



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 Nº 13 - 2008

### Ambroxol 15mg/5ml y 30mg/5ml Frasco jarabe

#### I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: <sup>1</sup>	No
ATC/DCI: <sup>2</sup>	R05CB06 / Ambroxol
DDD: <sup>2</sup>	-----
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: <sup>3</sup>	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2008
Condición(es) clínicas evaluadas:	Vías respiratorias altas y bajas, bronquitis

#### INTRODUCCIÓN

- Las infecciones de las vías respiratorias constituyen la afección más frecuente en el ser humano a cualquier edad y su impacto económico-social, en términos de morbilidad, mortalidad y ausentismo laboral, es elevado.<sup>25</sup>
- Las enfermedades respiratorias de las vías altas y bajas representan el principal motivo de visita en Atención Primaria. Aproximadamente un 15 por ciento de todas las consultas extrahospitalarias entre los 7 y 40 años son por esta causa, lo que supone casi el doble de las infecciones en su conjunto.<sup>25</sup>



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

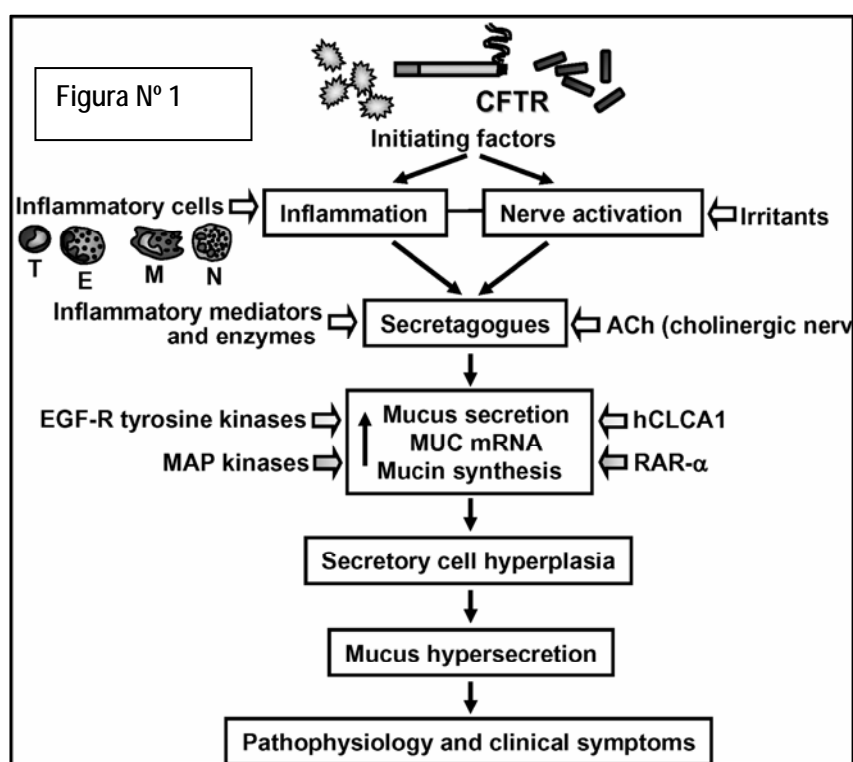
*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

- El Sistema respiratorio está formado por el tracto respiratorio superior y el tracto respiratorio inferior:<sup>19</sup>
- El Tracto Respiratorio Superior (TRS) está conformado por la naso y orofaringe, las que se encuentran conectadas a los senos paranasales y el oído medio. Los procesos infecciosos del TRS son: Laringitis, faringitis, amigdalitis, rinitis, otitis, sinusitis y resfriados o gripes.<sup>19</sup>
- El Tracto Respiratorio Inferior (TRI), se extiende desde la epiglotis hasta los alvéolos pulmonares. Los procesos infecciosos del TRI, tienden a ser más graves que los TRS, por lo que la elección apropiada de una terapia antimicrobiana puede llegar a salvar la vida del paciente. Entre ellos se encuentran: Bronquitis crónica, enfisema pulmonar, neumonías y asma bronquial.<sup>19</sup>
- A pesar de su función extremadamente delicada e imprescindible para la vida, el Sistema respiratorio es capaz de defenderse con éxito de las diversas y permanentes agresiones a la que es sometido por el medio ambiente. La inhalación de aproximadamente 1200L de aire al día bombardea el epitelio de la vía aérea con un máximo de 25 millones de partículas en una hora. En consecuencia, el epitelio de la vía aérea ha desarrollado formas de luchar contra ésta embestida de hollín, polvo, microbios y alérgenos.<sup>13</sup>
- Comenzando en la vellosidad de la fosa nasal, destinada a detener los objetos de mayor tamaño, siguiendo por la mucosa nasal, que atrapa bacterias y microorganismos expulsándolos ya sea al estómago o al exterior mediante el estornudo, hasta llegar a los troncos bronquiales, dotados de millones de cilios, o pequeñísimos pelillos, que terminan por coger a los intrusos que se hayan escabullido de las anteriores defensas y los expulsan mediante las flemas.<sup>13</sup>
- La fisiopatología de la hipersecreción mucosa de las vías respiratorias se inicia con diversos factores, entre ellos la exposición a alérgenos (asma), el tabaquismo (en la enfermedad obstructiva pulmonar–EPOC), defectos en la fibrosis quística (FQ) regulador de conductancia-transmembrana (CFTR) e infección bacteriana (EPOC y FQ), creando un proceso inflamatorio y activación del nervio. La inflamación del asma (predominantemente linfocitos T y E, eosinófilos) difiere de la EPOC o la fibrosis quística (predominantemente macrófagos y neutrófilos). Los secretagogos producidos durante la inflamación y la activación del nervio inducen una serie de vías de señalización asociados con el aumento de secreción de mucina, el gen de expresión de mucina y síntesis de mucina, que, a su vez, están asociadas a la hiperplasia de las células secretoras, hipersecreción de moco de las vías respiratorias y problemas respiratorios.<sup>13</sup> Figura N° 1.



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"*



- La secreción de moco es la primera línea de defensa. Este moco es un gel viscoelástico que se forma como una fina película en la superficie de las vías respiratorias. Se trata de un importante mecanismo de defensa homeostático con una variedad de funciones que se han desarrollado para reducir daño epitelial por irritantes inhalados. En circunstancias normales, la secreción de moco protege la vía respiratoria revistiendo el epitelio, atrapando desechos extraños, las bacterias y virus, y limpiando la vía respiratoria por el movimiento ciliar. En cambio, en las condiciones clínicas asociadas a hipersecreción mucosa como el asma, enfermedad obstructiva pulmonar y fibrosis quística, la mucosidad pasa de tener un rol protector a uno que contribuye a la enfermedad respiratoria. La hipersecreción mucosa y cambios en las propiedades biofísicas de la mucosidad que puede perjudicar la limpieza mucociliar, asociados con la acumulación de mucosidad en



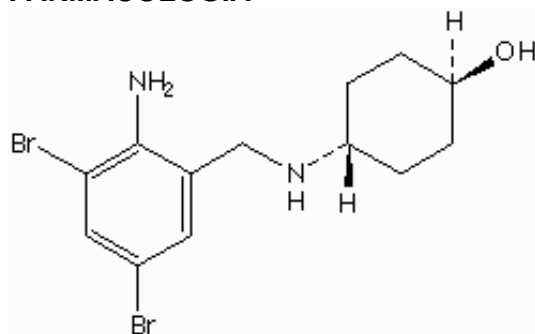
**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

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

los pulmones, dando lugar a dificultades en la respiración, la morbilidad, y, en casos graves la mortalidad.<sup>13</sup>

- Los pacientes con asma, enfermedad obstructiva pulmonar o fibrosis quística, exhiben características invariables de hipersecreción, producción de esputo, excesivo moco en el lumen de las vías respiratorias, hiperplasia celular e hipertrofia de las glándulas submucosas. La secuela de la fisiopatología de la hipersecreción de moco son: Obstrucción de las vías respiratorias, limitación de flujo de aire, disminución de ventilación-perfusión y deterioro del intercambio gaseoso. En adición, hay un compromiso de la función mucociliar, con reducción de la eliminación del moco, puede ser por una colonización bacteriana, repetidas infecciones y exacerbaciones, particularmente en la enfermedad obstructiva pulmonar y fibrosis quística.<sup>15</sup>
- Los mucolíticos son medicamentos que cambian las propiedades biofísicas de las secreciones por degradación de polímeros de mucina, ADN, fibrina o F-actina de secreciones de las vías respiratorias, generalmente disminuyendo la viscosidad. <sup>14</sup> Entre ellos tenemos al N-acetilcisteína, Ambroxol y otros.

## FARMACOLOGÍA



**Estructura de Ambroxol**

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

- 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).



**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”*

- 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.
- 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.<sup>2</sup>
- En el Perú, Ambroxol se comercializa bajo la forma farmacéutica de jarabe oral 15 mg/5ml y 30 mg/5ml.<sup>3</sup> Ambroxol no está incluida en el Petitorio Nacional de Medicamentos esenciales (PNME),<sup>1</sup> ni en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.<sup>4</sup>
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Ambroxol no se encuentra aprobada en ninguna condición clínica.<sup>5</sup>
- La agencia Europea para la evaluación de productos médicos (EMA) no registra el principio activo Ambroxol.<sup>8</sup> El Formulario Nacional Británico (BNF) 54, actualizado para setiembre del 2007, tampoco registra el principio activo Ambroxol.<sup>7</sup>
- En el Perú, a Febrero 2008, el principio activo Ambroxol 15mg/5ml cuenta con 40 registros sanitarios y Ambroxol de 30 mg/5ml con 44 registros sanitarios vigentes.<sup>3</sup>

## **EFICACIA**

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Pubmed, Tripdatabase, Cochrane, Ovid, etc.) se encontró la siguiente información sobre la eficacia de Ambroxol 15mg/5ml y 30mg/5ml (jarabe) en infecciones del tracto respiratorio superior e inferior y bronquitis



**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”*

- Poole et al, 2007. En un Revisión sistemática incluyeron 26 ensayos controlados aleatorizados (ECA) comparados con placebo (7335 participantes), cuyo objetivo fue evaluar los efectos de los mucolíticos orales en adultos con bronquitis crónica o EPOC estable, durante al menos dos meses, a través de la reducción de la frecuencia de exacerbaciones o los días de discapacidad en los sujetos con bronquitis crónica, mejoría de la función pulmonar y frecuencia de los efectos adversos. Entre los mucolíticos incluídos fueron N-acetilcisteína, el glicerol yodado y el Ambroxol. Se concluye que el tratamiento con los agentes mucolíticos mostró una ligera reducción de las exacerbaciones de pacientes con bronquitis crónica o EPOC. No existen pruebas de algún efecto sobre la disminución de la función pulmonar ni sobre la necesidad de ingreso hospitalario. En cuanto al número total de efectos adversos no hay diferencias entre el tratamiento con mucolíticos y el tratamiento con placebo. Cabe recalcar que en ésta revisión sistemática se incluyeron solo 2 estudios con Ambroxol, la mayoría de ellos fue con N-acetilcisteína.<sup>11</sup>
- Poole et al. 2001. En una revisión sistemática donde incluyeron 23 de 27 estudios aleatorizados doble ciego, placebo controlado de 10 diferentes agentes mucolíticos. Concluyeron que los agentes mucolíticos proporcionan una modesta reducción en el número y duración de la exacerbaciones sintomáticas, pero la función pulmonar no mejora y las tasas de ingreso hospitalario no se informaron. La mayoría de la medicación ampliamente estudiada fue acetilcisteína (12 estudios)<sup>18</sup>

Outcomes at mean 6 months	Weighted mean		Weighted mean difference (95% CI)†	
	Mucolytics	Placebo		
Number of exacerbations per patient per month	0.09	0.16	0.07 (0.05 to 0.08)	
Days of illness	0.75	1.31	0.56 (0.35 to 0.77)	
Days of antibiotic use	0.67	1.20	0.53 (0.31 to 0.76)	
<b>Weighted event rates</b>				
	<b>Mucolytics</b>	<b>Placebo</b>	<b>RBI (CI)</b>	<b>NNT (CI)</b>
Patients with no exacerbations	60%	42%	43% (34 to 52)	6 (5 to 7)

\*Abbreviations defined in glossary; weighted mean, RBI, NNT, and CI calculated from data in article.  
†All differences favour the mucolytic group.

- Malerba et al, 2004. En un estudio multicéntrico, aleatorizado doble ciego controlado con placebo, examinaron los efectos de ambroxol en la prevención de la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 242 pacientes con historia de bronquitis crónica, alteraciones en el pecho a la auscultación y menos de una exacerbación en el año anterior, asignados al azar para recibir ambroxol o placebo durante 12 meses. Concluyen que no hubo diferencias significativas entre los grupos, en el número de pacientes libres de exacerbaciones a los 6 y 12 meses ( 63% ambroxol vs 60% placebo a los 6 meses y 56% ambroxol vs 53% placebo a los 12 meses).<sup>16</sup>



**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”*

- Guyatt et al. En un estudio, controlado aleatorizado, doble ciego, examinaron los efectos de Ambroxol en 90 pacientes con bronquitis crónica y dificultad en la eliminación de las secreciones. Los resultados de ambos síntomas y la mejora en la función pulmonar no mostraron ninguna tendencia a favor del Ambroxol en pacientes con bronquitis con o sin limitación crónica del flujo aéreo. El beneficio de la medicación fue del 10% mayor en el grupo placebo que los tratados con Ambroxol (60% y 50% respectivamente) <sup>17</sup>
- Dani C et al. En un estudio aleatorizado, placebo controlado para determinar la efectividad del Ambroxol en la prevención de síndrome de distrés respiratorio en el neonato. Se incluyeron en el estudio 88 niños nacidos entre las 24 y 34 semanas de gestación. El síndrome de distrés respiratorio se observó en el 55% de los pacientes tratados con Ambroxol vs. 65% de los tratados con el grupo placebo ( $p < 0.318$ ), la ventilación mecánica durante más de 12 horas fue necesaria en el 71% de los que recibieron tratamiento vs 72% del grupo de placebo ( $p$  igual 0.974). Asimismo, el 74% de los que recibieron tratamiento y el 75% del grupo placebo, fueron dependientes de oxígeno durante más de 12 horas y el 31% de los que recibieron tratamiento y el 25% del grupo placebo recibieron surfactante natural ( $p$  igual a 0.75). No hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos que pueda demostrar la efectividad de Ambroxol en la prevención de síndrome de distrés respiratorio en neonatos. <sup>20</sup>
- Chang et al. 2007. En una revisión sistemática evaluaron la eficacia de medicamentos OTC (Over The Counter) para la tos, como terapia adjunta con antibióticos, en niños y adultos con neumonía. Cuatro estudios fueron incluidos con un total de 224 participantes. Los mucolíticos fueron Bromhexina, Ambroxol y Neltexine. Estos estudios demostraron diferencias no significativas para el resultado primario de “No curado o no mejorado” por mucolíticos. Un resultado secundario de “no curado” se redujo (odds ratio (OR) 0.36, 95% Intervalo de confianza (IC) 0.16-0.77; Número necesario a tratar (NNT) 5, 95% IC 3-16 en niños y OR 0.32, 95% IC 0.13-0.75; NNT 5, 95% IC 3-19 en adultos). En un análisis *post-hoc* combinando datos de los estudios en niños y adultos, nuevamente no hubo diferencia en los resultados primarios de “no curado o no mejorado” (OR 0.85, 95% IC 0.40-1.80), aunque los mucolíticos redujeron los resultados secundarios de “no curado” (OR 0.33, 95% IC 0.19-0.60; NNT 4, 95% IC 3-8) la evidencia es insuficiente para recomendar el uso de mucolíticos en el tratamiento con antibióticos en neumonía aguda. <sup>21</sup>
- Meter B. et al. Realizan un resumen y evaluación de la evidencia publicada para el manejo de las exacerbaciones agudas de la enfermedad obstructiva pulmonar, desde el punto de vista del diagnóstico, evaluación, estratificación del riesgo y el manejo terapéutico. En cuanto al manejo terapéutico evaluaron 5 estudios de diferentes agentes mucolíticos (Bromhexina, Ambroxol, S-carboximetilcisteína, Domiodol y yoduro de potasio) concluyen que los agentes mucolíticos no disminuyen las exacerbaciones en pacientes con EPOC, aunque existe la posibilidad de mejorar los síntomas. <sup>23</sup>
- La Estrategia Global para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la Enfermedad Obstructiva Pulmonar (GOLD) concluye que los agentes mucolíticos (Ambroxol,





**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”*

erdosteína, carbocisteína, glicerol yodado) ofrece un beneficio pequeño y no recomienda su uso para esta enfermedad.<sup>12</sup>

- La Estrategia Global para el manejo y prevención del asma, Iniciativa Global para el asma (GINA) 2007, no considera dentro de la terapia farmacológica a los agentes mucolíticos.<sup>10</sup>

## **SEGURIDAD**

- Luego de una Búsqueda en la literatura científica nacional e internacional de diferentes bases de datos (Pubmed, Tripdatabase, Cochrane, Ovid, etc.), se encontró escasa información sobre la seguridad de Ambroxol 15mg/5ml y 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).<sup>2</sup>
- Las contraindicaciones y precauciones de Ambroxol no se han determinado, no hay información.<sup>2</sup>

## **COSTOS**

- No se realiza el análisis de costos porque no existe información de la eficacia de Ambroxol en las enfermedades de las vías respiratorias altas y bajas.
- Costos actuales de Ambroxol 15mg/5ml y 30 mg/5ml jarabe en nuestro medio a la fecha del presente informe según el observatorio de precios DIGEMID/MINSA es de S/ 4.40 y de S/ 5.34 respectivamente.

## **II. CONCLUSIONES**

- El Ambroxol es un fármaco que pertenece al grupo de medicamentos denominados mucolíticos y es considerado como coadyuvante no esencial en el tratamiento de diversas enfermedades del aparato respiratorio.
- En cuanto a las enfermedades respiratorias altas y bajas, existen estudios clínicos de Ambroxol en EPOC, Bronquitis crónica, Asma, Neumonía y Otitis. Sin embargo, ninguno de estos estudios realizados demostraron eficacia clínica significativa.





**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”*

- Para el tratamiento de síndrome de distrés respiratorio o enfermedad de la membrana hialina en recién nacidos pretérmino no hay evidencia suficiente sobre la eficacia de Ambroxol para ésta indicación. Sin embargo en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales se considera el Surfactante pulmonar de origen natural con eficacia comprobada para este tratamiento.
- 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), 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 vías respiratorias altas y bajas, ya que los estudios encontrados no mostraron resultados significativos a favor de su eficacia.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Ambroxol 15mg/5ml y 30 mg/5ml (jarabe), **No se encuentra justificada**, para el tratamiento de vías respiratorias altas y bajas.

### **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 a 31 Enero 2008
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical society of Great Britain
8. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/>



**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"*

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. Global Initiative for Asthma. Report, Global Strategy for the Asthma Management and Prevention, Updated 2007, accesado a <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??i1=2&i2=1&intId=60>.
11. Poole PJ. Black PN. Agentes mucolíticos para la bronquitis crónica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltda. Disponible en: <http://www.update.software.com>.
12. GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD. American Journal of respiratory and critical care medicine, Vol. 163, 2001
13. Duncan F et al. Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion. Respiratory Care. September 2007 Vol. 52 (9):1134-1146.
14. Bruce K et al. Mucolytics, expectorants, and Mucokinetics medications, Respiratory Care. July 2007. Vol. 52 (7) : 859-865
15. Duncan F, et al. Mucoactive agents for airways mucus hypersecretory diseases. Respiratory care. September 2007. Vol. 52 (9) : 1176-1197
16. Malerba M, Ponticiello A, Radaeli A et al. Effect of twelve months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. (The AMETHIST trial). Pulm Pharmacology 2004; 17:27-34.
17. Guyatt G H. et al. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis, Chest 1987; 92; 618-620 accessed: <http://chestjournal.org/cgi/content/abstract/92/4/618>
18. Poole J et al .Oral mucolytics drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. BMJ 2001,322; 1271 .
19. Leopardo H, Hernández Claudia, Soloaga R. Diagnóstico microbiológico de las Infecciones Respiratorias Bacterianas. Laboratorio Britania. Argentina. 1999
20. Dani c, et al. Antenatal ambroxol treatment does not prevent the respiratory distress síndrome in premature infants. Eur J Pediatr 1997;156:392-3 (PubMed id:9177984)
21. Chang CC, et al. Over-the-Counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 4. 2007. Oxford: Update Software.



**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”*

22. Martindale -The Complete Drug Reference. Micromedex<sup>®</sup> Healthcare Series  
<http://thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf>. Accesado 18-03-08
23. Peter B et al Management of acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Summary and Appraisal of Published Evidence. Ann Intern Med. 2001; 134: 600-620.
24. Houtmeyers E. et al. Effects of drugs on mucus clearance. Eur Respir J, 1999; 14; 452-467
25. Gonzales N, Sánchez B. Utilización de antimicrobianos en el tratamiento de las infecciones respiratorias. Servicio de farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra Pamplona. Actualizado 2008.

Lima, Mayo 2008

SAM/JGM/jgm