

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 (en cantidad de amoxicilina).

| Presentaciones | Adultos y niños ≥ 40 kg | Niños < 40 kg |
|--|---|---|
| 100 mg/12,5 mg | No aplica | 40-80 mg/kg/día dividido en 3 tomas Máx. 3.000 mg/día |
| 500 mg/125 mg (1) 250 mg/62,5 mg 125 mg/31,25 mg | 500 mg/8 h | 20-60 mg/kg/día dividido en 3 tomas |
| 875 mg/125 mg Dosis estándar | 875 mg/12 h | 25-45 mg/kg/día dividido en 2 tomas |
| 875 mg/125 mg Dosis superior (2) | 875 mg/8 h | Hasta 70 mg/kg/día dividido en 3 tomas |
| 1000 mg/62,5 mg | (sólo en ≥ 16 años) 2 comp/12 h | No aplica |

Fuente: Fichas técnicas. (1) En niños < 40 kg estas formulaciones proporcionan dosis máximas diarias de 2.400 mg de amoxicilina. Si se precisan dosis superiores se recomienda elegir otra formulación para evitar la administración innecesaria de clavulánico. (2) La dosis superior se recomienda en otitis media, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior y del urinario.

La **tabla 1** muestra las dosis recomendadas para cada presentación. 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).
- **Absceso apical agudo o pulpitis irreversible.** El tratamiento de elección es la incisión y drenaje, pulpectomía o extracción dental. Se añade amoxicilina 5 días sólo si hay signos de propagación de la infección, inflamación difusa o síntomas sistémicos (celulitis, fiebre, etc). Si no hay mejoría clínica tras 48 h, cambiar a AC 5 días(7).

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. | Víricas: 80% <i>S. pyogenes</i> (15%-20%) | Penicilina V. <i>Alternativa:</i> Amoxicilina 10 días (adultos 3 tomas y niños 2 tomas). |
| Otitis media aguda | <i>S. pneumoniae</i> (35%) <i>H. influenzae</i> (25%) | - < 6 meses: AC 10 días. - 6 meses-2 años: Amoxicilina 10 días. - >2 años: Observación y analgesia 2-3 días. Si no hay mejoría, amoxicilina 5 días. Si no mejora AC 10 días. - <i>Si fracaso en 3 días u OMA grave: 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 7-10 días. - <i>Si fracaso en 3 días: AC 7-10 días.</i> - <i>Si sinusitis bacteriana grave: AC desde el inicio</i> |
| Exacerbación de la EPOC | Víricas: 25-40% <i>H. influenzae</i> (50%) <i>S. pneumoniae</i> (15%-25%) <i>M. catarrhalis</i> (10%-30%) | AC 7 días a dosis normales, salvo sospecha de neumococo resistente a penicilinas, que requiere dosis altas. En institucionalizados, 7-10 días. |
| 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 5 días; alternativa AC 5 días - <i>Neumonía atípica:</i> Azitromicina 3 días - <i>Etiología indeterminada (adultos):</i> Levo- o moxifloxacino 5 días Los ancianos institucionalizados pueden requerir pautas más largas (7-10 días; azitromicina 5 días) |
| 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:</i> AC o nitrofurantoina 5 días ; cipro-, oflo-, norfloxacino 3 días; cefadroxilo 3-5 días. |

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:

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.

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.

7. Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe 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.:2530-8939