

Ambroxol en el siglo 21: actualización clínica y farmacológica.

Mario Malerba[†] & Beatrice Ragnoli.

Universidad de Brescia. Departamento de Medicina Interna. Primera División de Medicina - Spedali Civili de Brescia, Pzsa Spedali Civil 1, 2100 Brescia, Italia.

Antecedentes: Perteneciente al grupo de los expectorantes, el ambroxol es una sustancia activa con una larga historia que influye en los parámetros considerados como la base fisiológica para la producción y el transporte de la secreción bronquial. Por lo tanto, la indicación del ambroxol es "terapia secretolítica en las enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas relacionadas con secreciones mucolíticas anormales y transporte inadecuado de la mucosidad". *Objetivo:* El objetivo de esta revisión es evaluar los datos farmacológicos y clínicos del compuesto mucolítico ambroxol. *Métodos:* Ha sido analizada la base de datos existente que cubre más de 40 años de investigación farmacológica y desarrollo clínico. Sólo fueron evaluados aquellos estudios con un diseño de estudio adecuado. *Conclusión:* El ambroxol ha demostrado que ejerce varias actividades: I) actividad secretoria (es decir, promueve la eliminación de la mucosidad, facilita la expectoración y alivia la tos productiva); II) actividad anti-inflamatoria y antioxidante; y III) un efecto anestésico local a través del bloqueo del canal de sodio a nivel de la membrana celular. La disminución de exacerbaciones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es consistente y clínicamente importante. El efecto anestésico es una nueva acción farmacológica que pudiera ser beneficiosa en el manejo de las infecciones agudas del tracto respiratorio. La eficacia y seguridad del ambroxol están bien establecidas.

Palabras claves: ambroxol, tos, expectorante, medicamentos mucoactivos, hipersecreción de mucosidad, enfermedades respiratorias.

Expert Opinion. Drug Metab. Toxicol (2008) 4(8):1119-1129.

*Ambroxol, molécula original de Boehringer Ingelheim

Índice:

1. Introducción.....	Página 7
2. Introducción al compuesto.....	Página 8
3. Farmacología primaria del ambroxol.....	Página 8
4. Seguridad no clínica del medicamento.....	Página 11
5. Farmacocinética y metabolismo clínico.....	Página 11
6. Eficacia y seguridad clínica.....	Página 12
7. Conclusión.....	Página 17
8. Opinión del experto.....	Página 18

1. Introducción

La hipersecreción de mucosidad en las vías respiratorias es una característica de varias enfermedades respiratorias, incluyendo bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (CF por sus siglas en inglés), bronquiectasia y asma. Los síntomas clínicos patentes de tos y expectoración, junto con la importancia concomitante percibida de mucosidad en la fisiopatología de muchas condiciones serias del pulmón, han llevado al desarrollo de medicamentos que afecten la mucosidad respiratoria: los agentes mucoactivos.¹ La principal acción de los medicamentos mucoactivos es la capacidad de modificar la producción de mucosidad, la composición y/o interacción de la mucosidad con el epitelio mucociliar.

Un sencillo sistema de clasificación de medicamentos basado en los mecanismos putativos de acción incluye expectorantes, mucolíticos, mucocinéticos y mucorreguladores.² Los expectorantes aumentan la secreción y/o aumentan la hidratación de la mucosidad (ambroxol, guaifenesina, solución salina hipertónica); los mucolíticos reducen la viscosidad del moco (N-acetilcisteína, carbocisteína, dornasa alfa o rhDNase). Los agentes mucocinéticos aumentan el movimiento “kinesis”, aumentando efectivamente la transportabilidad de la mucosidad a través de la tos (broncodilatadores agonista del β 2-adrenoreceptor y tensoactivo).

Ambroxol, el octavo metabolito activo de la bromhexina, es un agente mucoactivo dotado con efectos estimulantes sobre la eliminación mucociliar. El ambroxol ha sido ampliamente estudiado para el uso clínico, para evaluar su efectividad en las enfermedades respiratorias caracterizadas por la hipersecreción de mucosidad en las vías respiratorias como en EPOC³ y la prevención de las exacerbaciones de la bronquitis crónica.^{4,8} El uso de ambroxol también ha sido reportado para el manejo de la fibrosis quística (CF por sus siglas en inglés),^{9,10} para la prevención y tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina en recién nacidos,^{11,12} en el tratamiento del asma bronquial y bronquitis espástica,¹³ en la terapia antioxidante,¹⁴ para la prevención de complicaciones broncopulmonares después de una cirugía abierta de tórax,¹⁵ en el tratamiento de enfermedades selectivas del tracto respiratorio superior,¹⁶ y en proteinosis alveolar pulmonar.¹⁷



2. Introducción al compuesto

El clorhidrato de ambroxol ($C_{13}H_{18}Br_2N_2O$ CAS No. 23828-92-4), una bencilamina substituida, es un metabolito N-desmetil activo del clorhidrato de bromhexina (2-amino-3,5-dibromo-N-clorhidrato de metilbencilamina), el cual es en sí mismo un derivado sintético de la vasicina, el principio activo extraído de la especie de plantas *Adhatoda vasica*. El ambroxol difiere de la bromhexina en la ausencia del grupo metil y la introducción del grupo hidróxilo en una posición para-trans del anillo ciclohexano.

3. Farmacología primaria del ambroxol

El mecanismo de acción del ambroxol ha sido ampliamente investigado y comprende propiedades mucocinéticas,¹⁸ actividad mucolítica,¹⁸ estimulación de la producción de tensoactivo,^{18,20} acciones antiinflamatorias y antioxidantes²¹ y el efecto de anestésico local.^{22,23}

3.1 Propiedades mucocinéticas

En conejos y cobayos anestesiados, el clorhidrato de ambroxol aumenta considerablemente las secreciones bronquiales en forma dependiente de la dosis.²⁴

Además, el ambroxol aumenta considerablemente el volumen de fluido en el tracto respiratorio de los conejos hasta por 9 horas después de la administración del medicamento.²⁵

En hurones, el ambroxol cuando es administrado intratraquealmente, aumenta la secreción de la glicoproteína del moco dependiente de la dosis.²⁶

3.2 Actividad mucociliar

En preparaciones aisladas de pulmón en las vías respiratorias de la rata, hámster y gato, el ambroxol estimula la actividad ciliar.²⁷ Además, se mostró un aumento significativo de la frecuencia del ritmo ciliar en células de tráquea aisladas del cobayo.¹⁸ En una preparación esofágica in situ en una rana, se demostró un aumento relacionado con la dosis en el índice del transporte de partículas después de una aplicación tópica de ambroxol.²⁸

3.3 Estimulación de tensoactivo

Comparado con otros agentes mucolíticos, pueden ser demostradas propiedades adicionales para el ambroxol, ya que también activa el sistema tensoactivo del pulmón. Se cree que un tensoactivo actúa como un factor "antiglué" en contra de la pega en el alvéolo y bronquio, y previene que las secreciones se peguen a las paredes del árbol bronquial, facilitando así el transporte de la mucosidad.²⁹ El ambroxol estimula la producción de tensoactivo en las células alveolares tipo II.³⁰ Esto se refleja en la incorporación aumentada de precursores marcados dentro de la fosfatidilcolina alveolar y mediante el aumen-

to del almacenamiento de los cuerpos laminares en las células tipo II. La regulación por incremento de los niveles de tensoactivo podría ser un mecanismo de defensa principal en contra de la infección del virus de la influenza tipo A.³¹ En ratas tratadas con ambroxol, con dosis de 100 y 200 mg/kg p.o. por 3 ó 6 días, se observó un rápido aumento en el volumen de células epiteliales tipo II en los pulmones, y el índice de cuerpos laminados con respecto al tejido alveolar aumentó considerablemente.³² El tratamiento de ratas con ambroxol (200 mg/kg/día p.o.) resultó en un aumento de la incorporación del ácido palmítico marcado con tritio dentro del tejido alveolar, lo cual es consistente con un aumento en la síntesis del tensoactivo pulmonar.^{33,34}

Adicionalmente, la cuantificación histoquímica de fosfolípidos en los pulmones de las ratas mediante análisis por imágenes³⁵ reveló que el tratamiento con ambroxol (50 mg/kg intraperitoneal b.i.d. por 3.5 días) aumentó considerablemente el área teñida para fosfolípidos en los pulmones en comparación con los controles.

La estimulación de la producción de tensoactivo también fue demostrada en fetos y animales prematuros. El tratamiento de conejas embarazadas con ambroxol (50 mg/kg i.v.) en los días 24 - 26 de gestación, resultó en una mejoría de la función pulmonar en los fetos que nacieron prematuramente.³⁶ Del mismo modo, el tratamiento prenatal con ambroxol en conejos que nacieron prematuramente llevó a una mejor dilatación alveolar.³⁷ Además, la administración de 4 mg/kg/día de ambroxol a conejas embarazadas en los días 21 - 24 de gestación resultó en un significativo aumento de la maduración en el pulmón del conejo de 25 días.³⁸

La eficacia del ambroxol fue también demostrada en un modelo animal del síndrome de distrés respiratorio del adulto. El síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) fue inducido en cerdos pequeños (minipigs) mediante la aspiración de ácido clorhídrico. El tratamiento con ambroxol resultó en la supervivencia de todos los animales tratados, mientras que todos los animales del grupo de control murieron a las 12 horas.³⁹

3.4 Actividades antioxidantes / antiinflamatorias

Las propiedades antioxidantes del ambroxol como bloqueador de radicales libres están bien establecidas y documentadas en varios estudios,⁴⁰⁻⁴⁴ sugiriendo protección en contra del estrés oxidativo por radicales libres como se deriva del tabaquismo, otros inhalantes tóxicos y también de la actividad de células inflamatorias tales como neutrófilos y macrófagos alveolares.⁴⁵ Del mismo modo, se demostró que el ambroxol protege contra la degradación oxidativa de los lípidos en el corazón del ratón inducida por agentes citotóxicos (ej, doxorubicina).⁴⁶

Las propiedades antiinflamatorias del ambroxol fueron demostradas en varios estudios utilizando neutrófilos, macrófagos y mastocitos. El ambroxol está dotado con la capacidad de interferir con las actividades oxidativas y la proteólisis histotóxica de neutrófilos al actuar en múltiples niveles. En particular, el ambroxol es capaz de inhibir la producción del anión superóxido y el ácido hipocloroso (HClO), frena la exocitosis de los gránulos primarios positivos a la elastasa y la mieloperoxidasa, deteriora la producción de HClO al disminuir la disponibilidad de mieloperoxidasa, bloquea el HClO directamente y protege la α -1 antitripsina de la inactivación de los neutrófilos-intervenidos, y a su vez restaura la capacidad de la antiproteasa para acomplejar e inactivar la elastasa.⁴⁷ El ambroxol disminuyó significativamente la síntesis de citoquinas inducida por lipopolisacáridos (LPS) en los macrófagos alveolares de la rata atenuando la producción del anión superóxido estimulado por LPS y la del peróxido de hidrógeno, y disminuyó significativamente la producción de óxido nítrico inducida por LPS.^{48,49}

El ambroxol disminuyó notablemente la liberación de la histamina y del factor de crecimiento de los mastocitos y monocitos humanos, respectivamente, los cuales se encuentran en grandes cantidades en el pulmón, la piel y los intestinos. Estas células son en primer lugar, responsables de interceder en la fase aguda de reacciones de hipersensibilidad inmediatas, particularmente debidas a la liberación de histamina, lo cual causa contracción suave del músculo, vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular. Como se ha demostrado que el ambroxol disminuye la broncoconstricción, los resultados demuestran un modo de acción de este medicamento atribuible a su acción inhibidora en la liberación de histamina así como de la síntesis de leucotrieno.⁵⁰⁻⁵³ Las propiedades antiinflamatorias del ambroxol fueron ampliamente exploradas en un modelo de lesión grave del pulmón. El ambroxol redujo la hemorragia del pulmón inducida por el LPS, el edema, la exudación e infiltración por neutrófilos. Además, la concentración de proteína, TNF- α , IL-6 y TGF- β 1, fueron significativamente reducidas en el lavado bronco-alveolar mediante el tratamiento con ambroxol.⁵⁴ Consistentemente, varios estudios demuestran el efecto protector del ambroxol en las células del pulmón o sobre el tejido pulmonar.⁵⁵⁻⁵⁷

En un modelo de infección con el virus de la influenza en ratones, el ambroxol disminuyó la multiplicación del virus en el fluido de las vías respiratorias y mejoró significativamente la tasa de sobrevivencia de los ratones infectados con el virus de la influenza A; sin embargo, el mecanismo de acción no es claro y debe ser explicado en detalle.⁵⁸

3.5 Efecto anestésico local

Las propiedades de anestésico local del ambroxol fueron descritas primero en 1977, pero

sólo recientemente ha sido explicado el mecanismo molecular subyacente. El ambroxol fue identificado como un potente inhibidor del canal de Na⁺ activado por voltaje.^{22,23}

4. Seguridad no clínica del medicamento

Una amplia gama de estudios de toxicidad con el clorhidrato de ambroxol se realizaron entre 1973 y 1986 de acuerdo con la tecnología de punta para ese momento, antes de la era de las GLP e ICH. No obstante, todos los puntos finales de toxicidad exigidos actualmente incluyendo la seguridad farmacológica de acuerdo con el criterio ICH S7A y S7B, fueron adecuadamente tratados y las conclusiones son consideradas como válidas.

La toxicidad oral aguda, intravenosa, subcutánea e intraperitoneal del ambroxol en ratones, ratas, conejos, cobayos y perros es baja.^{24,59,60} Los principales signos de toxicidad después de una sobredosis en todas las especies fueron disnea, ataxia y en parte espasmos tónico-clónicos. Los estudios de toxicidad oral subaguda y crónica en ratas (52 y 78 semanas), conejos (26 semanas) y perros (52 semanas) no dieron como resultado ningún efecto adverso funcional grave o aparente toxicidad por órgano hasta 2500 mg/kg (rata) y 250 mg/kg (conejo y perro). Todos los efectos adversos observados fueron reversibles como se muestra en los grupos de recuperación.⁶⁰⁻⁶³ Los “niveles de efectos adversos no observados” fueron 50 mg/kg (rata), 40 mg/kg (conejo) y 10mg/kg (perro). Los estudios de toxicidad intravenosa de cuatro semanas con ambroxol en ratas usando 4, 14 y 64 mg/kg y en perros usando 45, 90 y 120 mg/kg (tres infusiones) no demostraron toxicidad local y sistémica notables incluyendo histopatología. El ambroxol no fue embriotóxico ni teratogénico a dosis orales de hasta 3000 mg/kg en ratas y 200 mg/kg en conejos.⁶⁴ Además, no causó daño alguno a la fertilidad y el desarrollo postnatal.^{65,66} El ambroxol no fue mutagénico en la prueba de Ames ni en el examen de micronúcleos de la medula ósea del ratón. No hubo potencial tumorigénico en los estudios cancerígenos en ratones (50, 200 y 800 mg/kg) y ratas (65,250 y 1000 mg/kg) cuando fueron tratados con un dieta por 105 y 116 semanas, respectivamente. En general, el ambroxol es un medicamento que ha sido rigurosamente estudiado con un perfil de seguridad favorable conocido en animales, lo cual ha sido confirmado mediante el uso terapéutico a gran escala en humanos.

5. Farmacocinética y metabolismo clínico

El ambroxol es comercializado en diversas presentaciones farmacéuticas, incluyendo soluciones intravenosas e intramusculares, líquidos, granulados, tabletas, cápsulas, supositorios y fórmulas orales de liberación lenta. Después de la infusión intravenosa, la depuración total en plasma es de 660 ml/min, a la cual la depuración renal (53 ml/min) contribuye sólo en un 8%.⁶⁷ Puesto que el volumen de distribución es alto (alrededor de

560 I, con una acumulación de más de 17 veces en el pulmón comparado con el plasma),⁶⁸ la vida media de eliminación es considerablemente larga (10 h). La biodisponibilidad absoluta después de la dosis oral de la tableta es del 79%, y la proporcionalidad de la dosis ha sido demostrada en tabletas orales a dosis desde 30 mg hasta 500 mg dosis orales en el estado estable. La absorción es rápida, con T_{max} -1.6 h. La unión a proteínas plasmáticas es del 90%.⁶⁹ El ambroxol es predominantemente eliminado por biotransformación, siendo el principal metabolito de la Fase I el ácido dibromoantranílico. También ocurren reacciones metabólicas de Fase II, produciendo glucurónidos.⁷⁰ Se demostró que la citocromo P450 3A4 es la principal responsable del metabolismo oxidativo del ambroxol.⁷¹ Sin embargo, no han sido reportadas interacciones medicamentosas importantes con el ambroxol.

6. Eficacia y seguridad clínica

Cuando se analizan los datos clínicos de sustancias mucoactivas, debe considerarse que la gran mayoría fueron generados hace más de 40 años cuando no existían las directrices para las buenas prácticas clínicas. El entendimiento de los mecanismos involucrados en las enfermedades respiratorias relacionadas con la tos y la expectoración estaban en sus primeros estadios y faltaba llegar al acuerdo sobre una definición de enfermedades respiratorias crónicas tales como bronquitis crónica, EPOC, enfisema y asma.⁷²

Se reconoció que la tos crónica y la expectoración tenían un impacto solamente sobre la morbilidad y mortalidad a mediados de los años noventa.⁷³ Este estudio demostró que en los sujetos que reportaban hipersecreción de mucosidad en el examen inicial, las infecciones pulmonares estaban relacionadas con el 54% de las muertes, mientras que esto ocurría solamente en el 28% de los pacientes que no presentaban hipersecreción de mucosidad. Se descubrió que la hipersecreción de mucosidad crónica era un pronosticador importante de las muertes relacionadas con EPOC con infecciones pulmonares asociadas (riesgo relativo 3.5), pero no con las muertes sin infección pulmonar (riesgo relativo 0.9). Estos hallazgos cambiaron la forma cómo debía ser evaluada la eficacia de los medicamentos mucoactivos. El impacto sobre las exacerbaciones agudas de EPOC y el estado de salud/calidad de vida fueron considerados puntos finales primarios en vez de las pruebas de la función pulmonar [LFTs por sus siglas en inglés].

Aparte de toda la base de datos del ambroxol, 92 estudios pudieron ser considerados como aceptables en cuanto a la calidad, y pudieron ser utilizados para evaluar la eficacia clínica del ambroxol en el manejo de las enfermedades respiratorias crónicas y agudas

en adultos y niños.

6.1 Eficacia en adultos

Los estudios fueron clasificados como estudios a corto plazo (< 2 semanas de duración) y a largo plazo (> 4 semanas de duración). Basados en la aceptación del diseño del estudio (aleatorio, doble ciego, controlado por placebo o activo) 3 de cada 24 estudios a corto plazo y 7 de cada 12 estudios a largo plazo fueron evaluados y han sido incluidos en esta revisión general. Los otros 68 estudios no fueron incluidos debido al mal diseño del estudio (abiertos, no controlados, pequeño número de pacientes, dosis única). Aunque fueron reportados resultados positivos en la mayoría de los estudios, consideramos que debido al mal diseño de estos ensayos no debían ser incluidos en la evaluación.

6.1.1 Estudios a corto plazo

Los puntos finales principales en los estudios a corto plazo estaban enfocados en los síntomas respiratorios, cantidad/calidad de la mucosidad y severidad de la tos, dificultad para la expectoración y LFT (volumen respiratorio forzado en 1 seg. [FEV1], flujo espiratorio máximo (PEFR por sus siglas en inglés).

Tres estudios demostraron la eficacia clínica como una mejoría en los síntomas respiratorios, esto es, la facilidad de la expectoración, la expulsión de la flema,⁷⁴ la disminución del volumen del esputo y la viscosidad del esputo⁷⁵ y la disminución en el índice de los que no respondieron.⁷⁶

El LFT fue realizado en todos los estudios y como se esperaba, el ambroxol no tuvo efecto alguno sobre el FEV1 o el PEFR.^{74,76} Parecido al estudio conducido por Germouty y Jirou-Najou⁷⁵ en el cual el ambroxol fue suministrado junto con un antibiótico y alcanzó eficacia clínica comparado con el placebo. Es interesante destacar que varios estudios han demostrado que el ambroxol mejora el efecto terapéutico cuando es administrado junto con antibióticos. Esto se debe a su capacidad para incrementar los niveles del antibiótico en el tejido pulmonar y la mucosidad, lo cual es una característica única de esta sustancia mucoactiva.^{77,78}

El efecto de la administración a corto plazo del ambroxol sobre la depuración mucociliar en el pulmón ha sido estudiado principalmente en pacientes con EPOC quienes presentan depuración mucociliar severamente afectada.⁷⁹ Los detalles de los estudios son resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Ambroxol - Estudios mucociliares

Fármaco/Dosis	LMC	Penetración del aerosol	Ref
Mucosolvan 90 mg	Efecto moderado a los 60 minutos en comparación con el placebo		[79]
Mucosolvan 90 mg/día + Clenbuterol	Efectivo solamente en 1 de 5 regiones	Mejoría	[79]
Mucosolvan 90 mg/día + Teofilina	Efecto moderado pero significativo		[106]
Mucosolvan 120 mg/día	Ningún efecto		[107]
Bromhexina 16 mg t.i.d. por dos semanas	Aumento	Mejoría	[108-110]
Bromhexina i.v. dosis única	Ningún efecto	N/A	[111]
Guafenesina dosis única	Ningún Efecto	Ningún Efecto	[108]
Aerosol 2-Mercaptoetano sulfonato	Efecto sobre LMC=Solución salina hipertónica	Ningún Efecto	[108]

LMC= Depuración mucociliar en el pulmón; t.i.d.: tres veces al día

Incluso en pacientes con depuración anormal del pulmón, el ambroxol demostró una mejoría, a pesar de ser modesta. Cabe destacar que en los estudios que investigaron los índices de penetración (es decir, qué tan lejos las partículas radioactivas inhaladas fueron depositadas en las vías respiratorias), el ambroxol demostró aumentar el índice de penetración. Estos hallazgos sugieren que el ambroxol tiene un efecto sobre las obstrucciones pequeñas de las vías respiratorias probablemente mediante el aumento de la eliminación de la secreción. Un efecto similar sobre el índice de penetración ha sido reportado con bromhexina, pero otros medicamentos mucolíticos, tales como guafenesina, 2-mercaptoetano-sulfonato y N-acetilcisteína (NAC) han fracasado en mostrar este efecto.

6.1.2 Estudios a largo plazo

Cinco estudios fueron aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo,^{7,80-83} uno fue aleatorio controlado por activo⁸⁴ y uno fue abierto.⁸⁵

En cinco de siete estudios, la duración del tratamiento fue de al menos 6 meses y los puntos finales primarios en cuatro estudios fueron relacionados con la frecuencia de exacerbaciones agudas y faltas al trabajo.^{7,80-82} Los puntos finales secundarios incluyeron volumen del esputo, propiedades físicas, síntomas (tos y expectoración) así como LFT. La frecuencia de las exacerbaciones fue un punto final secundario en un estudio.⁸² La

dosis diaria de ambroxol fue de 75 mg en estudios de al menos 6 meses de duración y 120 mg en dos estudios de 4 semanas de duración.

En los estudios en los cuales la duración del tratamiento fue de al menos 6 semanas, se observó una disminución en la frecuencia de exacerbaciones agudas y/o altas al trabajo.^{7,80-82,85} Cabe destacar que el ambroxol redujo significativamente las exacerbaciones particularmente en pacientes con enfermedades más graves en la línea basal.^{7,85} En el estudio AMETHIST,⁷ los corticosteroides fueron suspendidos durante el estudio. Esto es clínicamente importante ya que varios estudios conducidos en pacientes con EPOC han demostrado que una disminución en las exacerbaciones agudas está relacionada con una menor cantidad de faltas al trabajo, así como en el número de admisiones al hospital.^{4,6,8} Es bien conocido que las exacerbaciones son los impulsores claves de costo de la EPOC.⁸⁶

Los LFTs fueron incluidos en dos estudios como puntos finales primarios y en cinco estudios como puntos finales secundarios; ninguno de los estudios mostró una mejoría en LFT.

La calidad de vida relacionada con la salud (QoL por sus siglas en inglés) fue investigada como un punto final secundario por Guyatt, et al.⁸³ El ambroxol no tuvo efecto alguno sobre el área de los síntomas en el cuestionario de QoL utilizado en este estudio.

Aunque el estudio fue bien diseñado en términos del diseño del estudio (criterios de inclusión / exclusión) y métodos estadísticos, tiene algunos defectos. El tamaño de la muestra para el cuestionario de síntomas se basaba en el supuesto de que no había datos disponibles para calcular un adecuado tamaño de la muestra. Es posible que el tamaño de la muestra, a pesar de ser adecuado para LFTs, fuera muy pequeño para el cuestionario de síntomas. Una deficiencia mayor del estudio fue que la duración fue muy corta para el cuestionario de síntomas.

El efecto de intervenciones de tratamientos altamente efectivos tales como broncodilatadores de acción corta o prolongada, o esteroides inhalados, ha fallado en demostrar una disminución significativa en la línea basal de FEV1.⁸⁷⁻⁹¹ La falta de efecto del ambroxol sobre los síntomas respiratorios se debe al hecho de que la duración del tratamiento fue muy corta. Es bien conocido que cuando se investigan los efectos de la intervención de tratamientos (es decir, broncodilatadores, esteroides inhalados) en los resultados específicos de la enfermedad, la duración del tratamiento es de al menos 3 meses y en la mayoría de los estudios fue de al menos 1 año.

Es posible que sea necesario diseñar cuestionarios más específicos relacionados con la tos y la expectoración para evaluar el efecto de los medicamentos mucoactivos.

6.2 Eficacia en niños

La mayoría de los estudios fueron realizados de acuerdo a un diseño abierto en niños con trastornos respiratorios agudos (es decir, bronquitis y traqueo bronquitis),⁹²⁻⁹⁵ hiperreactividad bronquial,⁹⁶ CF⁹⁷ y enfermedades ENT (oído, nariz y garganta) tales como otitis seromucosa⁹⁸ e inflamación de los senos paranasales.⁹⁹ La eficacia y la seguridad de diferentes formulaciones de ambroxol han sido establecidas en niños desde los 10 meses hasta los 12 años de edad.¹⁰⁰

Tres estudios comparativos versus NAC mostraron que ambos medicamentos son efectivos en mejorar los síntomas (tos y expectoración), pero el ambroxol fue o más efectivo⁹⁵ o tenía un efecto más rápido que el NAC.⁹⁴ Principi, *et al.* estudiaron la interacción del ambroxol y los antibióticos (amoxicilina, ampicilina, eritromicina) en niños con infección grave del tracto respiratorio superior. Se observó una importante mejoría clínica y radiológica en el grupo de ambroxol y antibióticos en comparación con el grupo de antibióticos solos.⁹³

El estudio de CF⁹⁷ fue sólo un estudio piloto y aunque el ambroxol fue superior al NAC y la bromhexina, no pueden sacarse conclusiones en cuanto a la eficacia del ambroxol en CF.

Aunque el ambroxol no está registrado para las indicaciones ENT, un estudio realizado en niños con otitis media⁹⁸ demostró que el ambroxol mejora las medidas claves (por ejemplo, opacidad de la membrana del tímpano, tímpanograma, hipoacusia) así como los síntomas clínicos (por ejemplo, sensación de oclusión de los oídos, dificultad al respirar y rinorrea). En niños con inflamación de los senos paranasales, el tratamiento con ambroxol se relacionó con una disminución en la duración del tratamiento con antiinflamatorios y antibióticos.

6.3 Eficacia en el tratamiento del dolor de garganta - actividad anestésica local

La actividad anestésica local del ambroxol^{22,23} fue investigada en estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, en pacientes adultos con dolor de garganta agudo, sin complicaciones, de reciente inicio sin signos o síntomas de infección bacteriana. El ambroxol fue utilizado en concentraciones de 20 y 30 mg/tableta. La eficacia del tratamiento de dolor de garganta fue evaluada a los niveles de "intensidad del dolor" (respuesta a las 3 horas de la primera tableta) y la "capacidad de reducir el dolor efectivamente" (alivio del dolor durante el posterior tratamiento ambulatorio con hasta 6 tabletas al día, a intervalos de 30 minutos). En cada período, la eficacia fue registrada mediante una escala de clasificación verbal. Las tabletas de ambroxol probaron ser estadísticamente superiores al placebo en cuanto a la extensión y duración en la reducción de la

intensidad del dolor después de la primera tableta con efectos observados hasta 3 horas después de la dosificación. Las tabletas de 30 mg de ambroxol no fueron superiores a las tabletas de 20 mg. Por lo tanto, se descubrió que las tabletas que contienen 20 mg de ambroxol representan una terapia efectiva, segura y bien tolerada a corto plazo para el alivio del dolor de garganta.^{101,102}

Otros datos clínicos se refieren a un estudio de observación a nivel de farmacias, también conocido como farmacovigilancia (PMS por sus siglas en inglés), el cual es una herramienta aceptada para la investigación de un medicamento.¹⁰³ Un PMS sobre el jarabe para la tos de ambroxol (Mucosolvan®, Boehringer Ingelheim) fue realizado con 2664 participantes evaluados en 266 farmacias alemanas. El protocolo del estudio incluía pacientes quienes habían solicitado de manera espontánea el medicamento en la farmacia. Sorpresivamente, los resultados de este PMS revelaron un rango de acción que uno no necesariamente relacionaría con una sustancia mucoactiva, tales como alivio de la irritación de la tos en la garganta (43%), alivio de zonas irritadas en la garganta (15%), alivio del dolor de garganta (28%).¹⁰⁴

6.4 Seguridad clínica

El ambroxol ha estado disponible en el mercado desde 1973 y su seguridad se basa en su uso en más de 15,000 pacientes, en más de 100 estudios y en un estimado total de 4.789.563 pacientes por año en el más reciente Reporte Periódico Actualizado sobre Seguridad. Erupciones en la piel, náuseas y vómitos, dolor abdominal, dispepsia, reacciones anafilácticas, y reacciones alérgicas fueron los reportes más destacados. El ambroxol puede ser reconocido generalmente como seguro y bien tolerado en adultos y niños.

7. Conclusión

El ambroxol es bien conocido y se encuentra bien establecido en la terapia secretolítica en enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas relacionadas con secreción anormal de moco y transporte deficiente de la flema. El ambroxol ejerce acciones secretolíticas, mucolíticas, secretomotoras que restauran los mecanismos fisiológicos de eliminación del tracto respiratorio, por consiguiente, previene el impacto de las secreciones viscosas y reduce la impedancia de la cavidad y aireación bronco-alveolar. Esto significa, que el ambroxol es capaz de restaurar y/o mejorar la defensa del huésped en contra de infecciones (defensas naturales). Además, el ambroxol ejerce acciones antiinflamatorias y antioxidantes que son beneficiosas en balancear las reacciones inflamatorias para aliviar los síntomas de tos y resfriado. También ejerce un efecto anestésico local, lo cual lo

convierte en un tratamiento eficiente para el dolor de garganta.

El ambroxol ha sido investigado minuciosamente en diferentes formas de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas del tracto respiratorio superior e inferior, en particular bronquitis. Varios de estos estudios fueron realizados mucho antes de la implementación de los principios de buenas prácticas clínicas. No todos los estudios están bien documentados. Sin embargo, estos estudios generalmente proporcionan evidencia de un impacto beneficioso en los síntomas de tales enfermedades inflamatorias. En bronquitis crónica, el ambroxol alivia los principales síntomas (tos, dificultad para expectorar) y ayuda a prevenir las exacerbaciones agudas. En bronquitis aguda sin complicaciones, el ambroxol apoya la regresión por lo demás espontánea de la enfermedad, promoviendo una recuperación relativamente más rápida y completa con menos incapacidades.

8. Opinión del experto

El perfil farmacodinámico y farmacocinético del ambroxol, junto con la evidencia de seguridad y eficacia proveniente de los estudios clínicos, demuestra que representa un tratamiento válido para las enfermedades del tracto respiratorio. Varias enfermedades incluyendo bronquitis crónica, EPOC y CF presentan características de hipersecreción de mucosidad en las vías respiratorias lo cual conlleva a secuelas fisiopatológicas de importancia clínica tales como colonización bacteriana, infecciones y exacerbaciones respiratorias repetidas, las cuales están relacionadas con morbilidad y mortalidad. El ambroxol es un medicamento mucolítico con varias propiedades que son particularmente útiles bajo estas circunstancias, incluyendo acciones secretolíticas y secretomotoras, las cuales restauran los mecanismos de eliminación fisiológicos del tracto respiratorio y juegan un importante papel en los mecanismos de defensa natural del organismo. El ambroxol estimula la síntesis y la liberación del tensoactivo por los neumocitos tipo II. Varios estudios han demostrado la importancia del tensoactivo en reducir la adherencia de la mucosidad a la pared bronquial, mejorando su transporte, y en proveer protección en contra de las agresiones bacterianas y de agentes irritantes. Además, el ambroxol es capaz de aliviar los síntomas mediante su acción antiinflamatoria y antioxidante. Al mostrar un efecto anestésico local, el ambroxol ha demostrado que ofrece un tratamiento efectivo para el dolor de garganta.

Muchos estudios han evaluado la eficacia clínica del ambroxol en el manejo de las enfermedades respiratorias agudas y crónicas en niños y adultos. La eficacia y la seguridad del ambroxol han sido establecidas en niños que padecen de trastornos respiratorios agudos (es decir, bronquitis, hiperreactividad bronquial, CF) y enfermedades tales como otitis seromucosa e inflamación de los senos paranasales. El ambroxol demostró ser

efectivo en mejorar los síntomas, lo cual conlleva a una disminución de la duración del tratamiento con antiinflamatorios y antibióticos. Entre los adultos, los puntos finales primarios en algunos estudios a corto plazo se enfocaron en los síntomas respiratorios, cantidad/calidad de la mucosidad e intensidad de la tos, dificultad de expectoración y LFT (FEV1 y PEFr). La eficacia terapéutica fue demostrada como una mejoría en los síntomas respiratorios y una disminución en el volumen del esputo y la viscosidad del mismo. Como se esperaba, el ambroxol no tiene efecto alguno sobre el FEV1 o PEFr. El ambroxol también aumenta los niveles de algunos antibióticos en el tejido pulmonar.

Tratamientos a largo plazo con ambroxol de al menos 6 meses demostraron que reduce la frecuencia de las exacerbaciones agudas y/o faltas al trabajo. En este sentido, nosotros realizamos un estudio grande, doble ciego, a largo plazo, multicéntrico (el estudio AMETHIST)⁷ comparando el ambroxol oral contra el placebo en 234 pacientes con EPOC tratados por 12 meses. Los resultados demuestran que tomar 75 mg de ambroxol una vez al día, no es diferente al placebo en prevenir exacerbaciones agudas; sin embargo, en el subconjunto de pacientes con enfermedades más graves en la línea basal, el ambroxol demostró una diferencia significativa en la persistencia acumulativa sin exacerbación, sugiriendo que los efectos beneficiosos de los medicamentos secretolíticos son más evidentes en los pacientes con tos severa y dificultad para expectorar que en pacientes con enfermedad leve. Estos hallazgos indican que particularmente los pacientes con esputo viscoso y exacerbaciones frecuentes se benefician del tratamiento con ambroxol. En estudios realizados con broncodilatadores de acción prolongada y/o esteroides inhalados, una disminución en las exacerbaciones del 20-25% es considerada como clínicamente importante.⁹¹ En el estudio AMETHIST, el análisis de la población del subconjunto demostró que el porcentaje de pacientes con exacerbaciones en el grupo tratado con ambroxol fue 38% mientras que el grupo de placebo fue de 63%, siendo la diferencia entre el placebo y ambroxol estadísticamente significativa y clínicamente importante. Las indicaciones recientemente publicadas para el manejo de EPOC (GOLD 2007) apoyan esta observación.¹⁰⁵

La actividad como anestésico local del ambroxol fue demostrada en estudios clínicos aleatorios, controlados por placebo, en pacientes adultos con dolor de garganta agudo, sin complicaciones, demostrando que tabletas que contienen 20 mg de ambroxol representan un tratamiento efectivo, seguro y bien tolerado para el alivio del dolor de garganta agudo. Datos clínicos recientes se refieren a un estudio de observación a nivel de farmacias, también conocido como PMS, el cual es una herramienta aceptable para la investigación de un medicamento.¹⁰³ Este PMS demostró que el jarabe contra la tos de ambroxol, combina efectivamente los principios de demulcente y anestesia local que conllevan al alivio de la tos faríngea además de su efecto mucoactivo. Se sabe que

los demulcentes son efectivos, aunque con un alcance limitado, principalmente en la tos irritante después de la infección (y dolor de garganta) cuando los receptores de la tos a menudo se vuelven hipersensibles. Sin embargo, esto amerita una formulación farmacéutica y tipo de uso apropiado.

Está disponible una base de datos amplia sobre la seguridad y tolerabilidad del ambroxol. Este medicamento es aceptado como seguro y bien tolerado. Se conocen los eventos adversos ocasionales y las advertencias y precauciones relacionadas están bien establecidas.

En conclusión, los mecanismos de acción y los efectos farmacológicos del ambroxol han sido ampliamente investigados y han sido identificadas varias propiedades terapéuticas importantes de este compuesto. El blanco terapéutico más importante del ambroxol es el tratamiento de la tos, el cual también se encuentra sustentado por las indicaciones actuales. Además, resultados recientes adicionales demuestran que el tratamiento a largo plazo con ambroxol es capaz de prevenir las exacerbaciones en pacientes con EPOC. El tratamiento con ambroxol fue particularmente eficiente en aquellos pacientes que mostraron síntomas respiratorios notables y una historia sólida de exacerbaciones frecuentes.

Los intentos de reevaluar la eficacia terapéutica de los agentes secretolíticos/mucoactivos serán por lo general deseados. Esto podría lograrse mediante el uso de diseños de protocolo más apropiados, poblaciones de pacientes, parámetros y cuestionarios claves. Basándose en las propiedades de los múltiples factores del ambroxol, los próximos estudios clínicos también podrían enfocarse en la evaluación de las indicaciones terapéuticas adicionales ya que tales estrategias condujeron al descubrimiento de un tratamiento para el dolor de garganta.

Reconocimiento

Los autores agradecen a Stephan Koelsch, Boehringer Ingelheim GMBH por su asistencia en la redacción de este documento.

Declaración de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

Bibliografía

1. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, et al. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J* 1999 ; 14 : 452-67.
2. Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care* 2007; 52 (9): 1176 -97.
3. Pauwels RA, Anthonisen N, Bailey WC, et al. GOLD scientific committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated. 2003: 1 -55.
4. Oliveri D, Zavattini G, Tomasini G, et al. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: Long-term multicenter trial. *Respiration* 1987 ; 51 (Suppl 1): 42 -51.
5. An open, long-term, multicenter study in 5635 patients. Prevention of chronic bronchitis exacerbations with ambroxol (mucosolvan retard). *Respiration* 1989 ; 55 (Suppl 1): 84 -96.
6. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1271 -3.
7. Malerba M, Ponticello A, Radaeli A, et al. 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). *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 27-34.
8. Ekberg-Jansson A, Larsson S, Löfdahl CG. Preventing exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *BMJ* 2001 ; 322 : 1259-61.
9. Caramina G, Gagliardini R, Ruffini E, et al. The management of cystic fibrosis with carbocysteine lysine salt: single-blind comparative study with ambroxol hydrochloride. *J Int Med Res* 1995; 23: 284-93.
10. Ratjen F, Wönnen R, Posselt HG, et al. A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 374 -7.
11. Luerti M, Lazzarin A, Corbella E, et al. An alternative to steroids for prevention of respiratory distress syndrome (RDS): Multicenter controlled study to compare ambroxol and betamethasone. *J Perinat Med* 1987 ; 15 : 227-38.
12. Wauer RR, Schmalisch G, Böhme B, et al. Randomized double blind trial of ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1992 ; 151 : 357-63.
13. Siergiejko Z, Obrzut D, Rogalewska A. Value of ambroxol in treatment of bronchial asthma and spastic bronchitis. *Pol Tyg Lek* 1991; 46: 424 -7.
14. Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med* 1998 ; 92 : 609 -23.
15. Fegiz G. Prevention by ambroxol of bronchopulmonary complications after upper abdominal surgery: double-blind Italian multicenter clinical study versus placebo. *Lung* 1991; 169: 69 -76.
16. Szmaja Z, Golusinski W, Mielcarek-Kunchta D, et al. Use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II. *Otolaryngol Pol* 1997; 5: 480-6.
17. Hashizume T. Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. *Intern Med* 2002 ; 41 : 1175 -8.
18. Disse BG, Ziegler HW. Pharmacodynamic mechanism and therapeutic activity of ambroxol in animal experiments. 4th Cong of the European Society of Pneumology (SEP) New Aspects in the Treatment of Pulmonology and Upper Airways Diseases, Milan & Stresa 23-28 Sep 1985 *Respiration* 1987; 51 (Suppl 1): 15-2.
19. Allegra L, Bossi R, Braga P. Influence of surfactant on mucociliary transport. *Eur J Respir Dis* 1985 ; 67 (Suppl 142): 71 -6.
20. Robertson B. Pharmacological stimulation of surfactant secretion and surfactant replacement. *Eur J Respir Dis* 1985; 67 (Suppl 142): 63-70.
21. Pfeifer S, Zissel G, Kienast K, et al. Reduction of cytokine release of blood and bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. *Eur J Med Res* 1997 ; 2 : 129 -32.
22. Weiser T, Wilson N. Inhibition of tetrodotoxin (TTX)-resistant and TTX-sensitive neuronal

- Na⁺ channels by the secretolytic ambroxol. *Mol Pharmacol* 2002 ; 62 (3): 433 -8.
23. Weiser T. Comparison of the effects of four Na⁺ channel analgesics on TTX-resistant Na⁺ currents in rat sensory neurons and recombinant Nav1.2 channels. *Neurosci Lett* 2006; 395: 179 -84.
24. Pueschmann S, Engelhorn R. Pharmacological study on the bromhexine-metabolite ambroxol. *Drug Res* 1978 ; 28 : 889 -98.
25. Miyata T, Kai H, Saito M, et al. Effects of ambroxol on pulmonary surfactant. Analysis of fatty acid composition of phosphatidylcholine in the sputum and normal respiratory tract fluid in rabbits. *Fol Pharmacol Jpn* 1986; 88: 57-64.
26. Kyle H, Widdicombe JG. Secretion of mucus induced by ambroxol in the ferret trachea. *Eur J Respir Dis* 1987; 71 (Suppl 153): 274 -91.
27. Iravani J, Melville GN. Mucociliary function of the respiratory tract as influenced by drugs. *Respiration* 1974; 31: 350-7.
28. Cunningham FM, Morley J, Sanjar S. Effect of mucolytic agents on frog mucociliary transport. Proceedings of the British Pharmacological Society Galway, 7 - 9 September 1983. *Br J Pharmacol* 1983; 80 (Suppl): 694.
29. Sanderson RJ, Paul GW, Vatter AE, Filley GF. Morphological and physical basis for lung surfactant action. *Respir Phys* 1976 ; 27 : 379 -92
30. Wirtz HR. Effekt von Ambroxol auf die surfactantsekretion und -synthese von isolierten, alveolären Typ II-Zellen. *Pneumologie* 2000; 54: 278-83.
31. Kido H, Okumura Y, Yamada H, et al. Secretory leukoprotease inhibitor and pulmonary surfactant serve as principal defenses against influenza A virus infection in the airway and chemical agents up-regulating their levels may have therapeutic potential. *Biol Chem* 2004; 385: 1029-34.
32. Cerutti P, Kapanci Y. Effects of metabolite VIII of bromhexine (NA 872) on Type II Epithelium of the lung. *Respiration* 1979; 37: 241-51.
33. Elemer G, Kapanci Y. Effect of ambroxol on pneumocyte Type II cell. A morphological and biochemical study. *Curr Probl Clin Biochem* 1983; 13: 47-55.
34. Elemer G, Kapanci Y. Morphological approach to surfactant secretion in the lungs with particular reference to ambroxol. *Prog Resp Res* 1981; 15: 234-9.
35. Ziegler HW, Disse BG. Histochemical quantification of phospholipids in rat lung by image-analysis: the influence of ambroxol. *Eur J Respir Dis* 1987; 71 (Suppl 153): 287-8.
36. Lachmann B, Tischer A-B, Grossmann G, et al. Lung compliance and alveolar expansion in the artificially ventilated premature newborn rabbit after maternal treatment with ambroxol. *Respiration* 1981; 42: 209-16.
37. Lachmann B. The effect of ambroxol in newborn and adult animals with surfactant deficiency. In: Cosmi EV, Scarpelli EM, editors, Pulmonary surfactant system. Surfactant system of the lung. Proceedings of International Symposium. Elsevier Science Publishers: Amsterdam, Rome; 1983. p. 237-48.
38. Petten van GR, Mears GJ, Taylor PJ. The effects of NA 872 on pulmonary maturation in the fetal lamb and rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 1978 ; 130 : 35 -40.
39. Dauberschmidt R, Kuckelt W, Bender V, et al. *Bull. Eur Physiopath Resp* 1980; 16: 135-43.
40. Gillissen A, Scharling B, Jaworska M, et al. Oxidant scavenger function of ambroxol in vitro: a comparison with N-acetylcysteine. *Res Exp Med* 1997; 196: 389-98.
41. Felix K, Pairet M, Zimmermann R. The antioxidative activity of mucoregulatory agents: Ambroxol, bromhexine and N-acetyl-L-cystein, a pulse radiolysis study. *Life Sci* 1996; 39: 1141-7.
42. Lapenna D, de Gioia S, Ciofani G, et al. Ambroxol is a scavenger of hypochlorous acid and monochloramide. *Pharmacologica* 1994; 49: 132-5.
43. Nowak D, Antczak A, Król M, et al. Antioxidant properties of ambroxol. *Free Rad Biol Med* 1994; 16: 517-22.
44. Lee CS, Jang YY, Song JS, et al. Ambroxol inhibits peroxynitrite induced damage of a α 1-antiproteinase and free radical production in-