



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

**DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS**

**Área de Uso Racional de Medicamentos**

**INFORME TECNICO 13-2005**

**AMBROXOL 15MG/5ML JBE**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

Institución Solicitante:	DISA I CALLAO
Medicamento Solicitado:	Ambroxol 15mg/ml jbe
Alternativas del PNME 2002:	No consigna en la solicitud
Condición (es) clínica (s) asociada(s):	Tratamiento de infecciones respiratorias Altas y bajas causadas por gérmenes sensibles. Afecciones de la vía respiratoria.
Dosificación señalada en solicitud:	
a) Adultos:	No consigna en la solicitud
b) Pediatría:	No consigna en la solicitud
Número de casos estimados bimestre:	No consigna en la solicitud
Cantidad solicitada para un bimestre:	No consigna en la solicitud

**II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:**

Alternativas del PNME 2002:	No hay alternativas
ATC:	R05CB06 Ambroxol
Grupo Terapéutico OMS:	6. SISTEMA RESPIRATORIO/ Mucolítico
Precio de venta unitario:	La DISA I CALLAO reporta un costo de S/.2.10 por día.



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

Dosis Diaria Prescrita: No consigna dosis diaria prescrita en la Solicitud.

- Ambroxol es un medicamento considerado como coadyuvante no esencial en el tratamiento de diversas enfermedades del aparato respiratorio y que pertenece al grupo de fármacos mucolíticos. No se encuentra considerado dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.
- Ambroxol es un mucolítico de las vías respiratorias. En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de jarabe 15mg/5ml y en la actualidad hasta mayo del presente cuenta con 32 registros sanitarios vigentes <sup>11</sup>.

<b>Medicamento</b>			<b>Registros Sanitarios vigentes</b>
<b>a) Medicamento solicitado:</b>			
Ambroxol	15mg/5ml	jbe	32 R. S.

- El Ambroxol, trans-4 ((2-amino-3,5-dibromobenzil) amino) ciclohexanol HCl, es un metabolito de la bromhexina con una alta afinidad por el tejido pulmonar<sup>1,7</sup> Comparado a la concentración sérica se ha encontrado que tiene una concentración 16 veces mayor en el tejido pulmonar.<sup>20</sup>
- Su acción farmacológica más importante es su actividad mucolítica y secretolítica. <sup>13</sup> Se utiliza para disminuir la viscosidad del esputo normalizando la secreción de la glándula bronquial y aumento de la aclaración mucociliar. Estudios realizados in vitro muestran que podría tener un efecto en la modulación de producción de la proteína del surfactante.<sup>3</sup> Un estudio reciente realizado en murinos refiere que el ambroxol tiene propiedades antiinflamatorias cuando hay daño pulmonar en este tipo de modelo experimental;<sup>5</sup> y efecto en la inhibición del daño ocasionado por los neutrófilos a nivel pulmonar, de acuerdo a estudios realizados in vitro.<sup>4</sup>
- Por vía oral la dosis recomendada es de 15mg/día para niños menores de 2 años, de 15 a 30 mg/día para niños mayores, de 30 a 45 mg/día para niños mayores de 5 a 12 años y 60 a 90 mg/día para niños mayores de 12 años.



### *"Año de la Infraestructura para la integración"*

- El tratamiento del resfrío común se basa en el alivio de los síntomas utilizando antihistamínicos de primera generación y antiinflamatorios no esteroideos, en las fuentes bibliográficas consultadas no mencionan al ambroxol como parte del tratamiento.<sup>15,16</sup>
- Para el tratamiento de la faringitis aguda bacteriana, otitis media supurada y sinusitis se recomienda el uso de antibióticos por vía oral, el ambroxol no está considerado para el tratamiento de estas infecciones respiratorias altas en las diversas revisiones, guías y estudios revisados.<sup>16,17,18,19</sup>
- No existen estudios clínicos comparativos en humanos sobre la utilidad del ambroxol en el tratamiento de infecciones respiratorias y bajas causadas por gérmenes sensibles.
- Una revisión sistemática sobre el uso de fármacos mucolíticos para las exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica concluyen que en bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tratamiento con mucolíticos se asocia con una reducción de las exacerbaciones agudas y días de enfermedad. Sin embargo en esta revisión no hay mejoría en la función pulmonar y el medicamento mas estudiado fue la acetilcisteína, solo incluyeron un estudio de ambroxol por lo que no se debe extrapolar los resultados de este estudio para el uso de ambroxol.<sup>20</sup>
- El reporte de la Estrategia global para el Diagnóstico, Manejo, y Prevención de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica concluyen que el beneficio de uso de ambroxol es pequeño y por lo tanto no recomiendan su uso sistemático para el tratamiento de esta enfermedad.<sup>21</sup>
- Maleaba et al realizaron un estudio clínico, randomizado, doble ciego sobre el uso de ambroxol en la prevención de las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y concluyen que no hay diferencia estadística significativa entre el grupo de pacientes tratado con ambroxol y el grupo placebo en la prevención de exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>22</sup>
- El Reporte Mundial sobre la Estrategia Global para el Manejo y Prevención del Asma no mencionan a los mucolíticos como parte del manejo del asma.<sup>23</sup>
- Fragoso et al realizaron un estudio clínico randomizado de ambroxol+loratadina versus loratadina para el tratamiento de las manifestaciones de la rinitis alérgica asociada a tos en niños de 6 a 12 años, concluyen que la combinación de ambroxol/loratadina es mas eficaz para controlar la congestión nasal que la loratadina al décimo día de tratamiento. Sin embargo en este estudio no existe criterios de inclusión y



### *"Año de la Infraestructura para la integración"*

exclusión adecuados, no hay datos del uso concomitante de otros medicamentos entre ambos grupos y su respectiva distribución, tampoco mencionan la incidencia de infecciones respiratorias altas en ambos grupos que podría afectar la evolución clínica de cada grupo por lo que los datos presentados no pueden ser aplicables para el resto de pacientes.<sup>24</sup>

- El costo de tratamiento/día y costo tratamiento completo en pacientes es de acuerdo a lo siguiente:
  - La dosificación de ambroxol vía oral varía entre 15 a 90mg/ día con un costo de tratamiento completo que oscila entre S/.2.11 y S/.6.33 por paciente
  - Estimación del número de pacientes-año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: No reportado en la solicitud.
  - Coste estimado anual : No se pueden realizar los cálculos por falta de datos en la solicitud.

### **III. CONCLUSIONES**

1. El ambroxol es un medicamento mucolítico que no se considera dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales actualmente vigente.
2. En la población infantil no existen estudios clínicos que nos indiquen efectividad para el tratamiento de infecciones respiratorias altas y bajas en gérmenes sensibles por no tener propiedades bactericidas demostrada.
3. El ambroxol no es parte del tratamiento recomendado de resfrío común, faringitis aguda, otitis media, rinitis alérgica, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.
4. Por las razones descritas anteriormente la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Ambroxol 15mg/5ml jarabe autorizada por el Comité Farmacológico de la Disa I Callao no se encuentra justificada para su uso en el tratamiento infecciones respiratorias altas y bajas en gérmenes sensibles, ni de afecciones respiratorias.



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

**IV. BIBLIOGRAFIA:**

1. Wauer RR, Schmalish G, Hammer H, Buttenberg S, Weigel H, Ambroxol for prevention and treatment of hyaline membrane disease Eur Respir J 1989; 2 (Suppl 3): 57S-65S.
2. Prakesh S Shah Current Perspectives on the Prevention and Management of Chronic Lung Disease in Preterm Infants Pediatr Drugs 2003 5(7) 463-480.
3. Seifart C, Clostermann U, Seifart U, Muller B, Vogelmeier C, von Wichert P, Fehrenbach H. Cell-specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment. Toxicol Appl Pharmacol. 2005 Feb 15;203(1):27-35.
4. Ottonello L, Arduino N, Bertolotto M, Dapino P, Mancini M, Dallegri F. In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism. Br J Pharmacol. 2003 Oct;140(4):736-42.
5. Su X, Wang L, Song Y, Bai C. Inhibition of inflammatory responses by ambroxol, a mucolytic agent, in a murine model of acute lung injury induced by lipopolysaccharide. Intensive Care Med. 2004 Jan;30(1):133-40. Epub 2003 Sep 20.
6. Severina IS, Bussygina OG, Pyatakova NV, Khropov YV, Krasnoperov RA. Ambroxol as an inhibitor of nitric oxide-dependent activation of soluble guanylate cyclase. Eur J Pharmacol. 2000 Oct 27;407(1-2):61-4.
7. Su X, Wang L, Song Y, Bai C. Inhibition of inflammatory responses by ambroxol, a mucolytic agent, in a murine model of acute lung injury induced by lipopolysaccharide. Intensive Care Med. 2004 Jan;30(1):133-40. Epub 2003 Sep 20.
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
9. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
10. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
11. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios - Area de Acceso. Marzo 2005.
12. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
13. USP DI 2002- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 6/2005
14. Mezzetti M, Colombo L, Marini M, Crosi V, Pierfederici P, Mussini E. A pharmacokinetic study on pulmonary tropism of ambroxol in patients under thoracic surgery. Eur J Emerg Surg Intensive Care 13: 179-185.
15. Mandell. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed., 2000 Churchill Livingstone, Inc.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

16. Arroll B.; Kenealy T. Antibiotics in the common cold. A Metaanalysis: In The Cochrane Library, Issue 3. 2004.
17. Arroll B. Antibiotics for upper respiratory tract infections. *Resp Med* 2005(99):255-261.
18. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL. Practice Guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Inf Dis* 2002;35:1113-125.
19. American Academy of Pediatric and American Academy of Family Physicians. Diagnosis and treatment of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-1465.
20. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001;322:1271
21. ROMAIN A. PAUWELS, A. SONIA BUIST, PETER M. A. CALVERLEY, CHRISTINE R. JENKINS, and SUZANNE S. HURD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Volume 163, Number 5, April 2001, 1256-1276.
22. Malerba M, Ponticiello A, Radaeli A, Bensi G, Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial).
23. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2004 accesado en Junio en <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intId=60>
24. Frago A, Orozco S. Efecto de diez días de tratamiento con la combinación loratadina/ambroxol en solución, sobre las manifestaciones de la rinitis alérgica asociada a tos en niños de 6 a 12 años.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

**AVL/VDZ/SVL/SRR/srr**  
15-07-05