

AMOXICILINA CLAVULÁNICO ORAL

Arroyo Pineda V, García Díaz-Guerra MR, De la Hija Díaz MB

Farmacéuticas de Área

Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina

España es uno de los países con mayor tasa de resistencias y mayor consumo de antibióticos debido, en parte, al uso innecesario en infecciones víricas autolimitantes. De ellos, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico en el año 2008 ya era el antibiótico más utilizado con una cuota del 38% del uso total en DHD¹. Es un antibiótico de amplio espectro, muy eficaz para infecciones causadas por bacterias sensibles a amoxicilina que pueden adquirir resistencia a la misma a través de la producción de beta-lactamasas. En los últimos 15 años su uso ha sustituido a la amoxicilina en la práctica habitual, sin que se pueda justificar por el espectro de los gérmenes involucrados². Esta hoja pretende ser un recordatorio de sus riesgos y de las situaciones en que puede considerarse como mejor opción.

INDICACIONES

La combinación amoxicilina/ácido clavulánico (AC) está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños: Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada); otitis media aguda; exacerbación aguda de bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada); neumonía adquirida en la comunidad; cistitis; pielonefritis; infecciones de la piel y tejidos blandos, en particular celulitis, mordeduras de animales, abscesos dentales graves con celulitis diseminada; infecciones de huesos y articulaciones, en particular osteomielitis. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos³. La presentación de 1.000 mg/62,5 mg está indicada en la neumonía adquirida en la comunidad en adultos y adolescentes de ≥ 16 años causada *S. pneumoniae* resistente a penicilina⁴.

POSOLOGÍA

Tabla 1. Dosis recomendadas^{3,4}

Presentaciones	Adultos y niños ≥ 40 kg	Niños < 40 kg
500 mg/125 mg 250 mg/62,5 mg 125 mg/31,25 mg	500 mg/125 mg 3 veces/día	De 20 mg/5 g/kg/día a 60 mg/15 mg/kg/día dividido en 3 veces
875 mg/125 mg Dosis estándar	875 mg/125 mg 2 veces al día	De 25 mg/3,6 mg/kg/día a 45 mg/6,4 mg/kg/día dividida en 2 dosis
875 mg/125 mg Dosis superior*	875 mg/125 mg 3 veces al día	Hasta 70 mg/10 mg/kg/día dividida en 2 dosis
1.000 mg/62,5 mg	2 comprimidos 2 veces al día	No aplica

*En otitis media, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior y del urinario

Debe administrarse antes de las comidas para reducir la posible intolerancia gastrointestinal y optimizar su absorción.

No requiere ajuste de dosis en ancianos ni en pacientes con aclaramiento de creatinina > 30 ml/min. La duración del tratamiento varía con el tipo de infección (tabla 2) y normalmente no debe exceder los 14 días¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

La amoxicilina es un antibiótico beta-lactámico que inhibe la síntesis del peptidoglicano, componente estructural integral de la pared celular bacteriana, lo que produce debilitamiento de dicha pared, lisis y muerte celular.

Su espectro de acción abarca bacterias Gram+ (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*), anaerobios, Gram- (*E. coli*, algunas cepas de *P. mirabilis*) y los géneros *Salmonella* y *Shigella*. La amoxicilina es sensible a la degradación por las beta-lactamasas producidas por bacterias resistentes (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* y algunas enterobacterias) y, por tanto, el espectro de actividad de la amoxicilina sola no incluye microorganismos productores de estas enzimas. El ácido clavulánico es un beta-lactámico sin efecto antibacteriano útil en la práctica clínica, estructuralmente relacionado con las penicilinas, que inactiva las beta-lactamasas y previene la inactivación de la amoxicilina. Es poco activo frente a beta-lactamasas producidas por *Enterobacter spp.* y *P. aeruginosa*.

La amoxicilina y el ácido clavulánico se absorben bien y rápidamente tras la administración oral, alcanzan una biodisponibilidad del 70% y concentraciones máximas en 1 h. Ambos se detectan en leche materna y atraviesan la barrera placentaria. Un 10-25% de la amoxicilina se excreta en la orina y el ácido

clavulánico se metaboliza ampliamente y se elimina por la orina y heces^{3,4}.

USO ADECUADO

En la **tabla 2** se muestra el tratamiento empírico de las infecciones más frecuentes en atención primaria. Conforme a las recomendaciones de la misma, la AC es de elección sólo en la reagudización de la bronquitis crónica y en la sinusitis bacteriana grave, ocupando un puesto secundario en otitis media aguda, sinusitis, neumonía típica y cistitis no complicada. Dado que la resistencia al neumococo no está mediada por beta-lactamasas y que *S. pyogenes* no las produce, AC no añade eficacia a la amoxicilina sola en la neumonía ni en la faringoamigdalitis.

Últimamente las guías clínicas están recomendando duraciones de tratamiento más cortas y flexibles basadas en la evolución clínica del paciente, dado que reducen la probabilidad de desarrollar resistencias, disminuyen efectos adversos y complicaciones, facilitan la adherencia en primaria, acortan la estancia

hospitalaria y suponen un ahorro en el coste de los tratamientos.⁵

Algunas infecciones en las que, en general, no se debe pautar AC son²:

- **Erisipela/celulitis.** La cloxacilina es de elección.
- **Abscesos cutáneos** (quistes epidérmicos inflamados, abscesos simples y grandes forúnculos). El tratamiento de elección es la incisión y drenaje. El antibiótico tras el drenaje no mejora significativamente la evolución del proceso. Puede ser una alternativa en abscesos cutáneos en formación con celulitis significativa circundante, afectación sistémica, inmunodeprimidos, diabetes o sospecha de anaerobios, Gram- o polimicrobianos (localización perineal, perianal, orofacial, pie diabético, traumatismos penetrantes, mordeduras, úlceras por presión).
- **Odontalgias** por absceso apical agudo o pulpitis irreversible. El tratamiento de elección es la incisión y drenaje, pulpectomía o extracción dental. Se añade AC en infecciones orofaciales que se extienden más allá del proceso alveolar (flemón dental).

Tabla 2. Tratamiento empírico de las infecciones más frecuentes en AP^{2,6,7}.

Infección	Bacterias (% prevalencia)	Antibiótico recomendado y duración del tratamiento
Faringoamigdalitis. Actitud expectante. Sólo si hay sospecha bacteriana.	<i>S. pyogenes</i> (15%-20%) (el 80% de los episodios son de etiología vírica)	- Penicilina V. · <i>Alternativa:</i> Amoxicilina 10 días
Otitis media aguda	<i>S. pneumoniae</i> (35%) <i>H. influenzae</i> (25%)	- < 2 años: Amoxicilina 10 días. - >2 años: Observación y analgesia 2-3 días. Si se precisa, amoxicilina 5-7 días. - <i>Si fracaso en 3 días: AC 10 días</i>
Sinusitis aguda Actitud expectante. Si los síntomas persisten > 10 días, rinorrea purulenta o dolor facial constantes, o empeoramiento tras mejoría inicial	Víricas: 80% <i>S. pneumoniae</i> (30%-40%) <i>H. influenzae</i> (20%)	- <i>Niños:</i> Amoxicilina 7-10 días. - <i>Adultos:</i> Amoxicilina 10 días. - <i>Si fracaso en 3 días: AC 10 días.</i> - <i>Si sinusitis bacteriana grave: AC desde el inicio</i>
Reagudización bronquitis crónica	<i>H. influenzae</i> (50%) <i>S. pneumoniae</i> (15%-25%) <i>M. catarrhalis</i> (10%-30%)	AC 10 días a dosis normales, salvo sospecha de neumococo resistente a penicilinas, que requiere dosis altas
Neumonía adquirida en la comunidad Si no requiere hospitalización	<i>S. pneumoniae</i> (20%-65%) <i>H. influenzae</i> (3%-10%) <i>Legionella</i> (2%-10%) <i>Mycoplasma</i> (2%-18%) Virus	- <i>Neumonía típica:</i> Amoxicilina 10 días. Alternativa AC 10 días - <i>Neumonía atípica: Macrólidos en niños y claritromicina 14 días en adultos</i> - <i>Etiología indeterminada (adultos): Claritromicina o levofloxacino 14 días</i>
Bacteriuria asintomática adultos	<i>E. coli</i> (80%)	Tratamiento antibiótico, sólo en pacientes de riesgo y embarazo, según antibiograma, 7 días
Cistitis no complicada en adultos	<i>E. coli</i> (63%), <i>K. pneumoniae</i> (13%). Aconsejable urocultivo y antibiograma, excepto en mujeres, salvo si hay recurrencias	Fosfomicina monodosis <i>Segundas líneas: AC o nitrofurantoína 5 días;</i> cipro-, oflo-, norfloxacino 3 días; cefadroxilo 3-5 días

AC: Amoxicilina / ácido clavulánico.

SEGURIDAD

El efecto adverso más frecuente es la diarrea (3%-34%), que varía con la dosis y la pauta empleada⁸. Otros frecuentes (1%-10%) son náuseas, vómitos y candidiasis mucocutánea, y poco frecuentes (0,1%-1%), erupción cutánea, prurito y urticaria⁶.

El uso prolongado puede causar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles y efectos hepáticos. Debe usarse con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia hepática. La hepatotoxicidad aguda por AC (lesiones colestáticas y mixtas) es una reacción adversa de baja frecuencia (1/10.000 tratamientos), pero el elevado uso del medicamento lo convierte en un problema de salud pública. Puede ocurrir durante el tratamiento y hasta seis semanas después, es más frecuente en varones, se relaciona con la edad avanzada y los tratamientos prolongados, y constituye la 1ª causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa^{6,9}.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los antibióticos se emplean innecesariamente en infecciones respiratorias víricas autolimitantes, como otitis media, faringitis, catarro, rinosinusitis o bronquitis aguda, en las que deberían evitarse o retrasar el inicio del tratamiento (actitud expectante). Sólo los siguientes pacientes serían candidatos al uso inmediato del antibiótico recomendado en la **tabla 2**: Menores de 1 año con otitis media aguda bilateral; Niños con otitis media aguda con otorrea;

Faringoamigdalitis con 3-4 de los siguientes síntomas: Fiebre > 38°, ausencia de tos/rinitis, ganglios linfáticos cervicales palpables, inflamación o exudado de las amígdalas⁹.

Por el riesgo de hepatotoxicidad, la **AEMPS** en su nota informativa del año 2006 insiste en que se emplee solo en infecciones por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas⁶. Por otra parte, un trabajo publicado en 2012 puso de manifiesto que la resistencia a AC en España está ampliamente diseminada tanto en la comunidad como a nivel hospitalario, que en concreto la resistencia a *E. coli* pasó del 9,3% al 25,9% entre 2.003 y 2.010, y advierte que su consumo excesivo favorece la aparición de multirresistencias^{10,11}.

CONCLUSIONES

1. AC es un antimicrobiano de amplio espectro que debe emplearse sólo en infecciones por bacterias resistentes a amoxicilina debidas a beta-lactamasas.
2. Se considera de elección sólo en reagudización de la bronquitis crónica y sinusitis bacteriana grave.
3. Sus efectos adversos más destacables son la diarrea y el riesgo de hepatotoxicidad.
4. Su consumo excesivo y prolongado favorece las resistencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lázaro E, de Abajo FJ, López A y Fernández MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (Supl 4): 10-16.
2. Amoxicilina-clavulánico: choosing wisely. Grupo de Infecciosas SoMaMFYC. [citado diciembre 2016]. Disponible en: <https://grupoinfeccsomasfyc.wordpress.com>
3. Fichas técnicas de Amoxicilina/ácido clavulánico Cinfa 875 mg/125 mg y 500/125 mg. Laboratorios Cinfa S.A. Mayo 2.012. [citado diciembre 2016]. Disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/cima>
4. Ficha técnica de Augmentine Plus 1.000 mg/62,5 mg comprimidos de liberación prolongada. [citado diciembre 2016]. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/cima>
5. Duración individualizada de antibióticos: "cuanto menos tiempo, mejor." *El ojo de Markov*. 2016; (55).
6. Nota Informativa 2006/01 de la AEMPS. Uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad.
7. Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe. [citado diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/guia.asp>
8. UpToDate. Amoxicillin and clavulanate: Drug information. [citado diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/search>
9. Appropriate use of amoxicillin clavulanate. *BPJ*. 38: 28-33.
10. Ortega A, Oteo J, Aranzamendi-Zaldumbide M, Bartolomé RM, Bou G, Cercenado E et al. Spanish multicenter study of the epidemiology and mechanisms of amoxicillin-clavulanate resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Ag Chemother*. 2012; 56 (7): 3576-3581.
11. Nota de prensa. El consumo de un antibiótico común de amplio espectro favorece la aparición de multiresistencias. [citado diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-comunicacion/fd-noticias/19-julio-2012-AMC.pdf>

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.
I.S.S.N.:1576-2416