan. Med Klinik 1957; 52: 62–63
- 6 HMPc meeting report on Community herbal monographs, guidelines and other activities. EMA/HMPc/301544/2013
- 7 Kraft K, Loew D, Schneider B, Kemper FH. Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. Empfehlungen der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY). Arzneimittelforsch/Drug Res 1997; 47: 990–994
- 8 Lang C, Röttger-Lüer P, Staiger C. A valuable option for the treatment of respiratory diseases:

- review on the clinical evidence of the ivy leaves dry extract EA 575®. Planta Med 2015; 81: 968–974
- 9 Mansfeld HJ, Höhre H, Repges R, Dethlefsen U. Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublätter-Trockenextrakt. Münch Med Wschr 1998; 140 (3): 26–30
 - 10 Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF et al. What is the burden of chronic cough for families? Chest 2008; 134: 303–309
 - 11 Matthys H, Kamin W. Positioning of the Bronchitis Severity Score (BSS) for standardised use in clinical studies. Curr Med Res Opin 2013; 29: 1383–1390
 - 12 Rath F. Klinische Prüfung der Wirksamkeit des Hustenmittels Prospan. Fortschr der Med 1968; 86: 1015–1016
 - 13 Sieben A, Prenner L, Sorkalla T et al. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from Hedera helix, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. Biochemistry 2009; 48: 3477–3482
 - 14 Spee-van der Wekke J, Meulmeester JF, Radder JJ, Verloove-Vanhorick SP. School absence and treatment in school children with respiratory symptoms in The Netherlands: data from the Child Health Monitoring System. J Epidemiol Community Health 1998; 52: 359–363
 - 15 Stöcklin P. Klinische Erfahrungen mit dem Hustenmittel "Prospan". Schweiz Rundschau f Med 1959: 934–938
 - 16 Wegener T, Schneider B, Arbeitsgruppe „Klinische Prüfung pflanzlicher Arzneimittel“. Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität von Anwendungsbeobachtungen. Z Phytother 2003; 24: 233–240
 - 17 Wegener T, Schneider B, Working Party of the German Society of Phytotherapy. Proposals to enhance the quality of observational cohort studies. Phytomedicine 2003; 10: 700–707

Resumen

Hiedra en uso pediátrico diario: administración de EA 575® a estudiantes para el tratamiento de la bronquitis aguda.

La eficacia y la tolerabilidad de cinco formas de administración diferentes que contienen el extracto especial de hiedra EA 575® se investigaron en un estudio no intervencionista en el que participaron más de 1000 estudiantes (de 6 a 12 años) con bronquitis aguda. La eficacia se registró mediante una evaluación de los hallazgos por parte de los médicos, una evaluación de los pacientes que implicaba el cuestionamiento de sus síntomas típicos, así como por medio de un diario. Hubo una clara mejora en todos los hallazgos y síntomas a lo largo del tratamiento de 7 días. Además, las formas de administración demostraron ser muy bien toleradas y los pacientes mostraron un alto nivel de cumplimiento. Las cinco formas de administración de EA 575® investigadas constituyen una forma de tratamiento eficaz y confiable para la bronquitis aguda entre el grupo de escolares examinados y, en consecuencia, confirman los muchos años de uso de EA 575®.

Palabras clave

Extracto seco de hojas de hiedra EA 575®, Prospan®, *Hedera helix* L., estudio no intervencionista; niños en edad escolar, eficacia, tolerabilidad, cumplimiento