



Josefa Ares Álvarez:
josefaares@yahoo.es

Flashes pediátricos

Amoxicilina, ácido clavulánico y quinolonas: ¿hay algo nuevo?

Josefa Ares Álvarez^a, Rafael Martínez de la Ossa Sáenz-López^b, Santiago Alfayate Miguélez^c,
Beatriz Garrido Corro^d, Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap

^aPediatra. CS de Bueu. Pontevedra. España • ^bPediatra. CS del Parador. Almería. España • ^cSección de Infec-
tología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España • ^dServicio
de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Resumen

- Palabras clave:**
- Ácido clavulánico
 - Amoxicilina
 - Antimicrobianos/
efectos adversos
 - Composición de
medicamentos
 - Quinolonas

Ninguno de estos antimicrobianos son novedades terapéuticas, y ambos son ampliamente utilizados en Atención Primaria. Sin embargo el interés por cada uno de ellos es radicalmente distinto desde el punto de vista pediátrico. Por un lado, las quinolonas, usadas en exceso en la patología infecciosa en adultos y restringida en población infantil. Por otro, la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico, con diferentes formulaciones, alguna de ellas prácticamente olvidada y denostada por los pediatras, es uno de los antibióticos de mayor uso en Pediatría. Viejos conocidos, de los que es posible se desconozcan ciertas características que merece la pena actualizar. La selección del agente adecuado, junto con la dosis, la pauta y la duración serán esenciales tanto para un adecuado tratamiento como para evitar resistencias bacterianas, así como el conocimiento de sus restricciones y posibles efectos adversos. Por lo tanto, profundizar en el conocimiento de estos fármacos potenciará uno de los elementos de la lucha frente al aumento de resistencias de los microorganismos. El objetivo final será fomentar el uso racional de estos fármacos antimicrobianos, siguiendo las indicaciones de guías y consensos actuales.

Amoxicillin, clavulanic acid and quinolones: is there something new?

Abstract

- Key words:**
- Amoxicillin
 - Antimicrobials/
adverse effects
 - Clavulanic acid
 - Drug compounding
 - Off-label use
 - Quinolones

Neither of these antimicrobials are innovations; both are widely spread therapeutic tools at primary health care. However, the interest for each of them is dramatically different from the pediatric point of view. On the one hand, the quinolones, overused in adults' infectious pathologies and restricted for children. On the other hand, the combination of amoxicillin with clavulanic acid, using different formulations, some of which has been almost forgotten and disdained by pediatricians, is one of the most useful antibiotics in pediatrics. Old acquaintances, whose characteristics are worth updating. The selection of the right agent, along with the dose, the pattern and the duration will be essential both for an adequate treatment and to avoid bacterial resistences, and also to know their restrictions and possible adverse effects. Therefore, to deepen in the knowledge of these drugs will boost one of the elements of the fight against the increase of microbial resistances. The final goal will be to encourage the use of this antimicrobials, following the indications of guidelines and actual consensus.

Cómo citar este artículo: Ares Álvarez J, Martínez de la Ossa Sáenz-López R, Alfayate Miguélez S, Garrido Corro B, Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap. Amoxicilina, ácido clavulánico y quinolonas: ¿hay algo nuevo? Rev Pediatr Aten Primaria Supl. 2018;(27):33-44.

QUINOLONAS: ¿TIENEN ALGÚN PAPEL EN LA PATOLOGÍA INFECCIOSA INFANTIL? DESDE LA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA, ¿QUÉ DEBEMOS SABER?

Las quinolonas (FQ) son una clase de moléculas capaces de inhibir la síntesis de ADN. Desde que surge la primera quinolona sintética con actividad bactericida, el ácido nalidixico en 1962, se han desarrollado diferentes compuestos basados en el anillo 4-quinolona.

Los primeros compuestos presentaban una actividad exclusiva frente a las bacterias gramnegativas. Con la modificación del anillo base, mediante la adición de diferentes radicales se ha ampliado su espectro a cocos grampositivos, anaerobios y atípicos. En los últimos años los cambios han buscado, además, la mejor combinación entre seguridad y eficacia¹. Se clasifican en generaciones (I-V) en base a su estructura química o espectro antimicrobiano (Tabla 1).

Su actividad antimicrobiana abarca bacterias gramnegativas, fundamentalmente enterobacterias, y que se ha ido ampliando con la aparición de nuevas moléculas a cocos grampositivos, *Pseudomonas aeruginosa*, cocos gramnegativos, patógenos atípi-

cos, *Mycobacterias* y anaerobios. Con las últimas generaciones se incluye a *S. pneumoniae resistente* y *S. aureus* resistente a la metilicina (Tabla 1).

¿Por qué tanta diferencia en el uso de las FQ entre niños y adultos?

En adultos son los antibióticos más ampliamente prescritos en la comunidad, muy diferente a lo que ocurre en niños, a pesar de que las bacterias responsables de las infecciones urinarias y respiratorias son muy similares en ambos grupos². El uso restringido de las quinolonas en Pediatría radica fundamentalmente en los efectos adversos atribuidos a estos antimicrobianos. Estudios preliminares en cachorros demostraron daños en el cartílago de las articulaciones que soportaban peso; sin embargo, examinando una serie de trabajos en relación con este tema, se puede concluir que:

- No se ha observado una mayor incidencia de eventos musculoesqueléticos graves. Se describen artralgias generalmente leves o de moderada gravedad, autolimitadas y mialgias³.
- En ningún estudio prospectivo ni revisión sistemática se ha observado en niños tendinopatía⁴ ni artropatía relacionadas con las FQ^{4,5}.

Tabla 1. Clasificación y espectro antimicrobiano

Quinolonas	Fluoroquinolonas		
	2.ª generación	3.ª generación	4.ª generación
<ul style="list-style-type: none"> • Ácido nalidixico (v.o.) • Ácido pipemídico (v.o.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Norfloxacinó (v.o.) • Ciprofloxacino^a (v.o., v.i.) • Ofloxacino^a (v.o.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacino^b (v.o., v.i.) • Tosufloxacino^c (v.o.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Moxifloxacino (v.o., v.i.) • Gemifloxacino^c (v.o.)
<ul style="list-style-type: none"> • Gramnegativos: <i>E. coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Serratia</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Gramnegativos: <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Pseudomonas spp.</i> • Cocos gramnegativos: <i>Neisseria spp.</i>, <i>M. catarrhalis</i> • Grampositivos: <i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i> • Otros: <i>Acinetobacter</i>, <i>S. maltophilia</i>, <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Mycobacterium spp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Gramnegativos, incluyendo <i>Pseudomonas spp.</i> • Grampositivos: <i>Streptococcus pyogenes</i> y neumococos resistentes a penicilina • Patógenos atípicos • Micobacterias 	<ul style="list-style-type: none"> • Las anteriores • Anaerobias: <i>Clostridium</i>, <i>Bacteroides</i> • Grampositivos, incluyendo cepas de <i>S. pneumoniae</i> resistentes a penicilina, <i>S. aureus</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

v.i.: vía intravenosa; v.o.: vía oral.

^aLa de mayor actividad frente a *P. aeruginosa*.

^bEn otras clasificaciones es de 2.ª generación.

^cNo comercializada en España.

- Los riesgos de lesión de los cartílagos son poco frecuentes, clínicamente indetectables o reversibles y ningún niño en seguimiento a largo plazo presentaba alteraciones del crecimiento⁶.
- La aparición de tendinopatía y ruptura del tendón asociada al uso de FQ es rara en adultos y nula en niños³. El mayor riesgo ocurre en los mayores de 60 años, receptores de trasplantes y los que reciben terapia con esteroides. Un grupo especial son los atletas, en los que se aconsejan tratamientos alternativos. Los fármacos más frecuentemente implicados son pefloxacino y ciprofloxacino⁷.
- No se puede estimar de manera adecuada el riesgo con FQ más recientes por su uso puntual en Pediatría, como es el caso del moxifloxacino. En tuberculosis multirresistente y combinado con otros fármacos a largo plazo, no ha provocado, por el momento, reacciones adversas destacables, que no se solucionen tras el cese del tratamiento³.
- En el año 2011 la Academia Americana de Pediatría concluyó que “las quinolonas son razonablemente seguras” y exponía las circunstancias en las que su uso podría estar justificado⁸ (Tabla 2).

Sin embargo, la incidencia general de reacciones adversas de las FQ no es nada desdeñable, hasta de un 20% dependiendo de la molécula examinada³ (Tabla 3). La mayoría son efectos adversos leves a moderados y reversibles al suspender el medicamento.

¿Cuáles son las ventajas de las FQ?

Las características farmacocinéticas de las FQ y su espectro de acción proporcionan a estos antimicrobianos una serie de ventajas que las hacen muy útiles en una amplia variedad de infecciones³.

- La mayoría presenta formulaciones para su administración por vía oral e intravenosa. La absorción en el tracto gastrointestinal es muy rápida, lo que permite concentraciones séricas máximas en una o dos horas tras su administración, con niveles prácticamente iguales que cuando se administran por vía intravenosa. Esta característica posibilita su uso secuencial⁹.

- La baja unión a proteínas (20-40%) y su amplio volumen de distribución proporcionan una gran concentración en tejidos y fluidos.
- Tienen una vida media entre 1,5 y 17 horas; las más recientes de vida media más larga permiten dosificarlas una vez al día⁹ (Tabla 4).
- La eliminación por la orina se produce sin cambios o tras cierto grado de metabolismo hepático en la mayoría de las FQ (muy eficaces en infecciones del tracto urinario). Para el moxifloxacino (también para esparfloxacino y gatifloxacino) el metabolismo es principalmente hepático y se elimina por heces (excreción biliar) y orina¹.

Dosis y pauta de tratamiento (Tabla 4)

Los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos son escasos en Pediatría, pero la información disponible parece indicar que tienen relación con la edad y el estado de la enfermedad³.

Diferencias en la vida media y en la eliminación hacen que el ciprofloxacino en niños, según la gravedad de la enfermedad, se deba de administrar en ocasiones, tres veces al día, para evitar concentraciones potencialmente subterapéuticas³, mientras que en lactantes (menor aclaramiento renal)¹⁰ y adultos se recomienda dos veces al día¹¹.

En el levofloxacino la edad también influye sobre su vida media y aclaramiento³. Los menores de cinco años tienen un aclaramiento dos veces más rápido que los adultos, resultando en una disminución significativa de la exposición al medicamento. Por lo que los menores de cinco años requieren una dosificación de dos veces al día para conseguir la misma efectividad clínica y seguridad que los adultos, que pueden recibir una dosis diaria¹².

También con el moxifloxacino en niños tratados por tuberculosis multirresistente, se han encontrado concentraciones más bajas que las conseguidas en adultos con dosis estándar de 400 mg, lo cual se atribuye a un incremento en la eliminación del fármaco en los niños¹².

Por otra parte, la falta de formulaciones orales supone un inconveniente para el uso de las FQ por vía

Tabla 2. Indicaciones de uso de las quinolonas ¹⁴	
AEMPS¹⁵	
Ciprofloxacino	Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Pielonefritis complicada sin otros agentes alternativos Profilaxis y tratamiento del carbunco por inhalación
Levofloxacino y mosifloxacino	No hay indicación pediátrica en ficha técnica
Indicaciones off-label (guías de práctica clínica, consensos y protocolos)¹⁶⁻¹⁸	
NAC	Levofloxacino en pacientes alérgicos con anafilaxia a penicilinas Ciprofloxacino en pacientes con FQ
OMA	Pacientes con anafilaxia a penicilinas y fracaso con macrólidos (IIIC) El ciprofloxacino no es útil en la OMA por su baja actividad frente al neumococo.
Sinusitis aguda	Levofloxacino en niños con anafilaxia y fracaso de macrólidos (IIIC)
Infección osteoarticular	Levofloxacino/ciprofloxacino para el tratamiento oral de SARM como alternativa (de elección clindamicina (IIA) o TMP-SMX (IIA) asociados o no rifampicina) En anafilaxia como alternativa
Adenitis por MNT	Ciprofloxacino asociado a macrólido (IIB)
Tuberculosis	Resistencia a rifampicina En TBC multirresistente De segunda línea si toxicidad de las de elección OMS: Levo-, moxi- y gatifloxacino de 2.ª línea
FDA³	
Ciprofloxacino	Ántrax inhalado ITU complicada y pielonefritis por <i>E. coli</i> Profilaxis posexposición a ántrax inhalado
Off-label	
Ciprofloxacino	Infecciones por <i>P. aeruginosa</i> Infecciones por gramnegativos multirresistentes (<i>Shigella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>E. coli</i> y <i>Campylobacter</i>)
Levofloxacino	<i>P. aeruginosa</i> y otros gramnegativos multirresistentes
Moxifloxacino	Población pediátrica de más edad
AAP¹⁹ + anteriores indicaciones	
	Infección por patógenos resistentes a múltiples fármacos y sin otra alternativa Terapia parenteral no factible y ningún otro agente oral eficaz disponible Infecciones por micobacterias sensibles a las FQ Infecciones bacterianas gramnegativas en huéspedes inmunocomprometidos, con terapia oral o resistencia a agentes alternativos Alergia grave a agentes alternativos
Otros	
Ciprofloxacino	Fiebre y neutropenia asociado a amoxicilina clavulánico ²⁰
Levofloxacino	Fiebre y neutropenia ²⁰
Quinolonas de uso tópico	
Ciprofloxacino gotas óticas ¹⁵	OEA y OMA crónica supurada por gérmenes sensibles (>2 años)
Ciprofloxacino oftálmico ¹⁵	Conjuntivitis bacterianas, úlceras y abscesos corneales, queratitis (a cualquier edad)

FQ: fibrosis quística; MNT: micobacterias no tuberculosas; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; OEA: otitis externa aguda; OMA: otitis media aguda; SARM: *S. aureus* resistentes a la meticilina; TMP-SMX: cotrimoxazol.

Tabla 3. Perfil toxicológico de las quinolonas ³
Efectos gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea)*
Hepatotoxicidad*
Reacciones de la piel*
Efectos del sistema nervioso central (mareos, dolor de cabeza, ansiedad)
Nefropatía
Toxicidad ocular
Efectos cardiovasculares (prolongación del intervalo QT)
Eventos adversos metabólicos y nutricionales
Fototoxicidad
Artropatía
Tendinitis de Aquiles y ruptura
Neuropatía
Exacerbación de miastenia <i>gravis</i>

*Efectos adversos más frecuentes, con una incidencia que varía del 1 al 2,5%. Datos no específicos para niños.

enteral. Es necesario preparar suspensiones con los comprimidos o formas granulares, aumentando factores de confusión en la biodisponibilidad y eficacia de estas, así como errores de administración.

¿Se debe seguir restringiendo el uso de FQ en niños?

La restricción de las FQ en Pediatría ha permitido mantener un perfil de resistencias antimicrobianas de bajo nivel. En adultos, las resistencias a los betalactámicos, el aumento progresivo del espectro antibacteriano y la comodidad de su administración han favorecido su utilización masiva en la comunidad, que ha conllevado el incremento de las resistencias bacterianas a estos fármacos.

Podemos ver con los datos suministrados por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) como han evolucionado las resistencias desde 2013 a 2016 en Europa y en España¹³. En general las resistencias (tanto a uno como a múltiples antimicrobianos) son mayores en los países del sur y del este de Europa en donde se observa un mayor consumo de antibióticos incluyendo los de amplio espectro¹³ (Tabla 5).

Las FQ son un buen ejemplo de la presión ejercida por la sobreutilización de los antimicrobianos sobre las bacterias. Así, por ejemplo, en EE. UU. un incremento del 40% en el uso de FQ ocasionó que se duplicara la tasa de resistencia frente a ciprofloxacino en bacilos gramnegativos aislados en

Tabla 4. Dosificación de fluoroquinolonas en niños	Ciprofloxacino ^{a,b}	Levofloxacino	Moxifloxacino ^c
Oral	Niños ^d : 20-40 mg/kg/día, c/12 h (máximo 750 mg/dosis)	6 meses a 5 años: 15-20 mg/kg/día, c/12 h	10 mg/k/día, c/24 h (dosis máxima: 400 mg)
		≥5 años: 10 mg/kg/día, c/24 h	
		Dosis máxima: 500 mg (niños) y 1000 mg (adultos)	
Parenteral	Neonatos: 7,5-12,5 mg/kg c/12 h	Ídem	
	Niños: 20-30 mg/kg/día c/12 h (máximo 400 mg/dosis)		

^aEn fibrosis quística se utilizarán las dosis más altas (máximo: 2000 mg/día, oral y 1200 mg/día, vía intravenosa).

^bAlgunos autores recomiendan 10-15 mg/kg/día, cada 12 h en lactantes.

^cNo hay indicación de dosis en niños en la ficha técnica.

^dPor las características farmacocinéticas en niños de 1-5 años hay estudios que aconsejan cada 8 horas.

Tabla 5. Evolución de las resistencias de las quinolonas en España y en Europa¹³

Patógeno		Fármacos	2013 % (IC 95)	2016 % (IC 95)
<i>E. coli</i>	España	FQ	34,9 (34-36)	32,8 (32-34)
		FQ + CF 3. ^a + AG	5,8 (5-6)	6,2 (6-7)
	UE	FQ	22,5 (22-23)	21,0 (21-21)
		FQ + CF 3. ^a + AG	4,6 (4-5)	4,8 (5-5)
<i>K. pneumoniae</i>	España	FQ	21,8 (20-24)	22,7 (21-25)
		FQ + CF 3. ^a + AG	11,2 (9-13)	12,4 (11-14)
	UE	FQ	29,3 (29-30)	24,6 (24-25)
		FQ + CF 3. ^a + AG	18,9 (18-20)	15,8 (15-16)
<i>P. aeruginosa</i>	España	FQ	22,7 (20-26)	23,0 (20-26)
		FQ+ ^a	12,2 (10-15)	14,5 (12-17)
	UE	FQ	20,2 (19-21)	15,0 (14-16)
		FQ+ ^a	13,0 (12-14)	10,3 (10-11)
<i>Acinetobacter spp.</i>	España	FQ	72,4 (61-82)	68,9 (59-78)
		FQ+ ^b	66,2 (54-77)	44,3 (35-54)
	UE	FQ	48,1(47-50) ^c	39,0 (38-40)
		FQ+ ^a	37,8 (36-39) ^c	31,7 (30-33)

AG: aminoglucósidos; CF 3.^a: cefalosporinas de 3.^a generación; IC 95: intervalo de confianza del 95%.

^aPiperacilina ± tazobactam, ceftazidima, aminoglucósidos y carbapenémicos.

^bAminoglucósidos y carbapenémicos.

^cDatos de 2015.

Unidades de Cuidados Intensivos¹. En España, este incremento a FQ ha tenido como resultado que se evite su uso como tratamiento de primera línea en las infecciones del tracto urinario desde la década de 1990. Países con un bajo consumo de FQ como Islandia, Noruega, Dinamarca y Finlandia tienen la menor incidencia de resistencia a FQ en Europa.

La probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia a las FQ por mutaciones en los genes *gyrA* o *parC*, que codifican para la subunidad A de la ADN-girasa y la subunidad C de la topoisomerasa IV respectivamente, se relaciona con la intensidad y duración del tratamiento¹². Este hecho incide una vez más en la necesidad de hacer un uso responsable y juicioso de estos agentes antimicrobianos, en aras a mantener su actividad en infecciones graves y situaciones especiales.

Por lo tanto y a pesar de disminuir la alerta en relación con los efectos secundarios, es de suma importancia mantener un uso reservado de las FQ en niños. Solo estará justificado en circunstancias en las que la causa de la infección sea un patógeno multirresistente o no existen otras alternativas efectivas y seguras (resumidas en la **Tabla 2**).

Desde la consulta de Atención Primaria, aun siendo excepcional iniciar un tratamiento con FQ, deben reconocerse situaciones subsidiarias de su administración, cuando pueden ser tratamientos alternativos y en que pruebas, consensos o guías se basa esta elección. Además, hay que ser garantes de un uso racional y restringido de unos antimicrobianos cuyas prestaciones pueden propiciar su rápida y peligrosa difusión.

AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO: ¿CUÁL ES LA DOSIS? ¿QUÉ PRESENTACIÓN USAMOS?

Los antibióticos β-lactámicos son los antibióticos más utilizados para el tratamiento de enfermedades infecciosas en la práctica clínica pediátrica. Su uso indiscriminado ha contribuido a la aparición de mecanismos de resistencia de las bacterias grampositivas y gramnegativas. La producción de β-lactamasas constituye el principal mecanismo de resistencia a antibióticos β-lactámicos, la estrategia de mayor éxito en la defensa bacteriana frente a estos^{21,22}. Este

hecho propició la investigación y posterior aparición, en los años 70-80 del siglo XX, de un nuevo grupo de antibióticos, los inhibidores de β -lactamasas, que en unión con los β -lactámicos recuperan la eficacia de estos y aumentan el espectro de acción.

Desde 1981 se han comercializado varias formulaciones, orales e intravenosas, de amoxicilina-ácido clavulánico. Existe una gran heterogeneidad entre países, con diferente relación entre las concentraciones de amoxicilina-ácido clavulánico²³. En España existen cuatro formulaciones orales (4:1, 7:1, 8:1 y 16:1) y dos intravenosas (5:1 y 10:1). Qué indicaciones tiene cada una, si se pueden usar indistintamente y a que dosis se deben de prescribir será el tema que se tratará a continuación.

Ácido clavulánico: mecanismo y espectro de acción

El ácido clavulánico es un inhibidor natural de β -lactamasas tanto intra como extracelulares, producido por *Streptomyces clavuligerus*. Carece de actividad bactericida real, pero presenta una alta afinidad por estas enzimas, (sustrato "suicida")²⁴. Esta inhibición restablece la actividad antimicrobiana de los antibióticos β -lactámicos frente a bacterias resistentes por producción de β -lactamasas de bacterias grampositivas, y algunas de las producidas por bacterias gramnegativas²⁵.

Por tanto, aunque por sí solo posee una escasa actividad antibacteriana, cuando se asocia a la amoxicilina, se conserva el efecto bactericida de la misma y además se incorporan a su espectro de actividad las cepas productoras de β -lactamasas tanto de bacterias grampositivas como gramnegativas, entre las que se incluyen las que causan con mayor frecuencia patología en la edad pediátrica (*Staphylococcus aureus* no resistente a la meticilina, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus spp.*, y algunas cepas de *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Salmonella*, *Shigella* y *Klebsiella pneumoniae*), además de mantener su actividad frente a bacterias que no producen betalactamasas como *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*²⁴.

Farmacocinética, farmacodinamia y relación farmacocinética/farmacodinamia

Las propiedades farmacocinéticas de la amoxicilina y el ácido clavulánico son muy similares. Se absorben bien y rápidamente tras la administración por vía oral (biodisponibilidad aproximada del 70%). Los perfiles plasmáticos de ambos componentes son similares y el tiempo para alcanzar la concentración máxima en cada caso es de aproximadamente una hora²⁶.

Las dosis elevadas de amoxicilina pueden disminuir su absorción por un proceso saturable (cinética no lineal), afectando también al ácido clavulánico. Para mitigar esto y mejorar la solubilidad de la amoxicilina, es recomendable incrementar el volumen de líquido en la administración de dosis elevadas de las formas orales sólidas²⁷.

Presentan una baja unión a las proteínas plasmáticas (alrededor de un 25% del ácido clavulánico plasmático y un 18% de la amoxicilina), un amplio volumen de distribución, (en ambos ligeramente superior en los niños)²⁶ y una excelente difusión en tejidos y líquidos orgánicos (vías respiratorias, oído medio, líquido sinovial, peritoneal, ascítico, huesos, próstata y tejidos ginecológicos) a excepción del líquido cefalorraquídeo. Aunque puede mejorar con la inflamación de las meninges, no está indicado para el tratamiento de la meningitis bacteriana²², advertencia que también recoge la ficha técnica²⁶.

La vía principal de eliminación de la amoxicilina es la vía renal, mientras que el ácido clavulánico se metaboliza ampliamente y se elimina por la orina y heces, y en forma de dióxido de carbono en el aire espirado. Ambos presentan una semivida de eliminación de aproximadamente una hora. En recién nacidos, en la primera semana de vida (incluyendo recién nacidos prematuros) el intervalo de dosificación será de dos veces al día, debido a la inmadurez de la vía de eliminación renal. En insuficiencia renal la dosis debe ajustarse para evitar la acumulación indebida de amoxicilina mientras que se mantienen unos niveles adecuados de ácido clavulánico²⁶.

Se acepta que la amoxicilina produce un efecto posantibiótico de corta duración (de 1,5-2 horas) para estafilococos y estreptococos²⁸. En bacilos gramnegativos es mínimo, excepto en *H. influenzae*²⁹. Por su parte, el ácido clavulánico presenta un efecto posinhibidor de β -lactamasas mayor^{29,30} y favorece el efecto posantibiótico de amoxicilina, aún con concentraciones subinhibitorias para bacterias grampositivas³⁰.

Aspectos microbiológicos. Selección del régimen de dosificación

Las formulaciones orales fueron comercializadas en todo el mundo en 1981 y tres años después, las intravenosas.

Inicialmente con una relación de amoxicilina:ácido clavulánico de 2:1 y después 4:1 para regímenes de tres dosis al día. Posteriormente la dosis de la amoxicilina fue incrementándose. En 1999 los Center for Disease Control (CDC) recomendaron doblar la dosis de amoxicilina, sin modificar la del ácido clavulánico, ante la aparición de neumococos resistentes, para el tratamiento empírico de procesos en los que, además, pudieran estar implicados *H. influenzae* o *M. catarrhalis*. En nuestro país las presentaciones comercializadas vigentes son 4:1, 7:1, 8:1 y 16:1 (esta última de liberación lenta) para las formulaciones orales y de 5:1 y 10:1 para las intravenosas. 4:1 y 8:1 son las únicas con presentaciones en suspensión oral.

La formulación con la relación 8:1, en forma de suspensión oral, es la más utilizada en nuestro medio, sobre todo en menores de cinco años, edad en la que existe un mayor uso de antibióticos.

Para seleccionar la ratio más adecuada se deben de tener en cuenta los microorganismos más frecuentemente implicados, la concentración mínima inhibitoria (CMI) y el tiempo durante el cual la concentración del fármaco en sangre es superior a la CMI (%T > CMI). Se sabe que en los β -lactámicos el %T > CMI debería de ser de al menos el 40%²⁸, alcanzándose un efecto máximo cuando es del 60-70%³¹.

Analizando los microorganismos más frecuentemente implicados en la patología pediátrica podemos observar que:

- ***Haemophilus influenzae***: su resistencia a amoxicilina se debe a una β -lactamasa sensible al ácido clavulánico y en estudios en humanos se han observado curaciones clínicas y microbiológicas con dosis habituales de amoxicilina y ácido clavulánico, con las que se consigue un %T > CMI >40%.
- ***Moraxella catarrhalis***: suele ser productora de una β -lactamasa inhibida por el ácido clavulánico. La información disponible sugiere que pequeñas cantidades de ácido clavulánico (6,4 mg/kg/día) son suficientes para inhibir sus β -lactamasas.
- **Bacterias anaerobias**: producen β -lactamasas que son inhibidas por el ácido clavulánico, por lo que su combinación con amoxicilina es una buena opción de tratamiento.
- ***Staphylococcus aureus***: las β -lactamasas producidas por esta especie son inhibidas por el ácido clavulánico por lo que la amoxicilina-clavulánico es, también, una buena opción en infecciones (principalmente de piel y partes blandas) en las que este microorganismo suele estar implicado.
- **Enterobacterias**: presentan fenotipos de resistencia a β -lactámicos variables según especies, con patrones de susceptibilidad cambiantes²¹. Las β -lactamasas de espectro extendido (presentes en algunas especies) son sensibles al ácido clavulánico, por lo que, si existe actividad *in vitro* y en infecciones leves, podría ser una alternativa de tratamiento. Algunos autores sugieren que la dosis estándar de amoxicilina-clavulánico no es suficiente para tratar pacientes con infecciones graves con CMI de 8 mg/l puesto que no alcanzan un %T >CMI >40%.

Aplicabilidad en la clínica (Tablas 1 y 3)

En adultos la cifra máxima de ácido clavulánico está bien definida en ficha técnica y es de 375 mg/día, puesto que esta dosis inhibe suficientemente las β -lactamasas sensibles²³. Por encima de esta dosis los efectos secundarios del ácido clavulánico son muy elevados y su perfil farmacocinético y farmacodinámico no lo justifica.

A la luz de los datos comentados, la cuestión que nos planteamos es si la dosis del ácido clavulánico puede

ser insuficiente para infecciones cutáneas y urinarias moderadas o graves, utilizando la ratio 100/12,5, con dosis de amoxicilina de 30-50 mg/kg/día.

No se dispone de datos que apoyen una dosis máxima de ácido clavulánico en niños menores de 40 kg. Extrapolando de la dosificación estándar del adulto (375 mg/día), podemos deducir una dosis aproximada de 9,4 mg/kg/día. Cantidades inferiores a 3,3 mg/kg/dosis no alcanzan concentraciones pico adecuadas en plasma en infecciones graves. Dosis de ácido clavulánico de 6,4 mg/kg/día en dos tomas son suficientes para inhibir las β -lactamasas de *H. influenzae* y de *Moraxella catarrhalis*³² y de *S. aureus*³³. No se aconsejan dosis superiores a 15 mg/kg/día (5 mg/kg/dosis, tres dosis diarias) ni en infecciones graves²⁶.

De acuerdo con estos datos podemos concluir que, cuando esté indicado, la dosis de ácido clavulánico necesaria en los procesos respiratorios de vías altas (otitis, sinusitis) debería de ser de 3,2-3,3 mg/kg/dosis en dos o tres dosis (6,4-9,9 mg/kg/día), según la gravedad del proceso, eligiendo la formulación de acuerdo con el perfil de resistencias locales de *S. pneumoniae*.

Algunos estudios demuestran la misma eficacia bacteriológica y clínica de las formulaciones de amoxicilina:ácido clavulánico 7:1 u 8:1 en dos dosis al día que la dosificación original de tres dosis. Con unas ventajas añadidas como son un mejor cumplimiento y una mayor tolerabilidad³⁴. Incluyendo en este régimen terapéutico el tratamiento de la otitis media aguda³⁵.

En las infecciones de piel y partes blandas deberá variar según la gravedad del proceso (mayor inóculo bacteriano y mayor cantidad de β -lactamasas). Dosis de 5,2-6,2 mg/kg/día son suficientes para infecciones de piel y partes blandas leves (impétigo, impétigo bulloso y celulitis leves) y dosis de 9-10 mg/kg/día serán necesarias para infecciones más graves o en pacientes con factores de riesgo.

La resistencia de *E. coli* principalmente y de otras enterobacterias a amoxicilina-clavulánico está aumentando rápidamente en España y en el resto del

mundo. En los criterios EUCAST y CLSI se considera que las enterobacterias son susceptibles a la amoxicilina-ácido clavulánico con CMI ≤ 8 mg/l³¹. En infecciones urinarias deberá usarse en base a la epidemiología de cada área, pero si existe sensibilidad del microorganismo al ácido clavulánico, este debe de utilizarse a dosis elevadas (9-10 mg/kg/día).

En infecciones más graves, que precisen tratamiento intravenoso (en pacientes con sepsis o infección intraabdominal), la dosis de amoxicilina puede alcanzar los 150 mg/kg/día con una dosis máxima de ácido clavulánico de 15 mg/kg/día (2000 mg/200 mg) e incluso para prevenir el fallo del tratamiento y el desarrollo de resistencia algunos expertos sugieren administrar las dosis estándar de amoxicilina-ácido clavulánico (1000 mg/200 mg) en seis veces al día³¹.

En resumen, en aquellas situaciones clínicas, en las que la combinación amoxicilina-ácido clavulánico esté indicada y en las que no exista una mejor opción terapéutica, deberemos adecuar la dosis de amoxicilina y seleccionar la formulación con la relación amoxicilina-ácido clavulánico idónea al tipo de infección, etiología de esta y al conocimiento de las resistencias de nuestra área.

En las **Tablas 6 y 7** se detallan las dosis y las formulaciones de amoxicilina-ácido clavulánico recomendadas, según los procesos en los que por algún motivo clínico pueda estar indicado prescribir este antibiótico de amplio espectro, siguiendo siempre los principios anteriormente mencionados y sin que se considere de primera elección en la mayoría de los procesos aludidos en las tablas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

CDC: Center for Disease Control • **CMI:** concentración mínima inhibitoria • **ECDC:** Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades • **FQ:** quinolonas • **IC 95:** intervalo de confianza del 95%.

Tabla 6. Dosis y formulación de amoxicilina-clavulánico por patologías				
Indicaciones	Amoxicilina ^a -clavulánico ^b mg/k/día (n.º de dosis oral)		Amoxicilina ^c -clavulánico ^b mg/k/día (dosis intravenosa)	
	>3 meses	8:1 (susp.) 7:1 (comp., sobres)	4:1 (susp.)	1000:200 5:1
Portador de SGA ^d		40 /10 (3)		
IR graves ^d : sinusitis, OMA, bronquitis Con alta tasa de R del <i>S. pneumoniae</i> ^e	80-100/9-15 (2-3)			
IR leves/moderadas ^d Con baja tasa de R del <i>S. pneumoniae</i> ^f	45-60/5,6-7,5 (2)	35-40/9-10 (3)		
Infecciones de piel y tejidos blandos leves Mordeduras leves ^g	50-60/6,2-7,5 ^h (2-3)	25-35/6-9 ^h (3)		
Infecciones de piel y tejidos blandos moderados/graves Mordeduras graves		35-40/9-10 (3)		
Profilaxis mordeduras mamíferos y humanos	50 /6,2 (2)	25 /6,2 (3)		
Infecciones de orina por enterobacterias sensibles (<i>E. coli</i> , etc.) ^g		35-40/9-10 (3)		
Infecciones graves, dosis altas de amoxicilina				150/15 (3-4)
Infecciones graves sin dosis altas de amoxicilina			75/15 (3-4)	

Comp.: comprimidos; **IR:** infección respiratoria; **R:** resistencia; **SGA:** estreptococo del grupo A; **Susp.:** suspensión.

^aDosis máxima (DM) 3 g/día, sin superar DM de ácido clavulánico.

^bDM 15 mg/kg/día sin superar 375 mg/día.

^cDM 150 mg/kg/día.

^dCuando haya indicación clínica.

^eCMI de amoxicilina 2-4 µg/ml.

^fCMI ≤2 µg/ml.

^gDM diaria de amoxicilina 1500 mg (375 mg de ácido clavulánico), patógenos que precisan una CMI ≤2 µg/ml.

^hCon cualquiera de las formulaciones hay que asegurar dosis suficientes de ácido clavulánico.

Tabla 7. Equivalencias entre formulaciones, presentaciones y dosis					
Suspensión (n.º de dosis al día)			Comprimidos/cápsulas/sobres (n.º de dosis al día)		
4:1 mg/kg/día		8:1 mg/kg/día	4:1 mg	7:1 mg	16:1 mg
250/62,5 mg/5 ml	125/31,25 mg/5 ml	100/12,5 mg/ml	500/125	875/125	1000/62,5
25/6,25 (3)		50/6,2 (2-3)		1750/250 1/12 h	4000/250 2/12 h
30/7,5 (3)		60/7,5 (2-3)	1500/375 1/8 h	2625/375 1/8 h	
40/10 (2-3)		80/10 (2-3)			

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Hernández D, Garza-Mayén G, Vázquez-López R. Quinolonas. Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32: 499-504.
2. Hersh AL, Gerber JS, Hicks LA, Pavia AT. Lessons Learned in antibiotic stewardship: fluoroquinolone use in Pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4:57-9.
3. Patel K, Goldman JL. Safety concerns surrounding quinolone use in children. *J Clin Pharmacol.* 2016;56: 1060-75.
4. Chuen YL, Duffy C, Gerbino PG, Stryker S, Noel GJ. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:525-9.
5. Forsythe C, Ernst M. Do fluoroquinolones commonly cause arthropathy in children? *CJEM.* 2007;9:459-62.
6. Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, Duffy CM, Gerbino PG, Maldonado SD, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics.* 2014;134:e146-53.
7. Khaliq Y, Zhanel G. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1404-10.
8. Bradley JS, Jackson MA; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2011;128:e1034-45.
9. Alós JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:261-8.
10. Zhao W, Hill H, Le Guellec C, Neal T, Mahoney S, Paulus S, et al. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in neonates and young infants less than three months of age. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:6572-80.
11. Bacci C, Galli L, de Martino M, Chiappini, E. Fluoroquinolones in children: update of the literature. *J Chemother.* 2015;27:257-65.
12. Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45: 341-6.
13. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). En: European Centre for Disease Prevention and Control [en línea] [consultado el 08/05/2018]. Disponible en <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/anti-microbial-resistance-surveillance-europe-2016>
14. Ares Álvarez J, Martínez de la Ossa Sáenz-López R, Alfayate Miguélez S, Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap. Quinolonas en Pediatría. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2017;19:e83-e92.
15. Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA 2016. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 08/05/2018]. Disponible en <https://bit.ly/2HR935b>
16. Núñez Cuadros E, Baquero Artigao F; Grupo de trabajo sobre infección por micobacterias no tuberculosas de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr (Barc).* 2012;77:208.e1.
17. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Obando I, et al. Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre el tratamiento de la osteomielitis aguda y artritis séptica no complicadas. *An Pediatr (Barc).* 2015;82:273.e1.
18. Mellado Peña MJ, Baquero Artigao F, Moreno Pérez F. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:447-58.
19. Committee on Infectious Diseases. The use of systemic fluorquinolones. *Pediatrics.* 2006;118:1287-92.
20. Greifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-93.
21. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:638-45.
22. European Medicines Agency. Preguntas y respuestas sobre el procedimiento de arbitraje para Augmentine (amoxicilina y ácido clavulánico) [en línea] [consultado el 08/05/2018]. Disponible en <https://bit.ly/2In8PyB>
23. Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1990;39:264-307.
24. Bush K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Microbiol.* 2010;13:558-64.

25. Ficha técnica Augmentine 100 mg/ml + 12,5 mg/ml, polvo para suspensión oral. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 08/05/2018]. Disponible en <https://bit.ly/2KESveg>
26. Vree TB, Dammers E, Exler PS. Identical pattern of highly variable absorption of clavulanic acid from four different oral formulations of co-amoxiclav in healthy subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:373-8.
27. Thorburn CE, Molesworth SJ, Sutherland R, Rittenhouse S. Postantibiotic and post-beta-lactamase inhibitor effects of amoxicillin plus clavulanate. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:2796-801.
28. Sánchez Navarro A. New formulations of amoxicillin/clavulanic acid: a pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:1097-115.
29. Aguilar L, Martín M, Balcabao IP, Gómez-Lus ML, Dal-Ré R, Prieto J. In vitro assessment of the effect of clavulanic acid at concentrations achieved in human serum on the bactericidal activity of amoxicillin at physiological concentrations against *Staphylococcus aureus*: implications for dosage regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1403-5.
30. Haeseke M, Havenith T, Stolk L, Neef C, Bruggeman C, Verbon A. Is the standard dose of amoxicillin-clavulanic acid sufficient? *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:38.
31. Löwdin E, Cars O, Odenholt I. Pharmacodynamics of amoxicillin/clavulanic acid against *Haemophilus influenzae* in an in vitro kinetic model: a comparison of different dosage regimens including a pharmacokinetically enhanced formulations. *Clin Microb Infect.* 2002;8:646-53.
32. Fleisher GR, Wilmott CM, Campos JM. Amoxicillin combined with clavulanic acid for the treatment of soft tissue infections in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;24:679-81.
33. Bax R. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:S118-21.
34. Thanaviratananich S, Laopaiboon M, Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD004975.