

Empleo de ambroxol en la terapia inicial del síndrome de dificultad respiratoria

José Antonio Carbajal Ugarte,* Eduardo Pastrana Huanaco**

RESUMEN

Se valoró la utilidad del ambroxol al incluirlo en el manejo convencional en recién nacidos con el síndrome de dificultad respiratoria. Con este propósito se estudiaron dos grupos de niños. El grupo A (n = 13) recibió ambroxol a 15 mg/kg/dosis/12h además del tratamiento convencional y el grupo B (n = 11) recibió el tratamiento convencional exclusivamente. La evolución de los niños se valoró por los criterios de Silverman-Andersen, la medición de SpO₂ y radiografías de tórax.

No hubo en ellos diferencias significativas en relación al peso, la edad gestacional, el Apgar, y el Silverman-Andersen, al nacimiento.

En cuanto a los resultados, el grupo A presentó mejoría clínica y radiológica a las 24 h de nacidos, con aumento significativo de la SpO₂ (P = < 0.05), la necesidad de asistencia ventilatoria fue de 14.3% y no hubo defunciones. El grupo B no presentó diferencias significativas en la evolución clínica y en el SpO₂; la asistencia ventilatoria fue del 36.4% con una letalidad de 36.4%.

Se concluye en que el ambroxol mejora la evolución clínica del SpO₂ y disminuye la necesidad de asistencia ventilatoria, por lo que parece razonable incluirlo en forma temprana al tratamiento convencional.

Palabras clave: Ambroxol, síndrome de dificultad respiratoria.

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es importante por su elevada frecuencia en el periodo neonatal; predomina en recién nacidos (RN) prematuros menores de 37 semanas de edad gestacional (SEG) y peso menor de 2500 g.^{1,2} La deficiencia de surfactante pulmonar en estos niños, contribuye a que se presente este síndrome, al disminuir la tensión superficial en las vías aéreas, dando lugar a colapso alveolar.^{3,4} Para predecir el riesgo de SDR se ha usado la determinación de índice lecitina/esfingomielina, fosfatidilcolina, en líquido amniótico.⁵⁻⁷

SUMMARY

The utility of the ambroxol in the conventional treatment of neonates with of respiratory distress syndrome, was evaluated in two groups of newborns. The group «A» received ambroxol to 15 mg/kg/dose/12 h and the conventional treatment and the group «B» received exclusively the conventional treatment. The evolution evaluated by Silverman-Andersen, SpO₂ and thorax radiographic.

The group «A» (n = 13) shown an improvement in the clinic and radiography findings, in the first 24 h, with increase of SpO₂ (p = < 0.05); the ventilatory attendance was of 14.3% and there was not fatalities. In the group «B» (n = 11) does not present differences in the clinical evolution and SpO₂; the attendance ventilatory was done in 4 cases, all of them died. In conclusion, ambroxol could be recommended in the conventional treatment of respiratory distress syndrome.

Key words: Ambroxol, respiratory distress syndrome.

El SDR se presenta con mayor frecuencia en RN con menos de 30 SEG en 60%, lo que contrasta con la frecuencia de 5% en los niños de 37 SEG en 5%.⁸ La frecuencia de SDR en niños prematuros es de 182.8/1000, con una letalidad de 33.2%.⁹ El factor pronóstico está en relación con los requerimientos de oxígeno, la presión media de las vías aéreas, el gradiente alvéolo/arterial y el índice de oxigenación.¹⁰ La letalidad con el empleo de surfactante pulmonar exógeno y asistencia ventilatoria ha disminuido al 15% en algunos centros perinatológicos.¹¹⁻¹⁶

El ambroxol fue desarrollado en los años 60s; tiene efecto mucolítico mayor que su sal primaria, se le han encontrado también efectos antioxidantes; tiene también una acción estimulante de las secreciones bronquiales incrementando el surfactante alveolar, probablemente debido a la proliferación de las células alveolares tipo II; efectos similares han sido encontrados en las células del epitelio pulmonar.¹⁷

Se fija a las proteínas plasmáticas, y sus metabolitos inactivos se eliminan como conjugados hidrosolubles

* Departamento de Pediatría del Hospital General de Zona No. 12, IMSS. Cd. Lázaro Cárdenas, Michoacán.

** Jefe de Investigación y Educación Médica del Hospital General de Zona No. 12, IMSS. Cd. Lázaro Cárdenas, Michoacán.

por orina; sus efectos adversos son mínimos aun a altas dosis.¹⁸ Los efectos del ambroxol en amenaza de partos prematuros a dosis de 1 g diario por 5 días produce un aumento significativo de índice lecitina/esfingomielina, por lo que pocos RN desarrollaron SDR, con una razón de 5:18.¹⁹

Varios estudios han documentado una disminución en la frecuencia de complicaciones y muerte durante la etapa prenatal/postnatal,²⁰⁻²² y cuando se usa surfactante exógeno en los niños disminuye la frecuencia de complicaciones y defunciones en los prematuros menores de 28 SEG.²³ Se ha reportado una mejoría en la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, una disminución de la presión de las vías aéreas y una letalidad de 31% (vs 37%) sin efectos adversos al ambroxol.²⁴ En un estudio multicéntrico en neonatos con SDR severa y peso menor que 2000 g, cuando requirieron asistencia ventilatoria las primeras 12 h de vida con ambroxol, la dosis de 10 mg/kg/día hubo una disminución del tiempo de asistencia ventilatoria, mejoría de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e índice bioquímico de la maduración pulmonar y letalidad de 30%, vs 53% del grupo control.²⁵ Esta última observación no fue confirmada usando el ambroxol a la misma dosis en RN de 33 SEG con SDR.²⁶

En la actualidad el tratamiento convencional se limita a mantener la homeostasis, dar asistencia ventilatoria cuando se requiere ésta, y en pocas unidades se hace el uso del surfactante pulmonar exógeno. Con el desarrollo y perfeccionamiento de la asistencia ventilatoria, ha disminuido progresivamente la letalidad, variando entre 19% a 38%, sin embargo, con la adición del surfactante exógeno al tratamiento convencional, se ha observado una letalidad menor del 15%. Desafortunadamente, pero por su alto costo el surfactante es poco accesible a la mayoría de las unidades médicas del país. Por esta razón se realizó el presente estudio, para determinar la utilidad del ambroxol en neonatos con SDR, cuando éste se incluye en forma temprana al manejo convencional del síndrome.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital; se realizó entre marzo de 1995 a febrero de 1996, en el Hospital General de Zona No. 12 IMSS, en la Ciudad Lázaro Cárdenas, Michoacán.

Se incluyeron a los RN prematuros menores de 37 SEG, con signos de insuficiencia respiratoria aguda en las primeras horas de vida y que mostraron una imagen radiológica compatible con SDR. A todos los niños se les hizo: somatometría, Apgar, Silverman-Andersen, valoración de la edad gestacional por el método Capurro

Cuadro 1. Características somáticas y clínicas de los grupos de neonatos en estudio.

Variables	Grupo A	Grupo B
Recién nacidos (n)	13	11
Edad gestacional (semanas)	33.1	33.5
Peso (gramos)	1,857	1,943
Sexo: masculino	7	5
femenino	6	6
Apgar: 1'	7.1 ± 0.94	7.1 ± 1.54
5'	7.7 ± 1.85	8.4 ± 0.88
Silverman-Andersen	3.5 ± 2.2	3.3 ± 2.4
Dosis empleadas de ambroxol	6.8 ± 1.6	
Letalidad	0%	36.4%

«A», hemoglobina, plaquetas y radiografía simple de tórax. Se excluyeron del estudio a los que tuvieron alguna patología pulmonar de etiología infecciosa.

Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria en dos grupos: el grupo A recibió ambroxol a razón de 15 mg/kg/dosis (15 mg = 2 mL) por vía endovenosa, diluidos en 10 mL de solución glucosada al 5% para infundirla en media hora cada 12 h, además del tratamiento convencional. El grupo B recibió sólo el tratamiento convencional, que incluye la homeotermia, mantener el equilibrio hidroelectrolítico y el ácido-base, aporte calórico adecuado, oxigenoterapia y asistencia ventilatoria si se requiere.

La asistencia ventilatoria se llevó a cabo en los niños de ambos grupos cuando éstos presentaron dos o más de los siguientes criterios: taquipnea igual o mayor de 80', apnea, depresión neurológica, saturación parcial de oxígeno menor de 60% (SpO_2).

La SpO_2 se realizó por monitoreo no invasivo (508 Criticare Systems, inc.) en forma continua, a través de espectrofotometría y pletismografía, por medio de un sensor que emite ondas de luz con longitud de ondas específicas, que son absorbidos selectivamente por la oxihemoglobina y hemoglobina reductosa del sitio monitorizado, determinando así, en forma indirecta, las alteraciones en la difusión con un alcance de 0 a 99%.

La evolución se valoró con los criterios de Silverman-Andersen, la medición de SpO_2 y la evaluación de la radiografía de tórax, según criterios de Caffley, con una evaluación promedio cada 12 h.

Se solicitó la autorización de los padres por escrito, para emplear el ambroxol en sus hijos. Se compararon las medidas, con la prueba de t de "student" y análisis de homogenización de grupos control.

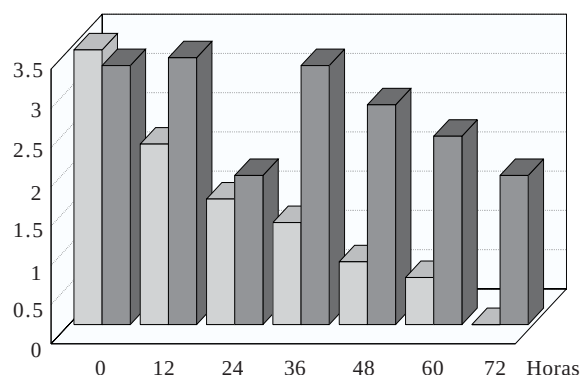


Figura 1. Promedios obtenidos en la valoración de Silverman-Andersen en neonatos con síndrome de dificultad respiratoria, que recibieron ambroxol (barras claras) y un grupo de comparación (barras oscuras).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio hubo 145 niños prematuros menores de 37 SEG; 24 (16.5%) desarrollaron SDR. La distribución de los grupos (A y B) resultó homogénea en cuanto al peso, SEG, sexo, Apgar y Silverman-Andersen (*cuadro 1*). Con respecto a la imagen radiológica que predominó en el grupo A, correspondió al estadio II de Caffley en 46.1% y en el grupo B el estadio 1 en 45.4%.

La valoración del Silverman-Andersen fue similar en ambos grupos; el grupo A presentó una mejoría significativa a las 24 h (*figura 1*), así como también hubo una diferencia significativa en su evolución y pronóstico, con mejoría de la SpO_2 ($p < 0.05$) que aumentó de 86.0% al nacer a 97.5% terminal (*figura 2*). Como contraste, el grupo B no mostró diferencias significativas registrando 76.4% como promedio inicial y 76.0% al final.

La necesidad de asistencia ventilatoria del grupo A fue en 14.3% de los casos con tiempo promedio de 77 h, mientras en el grupo B fue de 36.4% (4 casos) con un promedio de asistencia ventilatoria de 32 h. En este grupo, la letalidad fue de 100%. En cuanto al número de dosis de ambroxol, éste fue de 6.8 ± 1.6 ; no se encontraron efectos adversos atribuibles al medicamento. En el grupo A no hubo defunciones. La letalidad global fue de 36.4.

DISCUSIÓN

El tratamiento convencional del SDR, se limita a mantener la homeostasis y dar asistencia ventilatoria cuando ésta se requiere. Al incorporarse al tratamiento el surfactante pulmonar exógeno, en varios estudios se han ob-

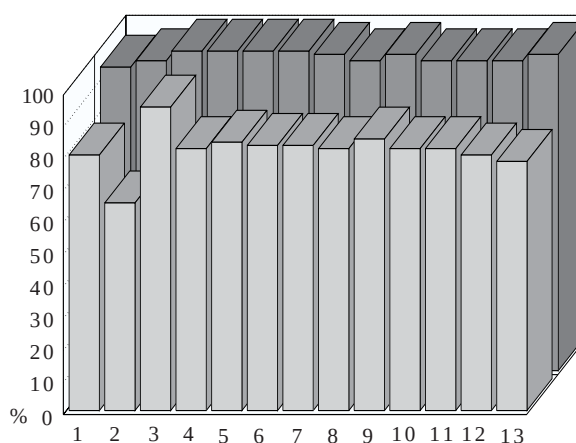


Figura 2. Saturación parcial de oxígeno inicial, S_p (barras claras) y al término del estudio, S_p (barras oscuras), en el grupo (A), formado por 13 neonatos con síndrome de dificultad respiratoria que recibieron ambroxol.

servado beneficios, sin embargo éste no está accesible en la generalidad de unidades médicas hospitalarias.¹⁰¹⁶

El efecto del ambroxol sobre los neumocitos tipo II, produciendo un incremento en la síntesis y liberación de surfactante pulmonar endógeno y estimulando la maduración pulmonar, ha planteado su empleo como alternativa en la prevención y tratamiento del SDR.¹⁹⁻²³ Las dosis usadas han variado entre 10 a 30 mg/kg/día en RN con SDR de 29 a 30 SEG y peso menor de 1300 g, cuando requieren asistencia ventilatoria en las primeras 8 a 12 h de vida. Se ha informado mejoría en la PaO_2 , el índice de oxigenación, la relación PaO_2/FiO_2 , la disminución del tiempo de asistencia ventilatoria y una letalidad de 30%, vs 53% en un grupo de comparación.^{24,25}

Un estudio reciente, en RN con SDR de 33 SEG y peso promedio de 1750 g que requirieron asistencia ventilatoria, no se encontró que hubiesen diferencias significativas en la PaO_2 , relación PaO_2/FiO_2 e índice de oxigenación, con el uso de ambroxol a 10mg/kg/dosis/12h, pero se reporta una disminución en la letalidad del grupo tratado (3.8% vs 18.1%).²⁶

En el presente estudio, hecho en neonatos con características similares a los estudiados por Ballesteros,²⁶ se incluyó en forma temprana el ambroxol al tratamiento convencional una vez hecho el diagnóstico clínico y radiológico de SDR, habiendo observado mejoría progresiva en los signos de insuficiencia respiratoria, una menor frecuencia de niños que requirieron asistencia ventilatoria, mejoría significativa de la SpO_2 y ausencia de resultados fatales, en los niños tratados con ambroxol.

Aunque entre los médicos neonatólogos, pocos dudan de la utilidad del ambroxol en el SDR, no se emplea

de rutina. Es conveniente destacar que prácticamente en todas las unidades médicas hospitalarias del sector salud del país, no se encuentra con el surfactante exógeno por su alto costo. Cabe pues hacer conciencia de que el ambroxol ha demostrado que disminuye las complicaciones y letalidad, cuando se utiliza tempranamente en prevención y tratamiento del SDR, tal como se describe en varios de los trabajos citados. En base a los resultados del presente estudio, se recomienda su inclusión en forma temprana a razón de 15mg/kg/dosis/12h, diluidos en 10 mL solución glucosada al 5% en infusión lenta, en media hora, en el tratamiento convencional del SDR. Se sugiere el monitoreo de los signos de insuficiencia respiratoria, toma de imágenes radiológicas y SpO_2 (cuando no se cuenta con el recurso material, para determinar gases sanguíneos), lo que permite valorar la evolución y el pronóstico. No se observaron efectos adversos por el medicamento y es de bajo costo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yunes ZJ, Rodríguez AD y col. Enfermedad de membrana hialina. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50(4): 284-292.
2. García SJD. Síndrome de dificultad. En: Gómez M. *Temas selectos sobre el recién nacido prematuro*. México: Distribuidora y Editora Mexicana 1990; 215-223.
3. Hallman M, Gluck L. Síndrome de insuficiencia respiratoria: Actualización 1982. *Clin Pediatr Norteam* 1982; 5: 1033-1051.
4. Jobe A. *Surfactante on the developing lung*. En: Thibeault D, Gregory D. *Neonatal pulmonary care*. New York: Apleton-Century Crofts 1984; 75-99.
5. Lerdo de Tejada A, López GR y col. Relación lecitina-esfingomielina, fósforo de lecitina fosfatidilglicerol en líquido amniótico. Correlación con el síndrome de insuficiencia respiratoria idiopática. *Ginecol Obstet Mex* 1981; 48: 365-372.
6. Gluck L, Kulovich M et al. Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 440-445.
7. Gluck L, Kulovich M. Lecithin/Sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 539-546.
8. Jasso L. *Neonatología práctica* 3a. edición México: El Manual Moderno 1989; 267-270.
9. Carbajal UJ, Pastrana HE. Incidencia del síndrome de dificultad respiratoria. *Rev Med IMSS (Mex)* 1996; 34(2): 169-172.
10. Shapiro D, Nother F. Double randomized trial of calf lung surfactant extract administered at birth to very premature infants for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1985; 76: 593-599.
11. Díaz del Castillo E. *Pediatría perinatal*. 3a. edición, México: Interamericana 1988; 224-230.
12. Fujiwara T, Maeta H et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55-59.
13. Honnig G, Shennan A et al. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal installation of surfactant: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 1985; 76: 145-153.
14. Raju TNK, Bhat R et al. Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. *Lancet* 1987; 1: 651-656.
15. Lozano GC, Piña CV y col. Uso terapéutico del surfactante pulmonar en la enfermedad de membrana hialina neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50: 481-491.
16. Henrik VM, Bengt RMD et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994; 331: 1051-1055.
17. Gil J, Thurnherr V. Morphometric evaluation of ultra-estructural changes in type 2 alveolar cells of rat lung produced by bromhexine. *Respiration* 1971; 28: 438-456.
18. Hammer R, Bozler G, Jauch R, Koss FW. Speziesvergleich in pharmakokinetik und metabolismus von NA 872 Cl ambroxol bei ratten, kaninchen, hund und mensch Arzneimittel-Forschung. *Drug Res* 1978; (5a): 899-903.
19. Löwenberg E, Jiménez L, Martínez M, Pommier M. Effects of ambroxol (NA 872) on biochemical fetal lung maturity and prevention of the respiratory distress syndrome. *Prog Resp Res* 1981; 15: 240-255.
20. Kimya Y, Kucukkomurcus S, Ozan H, Uncu G. Antenatal ambroxol usage in the prevention of infant respiratory distress syndrome. Beneficial and adverse effects. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995; 22(3): 204-211.
21. Sackey S, Gadzinowski J, Szymankiewicz M, Breborowicz GH et al. Evaluation of ambroxol given prenatally and postnatally on gas exchange in the newborn with respiratory distress syndrome. *Ginekol Pol* 1995; 66(7): 409-412.
22. Sackey S, Gadzinowski J, Szymankiewicz M et al. Comparison of mortality and morbidity in newborns treated with ambroxol prenatally and postnatally. *Ginekol Pol* 1995; 66(8): 439-443.
23. Lenclen R, Paupe A, Philippe HJ, Oliver-Martin M, Nisand I. Prenatal prevention of infant respiratory distress syndrome. 2nd part: Clinical applications and indications. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris*: 1995; 24(3): 294-309.
24. Wauer R, Schmalisch G et al. Randomized double blind trial of ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 357-363.
25. Marini A, Franzetti M, Gios G et al. Ambroxol in the treatment of idiopathic respiratory distress syndrome. *Respiration* 1987; 51(1): 60-67.
26. Ballesteros del Olmo JC, Reyes LF, Gracia OMR. Utilidad del ambroxol en el neonato con síndrome de dificultad respiratoria. *Rev Mex Pediatr* 1994; 61(3): 120-125.

Correspondencia:

IMSS.Ay. Lázaro Cárdenas/Río Balsas S/N
Cd. Lázaro Cárdenas, Michoacán
CP 60950