

11237  
Zej  
141

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

SECRETARIA DE SALUD

**EXPECTORANTES EN PEDIATRIA  
REVISION FISIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA  
EVALUACION CLINICA DE UN EXPECTORANTE PARENTERAL**

TESIS DE POSGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN

PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. JOSE RUBEN ROMERO SAN LUIS

10/30  
SECRETARIA DE SALUD  
MEXICALI, B. C.

**TESIS CON  
VALIA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D-I C E

PAG.

1.- INTRODUCCION.....	1
2.- MEDICAMENTOS MUCOMODIFICADORES.....	14
3.- JUSTIFICACION.....	19
4.- HIPOTESIS.....	22
5.- OBJETIVOS.....	24
6.- MATERIAL Y METODOS.....	24
7.- RESULTADOS.....	28
8.- CONCLUSIONES.....	38
9.- REFERENCIAS.....	39

CUADROS, TABLAS Y GRAFICAS

PAG

1.- CUADRO I.....	2
2.- TABLA I.....	25
3.- TABLA II.....	27
4.- GRAFICA I.....	29
5.- GRAFICA 2.....	30
6.- GRAFICA 3.....	31
7.- GRAFICA 4.....	32
8.- GRAFICA 5.....	33
9.- GRAFICA 6.....	34
10.- GRAFICA 7.....	35
11.- GRAFICA 8.....	36
12.- GRAFICA 9.....	37

INTRODUCCION :

Las infecciones de las vías respiratorias, tanto superiores como inferiores, constituyen los procesos morbosos - más frecuentes que ocurren en nuestro país tanto en niños - como en adultos (Cuadro 1).

Estas enfermedades comprenden un amplio espectro de entidades clínicas, que van desde el resfriado común hasta la bronconeumonía. La diferenciación entre ambas tiene bases - no solo anatómicas, sino que incluye factores etiopatogénicos, clínicos, inmunológicos, de tratamiento y pronóstico - diferentes y bien definidos. (1, 2)

En contraste con las infecciones de vías respiratorias altas, las neumonías y/o bronconeumonías a menudo ponen en peligro la vida del paciente, pudiendo comprometer seriamente la ventilación y/o difusión alveolar, así como la función cardiorrespiratoria en general. Esto es importante en pacientes con alteración de sus mecanismos de defensa pulmonar (reflejo tusígeno, actividad ciliar, surfactante, macrófagos alveolares, neumocitos, etc.) o de su sistema inmunológico (inmunodeficiencias de tipo humoral, celular, o mixto), y que incluye pacientes recién nacidos, lactantes, desnutridos y cancerosos o con enfermedades mieloproliferativas; o bien aquellos que reciben inmunosupresores, radioterapia, o drogas antineoplásicas, así como fumadores cróni-

C U A D R O I

LAS 10 PRINCIPALES CAUSAS DE DEFUNCION EN LA POBLACION GRAL. PARA 1970

C A U S A S	CASOS PRESENTADOS POR CADA 100,000 HABITANTES
INFLUENZA Y NEUMONIA	170.2
ENTERITIS Y OTRAS ENF. DIARR.	141.4
ENFERMEDADES DEL CORAZON	68.2
PROBLEMAS PERINATALES	51.4
ACCIDENTES	48.6
TUMORES MALIGNOS	37.5
BRONQUITIS Y ENFISEMA	29.3
ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES	24.7
SARAMPION	24.2
CIRROSIS HEPATICA	22.8

FUENTE: ATLAS DE LA SALUD DE LA REPUBLICA MEXICANA S.S.A. MEXICO  
1973

cos, con bronquitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (3).

Durante la edad pediátrica, el riesgo del desarrollo de una enfermedad pulmonar depende de la interacción de factores intrínsecos y extrínsecos. Las anomalías intrínsecas incluyen deformidades congénitas de las vías respiratorias superiores, problemas secundarios a defectos en otros sistemas orgánicos, y deficiencias congénitas metabólicas e inmunológicas. Los factores extrínsecos incluyen las infecciones, contaminación ambiental y aspiración de cuerpos extraños. Además, al grupo de niños con conocida enfermedad genética, tal como la fibrosis quística, parece añadirse una predisposición de hiperreactividad bronquial. Los niños de este último grupo, parece que tienen un fallo para responder de una forma normal a las agresiones externas inespecíficas, tiende a ocurrir en familias, y forman parte del grupo más grande de pacientes (4).

Los efectos de la enfermedad aguda respiratoria en los pulmones de los individuos, son difíciles de predecir. La razón por la que un niño con una infección respiratoria de vías altas tiene solo un resfriado común, y otro desarrolla el primero de muchos episodios de sibilancias, es imposible de entender por el momento. El impacto de la contaminación ambiental sobre la salud del pulmón es difícil de caracterizar debido a las numerosas variables que pueden dar. (5). Las condicio-

nes atmosféricas tal como la humedad, viento, temperatura y partículas suspendidas en el aire, fluctúan en tal manera - que los efectos de la polución aerea pueden variar de un día a otro. Es sorprendente que el pulmón tenga una capacidad - tan tremenda para mantenerse sano a pesar de la inhalación - tan frecuente de substancias verdaderamente tóxicas.

De las anomalías congénitas anatómicas, que son causa de problemas pulmonares, tenemos las malformaciones traqueo esofágicas, hernia diafragmática, secuestro lobar, hipoplasia pulmonar, cardiopatía congénita con cianosis, anillos vasculares, síndrome de los cilios inmóviles, deformidades de la columna, o de la pared torácica; recordando que en todas ellas el diagnóstico y tratamiento precoces pueden salvar la vida o al menos minimizar de forma importante sus efectos en el desarrollo del pulmón.

Del grupo de los trastornos metabólicos y genéticos, - en algunos como la fibrosis quística, el pulmón puede ser el órgano afectado principalmente, y en otros como la anemia de células falciformes, la talasemia, agammaglobulinemias, etc; solo es uno de los muchos órganos envueltos. El conocimiento de la anomalía primaria y las atenciones a las secuelas del defecto, permitirá un diagnóstico y una terapia rápidas.

Deberá mencionarse que un diagnóstico y tratamiento --



precoz en las infecciones pulmonares crónicas, disminuirán considerablemente las secuelas así como las enfermedades inflamatorias agudas.

Las secuelas de agresiones pulmonares continuadas durante la niñez permanecen aún desconocidos. Se ha pensado durante largo tiempo, que serían mínimos los efectos del daño pulmonar mantenido durante la niñez sobre el posterior crecimiento y desarrollo del pulmón, sin embargo estudios recientes han demostrado y sugieren otra cosa (6).

Ante toda esta gama de adversidades en contra del árbol respiratorio se mencionan una serie de mecanismos de defensa, que juntos ayudan a mantener la esterilidad de éste, que desde la primera división bronquial descrita desde 1903 por GOTSCHLICH, se mantiene a pesar del contacto permanente con un volumen de aire de varios litros por minuto, y que ha llamado la atención de los microbiólogos e inmunólogos, ya que plantea la existencia y operación de mecanismos defensivos muy eficientes (7, 8).

La edad pediátrica tiene modalidades particulares a la patología, que resulta de agresiones microbianas neumotrópicas en ellos y que son:

- a) Peculiaridades del desarrollo y crecimiento
- b) Primeras experiencias con microbios patógenos de --  
transmisión respiratoria.
- c) Consecuencias de estados de desnutrición proteino--

calóricas graves.

- d) Existencia de inmunodeficiencias primarias.
- e) Contacto con alérgenos inhalantes.

En cuanto a los mecanismos defensivos se pueden agrupar en dos apartados:

### I.- CONSTITUTIVOS

Agrupan a todo aquello que contribuye a la eliminación de moléculas, partículas o microbios depositados en los epitelios del árbol respiratorio, incluye respuestas automáticas, inmediatas, inespecíficas y sin relación con experiencias previas:

- 1) Integridad anatómica.
- 2) Grosor de epitelios.
- 3) Proteínas antimicrobianas (Lizosima, lactoferrina y alfa 1 antitripsina)
- 4) CILIOS Y TRANSPORTE DE MOCO
- 5) Filtración aerodinámica
- 6) Temperatura.

### II.- ADAPTATIVOS

Normalmente entran en juego cuando los anteriores no han controlado o impedido la agresión microbiana, en su mayoría requieren de un tiempo de latencia e intervienen en su operación factores amplificadores y mecanismos complejos de regulación a través de inhibidores, factores supresores y

sistemas coadyuvantes que modulan el resultado final:

- 1) Macrófagos
- 2) Anticuerpos
- 3) Inmunidad local
- 4) Reacción inflamatoria.

### CILIOS Y TRANSPORTE DE MOCO

De todos los mecanismos anteriores nos interesa el correspondiente a los cilios y transporte de moco, que como es ampliamente conocido en la edad pediátrica constituye un problema de difícil solución, ya que existen alteraciones en la función respiratoria, que conducen a una difícil expectoración.

### PAPEL FISIOPATOLOGICO:

Normalmente un epitelio pseudoestratificado recubre una submucosa y está separado por una membrana basal. En el caso del respiratorio, su epitelio de superficie está compuesto por diferentes tipos celulares y son:

- 1) Celulas ciliadas (son las más numerosas)
- 2) Celulas mucosas o caliciformes
- 3) Celulas serosas
- 4) Celulas en cepillo
- 5) Celulas de Clara (reemplazan a las celulas mucosas a nivel de bronquio terminal)
- 6) Neumocitos I ó celulas de cubierta

7) Neumocitos II ó células de Nicho (recordando que éstos dos últimos solo se encuentran a nivel alveolar.

Si estudiamos la secreción fisiológica, principiando desde los alveolos, encontraremos los siguientes pasos importantes:

A nivel alveolar existen las células de Nicho, o Neumocitos tipo II, productores de surfactante que es una sustancia activa de superficie que se almacena en los cuerpos lamelares y de ahí es eliminada hacia la luz alveolar, constituyendo una película monomolecular distribuida sobre una delgada capa líquida de contenido electrolítico y proteico; esta sustancia impide el colapso de las vesículas pulmonares.

Los bronquiolos contiguos a los alveolos tienen un tipo de células apocrinas, descritas por Clara (9), y que secretan lipoproteínas, con las mismas propiedades activas de superficie que las anteriores, es a partir de los bronquiolos terminales que aparece el epitelio ciliado presente hasta la tráquea.

#### SUBMUCOSAS :

Están formadas por elementos esenciales para la formación de líquidos bronquiales, glándulas seromucosas, capilares e islotes linfoplasmocitarios. Las glándulas traqueobronquiales situadas bajo la submucosa en contacto con cartílagos, están-

constituidas de túbulo secretorios, bordeados de células mucosas en su porción proximal y por las células serosas en su porción más distal. Estos elementos celulares, secretan glicoproteínas neutras y ácidas colectadas en un canal, en donde la porción terminal ciliada se abre a nivel de la mucosa.

Esas glándulas submucosas son el origen principal de las secreciones bronquiales. Son inervadas por aferencias parasimpáticas. Alrededor de estos elementos glandulares, la submucosa presenta una porción de capilares, repletos de terminaciones nerviosas amielínicas (10).

#### COMPOSICION Y REGULACION DE LOS LIQUIDOS BRONQUIALES

Normalmente constituye un medio complejo y heterogeneo, representado por una mezcla en proporción variable de secreciones, de trasudados y exudados de origen sérico, de elementos alveolares, de elementos celulares y bacterianos, y sobre todo de saliva.

##### Composición normal:

El agua representa al 95% de los líquidos bronquiales, es en gran parte de origen vascular, proveniente de trasudado capilar. Es principalmente agua libre en la que nadan macromoléculas proteicas y electrolitas. Ligeramente hipertónico con respecto al suero y tiene un PH de 7.42 - a 7.57. La hidratación del moco estará directamente controla

da, por un movimiento activo de agua y electrolitos (comprende los iones H+) a través del epitelio y con un proceso similar al principio del equilibrio de Donnan (11).

Las mucinas representan 60 a 70% de los componentes sólidos. Estas glicoproteínas de alto peso molecular, son clasificadas en función de su grado de acidez de la cadena glicano, - en FUCOMUCINAS (Neutras), y en SIALOMUCINAS y SULFOMUCINAS -- (ácidas). Estas mucinas fijan las numerosas moléculas proteicas, peptídicas, al agua y a los iones. También participan en la formación del gradiente osmótico transepitelial. Las Sialomucinas inhiben las CININAS, y tienen un papel importante en la estructuración del moco, y en la protección de la mucosa a las bacterias y virus.

Otras proteínas que entra en la composición de éstos líquidos, algunas son secretadas localmente como la IGA, la Lizosima, la Transferrina, y el inhibidor bronquial de las proteasas. Otras son de origen sérico, como la seroalbúmina, la alfa-2-macroglobulina y L-alfa-1-antitripsina. Ya sabemos que los lípidos presentes son secretados por los neumocitos tipo-II principalmente.

#### Regulación de los líquidos bronquiales:

Su control es nervioso, simpático y parasimpático, con fibras colinérgicas y adrenérgicas aferentes en el epitelio y en glándulas submucosas. La estimulación vagal a nivel de eferentes gástricas por ejemplo

favorece la secreción de moco por las glándulas submucosas.

MODIFICACIONES PATOLOGICAS DE LA COMPOSICION DE LIQUIDO BRONQUIAL :

Las infecciones inicialmente provocan una estimulación de la secreción, en las repetitivas se provoca lesión de la mucosa y alteración progresiva de sus capacidades secretorias, traduciendo en disminución de la IgA secretoria, y modificación de la síntesis de mucina. Paralelamente la trasudación de proteínas plasmáticas aumenta al ser más permeable el epitelio. En las expectoraciones purulentas, la infección se acompaña de un aumento de la concentración de proteínas de origen plasmático, y la destrucción celular hace aparecer fibras de ADN. Asimismo, en el curso de subinfecciones observamos un aumento en la concentración de proteasas bacterianas y leucocitarias.

La secreción bronquial recubre al epitelio en forma de película más o menos continua, en la que se distinguen dos fases:

a) FASE SOL. Baña los cilios con un espesor de 5 mm. -- Con una composición mal conocida, pero con electrolitos y algunas proteínas secretadas, y sobre todo trasudado. Por sus características de fluidez, favorecen al movimiento ciliar.

b) FASE GEL. Esta fase recubre a la anterior, formando un tapiz en donde el espesor varía de 2 a 5 m. Esta fase gel viscoelástica, está constituida principalmente de glicoproteí

nas y protefmas secretorias. Está impulsada por el movimiento ciliar, la extremidad del cilio penetra en ésta durante su fa se activa.

La presencia de esta secrecion es indispensable para la eficacia de los movimientos ciliares.

Las características reológicas ( viscosidad, elasticidad adherencia y fidancia) modifican la funcionalidad del movimiento ciliar. Por tanto, las características de hidratacion del colchon sol, -son capitales para el funcionamiento ciliar.

#### TRANSPORTE MUCOCILIAR :

La interacción cilio-moco condiciona la eficacia de transporte mucociliar, que va desde bronquiolos (1 a 2 mm por minuto) hasta la traquea (10 mm por minuto). La actividad ciliar es un elemento importante de este transporte. Depende del numero de cilios vibrátiles, de la dirección correcta de la fase de batido eficaz, de la coordinación de los movimientos ciliares y de la vitalidad de la extremidad del cilio, que está en función misma de la amplitud del batido, - es decir, de la longitud del cilio y la frecuencia de batido.

La alteración en la producción y el transporte de las se creciones son los síntomas principales de las enfermedades de las vias aereas tanto superiores como inferiores, hay tos y expectoración.

Cuando las defensas se encuentran disminuidas, la infec-



ción es frecuente. El fumar, los polvos irritantes y la contaminación ambiental provocan mayor producción de moco y simultánea alteración en los mecanismos de autolimpieza del pulmón o aclaramiento mucociliar.

Ante las evidentes alteraciones que ocurren en este mecanismo de defensa pulmonar, se ha desarrollado una amplia investigación en el aspecto farmacológico, tratando de encontrar sustancias capaces de mejorarle aún en condiciones adversas, propiciadas por una patología aguda o crónica, que como ya se ha mencionado condiciona diversas alteraciones a varios niveles de estos mecanismos.

ción es frecuente. El fumar, los polvos irritantes y la contaminación ambiental provocan mayor producción de moco y simultánea alteración en los mecanismos de auto limpieza del pulmón o aclaramiento mucociliar.

Ante las evidentes alteraciones que ocurren en este mecanismo de defensa pulmonar, se ha desarrollado una amplia investigación en el aspecto farmacológico, tratando de encontrar sustancias capaces de mejorarle aún en condiciones adversas, propiciadas por una patología aguda o crónica, que como ya se ha mencionado condiciona diversas alteraciones a varios niveles de estos mecanismos.

MEDICAMENTOS MUCOMODIFICADORES :

El manejo de las secreciones en las afecciones pulmonares constituye uno de los problemas que mas llama la atención en su tratamiento. Usualmente se utilizan medidas generales - que incluyen nebulizaciones, vaporizaciones, e hidratación de secreciones, asociado a fisioterapia pulmonar (palmopercusión aspiración de secreciones, movilización, sesiones de llanto, etc).

Recientemente, aunado a lo anterior se utilizan medicamentos mucomodificadores que tienden a mejorar la evolución de - estos pacientes, al asociarse a las medidas anteriores.

PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS :

Los mucomodificadores proceden de varias familias fisico-químicas, correspondientes principalmente a los derivados de la cisteína, derivados orgánicos (fenoles, terpenes, y piperazina), derivados de origen vegetal, y enzimas proteolíticas de origen vegetal y pancreático.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS :

Se dividen de acuerdo a la actividad sobre la fase Gel o fase Sol.

I. - MEDICAMENTOS ACTIVOS SOBRE LA FASE GEL

1) Mucolíticos verdaderos. Comprende a los agentes reduc

tores con grupo thiol libre, las enzimas proteolíticas, y ciertas sustancias naturales.

a) Agentes reductores :

- Son principalmente la N-acetilcisteína, donde los derivados de la cisteína forman clorhidrato de éter etílico, clorhidrato de éter metílico, de -- donde se forma el mercapto-2-etano-sulfonato de sodio.

b) Enzimas proteolíticas :

Estos agentes destruyen la estructura fibrilar del moco, al ocupar las cadenas proteicas a nivel de las uniones peptídicas de las glicoproteínas o a nivel de las fibras de ADN. De ellas tenemos a la quimiotripsina y a la alfa-amilasa (ambas de origen pancreático), las bromelinas (de origen vegetal, extracto de la ananas comosus), aspergillus melleus (de origen fungico) y las ribonucleasas y desoxirribonucleasas, terminando con algunas sustancias naturales como el extracto del moco secretado por un gasterópodo como el Helix pomatia.

2) Mucorreguladores :

Los agentes de este tipo solo son activos in vivo, corrigiendo los desordenes de la actividad de los elementos glandulares secretores, de ellos el mas conocido es la carbocisteína, que es un derivado de la cisteína en que el grupo thiol está bloqueado.

## II.- MEDICAMENTOS ACTIVOS SOBRE LA FASE SOL

Aquí conviene distinguir a los medicamentos que disminuyen la adhesividad de las secreciones mucoides sobre el epitelio, y los medicamentos que corrigen la hidratación de los líquidos bronquiales:

### 1) Agentes tensoactivos :

De ellos se puede mencionar al Tiloxapol, Bicarbonato de sodio, y el alcohol etílico.

### 2) Agentes hidratantes :

Habitualmente se utilizan soluciones salinas de cloruro de sodio o de bicarbonato de sodio en concentraciones isotónicas, o ligeramente hipertónicas, -- los derivados del guayacol, productos oxido-solubles de la esencia de terbentino (Ozotino), los derivados oxidos semisintéticos de la esencia hidrosoluble de terpinico (Terpone).

### 3) Agentes deshidratantes:

Serán los atropínicos, los vagolíticos de sintetasa y los antihistamínicos.

## III.- MUCOMODIFICADORES DIVERSOS

Se agrupan a los medicamentos que actúan a nivel de ambas fases, y dentro de ellos tenemos a la Letostefna (Deriva-

do de la Carbocistefna), la N-S-Dietilcisteinato, la Aprazina, (derivado de la piperazina) y por ultimo la bromhexina -- (derivado semisintético de la Vasicina) y que será objeto de mayor discusion.

### BROMHEXINA

Es el clorhidrato de N-cicloexil-N-metil (2-amino-3-5di-bromobenzil)-amina (Bromhexina, Bisolvon<sup>R</sup>), el hidroclorehidro de bromhexina es un derivado sintético de la vasicina, el principio activo de la Adhatoda basica, es mucolítico expectorante con dos efectos farmacológicos importantes, el primero es que estimula la secrecion de liquido por las glandulas mucosas del tracto respiratorio. Secundariamente rompe las uniones de las fibras de acido glicoprotefnico, que es abundante en el esputo mucoide. Posterior a la administracion oral de Bromhexina al conejo, se pueden aislar 12 metabolitos. Uno de ellos el Ambroxol (VIII metabolito) ha sido reconocido con la menor toxicidad, actividad secretolftica significativa, y con buena tolerancia en los estudios preliminares.

### AMBROXOL (Na 727, MUCOSOLVAN<sup>R</sup>)

Se trata de una substancia de investigación en el tratamiento de las afecciones pulmonares, químicamente es una Benclamina, con una substitucion-amino-dibromo, con una potente

acción sobre los mecanismos activadores del proceso de aclaramiento mucociliar. Regula la producción del moco y normaliza la viscoelasticidad del mismo, libera y activa el epitelio ciliado, aumentando su frecuencia vibrátil y estimula la formación del factor surfactante, que libera la placa mucosa y la hace transportable. Tiene presentaciones en jarabe, comprimidos y recientemente en solución inyectable. La dosis que se utiliza para esta última presentación es de 1.5 mg por Kg por día, en aplicación I.V. o I.M. dos veces por día.

JUSTIFICACION :

Con las notas previas, queda establecido - plenamente la gran importancia que revisten a nivel nacional- los problemas de afeccion al aparato respiratorio, verifican- dose dicho evento en la consulta pediátrica del Hospital Gene- ral de Mexicali S.S. De ahí la necesidad de mejorar las medi- das de tratamiento, disminuyendo secundariamente los días de- estancia hospitalaria.

Mejorar el manejo a base de fisioterapia pulmonar ya co- nocido, y agregando el uso de fármacos como el Ambroxol, que- en estudios preliminares ha mostrado una actividad adecuada - en el manejo de este tipo de pacientes.

Inicialmente cabe mencionar que las bases para el manejo de los pacientes pediátricos con afección respiratoria, en -- quienes es mas aparente el problema de movilizacion de secre- siones, está de acuerdo a sus condiciones al ingreso, y si to- mamos en cuenta que la mayoría de los afectados son lactantes cabe deducir que una afección respiratoria afectará a las con- diciones generales, de hidratación, e incluso nos obligará a- suspender en ocasiones la vía oral, es por ello que la presen- tacion parenteral del Ambroxol, nos viene a resolver algunos- problemas para su administracion, que encontramos en las pre- sentaciones orales del mismo tipo de medicamento.

Hemos realizado una investigacion amplia del tema, y de- fichas bibliográficas recientes, en donde observamos los si--



guientes datos:

En Alemania, el Dr. Gobel realizó experiencias clínicas con el Ambroxol en jarabe, teniendo excelentes resultados al manejar pacientes con bronquitis crónica, ahí mismo los Dres. Wfessmann y Niemeyer realizan una comparación con su predecesor, la Bromhexina, obteniendo igualmente excelentes resultados, el Dr. Kranicke lo hace en pacientes con bronquitis en el postoperatorio, ya antes los estudios farmacológicos de -- Renovanz y de Hammer habían servido para su inicial utilización. Ya hablando de otros usos se encuentra en revisión su empleo en substancia de nebulización, con un estudio preliminar en pacientes con problemas de Otorrinolaringología. Además de ello el Dr. Niemeyer destacó la elevación de los niveles de antimicrobianos (Ampicilina, Amoxicilina, y Eritromicina) en las porciones broncopulmonares (12, 13, 14, 15, 16, 17).

En Italia se han realizado extensas revisiones de Ambroxol como el de la provincia de Monfalcone, con estudios comparativos con la acetilcisteína en el Hospital Regional de --- Sondalo, realizándose ahí mismo por el Dr. Curti un estudio para determinar su uso en pacientes con enfermedades broncopulmonares crónicas, con resultados halagadores. (18, 19).

En la ciudad de México, en el Hospital Dr. Manuel Gea -- Gonzalez, el Dr. Sanchez utilizó comprimidos de Ambroxol en pacientes con diversas patologías pulmonares, obteniendo excelentes resultados, en el Hospital Español el Dr. Betancourt -

lo realiza en forma comparativa contra placebo, encontrando buenos resultados. Debemos mencionar el estudio multicentrico nacional, llevado a cabo en las ciudades de Monterrey, Guadalajara y México, en donde se aplicó el Ambroxol en solución oral a pacientes pediátricos con muy buenos resultados (20, 21, 22).

Mención aparte tendrá el estudio de los Dres. Zahn y --- Zach, quienes en Munich relatan sus experiencias acerca de la posibilidad de ofrecer tratamiento prenatal a aquellos prematuros con síndrome de insuficiencia respiratoria, utilizando Ambroxol, y por ultimo el reciente uso de este mismo farmaco en el Síndrome de Sjogrens con resultados preliminares adecuados.

En base a lo anterior decidimos probar la eficacia clínica del uso del Ambroxol en pacientes pediátricos con procesos pulmonares que influyen en la cinética mucociliar y los problemas de secreciones. Para ello contamos con el Ambroxol en presentación parenteral otorgado por los laboratorios Promeco de Mexico.

**HIPOTESIS** :

- 1a. PREMISA : -Los problemas infecciosos respirato  
rios afectan la motilidad ciliar y-  
el transporte de moco, situación --  
que en la poblacion pediatrica es -  
mas aparente, ya que la cinética de  
las secreciones se hace más difícil
- 2a. PREMISA : El manejo convencional se realiza a  
base de hidratacion de las secrecio  
nes, nebulizaciones, fisioterapia =  
pulmonar, aspiracion de secreciones  
y antibioticoterapia adecuada, ofre  
ciendo resolucion en la mayoria de-  
los casos, siendo manifiestas la me  
jorfa clínica y en parámetros como-  
tos, estertores, expectoracion y si  
bilancias.
- 3a. PREMISA : El Ambroxol (NA 727 MUCOSOLVAN<sup>R</sup>) es  
un mucomodificador con propiedades  
que regulan la produccion de moco,  
y normaliza la viscoelasticidad del  
mismo, libera y activa al epitelio  
ciliado aumentando la frecuencia vi

brátii, y estimula la formación de surfactante.

POR LO TANTO :

EL USO DE AMBROXOL A DOSIS TERAPEUTICAS DE 1.5- mg x KG x DIA MEJORARA LA EVOLUCION CLINICA Y ACORTARA EL TIEMPO DE HOSPITALIZACION DE LOS PACIENTES CON AFECCION PULMONAR , COMPARADO CON EL USO DE LAS MEDIDAS CONVENCIONALES DE FISIOTERAPIA PULMONAR SOLAS, Y SE MANIFESTARA EN PARAMETROS COMO TOS, EXPECTORACION, ESTERTORES Y SIBILANCIAS.

**OBJETIVOS :**

El presente estudio tiene como objeto revisar la acción del Ambroxol (NA 727 Mucosolvan<sup>R</sup> en presentación parenteral), en las afecciones pulmonares de la población pediátrica. Tratando de corroborar, mediante una escala a base de parámetros tales como la tos, expectoración, estertores y sibilancias; su eficacia clínica en comparación con sólo las medidas de fisioterapia respiratoria convencionales, y antimicrobianos.

**MATERIAL Y METODOS :**

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y experimental en el Hospital General de Mexicali, durante el periodo de julio a diciembre de 1985. La población a estudiar fue constituida por pacientes pediátricos con afecciones pulmonares que provocaban alteraciones en la cinética de las secreciones. Para ello se utilizaron pacientes que acudieron a consulta externa de urgencias y a aquellos en los servicios de hospitalización de UCIP, lactantes, preescolares, UCIN y UCINI.

Se estudiaron 26 pacientes colocados al azar en dos grupos, de 14 y 12 personas cada uno de ellos. Se realizaron valoraciones clínicas mediante una tabla preestablecida (Tabla 1). Al grupo 1 se le aplicaron las medidas de fisioterapia -

## TABLA I

NOMBRE DEL PACIENTE:

DIAGNOSTICO:

EVOLUCION (aguda, subaguda, cronica):

CONCOMITANTES (especificar):

TOS: Frecuencia: 1.- ocasional  
 2.- frecuente  
 3.- casi constante  
 Intensidad: a.- leve  
 b.- moderado  
 c.- severo, cambios de coloracion

EXPECTORACION.

Cantidad: 1.- Escasa  
 2.- moderada (ocasional)  
 3.- abundante  
 Posibilidad  
 a) facil, secreciones fludas  
 b) regular  
 c) difficil, secreciones espesas  
 Color: A) transparente  
 B) amarillo o verde  
 C) con sangre

SIBILANCIAS Y ESTERTORES:

Localizacion:  
 1.- Parcial en un hemitorax  
 2.- Abarca todo un hemitorax  
 3.- Parcial en ambos hemitorax  
 4.- Abarca ambos hemitorax  
 Intensidad:  
 a.- ausente  
 b.- auscultacion  
 c.- audibles, discretas  
 d.- audibles a distancia

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Especificar) :

pulmonar convencional, así como antimicrobianos (en su mayoría Penicilina). Al segundo grupo además de lo anterior se aplicó Ambroxol por vía parenteral, y a dosis de 1.5 mg. x Kg x día, en dos dosis, cada 12 horas.

Se estudiaron 13 hombres y 13 mujeres con edades entre recién nacidos y 4 años con promedio de 9.7 meses de edad, - todos ellos con padecimientos respiratorios con alteración - en la cinética de las secreciones, y que fueron consignados - en tabla correspondiente (Tabla 2).

A todos ellos se realizó calificación según valores --- preestablecidos al ingreso, al tercero y al séptimo día de - manejo, siendo vaciados los valores en la tabla correspon--- diente, dicha valoración fue realizada por la misma persona - y todas de acuerdo a los parámetros establecidos.

TABLA 2

FECHA/HORA	I	3	7
E. GRAL			
HIDRATACION			
TEMPERATURA			
F.C.			
F.R.			
S.D.R.			
TOS			
EXPECTORACION			
ESTERTORES			
SIBILANCIAS			



RESULTADOS :

Los resultados revisados en ambos grupos demuestran disminución en los parámetros estudiados (tos, expectoración, estertores y sibilancias) en el grupo que recibió -- Ambroxol, mismo que se puede observar al realizar su graficación (Gráficas 1,2,3,4,5,6,7).

Realizamos el análisis estadístico y obtuvimos resultados inadecuados; a pesar de utilizar pruebas de gran sensibilidad, como la de análisis de varianza de dos clasificaciones por riesgos de Friedmann, y la prueba de  $\chi^2$  para K --- muestras independientes.

Nos encontramos con que debido a errores de planteamiento, con utilización de calificaciones con escaso margen y difícil medición entre ellas, y sobre todo ante la utilización de parámetros subjetivos principalmente, no contamos con resultados que sean estadísticamente confiables para demostrar si hay diferencia significativa con el uso del medicamento o no.

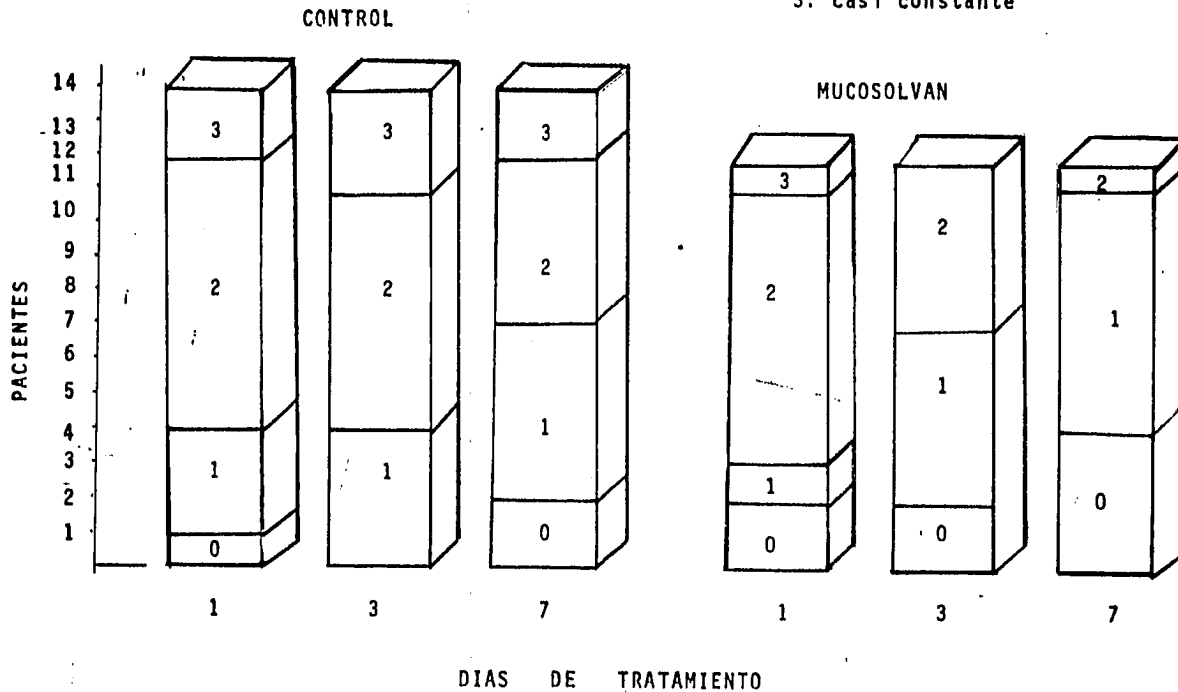
EFFECTOS COLATERALES :

No se encontró ninguno.

GRAFICA I

TOS FRECUENCIA

0: ausente  
1: ocasional  
2: frecuente  
3: casi constante

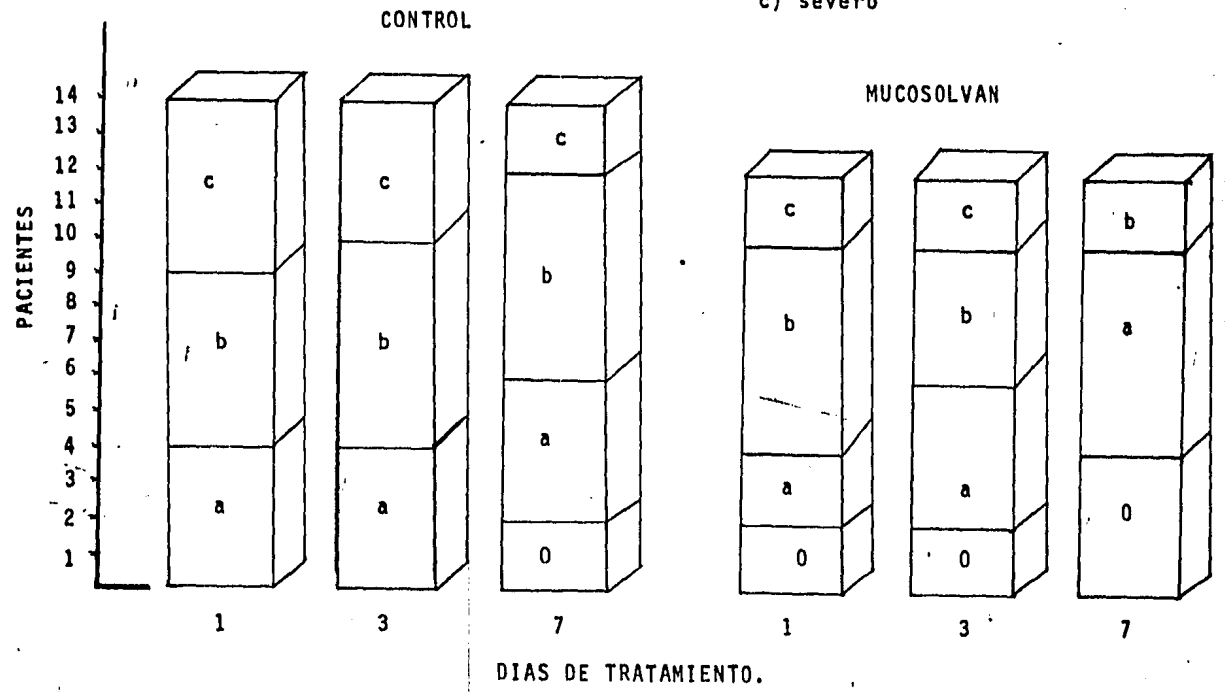


(30)

GRAFICA 2

T O S    I N T E N S I D A D

- 0) ausente
- a) leve
- b) moderado
- c) severo



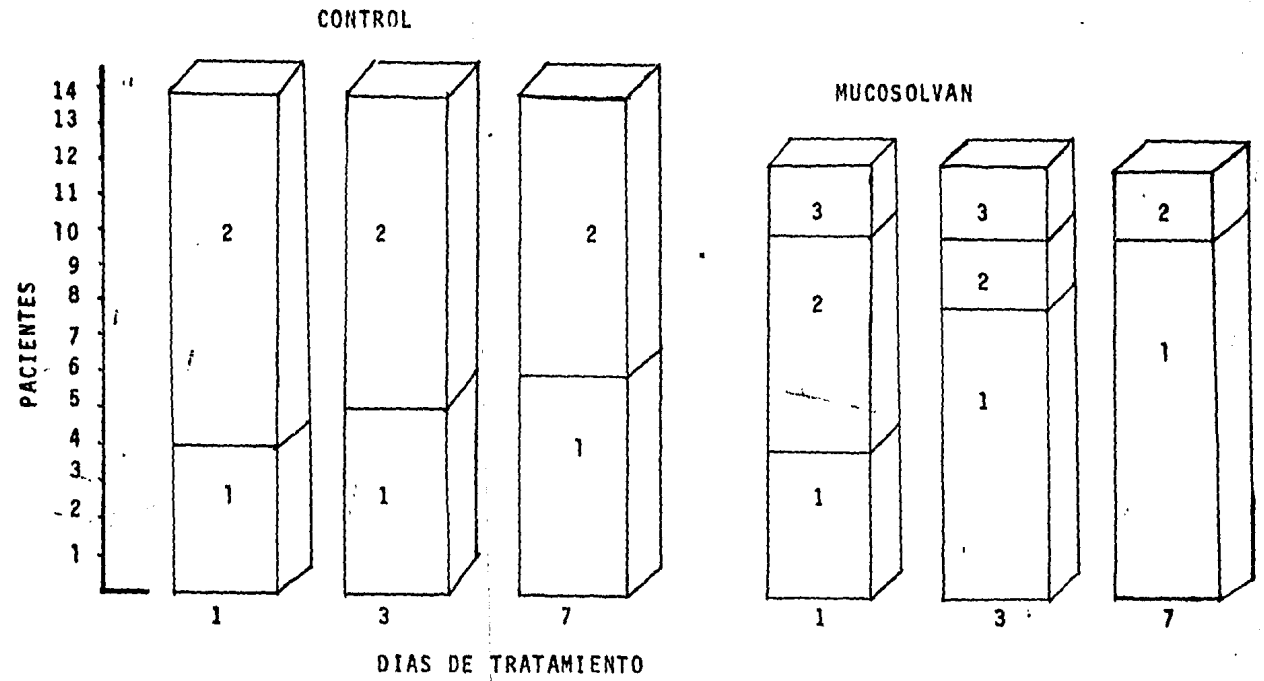
DIAS DE TRATAMIENTO.

(31)

GRAFICA 3

### EXPECTORACION CANTIDAD

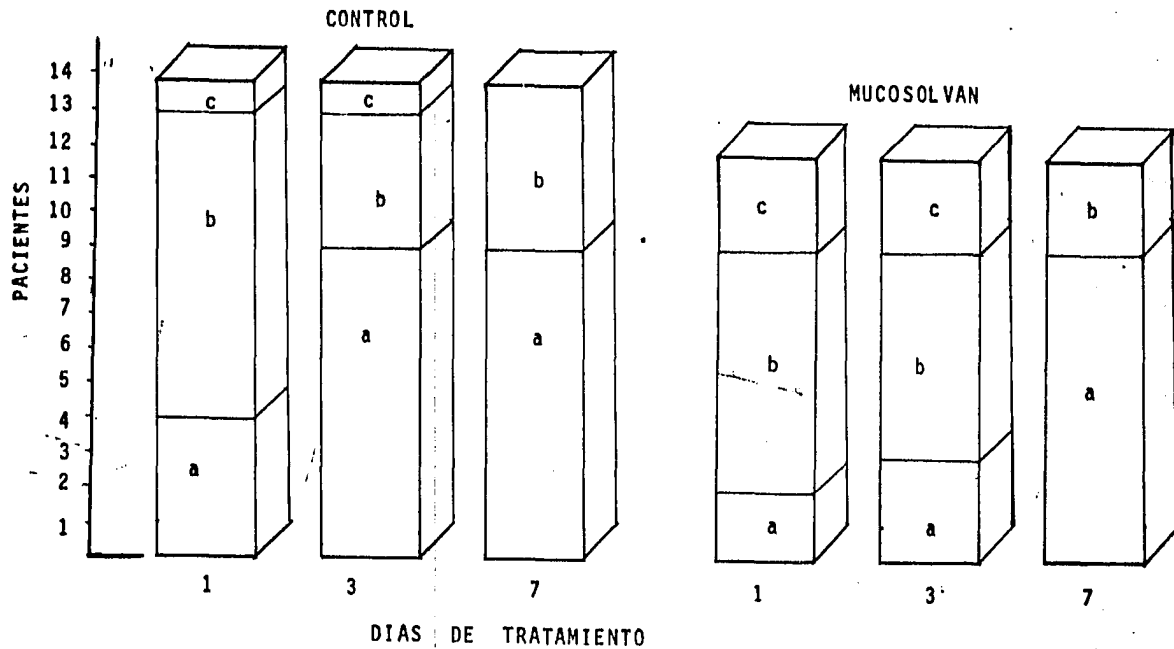
- 1.- escasa
- 2.- moderada
- 3.- abundante



### EXPECTORACION POSIBILIDAD

- a) facil, secreciones fluidas
- b) regular
- c) dificil, secreciones espesas

GRAFICA 4

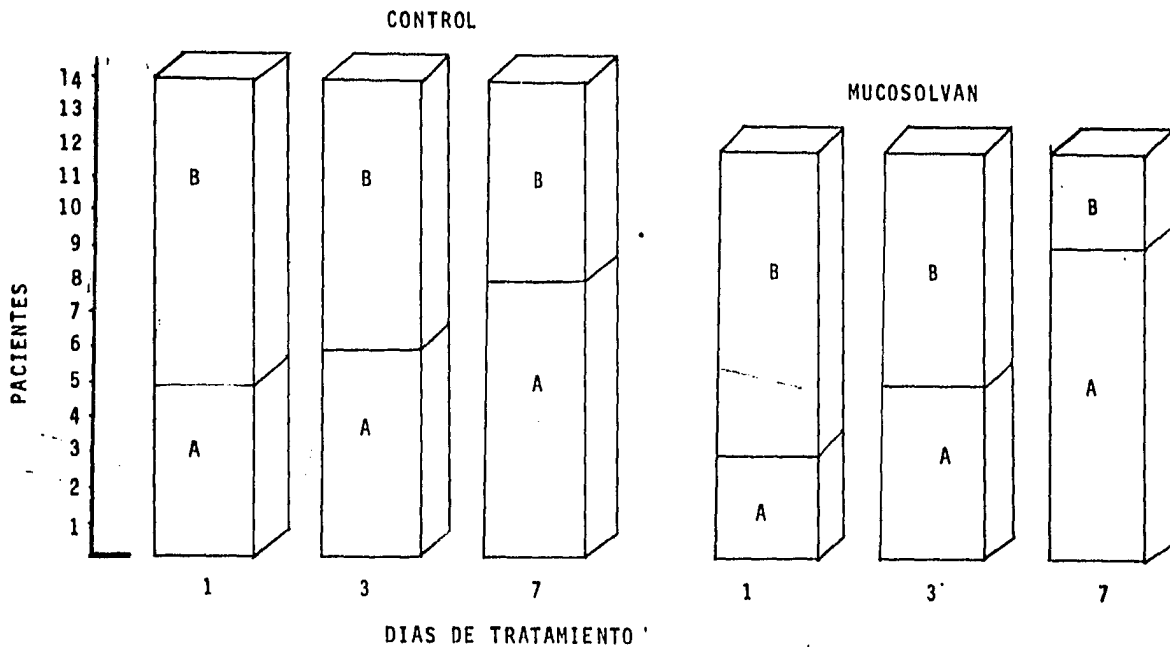


(33)

GRAFICA 5

### EXPECTORACION COLOR

A.- transparente  
B.- amarillo o verde  
C.- con sangre

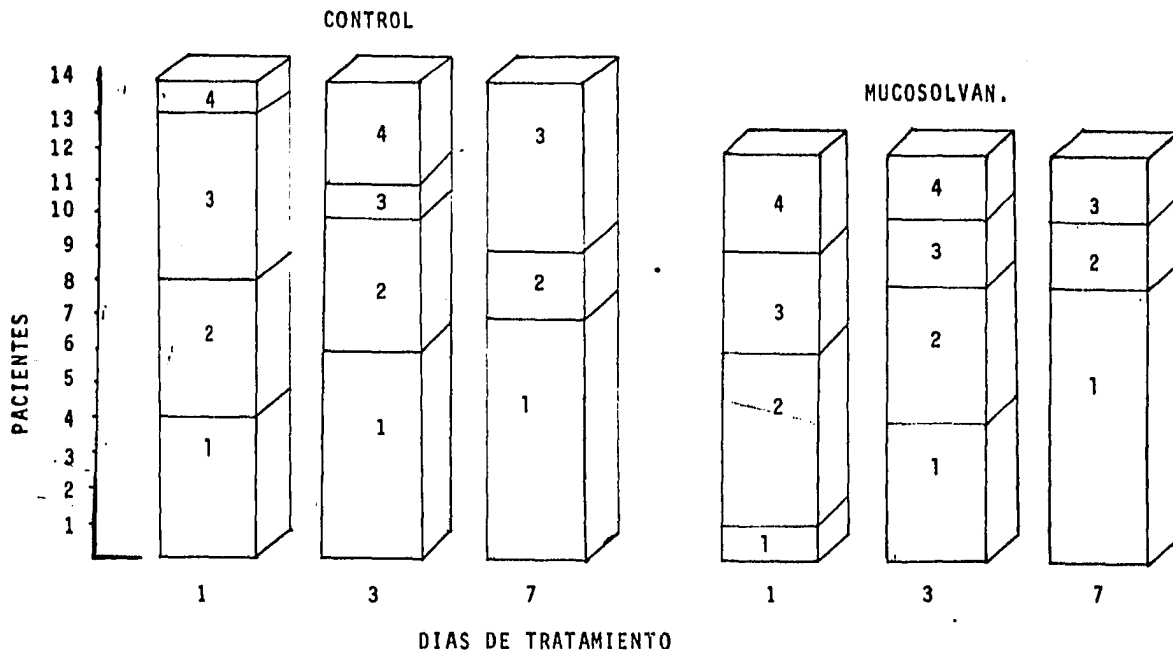


(34)

# ESTERTORES LOCALIZACION

- 1.- parcial en un hemitorax
- 2.- abarca todo un hemitorax
- 3.- parcial en ambos hemitorax
- 4.- abarca ambos hemitorax

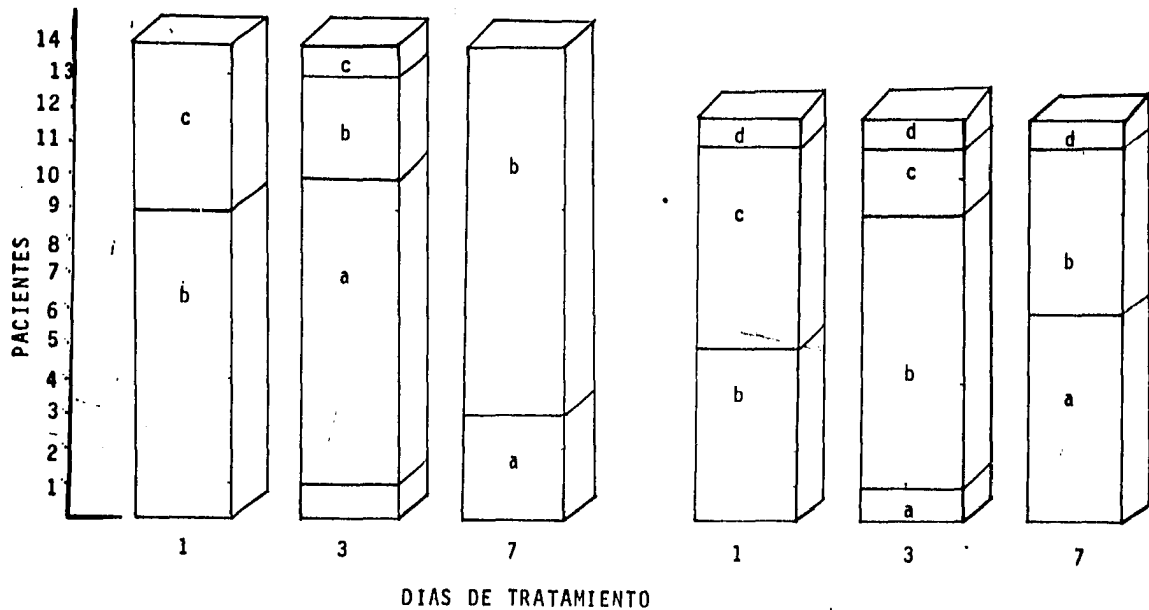
GRAFICA 6



# ESTERTORES INTENSIDAD

- a.- ausente
- b.- auscultación
- c.- audibles, discretas
- d.- audibles a distancia

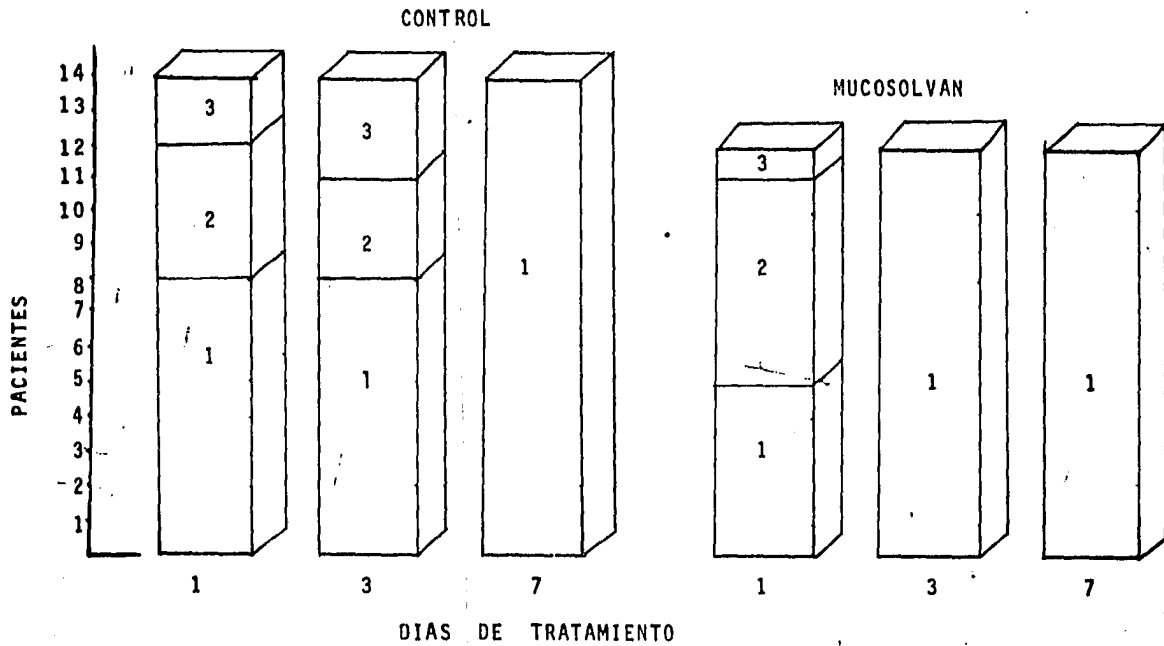
GRAFICA 7





### SIBILANCIAS LOCALIZACION

- 1.- parcial en un hemitorax
- 2.- abarca todo un hemitorax
- 3.- parcial en ambos hemitorax
- 4.- abarca ambos hemitorax

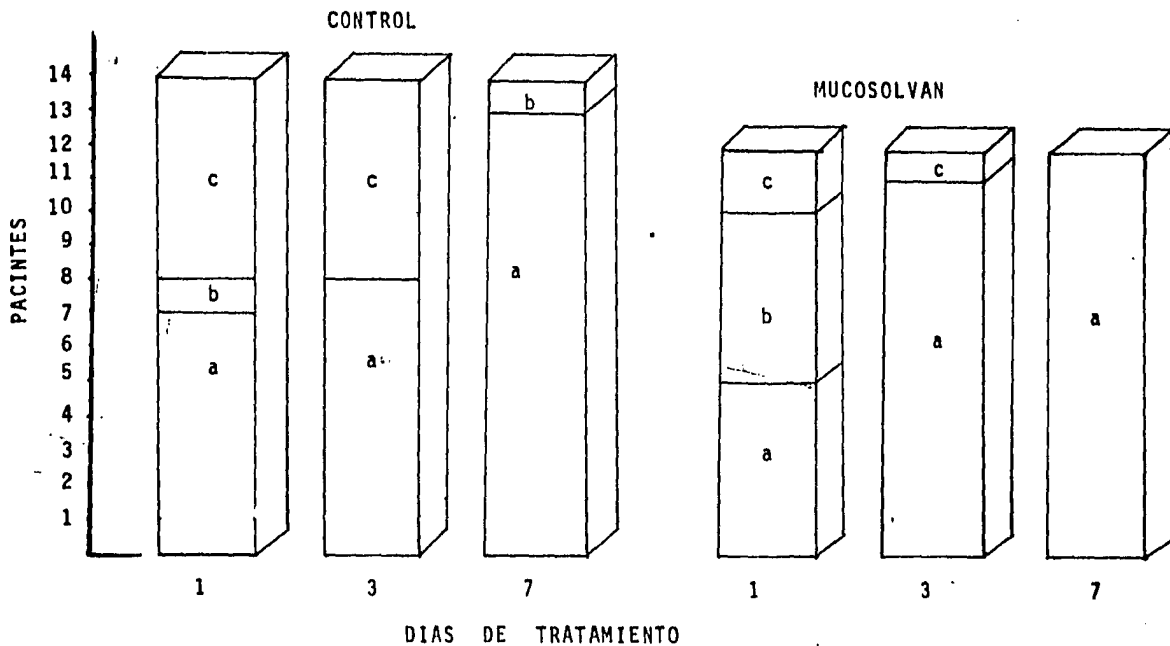


(37)

GRAFICA 9

### SIBILANCIAS INTENSIDAD

- a.- ausente
- b.- auscultacion
- c.- audibles, discretas
- d.- audibles a distancia



CONCLUSIONES :

Ante el evidente error experimental que cometimos, solo es posible determinar de manera cualitativa y subjetiva el resultado de nuestro estudio; ya que a pesar de encontrar cambios francos en las tablas y gráficas, las conclusiones a las que llegamos son de que partiendo de nuestro resultado no podemos establecer adecuadamente la posibilidad de que Ambroxol mejore o no, la evolución clínica de los pacientes a quienes se aplicó dicho medicamento.

Ante las múltiples variables que encontramos en el estudio, concluimos que nuestra hipótesis no se pudo corroborar, y que para probar la eficacia clínica de Ambroxol parenteral será necesario diseñar otro tipo de estudio, en el que esten controladas todas las variables resultantes de esta evaluación. Se recomienda la utilización de parámetros más objetivos y cuantificables, como espirometría, viscosidad de moco, cambios en su composición físico-química, y alteraciones en imágenes radiológicas, por ejemplo.

R E F E R E N C I A S

- 1.- Gonzalez-Saldaña: Infectología clínica 1a. Edición.  
Editorial Trillas; 1984, pag. 47-104
- 2.- Karam Bechara: Neumología Pediátrica 1a. Edición.  
Editorial Mendez Cervantes, 1981. Pag. 25 a 36
- 3.- Castillo-Nava: Introducción a la Neumología 1a. Edición  
Editorial Mendez Cervantes 1981, pag. 77-79
- 4.- Guyton: Fisiología humana 5a. Edición. Editorial Intera-  
mericana, Cap. Aparato Respiratorio.
- 5.- Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Las vías aéreas en  
Pediatria, volumen 4, 1984, pag. 741-753.
- 6.- Ambroxol: Drugs of the future, vol. 1, No.3 1976
- 7.- Wauer R.R. Schmalisch G., Menzel K. et. al  
The antenatal use of Ambroxol (Bromhexine metabolite VIII)  
to prevent hyaline membrane disease: A controlled double  
blind study. Biol. Rs. Preg. Abstr. 1982;3(2):84-91
- 8.- Polu J. M, Puchelle E, Sadoul P: Les Fluidifiants Bron-  
chiques: Pharmacologie des Mucomodificateurs Bronchiques  
Sem. Hop. Paris 60-9 23 Febrier 1984 , pag. 643-656
- 9.- Sepúlveda J. Velazquez B.J. Estudio de la influencia del  
Na 872 (Ambroxol<sup>R</sup>) y la dexametasona en la diferencia-  
ción de células Clara en el ratón albino. REsp. Abstr.  
1982; 43:363-368

- 10.- Renovanz H.D. The Anti-Atelectasis factor considered in relation to Bisolvon and its metabolite VIII. Scandinavian Journal of respiratory Diseases. Supl. 90 Munksgaard, Copenhagen 1974. Pag. 59-64
- 11.- Van Petten G.R. Taylor P., The effect of Metabolite VIII of Bisolvon on the secretion of pulmonary surfactant in the ovine fetus. Clin. Res 21, 1019, Abstr. (Dec) 1973
- 12.- Gobel P., Rensch H. Experiencias clinicas con Ambroxol-jarabe. Arzneim. Forsch./Drug Res. 28 (I) No. 5a (1978) 922.
- 13.- Wiessmann K.J., Niemeyer K. Resultados clinicos en el tratamiento de la bronquitis obstructiva cronica con Am broxol en comparacion con la Bromhexina. Arzneim. Forsch Drug Res. 28 (I) No. 5a (1978) 911-917.
- 14.- Kranicke R. Resultados de un ensayo clinico con Ambroxol en relacion con el problema del tratamiento postoperatorio de la bronquitis. Arzneim. Forsch./Drug Res. 28 (I) No. 5a (1978) 931.
- 15.- Renovans K.D. Results of clinical-pharmacological studies with Ambroxol (NA 872) Arzneimittelforschung 25: 646-52 (Apr) Abstr. 1975
- 16.- Wiemeyer J.C., Influence of Amroxol on the bronchopulmonary level of antibiotics. Arzneimittelforsch 1981; 31 (6) 974-6.

- 17.- Hammer R., Bozler G., Jauch R., Koss F.W.

Comparacion entre especies respecto a la farmacocinetica y al metabolismo de NA 872 CL (Ambroxol) en ratas, conejos y perros, y el ser humano. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 28 (I), No. 5a (1978) 899-903

- 18.- Curti P.C., Renovanz

Estudio terapeutico con Ambroxol en enfermedades broncopulmonares cronicas. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 28 (I) No. 5a. (1978) 922

- 19.- Serra C. Studio in condizioni controllate: NA 872 in confronto Ad N-acetil-L-cisteina (Fluimucil). Trattamento delle broncopneumopatie croniche (pneumoconiosi) di verosimile origine professionale. *Hospedale Generale Provinciale Monfalcone.*

- 20.- Betancourt L.V.M.

Evaluacion clinica del NA 872.  
*Hospital Español, Mexico, DF. En Prensa.*

- 21.- Sánchez M.H. Goiz-Duran RFI.

Accion de NA 872 de 30 mg sobre la tos  
*Hospital Dr. Manuel Gea Gonzalez, Mexico, DF. En prensa*

- 22.- Estudio multicéntrico Nacional. Guadalajara, Monterrey, Mexico D.F. (En prensa).