

Comparación de la eficacia de la asociación de cefalexina y ambroxol versus cefalexina en la cura clínica de la faringoamigdalitis estreptocócica aguda que cursa con producción de secreciones

Carlos Bobadilla-Bazán,¹ Tomás Espinoza-Salazar,¹ César Tipacti-Cersso,² Anamelba Bendaño-Montesinos,³ Pina Ara-Freyre,⁴ Óscar San Martín-López,⁵ Eduardo Pachas-Napán¹

RESUMEN

Objetivo. Determinar la eficacia de la asociación de cefalexina y ambroxol en el tratamiento de la faringitis bacteriana asociada a producción de secreciones.

Material y Métodos. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego. Se evaluó una población de 72 pacientes de 18 a 65 años que acudieron a la consulta en siete consultorios privados, durante el periodo de mayo 2012 a julio 2013. Los casos fueron pacientes con diagnóstico de faringoamigdalitis por estreptococo β -hemolítico del grupo A establecido con base en criterios clínicos y una prueba rápida para estreptococo del grupo A positiva. El criterio clínico de diagnóstico fue dolor de garganta asociado a dos o más de los siguientes: fiebre mayor de 38 °C; eritema de la úvula y faringe o amígdalas; edema de la úvula, faringe o amígdalas; exudado en la faringe o amígdalas; linfadenopatías cervicales. Adicionalmente, los pacientes debían presentar producción de secreciones (tos productiva).

Resultados. Se encontró mayor mejoría de los síntomas en el segundo control (día 11) en el grupo tratado con cefalexina y ambroxol que en el grupo cefalexina sola ($p < 0,05$).

Conclusion. La asociación cefalexina-ambroxol es más efectiva que el de la cefalexina sola en los pacientes con faringoamigdalitis aguda estreptocócica que cursa con producción de secreciones.

Palabras clave. Faringoamigdalitis, estreptococo beta hemolítico grupo A, cefalexina, ambroxol.

ABSTRACT

Objective. To determine the efficacy of the association of cephalexin and ambroxol in the treatment of bacterial pharyngitis associated with production of secretions.

Material and Methods. It was a controlled, double blind, prospective clinical trial. We evaluated a population of 72 patients from 18 to 65 year-old who attended to five private clinics, during the period of May 2012 and July 2013. The cases were patients with diagnosis of sore throat by β -hemolytic Streptococcus Group A based on clinical

criteria and a positive rapid test for Streptococcus Group A. The clinical diagnosis was sore throat associated with two or more of the following signs: fever > 38 °C; erythema of the uvula and pharynx, or tonsils; edema of the uvula, pharynx, or tonsils; exudate in the pharynx, or tonsils; and, cervical lymphadenopathy. In addition, patients had to have production of secretions (productive cough).

Results. Further improvement of symptoms in the second control (day 11) was found in the group treated with cephalexin and ambroxol than in the group with cephalexin alone ($p < 0,05$).

Conclusion. The association cephalexin-ambroxol is more effective than the single cephalexin in patients with streptococcal acute sore throat with production of secretions.

Key words. Sore throat, pharyngitis, pharyngoamygdalitis, beta-hemolytic Streptococcus Group A, cephalexin, ambroxol.

1. Médico cirujano. Consulta privada.
2. Médico cirujano. Clínica Tataje-Barriga, Ica.
3. Médico cirujano. Centro de Salud Cesar Lopez Silva, Villa El Salvador.
4. Médico cirujano. Centro Médico del Colegio de Ingenieros.
5. Médico cirujano. Hospital Materno Infantil Paramonga.

INTRODUCCIÓN

Faringoamigdalitis aguda

La faringoamigdalitis aguda (FAA) se define como un proceso agudo febril, de origen generalmente infeccioso, que cursa con inflamación de las mucosas de la faringe y/o las amígdalas faríngeas, con presencia de eritema, edema, exudados y úlceras o vesículas.¹⁻⁴

La FAA es una de las enfermedades más comunes por las que los pacientes consultan con los médicos de atención primaria.⁵ El principal agente bacteriano involucrado en la etiología de la FAA es el *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico del grupo A de Lancefield o EBHGA), que es responsable de 15% a 30% de las FAA en niños y de 5% a 15% de los casos en adultos,⁶ y constituye la principal causa de FAA en la cual los antibióticos están definitivamente indicados.

La FAA se transmite a través de las gotas de saliva expelidas al toser, estornudar o hablar desde personas infectadas. Se han descrito algunos brotes transmitidos por contaminación de los alimentos o el agua. Los fómites no son importantes como fuente de contagio.¹⁻³

Según un metaanálisis publicado en 2010, luego de la revisión de 266 artículos, la prevalencia de EBHGA en niños sintomáticos fue 37% y en asintomáticos, 12%.⁷

El diagnóstico de la FAA estreptocócica se realiza en base a criterios clínicos y se confirma mediante exámenes auxiliares. El diagnóstico etiológico en base a la anamnesis y exploración física es difícil, ya que los signos y síntomas de las faringoamigdalitis estreptocócicas y no estreptocócicas se superponen considerablemente.⁸⁻¹² El cultivo de secreción faríngea continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la faringoamigdalitis estreptocócica. Bajo condiciones ideales, la sensibilidad del cultivo de secreción faríngea para estreptococos beta-hemolíticos del grupo A es 90% y la especificidad 99%, las cuales pueden variar en ambientes ambulatorios.¹³

La detección de antígenos de estreptococo del grupo A en secreciones faríngeas es uno de los adelantos más importantes en el diagnóstico rápido de la faringitis, la prueba rápida de detección de antígeno (PRDA). Esta técnica, en la actualidad, emplea tecnologías de aglutinación de partículas o inmunoensayo enzimático que permiten la detección del antígeno del grupo A en 10 minutos, y puede ser realizada en el consultorio. La gran mayoría de PRDA disponibles en la actualidad tienen una excelente especificidad, mayor de 95%, comparada

con cultivo en placa con agar sangre.¹⁴ Esto significa que los resultados falsos positivos son inusuales, y, por lo tanto, las decisiones terapéuticas pueden ser hechas con confianza sobre la base de una PRDA positiva. La sensibilidad de la mayoría de los PRDA está alrededor de 80% a 90%, comparados con el cultivo en placa.¹⁴ Los PRDA más recientes utilizan técnicas de inmunoensayo óptico o quimioluminiscencia de ADN y tienen una mayor sensibilidad, comparable o incluso superior al cultivo en placa, sin embargo la evidencia es conflictiva, por lo cual la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, del inglés *Infectious Diseases Society of America*) recomienda que una PRDA negativa se confirme con un cultivo en placa, especialmente en un niño de 5 a 15 años. En adultos, una PRDA negativa podría descartar el diagnóstico siempre y cuando el médico conozca que la PRDA que utiliza tiene una sensibilidad comparable al cultivo.¹⁴

Por lo tanto, las recomendaciones de las guías de manejo de la IDSA se resumen en que el diagnóstico de FAA por EBHGA se sospecha sobre una base clínica y epidemiológica y se confirma con la realización de un test de laboratorio. Un cultivo positivo o una PRDA positiva proveen una confirmación adecuada de la presencia de EBHGA en la faringe. Sin embargo, para niños y adolescentes, una PRDA negativa debería ser confirmada con un cultivo de faringe.

Las complicaciones supurativas se presentan en 1% a 2% de los casos de FAA por EBHGA que no reciben antibioticoterapia, o que han recibido un tratamiento antibiótico inadecuado o incompleto. Se producen por afectación de estructuras vecinas o de estructuras en las que drenan las secreciones faríngeas. Pueden presentarse celulitis y absceso periamigdalinos, absceso retrofaríngeo, otitis media aguda, sinusitis, mastoiditis y adenitis cervical supurativa.^{1,2} Otras complicaciones supurativas menos frecuentes son meningitis, absceso cerebral, trombosis de los senos venosos intracraneales, neumonía estreptocócica y focos por diseminación hematogena (artritis supurada, osteomielitis, absceso hepático, endocarditis).^{1,3,4}

Entre las principales complicaciones no supurativas de la FAA están la fiebre reumática aguda (FRA), la glomerulonefritis postestreptocócica, la artritis reactiva postestreptocócica, el eritema nodoso, la púrpura anafilactoide y el síndrome neuropsiquiátrico autoinmunitario asociado a infección por estreptococo en la edad pediátrica (Pandas, acrónimo del inglés *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus*).¹⁻⁴

Existen numerosas alternativas para el tratamiento antibiótico. Clásicamente la penicilina por vía oral se ha recomendado, y todavía lo sigue siendo, como tratamiento de primera línea, debido a la ausencia de resistencia y al costo. Sin embargo, existen estudios que han mostrado que las cefalosporinas tendrían una mayor tasa de erradicación microbiológica en el tratamiento de la faringitis frente a las penicilinas,¹⁵ la cual se debería a una superior eficacia en erradicar el estado de portador.¹⁶

La mayor eficacia frente a otros patógenos productores de betalactamasas y las teóricas ventajas en cuanto a cumplimiento terapéutico que presentan la amoxicilina-clavulánico y las cefalosporinas de segunda, tercera o cuarta generaciones no justifican su uso como primera elección, por aportar un espectro mayor del necesario, un alto costo y presentar más efectos secundarios.^{8,9,17-20} Sin embargo, las cefalosporinas de espectro reducido como cefalexina y cefadroxilo se pueden considerar como una alternativa válida de tratamiento en casos de alergia no inmediata a penicilina.¹⁹

La OMS resalta la importancia y necesidad de estudios epidemiológicos de las infecciones estreptocócicas en países en vías de desarrollo con el fin de implementar programas efectivos de prevención.²¹

Cefalexina

La cefalexina es una cefalosporina de primera generación, que se administra por vía oral. Las cefalosporinas son antibióticos betalactámicos que tienen como núcleo activo el ácido 7-aminocefalosporánico. La variación de las cadenas laterales de este núcleo permite producir compuestos semisintéticos de mayor actividad antibacteriana que la molécula original.

Las modificaciones en la posición 7 del anillo betalactámico alteran la actividad antibacteriana, y las sustituciones en la posición 3 del anillo de dihidrotiazina se asocian con cambios en el metabolismo y propiedades farmacocinéticas de las drogas.²²

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que producen su efecto principalmente a través de dos mecanismos: inhibición de la síntesis de la pared bacteriana e inducción de la autólisis bacteriana.²³

El anillo betalactámico presenta una similitud estructural con la región del pentapéptido al que se unen las transpeptidasas que ensamblan la pared celular, por lo que los betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes) son capaces de unirse a ellas de forma covalente e impedir así la formación de la pared celular.

Tabla 1. Características farmacocinéticas de la cefalexina.

• Biodisponibilidad	90%
• Pico sérico (mg/L)	18 (0,5 g OR)
• Vida media (h)	0,9
• Fijación proteica (%)	10
• Volumen de distribución (L/kg)	0,25
• Metabolismo hepático	No
• Eliminación renal	90%

Sin la pared, la bacteria queda expuesta al medio y muere debido a cambios en la presión oncótica. Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano. Las cepas que carecen de autolisina (generalmente son cepas tolerantes a los betalactámicos) inhiben su crecimiento en presencia del betalactámico, pero no se destruyen completamente.

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas sobre los cocos grampositivos; en general, las generaciones siguientes de cefalosporinas han perdido parte de esta actividad, en beneficio de una actividad mayor frente a los bacilos gramnegativos, con excepciones notables.²⁴ Los efectos secundarios más frecuentes de las cefalosporinas orales son las náuseas, vómitos y dolor abdominal (3 %) y diarrea inespecífica o por *Clostridium difficile*.

La cefalexina puede ser administrada con las comidas, es absorbida con rapidez en el tracto gastrointestinal y alcanza el pico de concentración plasmática una hora después de la administración. Tabla 1.

Ambroxol

Es el octavo metabolito activo de la bromhexina,^{25,26} pertenece al grupo de las benzilaminas y ha sido utilizado desde la década de 1960 como un mucolítico, en afecciones de las vías respiratorias inferiores.

La vía oral en cualquier presentación tiene una disponibilidad relativa de 100%. Su vida media es de 22 h y su vía de eliminación es predominantemente renal. Hay marcada acumulación de actividad en el hígado y los pulmones, con valores máximos a los 90 minutos. Tiene elevada especificidad, interacción específica y reversibilidad en los receptores del pulmón, el hígado, el riñón y el corazón, principalmente en el pulmón desde los tres minutos de la administración endovenosa, con nivelación de los otros órganos a las dos horas.²⁷

El mecanismo de acción del ambroxol ha sido ampliamente investigado y comprende propiedades mucocinéticas,²⁸ actividad mucolítica,²⁸ estimulación de la producción de líquido surfactante,^{28,29} acciones antiinflamatorias y antioxidantes³⁰⁻³² y el efecto de anestésico local.^{33,34}

Tamoaki y col. encontraron en cultivos de tejidos una inhibición selectiva de la absorción de sodio en el epitelio de vías aéreas, lo que incrementa la composición de agua en la superficie líquida y reduce la viscosidad del moco.³⁵

Reduce la producción de especies reactivas de oxígeno por los macrófagos celulares. Probablemente al aumentar la actividad enzimática, reduce la cantidad de ácido araquidónico libre, lo que puede evitar el desarrollo de enfermedades pulmonares.³⁶ Asimismo, existe inhibición en la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana celular, lo que puede producir la reducción de radicales libres.³⁷

El ambroxol es el expectorante ideal, ya que aumenta la cantidad de esputo, facilita la respiración, reduce la viscosidad y deprime la tos, con marcada mejoría en la disnea y expectoración, con efecto máximo a los tres días de tratamiento.^{26,38}

Las dosis de ambroxol son: 30 mg/8 h, (con un máximo de 120 mg/d), en adultos, 15 mg/8 h en niños mayores de cinco años, 7,5 mg/8 h con niños entre dos y cinco años y, 7,5 mg/12 h en menores de dos años. No obstante, en casos de tratamientos prolongados (más de 14 días), se recomienda reducir estas dosis a la mitad.

El empleo de ambroxol junto con antibióticos favorece la penetración del antibiótico en los tejidos y el acortamiento en la evolución de las enfermedades.³⁹⁻⁴²

Así pues, todo indica que es un mucolítico seguro y eficaz, recomendado en el tratamiento de pacientes con enfermedades respiratorias agudas o crónicas, con trastorno de las secreciones bronquiales e incluso en pacientes con patología otorrinolaringológica.

No se han encontrado alteraciones⁴³ en las constantes bioquímicas sanguíneas, que demuestren cambios en los diferentes órganos y sistemas, por vía oral a dosis de 15 mg/kg/d, o por vía parenteral o inhalatoria.

La tolerabilidad a ambroxol es muy satisfactoria.^{26,44} En una revisión completa de efectos colaterales, se determinó una relación causal en un caso de 2528 pacientes (0,04%). En 0,4% se suspendió el medicamento por reacciones secundarias como vómito. En forma general, la administración de ambroxol, por vía oral, a dosis de 15 mg/kg/d, no condiciona alteraciones en el paciente.⁴³

Objetivo

El objetivo del presente estudio fue determinar y comparar la eficacia clínica y la seguridad de la asociación de cefalexina y ambroxol versus cefalexina sola en la resolución de los síntomas de la FAA estreptocócica con producción de secreciones en adultos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio aleatorizado y doble ciego, de grupos paralelos realizado en cinco consultorios privados, durante quince meses, entre mayo de 2012 y julio de 2013.

Criterios de inclusión

- Pacientes de 18 a 65 años de edad con diagnóstico de faringoamigdalitis por EBHGA.
- El diagnóstico se estableció con base en criterios clínicos más una prueba rápida para EBHGA positiva.

Prueba rápida para estreptococo

Se utilizó la prueba rápida de Strep A Acon® (Acon Laboratories Inc.), con base en el inmunoensayo cromatográfico rápido para la detección cualitativa del EBHGA en secreción faríngea/frotis de garganta. Su sensibilidad es 90% y su especificidad, 94%.⁴⁵

Criterios clínicos

- Dolor de garganta asociado a dos o más de los siguientes: fiebre (> 38 °C); eritema de la úvula y faringe o amígdalas; edema de la úvula, faringe o amígdalas; exudado en la faringe o amígdalas; linfadenopatías cervicales.
- Además, producción de secreciones (tos productiva).

Criterios de exclusión

No ingresaron al estudio pacientes con infecciones respiratorias concomitantes (como otitis media aguda, sinusitis aguda, neumonía, infecciones subfaríngeas o abscesos amigdalianos); historia de enfermedad cardíaca reumática o disfunción valvular de etiología desconocida; inmunodepresión; exantema; compromiso de la función renal o hepática; cáncer; historia de faringoamigdalitis recurrente o reciente (más de tres episodios en los últimos seis meses o un episodio en el último mes); haber recibido antibióticos locales o tópicos en los últimos siete días previos al enrolamiento del estudio, o haber recibido cefalosporinas en los últimos tres meses; historia de hipersensibilidad a la cefalexina o de tipo 1 a la penicilina, o al ambroxol; embarazo o lactancia; tratamiento concurrente con corticoides.

Visita inicial

En la visita inicial (día 1 o basal: pretratamiento/enrolamiento). se realizó la historia clínica y el examen físico. Se evaluó las funciones vitales y los signos y síntomas relacionadas a la infección (dolor de garganta, fiebre, eritema y/o edema de la faringe posterior o amígdalas, exudados, linfadenopatías cervicales y cefalea). Los pacientes que cumplieron los criterios clínicos fueron sometidos a una prueba rápida para estreptococo, realizada en el mismo consultorio del médico investigador. En el caso de prueba positiva, se inició tratamiento durante las siguientes 24 horas de conocido el resultado, después de la firma del consentimiento informado.

Medicación administrada

Los pacientes elegibles fueron aleatorizados en dos grupos (1:1): grupo en estudio y grupo control. A los pacientes del grupo en estudio se les administró cápsulas que contenían cefalexina, 500 mg, más ambroxol, 30 mg (Biobroncol®, IQ-Farma. Lima, Perú), vía oral, cada 12 horas, por 10 días. El grupo control recibió cefalexina, 500 mg, cápsulas, vía oral, cada 12 horas, por 10 días.

En ambos grupos se admitió, como tratamiento condicional a dolor o a fiebre, paracetamol, 500 mg, máximo 2 g/d.

Seguimiento

Los pacientes retornaron al consultorio para una evaluación durante el tratamiento (día 3) y al final de la terapia (día 11). En cada visita, se evaluó la presencia e intensidad/gravedad de los signos y síntomas relacionados a la infección, además de la valoración de las funciones vitales, una evaluación clínica general y reporte de cualquier reacción adversa.

Parámetros de eficacia

El parámetro primario de eficacia es el tiempo de resolución de los síntomas. La resolución de los síntomas se determinará en términos de intensidad/gravedad y de tiempo de resolución.

Se evaluó la intensidad de siete síntomas y signos (dolor de garganta, eritema y edema de la faringe posterior o amígdalas, exudado, linfadenopatía cervical, cefalea, tos productiva) con base en una escala de 4 puntos (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = intenso/grave), y se asignó un puntaje total a cada paciente. Se entregó una guía de clasificación de intensidad/gravedad de síntomas a cada investigador para facilitar

la evaluación. Esta escala fue previamente utilizada en un ensayo clínico multicéntrico que evaluó la eficacia de un nuevo antibiótico en el tratamiento de la FAA y ha sido modificada para aplicarla al presente estudio.⁴⁶

El tiempo de resolución de los síntomas (definido como el número de días para alcanzar un puntaje total de 0) fue comparado entre ambos grupos.

Asimismo, se registró el uso de paracetamol condicional para cada paciente (dosis, frecuencia), y se comparó entre ambos grupos.

Parámetros de seguridad

La seguridad fue evaluada monitorizando los efectos adversos reportados por el paciente o notados por el investigador durante el estudio. La gravedad de cada evento adverso y su relación con el tratamiento administrado (producto de estudio o de control) fueron evaluados por el investigador. Además del reporte de los pacientes y el interrogatorio, se efectuó un control de las funciones vitales y un examen físico como parámetros de seguridad. La evaluación de eventos adversos se efectuó en la segunda visita (día 3) y al finalizar el tratamiento (día 11). Los síntomas considerados fueron los siguientes: reacciones alérgicas (reacciones anafilácticas, urticaria, exantema inespecífico, u otras según criterio médico), dolor o molestia abdominal, diarrea y candidiasis oral o vaginal. Cualquier síntoma compatible con efectos secundarios podían ser reportados al médico investigador por vía telefónica en cualquier momento. El médico podía discontinuar el tratamiento si lo consideraba necesario. Adicionalmente, se utilizó el formato de reporte de eventos adversos en ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud (INS).⁴⁷

Aspectos éticos

El presente ensayo clínico se rigió en las normas establecidas en la declaración de Helsinki, fue sometido a evaluación por un comité de ética acreditado por el INS y se recibió el consentimiento informado de los pacientes. Estos recibieron la información del protocolo por vía oral y por vía escrita, donde se detallaba las características del estudio, su diagnóstico, la composición del producto de investigación y del medicamento control, los posibles efectos terapéuticos y adversos, así como la naturaleza voluntaria de su participación y el derecho de retirarse del estudio por la presencia de un evento adverso no tolerado o a su discreción (previa explicación del motivo).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en las evaluaciones fueron registrados en un formato electrónico. Los archivos electrónicos fueron entregados directamente al analista, para preservar el cegamiento del estudio.

Se compararon entre ambos grupos los promedios de intensidad/gravedad de síntomas de ambos grupos en momentos predeterminados (día 1, día 3 y día 11) y el tiempo de resolución de síntomas (que se define como el número de días para alcanzar un puntaje total de 0), y se construyeron curvas de Kaplan-Meier. Las diferencias entre grupos para el puntaje total de síntomas en cada visita se analizó mediante el modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) y se consideró un valor p significativo < 0,05. Los pacientes sometidos al análisis estadístico final fueron aquellos que completaron al menos 70 % de la dosificación indicada. Para el análisis estadístico, se utilizó el programa Stata como software.

RESULTADOS

Fueron incluidos 72 pacientes con diagnóstico de faringoamigdalitis aguda, que en forma aleatoria fueron asignados al grupo cefalexina más ambroxol (n = 35) y al grupo cefalexina (n = 37). La edad de los pacientes varió entre 18 y 65 años, con una media de 37,42 años (DE: ± 12,2 años) en el grupo cefalexina más ambroxol y de 44,78 (DE: ± 17,51 meses) en el grupo cefalexina (p = 0,05). Las características basales de los pacientes que participaron en los dos grupos de investigación son presentadas en la Tabla 2.

Tabla 2. Características basales de los pacientes que participaron en los dos grupos de investigación.

	Biobroncol (n = 35)		Cefalexina (n = 37)		p
	Media	DE	Media	DE	
• Edad	37,42	12,2	44,78	17,51	0,05 †
• Género n (%)					
– Hombre	13	37,14	17	45,95	0,45 *
– Mujer	22	62,86	20	54,05	
• IMC	24,97	3,56	26,19	4,84	0,23 †
• Temperatura	37,25	0,82	37,64	0,97	0,07 †
• Frecuencia cardíaca	67,78	10,46	66,31	8,97	0,53 †
• Presión arterial media	86,21	5,84	87,39	8,88	0,54 †
• Tiempo de enfermedad	4,28	2,1	4,3	1,7	0,94 †

* Ji cuadrado
† T de student

Tabla 3. Antecedentes personales y medicación utilizada en los últimos siete meses de los pacientes que participaron en los dos grupos de investigación.

	Biobroncol (n = 35)		Cefalexina (n = 37)		p
	n	%	n	%	
• Antecedentes personales					
– Dolor de garganta	35	100	37	100	
– Hipertensión arterial	1	2,86	2	5,41	0,52*
– Obesidad	0	0	3	8,11	0,13*
– Alergias	2	5,71	0	0	0,23*
– Asma	0	0	1	2,7	0,51*
– RAM	0	0	0	0	
– Otros	1	2,86	0	0	0,49*
• Medicación utilizada					
– Anticoagulantes	0	0	1	2,7	0,51
– Antihipertensivos	1	2,86	3	8,11	0,33
– Anticonceptivos orales	1	2,86	0	0	0,49
– Antihistamínicos	2	5,71	0	0	0,23
– IBP	1	2,86	0	0	0,49
– Metamizol	1	2,86	0	0	0,49
– Budesonida/formoterol AS	1	2,86	0	0	0,49

*Test exacto de Fisher

IBP: inhibidores de la bomba de protones; RAM: reacciones adversas a medicamentos; AS: en aerosol

Los antecedentes personales y la medicación utilizada por los pacientes de ambos grupos en los últimos siete días a su participación en el estudio fueron similares, sin significación estadística (Tabla 3).

Tabla 4. Comparación de criterios clínicos y de laboratorio entre los pacientes de los grupos de investigación.

	Biobroncol (n = 35)		Cefalexina (n = 37)		p
	n	%	n	%	
• Dolor de garganta	35	100	37	100	
• Fiebre > 38°C	26	62,86	26	70,27	0,51 †
• Eritema (U, F o A)	28	80	33	89,19	0,27 †
• Edema (U, F o A)	27	77,14	30	81,08	0,68 †
• Exudado (F o A)	26	74,29	27	72,97	0,89 †
• Linfadenopatías cervicales	6	17,14	3	8,11	0,25*
• Tos productiva	32	91,43	36	97,3	0,29
• Otros	35	100	36	97,3	0,51*
• Prueba rápida para EBHGA	35	100	37	100	

U: úvula; F: faringe; A: amígdala; EBHGA: estreptococo beta hemolítico del grupo A

Asimismo, los criterios clínicos y de laboratorio entre los pacientes de los grupos de investigación fueron comparables y tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Tabla 4.

Al inicio del estudio (basal), las medias del puntaje de los criterios clínicos entre los dos grupos de investigación

fueron similares, sin significación estadística ($p > 0,05$) (Tabla 4). Pero si se encontró diferencias en las medias del puntaje de los criterios clínicos entre los dos grupos de investigación en el primer y en el segundo control de seguimiento (la media de cefalexina-ambroxol fue menor que la de cefalexina), con significación estadística ($p < 0,05$). No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) de las medias de los días de tratamiento, número de tabletas tomadas y los efectos adversos presentados entre los dos grupos de investigación. Tabla 5 y Figura 1.

Tabla 5. Comparación de puntajes y tiempo de enfermedad entre los pacientes de los grupos de investigación en los controles 1 y 2.

	Biobroncol (n = 35)		Cefalexina (n = 37)		p
	DE	Media	DE	Media	
• Basal	12,11	3,68	12,14	13,37	0,98*
• Control 1					
– Puntaje según criterios	5,18	2,01	6,27	2,39	0,04*
– Días de tratamiento	3,97	0,92	4	0,18	0,9*
– Tabletadas tomadas	7,66	0,38	8,06	0,36	0,45*
– Efectos secundarios n (%)					
• Náuseas	1	2,86	0	0	0,49†
• Dispepsia	2	5,71	8	21,62	0,05†
• Constipación	3	8,57	0	0	0,11†
• Diarrea	2	5,71	2	5,41	0,67†
• Dolor abdominal	5	14,29	5	0,22	0,59†
• Flatulencias	3	8,57	7	18,92	0,18†
• Reacción alérgica	1	2,86	0	0	0,49†
• Cefalea	1	2,86	1	2,7	0,74†
Total de eventos adversos n (%)					
1	9	25,71	8	21,62	0,68‡
2/3	3	8,57	6	16,21	0,33‡
• Control 2					
– Puntaje según criterios	1,21	0,72	3,20	2,08	< 0,0001
– Días de tratamiento	10,36	1,29	10,69	1,75	0,38*
– Tabletadas tomadas	19,48	2,49	19,75	2,12	0,63
– * Efectos secundarios n (%)					
• Dispepsia	1	3,03	1	2,78	0,73†
• Constipación	1	3,03	0	0	0,48†
• Diarrea	0	0	1	2,78	0,52†
• Dolor abdominal	1	3,03	0	0	0,48†
• Flatulencias	2	6,06	2	5,56	0,66†
Total de eventos adversos n (%)					
1	1	2,94	2	5,7	0,57‡
2	2	5,88	3	8,57	0,67‡

* T de student

† Test exacto de Fisher

‡ Z de proporciones

Luego de la evaluación de la primera visita, un paciente del grupo cefalexina-ambroxol y un paciente del grupo cefalexina dejaron de seguir con el tratamiento debido a que estuvieron asintomáticos. Luego de la evaluación de la primera visita, un paciente del grupo cefalexina se retiró del estudio debido a la presencia de reacción alérgica.

DISCUSIÓN

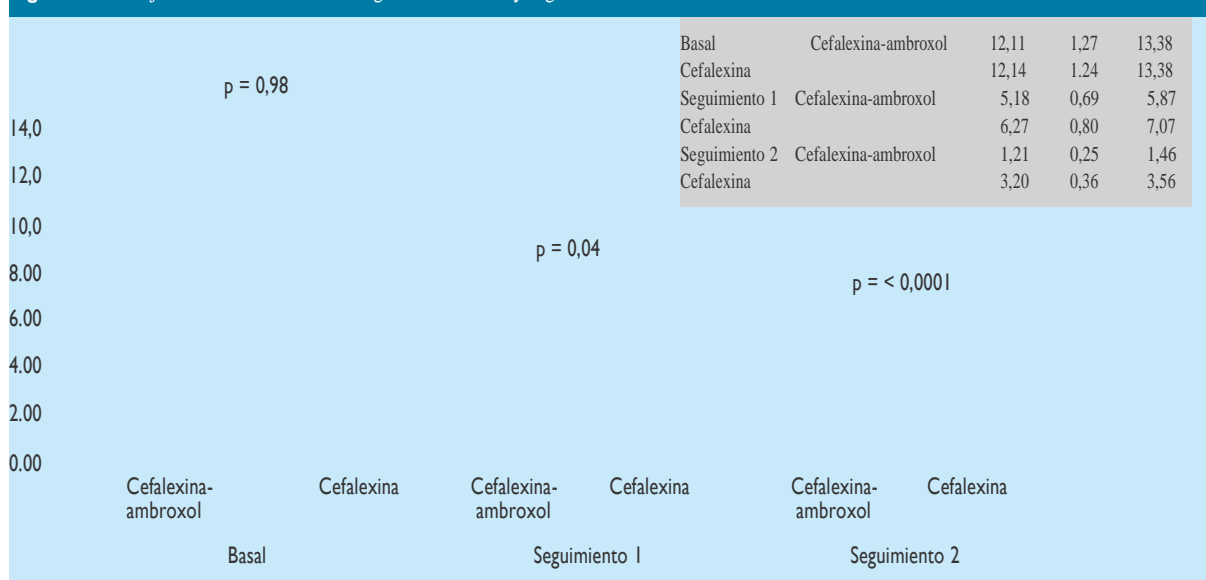
Las bacterias grampositivas y, con menos frecuencia, las gramnegativas son sensibles a la cefalexina. Entre las principales bacterias sensibles a la cefalexina están estreptococo β -hemolítico, *Staphylococcus aureus*, incluidas las cepas productoras de penicilinas, *Escherichia coli*, *S. agalactiae* y *Haemophilus influenzae*.⁴⁸

Como la cefalexina es un ácido estable, puede administrarse por vía oral junto con las comidas. Es absorbida con rapidez en el tracto gastrointestinal y alcanza el pico de concentración plasmática una hora después de la administración. Se pueden determinar niveles plasmáticos hasta seis horas después de la ingestión. Se excreta (70%), sin modificaciones, en orina, durante 12 horas después de la administración. La vida media de eliminación es de 90 minutos.⁴⁹⁻⁵²

Por su cobertura microbiológica, las indicaciones actuales de cefalexina son las infecciones del tracto respiratorio, de la piel, del hueso y las genitourinarias por gérmenes susceptibles.⁴⁸

Matsen y col.⁵³ compararon la efectividad de penicilina fenoximetilica, penicilina benzatínica y cefalexina en el tratamiento de faringitis estreptocócica en niños, encontraron una eficacia clínica de 96,7%, 97,1% y 96,4%, respectivamente, lo que evidenció la eficacia de la cefalexina en el tratamiento de esta patología.

Disney,⁵⁴ en un estudio de cefalexina en infecciones de la vía respiratoria superior, demostró la efectividad y la seguridad de la cefalexina en el tratamiento de pacientes con faringoamigdalitis causada por estreptococo beta hemolítico, con una respuesta clínica y erradicación bacteriológica similar a la de la penicilina, y efectos secundarios poco frecuentes, entre ellos gastrointestinales y exantema o urticaria, que, en la mayoría de los casos, no requirieron discontinuar el medicamento.

Figura 1. Puntajes criterios de estudios según tratamiento y seguimiento.

Curtin y col.⁵⁵ publicaron en 2003 un estudio en el que concluyen que en niños con faringoamigdalitis estreptocócica, la cefalexina en tres dosis por día, la cefalexina dos veces por día y el cefadroxilo una vez por día se asocian con el mismo índice de curación clínica y bacteriológica.

En Perú, el único estudio encontrado en la revisión del tema es el publicado por Álvarez y col.,⁵⁶ en 2002, en el que comparó la eficacia de cefalexina y cefadroxilo en el tratamiento de la faringoamigdalitis aguda, con 100% de eficacia clínica con ambas cefalosporinas.

Con la información disponible, y los beneficios tanto de las cefalosporinas en el manejo de la faringitis bacteriana como del ambroxol en el manejo de los síntomas respiratorios, se realizó el presente estudio de comprobación farmacológica de la asociación de cefalexina y ambroxol en el tratamiento de la faringitis bacteriana que cursan con aumento de secreciones. Se incluyeron 72 pacientes con características, antecedentes personales, medicación previa utilizada y criterios clínicos y de laboratorio basales similares entre ambos grupos (grupo cefalexina-ambroxol [n = 35] y grupo cefalexina [n = 37]) y sin significación estadística.

En la comparación entre los dos grupos de tratamiento, en los seguimientos 1 y 2 se observó una mayor disminución de la media del puntaje en el grupo cefalexina-ambroxol, con diferencia estadísticamente

significativa ($p < 0,05$) entre ambos grupos. Con lo que se demuestra la eficacia de la asociación cefalexina-ambroxol y la superioridad clínica de esta asociación sobre cefalexina sola en el tratamiento de la faringitis bacteriana que cursa con aumento de secreciones.

Asimismo, la comparación de los resultados obtenidos en el seguimiento 1 muestra que la mejoría clínica es significativamente más temprana en el grupo cefalexina-ambroxol.

No existió diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los efectos adversos presentados entre los dos grupos de investigación. Con lo que se demuestra que la asociación cefalexina-ambroxol es tan segura como la cefalexina sola. La seguridad de la cefalexina está establecida en decenas de estudios clínicos, con miles de pacientes realizados desde hace unas tres décadas.

Con esto se puede concluir que en los pacientes con faringitis bacteriana que cursa con aumento de secreciones, la asociación cefalexina-ambroxol es más eficaz que la cefalexina sola y que ambos (cefalexina-ambroxol y cefalexina sola) son igualmente seguros. Esta superioridad parece estar dada por el efecto sinérgico entre el ambroxol y la cefalexina, que establece una diferencia notable que haría deseable el uso de la asociación en pacientes con faringitis bacteriana que cursa con aumento de secreciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez González F, Sánchez Lastres JM. Faringoamigdalitis aguda. Protocolos de Infectología de la Asociación Española de Pediatría. [consultado 15/9/13]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-infectologia>.
2. Wessels MR. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011;364:648-55.
3. Álvarez González F. Faringitis estreptocócica en niños menores de 2 años. *Na Pediatr (Barc)*. 2008;68:525-39.
4. Matas L, Méndez M, Rodrigo C, Ausina V. Diagnóstico de las faringitis estreptocócicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:14-8.
5. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med*. 2001;344(3):205-211.
6. Vincent MT, Celestin N, Hussain AN. Pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2004;69(6):1465-1470.
7. Shaikh N, Leonard E, Martín JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e557-64.
8. Block SL. Short-course antimicrobial therapy of streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr*. 2003;42:663-71.
9. Gerber MA. Diagnosis and treatment of pharyngitis in children. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:729-47.
10. Cenjor C, García-Rodríguez JA, Ramos A, Cervera J, et al. Documento de consenso sobre tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2003;54:369-83.
11. Ochoa C, Vilela M, Cueto M. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la faringoamigdalitis aguda en la infancia. *Bol Pediatr*. 1999;39:66-71.
12. Cordero Matía E, Alcántara Bellón JD, Caballero Granado J, Torre Lima J, et al. Aproximación clínica y terapéutica a las infecciones de las vías respiratorias. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas y de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:253-62.
13. Hayes CS, Williamson H. Management of a beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2001;63:1557-64.
14. Bisno AL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *IDSA Guidelines*. CID 2002, 35:113-25.
15. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10(4):275-81.
16. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, Bell GL, Siddiqui Bp, Lerer TJ, Lepow ML, Kaplan EL, Shulman ST. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics*. 1999;104(4):911-17.
17. Lázaro A, Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, et al. Variabilidad e idoneidad de la prescripción antibiótica en faringoamigdalitis aguda en el adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17:292-9.
18. Nogués R. Amigdalitis aguda y *Streptococcus pyogenes*: el papel de la cefixima. *Salud Rural*. 1999;4:131-7.
19. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Álvarez Calatayud G. Manejo racional de la antibioterapia en las infecciones otorrinolaringológicas en la infancia: revisión crítica de las mejores pruebas científicas. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006;57:66-81.
20. Brook I. Antibacterial therapy for acute group A streptococcal pharyngotonsillitis (short-course versus traditional 10-day oral regimens). *Pediatr Drugs*. 2002;4:747-54.
21. World Health Organization. Initiative for Vaccine Research (IVR) [Internet]. 2012 [20 de setiembre de 2013]; Available from: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_bacterial/en/index3.html.
22. Hoffman F. Microbiología y farmacocinética de las cefalosporinas parenterales. Basilea: La Roche; 1984. p.1-44.
23. García Sánchez JE, Fresnadillo Martínez MI, Arce Arce JJ, García Sánchez E. Antibióticos betalactámicos. En: García Sánchez JE, López R, Prieto J, editores. *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 213-49.
24. Suárez C, Gudíol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):116-129.
25. Malerbat M, Ragnoli B. Ambroxol en el siglo 21: actualización clínica y farmacológica. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(8):1119-1129.
26. Renovas KD. Resultados de algunos estudios clínico-farmacológicos con ambroxol (Na872) *Arzneim Forsch*. 1975;25:646-52.
27. Endell W. Prevention and therapy of RDS in premature infant by means of bromhexina metabolito VIII. Animal experimental studies on the therapeutic efficacy of bromhexina metabolito VIII in premature RDS. *Fortsch Med*. 1977;95:145-8.
28. Disse BG, Ziegler HW. Pharmacodynamic mechanism and therapeutic activity of ambroxol in animal experiments. 4th Congress of the European Society of Pneumology (SEP). New aspects in the treatment of pulmonology and upper airways diseases. Milan & Stresa. Sep 1985. *Respiration* 1987;51(Suppl 1):15-2.
29. Robertson B. Pharmacological stimulation of surfactant secretion and surfactant replacement. *Eur J Respir Dis*. 1985;67(Suppl 142):63-70.
30. Pfeifer S, Zissel G, Kienast K, Müller-Quemheim J. Reduction of cytokine release of blood and bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. *Eur J Med Res*. 1997;2:129-32.
31. 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.
32. Felix K, Pairet M, Zimmermann R. The antioxidative activity of mucoregulatory agents: Ambroxol, bromhexine and N-acetyl-L-cysteine, a pulse radiolysis study. *Life Sci* 1996; 39: 1141-7.
33. Weiser T, Wilson N. Inhibition of tetrodotoxin (TTX)-resistant and TTX-sensitive neuronal Na⁺ channels by the secretolytic ambroxol. *Mol Pharmacol*. 2002;62:433-8.
34. 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.
35. Tamaoki J, Chiyotani A, Yamauchi F, et al. Ambroxol inhibits Na⁺ absorption by canine airway epithelial cells in culture. *J Farm Pharmacol*. 1991;43:841-3.
36. Winsel K, et al. Modulation der alveolar makrophagen aktivitat durch ambroxol, bromhexina and exogene arachidonic acid. *Erkr Atmungsorgane*. 1985;165:149-62.
37. Chitano P, Di Stefano A, Finotto S, et al. Ambroxol inhibits airways hyperresponsiveness induced by ozone in dogs. *Respiration*. 1989;55(suppl 1):74-8.
38. Curti PC, Renovan HS. Therapeutische studie mit ambroxol bei chormisch bronchopulmonalen erkrankungen. *Arzneim Forsch*. 1978;28(5):922-5.
39. Spatola J, Poderoso JJ, Wiemeyer JC, Fernández M, et al. Influence of ambroxol on lung tissue penetration of amoxicillin. *Arzneim Forsch*. 1987;37(8):965-6.
40. Gene R, Poderoso JJ, Corazza C, Lasala MB, Wiemeyer JC, Fernández M, Guerreiro RB. Influence of ambroxol on amoxicillin levels in bronchoalveolar lavage fluids. *Arzneim Forsch*. 1987;37(8):967-8.
41. Gobels P, Rensch H. Klinische Erfahrungen mit ambroxol saft. *Arzneim Forsch*. 1978;28(5):929-31.
42. Peralta J, Poderoso JJ, Corazza C, Fernández M, Guerreiro RB, Wiemeyer JC. Ambroxol plus amoxicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Arzneim Forsch*. 1987;28(8):967-71.
43. Wiemeyer JC. Influence of the ambroxol on the bronchopulmonary level of antibiotics. *Arzneim Forsch*. 1981;31(6):974-6.
44. Puschmann S, Engelhom R. (Estudios farmacológicos del bromhexina-metabolito ambroxol). *Arzneim Forsch*. 1978;28: 889-98.
45. Acon. Estreptococo A Prueba Rápida. (20 de setiembre de 2013). Disponible en: <http://aconlaboratorios.com/index.php/enfermedades-infecciosas/53-acon-estreptococo-a-prueba-rapida>.
46. Norby SR, Chang I, Stewart JA, Brumt I, Conway DP. Relief of symptoms in patients with group A β-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: comparisons between telithromycin and penicillin V. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:223-225.
47. Instituto Nacional de Salud. Ficha de Reporte de Eventos Adversos Serios en Ensayos Clínicos. (18 de setiembre de 2013). Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/portal/jerarquia/2908/reporte-de-eventos-adversos-serios/jer908>
48. Núñez Freile B. Las cefalosporinas. En: Núñez Freile B (ed). *Uso racional de anti-bióticos*. Quito: Universidad San Francisco. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/6730099/PDF-Completo-Del-Doc> (acceso: 15 de setiembre de 2013).
49. Zamora Marín R. Cefalosporinas. *Acta Médica*. 1998;8(1):40-7.
50. Hoffman F. Microbiología y farmacocinética de las cefalosporinas parenterales. Basilea: La Roche; 1984. p.1-44.
51. Schlessinger D (ed). *Microbiology*. Washington D.C.: American Society for Microbiology; 1977. p.186-195.
52. Petri WA Jr. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos. En: Hardman JG, Limbird LE (ed). Goodman L, Gilman A: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 10ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2003.
53. Matsen J. Use of available dosage forms of cephalixin in clinical comparison with phenoxymethyl penicillin and benzathine penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob Agents*

Chemother. 1974;6:501-506.

54. Disney FA. Cephalexin in the treatment of upper respiratory tract infections. Postgrad Med J. 1983;59(Suppl5):28-31.

55. Curtin CD, Casey JR, Murray PC, Cleary CT, Hoeger WJ, Marsocci SM, et al. Efficacy of cephalexin two vs. three times daily vs. cefadroxil once daily for streptococcal tonsillopharyngitis. Clin Pediatr (Phila). 2003;42(6):519-526.

56. Alvarez Bazán N, Huicho Oriundo L, Latorre E, Lindo F, Niño AJ, Lee Kay Pen DE. Estudio comparativo de cefalexina vs. cefadroxilo en faringoamigdalitis aguda. Enfermedades del Tórax. 2002;45(2):45-51.

Correspondencia a: Carlos
Bobadilla Bazán
carloscha97@hotmail.com

Fecha de recepción: 30 de agosto de
2013. Fecha de aprobación: 16 de
setiembre de 2013.

Este trabajo fue realizado con el financiamiento de Instituto Quimioterápico
S.A