



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

INFORME TECNICO N° 08 - 2008

Ambroxol 30 mg/5ml Frasco jarabe

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ¹	No
ATC/DCI: ²	R05CB06 / Ambroxol
DDD: ²	-----
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Enero 2008
Condición(es) clínicas evaluadas:	Distrés respiratorio

INTRODUCCIÓN

- El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se define como la presencia de edema pulmonar no cardiogénico y falla respiratoria en el paciente crítico. Este síndrome es una de las principales causas de morbilidad en las Unidades de Cuidados Intensivos.¹²
- En 1994 la American European Consensus Conference Committee introdujo las nuevas definiciones de lesión pulmonar aguda y SDRA , que siguen actualmente vigentes :¹³
 - a) Lesión pulmonar aguda; pacientes con hipoxemia, definida como la razón entre la $PaO_2/FiO_2 < 300$.
 - b) Síndrome de distrés respiratorio agudo; pacientes con hipoxemia severa, $PaO_2/FiO_2 < 200$.
- El Instituto Nacional de Salud (The Nacional Instituto of Health) sugiere una incidencia de aproximadamente 75 casos por cada 100 000 habitantes, con una mortalidad de 40-60%, donde la falla orgánica múltiple es la primera causa de mortalidad. La edad de mayor riesgo para desarrollar el SDRA es de los 60 a 69 años.¹³



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

- Las causas que condicionan este trastorno son sepsis, neumonía, aspiración de líquidos, traumatismos, pancreatitis, inhalación de humo o de gases tóxicos y ciertos tipos de toxicidad por medicamentos. La causa más frecuente es la infección grave, que constituye aproximadamente la mitad de los casos. Estas infecciones pueden incluir enfermedades localizadas (como neumonía) o enfermedad sistémica, como sepsis, síndrome séptico y shock séptico.^{12, 13}
- La evolución natural del SDRA está marcada por tres fases: 1) Fase exudativa, hay ruptura de la membrana alvéolo capilar, con la subsiguiente acumulación de edema alveolar rico en proteínas y citocinas. Dura aproximadamente 7 días y está caracterizado por disnea, taquipnea e hipoxemia severa. 2) Fase proliferativa; si no existe recuperación, algunos pacientes desarrollarán daño pulmonar y presentarán evidencia de inflamación pulmonar intersticial y fibrosis. Esta fase dura entre 7 y 21 días. 3) Fase fibrótica, aunque la mayoría de pacientes se recupera en 3 a 4 semanas después del daño inicial, algunos presentan fibrosis progresiva.^{12, 13, 14}
- En condiciones normales la estructura alvéolo-capilar aporta una gran superficie para el intercambio gaseoso. El daño difuso de la región alveolar ocurre en la fase exudativa del daño pulmonar agudo y del SDRA. Este daño incluye a las superficies endoteliales y epiteliales e interrumpe la función de barrera del pulmón, con llenado de los espacios alveolares con líquido, inactivación del surfactante, e inflamación, lo que produce anomalías en el intercambio gaseoso y pérdida de la distensibilidad pulmonar.^{12, 13, 14}
- Cuando no hay surfactante, la Tensión Superficial alveolar (TS) es tan alta como 70 dinas/cm², pero cuando hay surfactante la TS es cercana a cero. La disminución de la TS que causa el surfactante no sólo permite la adecuada circulación de aire sino la salida del líquido alveolar hacia el intersticio que de otra manera se acumula dentro del mismo. Además, el surfactante permite la remoción de partículas del pulmón al mejorar la función ciliar de su epitelio.¹⁷
- Los espacios alveolares se llenan con membranas hialinas y con líquido de edema abundante en proteínas y células inflamatorias. Los espacios intersticiales, los conductos alveolares, los vasos pequeños y los capilares también contienen macrófagos, neutrófilos y eritrocitos.^{14, 15}
- El diagnóstico se fundamenta en lo propuesto por el American European Consensus Conference Committee en los siguientes criterios : Condición asociada, Disnea, Hipoxemia refractaria a la administración de oxígeno, PaO₂/FiO₂< 200mmHg, infiltrado bilateral (Intersticial y alveolar) en la radiografía de tórax y distensibilidad pulmonar reducida.¹³
- La terapia no farmacológica consiste en ventilación mecánica. La práctica actual es usar ventilación con bajo volumen corriente (< 6 mL/kg del peso corporal). Los bajos volúmenes de corriente se combinan con el uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP) a niveles que permiten alcanzar una oxigenación adecuada con el FiO₂ más bajo posible.¹³



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

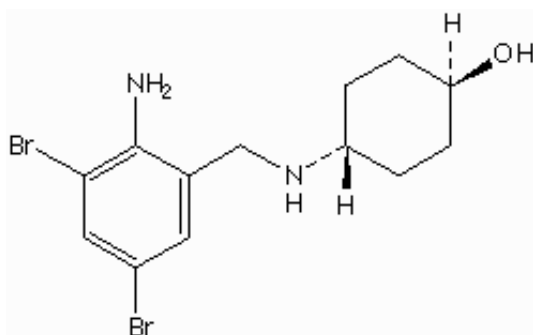
"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

- En la terapia farmacológica, debido al éxito de la sustitución de surfactante en la terapia de lactantes con síndrome de distrés respiratorio neonatal, han sido propuesto como tratamiento para pacientes adultos con crisis de pulmón y síndrome de distrés respiratorio agudo. Sin embargo, en un estudio, el tratamiento con un agente tensioactivo sintético no tuvo ningún efecto sobre la oxigenación y la duración de ventilación mecánica.¹⁵
- Otros estudios con glucocorticoides, Óxido nítrico, Ketoconazol, Alprostadil, etc no mostraron resultados satisfactorios. Ningún fármaco de los que se dispone habitualmente previene la aparición del SDRA ni disminuye su mortalidad.¹⁵
- La función principal del Ambroxol en la terapéutica contemporánea es probable que sea como un agente expectorante y mucolítico. Su principal uso será probablemente en el tratamiento de la bronquitis y las infecciones pulmonares para facilitar la eliminación de las secreciones de las vías respiratorias. La propiedad estimulante del Ambroxol para la síntesis del surfactante pulmonar, ha generado interés en su uso en la prevención y el tratamiento del Síndrome de dificultad respiratoria neonatal, también conocida como enfermedad de la membrana hialina, y en la profilaxis de antineoplásicos que inducen la lesión pulmonar. Aunque la investigación inicial ha sido alentadora, se necesita un estudio más a fondo del papel de Ambroxol en estos trastornos.²
- En el Perú, Ambroxol se comercializa bajo la forma farmacéutica de jarabe 30mg/5ml.³ Ambroxol no está incluida en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME)¹, ni en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud^(2,8)

FARMACOLOGÍA

Estructura de Ambroxol



Nombre Químico: N-(2-Amino-3,4-dibromociclohexil)-trans-4-aminociclohexanol.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

- Ambroxol es un metabolito activo de la bromhexina. Aunque su mecanismo de acción no ha sido completamente definida, puede incrementar la cantidad y la disminución de la viscosidad de las secreciones traqueobronquiales. También actúa como un expectorante, incrementando el transporte mucociliar a través de la estimulación de la motilidad ciliar. (Disse, 1987).
- Ambroxol puede estimular la síntesis y secreción de surfactante pulmonar, la droga se ha denominado “surfactante activador” (Díaz et al, 1984).
- Se postula que el Ambroxol disminuye la hiperreactividad de la vía aérea, ya sea por el aumento de lisofosfatidilcolina y/o modificaciones de las secreciones epiteliales. (Melillo & Cocco, 1986).
- Con respecto a la farmacocinética, luego de su administración oral, Ambroxol se absorbe en forma rápida y completa desde el tracto gastrointestinal. El nivel plasmático máximo se alcanza en 0.5 - 3 horas. La unión a las proteínas del plasma alcanza un 90%. La distribución tisular es adecuada pero más alta hacia el tejido pulmonar. La vida media es de unas 7 a 12 horas. Un 30% de la dosis sufre un efecto metabólico de primer paso. El metabolismo es hepático y se cumple por conjugación. La excreción se realiza mayoritariamente por vía renal, aproximadamente 5% a 6% de una dosis es excretada sin cambios en la orina. Después de una dosis oral de 30mg de Ambroxol la concentración pico en plasma es de 88.8ng/mL.
- En el Perú, Ambroxol comercializa bajo la forma farmacéutica de jarabe oral 30 mg/5ml. Ambroxol no está incluida en el Petitorio Nacional de Medicamentos esenciales (PNME),¹ ni en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.⁽⁴⁾

Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Ambroxol no se encuentra aprobada para la indicación de Síndrome de distrés respiratorio agudo.⁵

- La agencia Europea para la evaluación de productos médicos (EMA) no registra el principio activo Ambroxol.⁸ El Formulario Nacional Británico (BNF) 54, actualizado para setiembre del 2007, tampoco registra el principio activo Ambroxol.⁷
- En el Perú, a Diciembre del 2007, el principio activo Ambroxol 30mg/5ml cuenta con 68 registros sanitarios vigente.³

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (SciELO, Pubmed, Tripdatabase, Hinari, Cochrane, etc.) se



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

encontró escasa información sobre la eficacia de Ambroxol 30mg/5ml (jarabe) en síndrome de distrés respiratorio en niños y adultos.

- Adhikari et al, 2004, en un metaanálisis incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) comparados con placebo, de los múltiples tratamientos farmacológicos existentes para daño pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo en adultos, ingresados en una unidad de cuidados intensivos, donde se midieron la mortalidad precoz, la mortalidad tardía, la duración de la ventilación, disfunción de órganos no pulmonares, o eventos adversos. Concluyen que la farmacoterapia efectiva para síndrome de distrés respiratorio en adultos es extremadamente limitada. Los fármacos encontrados en esta revisión fueron alprostadil, acetilcisteína, corticoesteroides y surfactante. No se encontraron estudios con Ambroxol.²¹
- Wirtz HR, 2000, en este estudio evaluó un efecto directo de Ambroxol usando células aisladas alveolares tipo II. La secreción de fosfatidilcolina se midió después de la adición de concentraciones crecientes (10^{-8} M a 10^{-4} M) de Ambroxol al medio de cultivo para el aumento de los intervalos de tiempo. No hubo aumento significativo en la secreción de surfactante con un aumento de la concentración de ambroxol o prolongado el tiempo de exposición. La adopción de 3H-colina en la síntesis de 3H-fosfatidilcolina fue analizado como un indicador de la síntesis de surfactante. Una vez más, el aumento de las concentraciones de Ambroxol (10^{-7} M al 10^{-5} M) se han seguido para 1, 2, 4, 8 y 24 h. No hubo efecto significativo sobre la síntesis en cualquier momento.¹⁸
- Zhonghua et al. 2006, en un estudio experimental en ratas, investigó la influencia de ambroxol en tejido de pulmón dañado inducido por paraquat y los cambios de surfactante pulmonar asociado a proteína A. La tasa de mortalidad de las ratas en el grupo de paraquat fue 50,0% en el séptimo día, mientras la tasa de mortalidad en el grupo Ambroxol fue 25,0%. La expresión de surfactante pulmonar asociada a proteína A, disminuyó significativamente en el grupo de paraquat (13,22% + / - 2,21%) en el séptimo día, en comparación con el grupo Ambroxol (21,82% + / - 3,67%) (P <0,05).²⁰

SEGURIDAD

- Luego de una Búsqueda en la literatura científica nacional e internacional de diferentes bases de datos (SciELO, Pubmed, Tripdatabase, Hinari, Cochrane, etc), se encontró escasa información sobre la seguridad de Ambroxol 30mg/5ml (jarabe).
- Las reacciones adversas asociadas al Ambroxol son:
 - Efectos dermatológicos: Dermatitis de contacto, exantema, prurito, rash, urticaria
 - Efectos gastrointestinales: Constipación, diarrea, salivación excesiva, náusea, vómito, xerostomía.
 - Efectos neurológicos: fatiga
 - Efectos renales (disuria)
 - Efecto respiratorio (rinorrea).²



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

- Las contraindicaciones y precauciones de Ambroxol no se han determinado, no hay información.²

COSTOS

- No se realiza el análisis de costos porque no existe información de la eficacia de Ambroxol 30 mg/5ml jarabe para la indicación de distrés respiratorio en niños y adultos.
- En la solicitud no consigna los datos con respecto al costo del tratamiento ni la dosificación de Ambroxol 30mg/5ml jarabe vía oral.
- Costo actual de Ambroxol 30mg/5ml jarabe en nuestro medio a la fecha del presente informe según el observatorio de precios DIGEMID/MINSA es de S/ 3.30

II. CONCLUSIONES

- El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se define como la presencia de edema pulmonar no cardiogénico y falla respiratoria en el paciente crítico. Este síndrome es una de las principales causas de morbilidad en las Unidades de Cuidados Intensivos. La edad de mayor riesgo para desarrollar el SDRA es de los 60 a 69 años.
- En cuanto a la farmacoterapia para el tratamiento de Síndrome de Distrés Respiratorio en el paciente adulto se han utilizado numerosos medicamentos. Sin embargo, ninguno ofrece resultados satisfactorios.
- El principio activo Ambroxol no está incluida en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME), ni en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Ambroxol no se encuentra aprobada para el Síndrome de Distrés Respiratorio en Adultos. La Agencia Europea para la Evaluación de productos Médicos (EMA) y el Formulario Nacional Británico (BNF) 54, no consideran a este principio activo.
- Al momento de revisar el presente informe técnico, no existen evidencia científica que sustenten y justifiquen el uso de Ambroxol para el tratamiento de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo en el paciente adulto, ya que los estudios encontrados fueron realizados en animales de experimentación.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Ambroxol 30mg/5ml (jarabe), **No se encuentra justificada**, para el tratamiento de Síndrome de Distrés Respiratorio en adulto.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005.
2. DrugDex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en enero 2007.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS
4. World Health Organization 2007. Who Essential Drug List Nª 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007).
5. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>
6. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. Actualizado al 30 de Noviembre 2007.
7. British national Formulary . British Medical Association and the Royal Farmaceutic society of Great Britain
8. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/>
9. WHO collaborating centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
10. AHFS Drug information 2007, chapter 56:10 Antiflatulents: Simethicone . Acceso por Metropolitan New York Library Council.
11. USPDI: Drug Information for Health Care Professional, 15th. US Pharmaceutical Convention, Inc, Rockville, MD, 1995b.
12. Piantadosi C, Schwartz D , The Acute Respiratory Distress Syndrome, Annals of Internal Medicine, 141(6) : 460-470, sep 2004.
13. Ponce M, Moreno A, Gonzales j, Briones J, actualidades del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, Revista de la asociación Mexicana de Medicina Crítica y terapia Intensiva, Vol XXI, Nª 4/ Oct-Dic 2007 , pp 217-222.
14. Kollef M, Schuster D, The acute respiratory distress síndrome , New England Journal of Medicine, Vol. 332, Nª 1
15. Ware L, Matthay M, The acute respiratory distress syndrome, The New England Journal of Medicine May 4, 2000, Volumen 342 Nª 18.
16. Leaver S, Evans T, Acute respiratory distress syndrome, BMJ, 25 August 2007, Volumen 335.
17. Cullen P, et al. Surfactante pulmonar, artículos de revisión, Vol. 15 Nª 85
18. Wirtz HR .Efect of Aambroxol on surfactant secretion and síntesis in isolated type II alveolar cells. Pneumologie.2000 Jul;54(7):278-83.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

19. Zhogua et al. Influence of Ambroxol on paraquat-induced lung tissue injury and change of pulmonary surfactant-associated protein A in the experimental rats. 2006 Jun;24(6):348-51.
20. Adhikari et al, Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury: systematic review and meta-analysis. 2004; 3(5): 307-28

Lima 30 de Enero 2008

SVL/JGM/jgm