

LA ASOCIACION AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO

J.R. Suárez* / J.R. Azanza* / J. Honorato* / R. Cuenca* / A. Rubio*

Los antibióticos betalactámicos siguen siendo en nuestros días los fármacos más útiles para el tratamiento de las infecciones bacterianas. No obstante, desde que en 1949 se inicia la utilización de penicilina G se ha observado un paulatino y en ocasiones notable incremento de las resistencias bacterianas a este tipo de antibióticos. El mecanismo más importante, responsable de estas resistencias es la producción por parte de las bacterias de unos enzimas denominados betalactamasas, con capacidad de destrucción de los diversos fármacos de esta gran familia. Dos vienen siendo las líneas de investigación frente a la problemática que plantean las betalactamasas: por un lado la síntesis de antibióticos estables a su acción (metecilina, cloxacilina, etc.) y por el otro el desarrollo de antibióticos inhibidores de las mismas (ácido olivánico y ácido clavulánico).

Estructura, composición y origen

Se trata de una formulación constituida por amoxicilina (trihidrato de ácido 6 [(amino (4-hidroxifenil) acetil) amino] -3-3-dimetil-7 oxo-4 tia-1 azabicyclo [3, 2, 0] -heptano-2 carboxílico) y la sal potásica del ácido clavulánico (Z-(2R, 5R)-3 (2-hidroxiethyliden)-7 oxo-4 oxa-1 azabicyclo [3, 2, 0] -heptano-2 carboxílico) producido por *Streptomyces clavuligerus*. La estructura betalactámica de ambas sustancias se describe en la figura 1.

* Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

La proporción de sus constituyentes (amoxicilina: clavulanato) es 4 a 1 en las formas farmacéuticas comercializadas, aportando 0,63 mm de K⁺ cada 125 mg de clavulanato potásico.

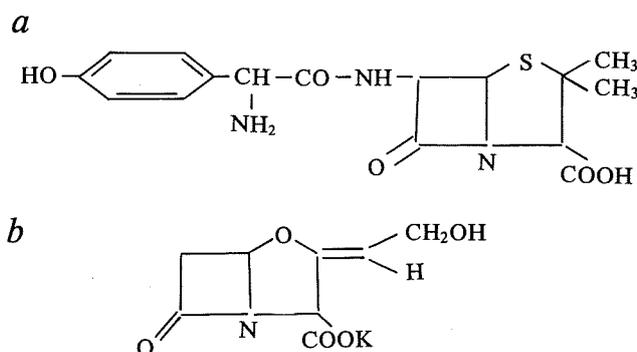


Fig. 1.—a) Amoxicilina; b) Clavulanato potásico.

Mecanismo de acción

El ácido clavulánico posee una actividad antibacteriana muy escasa. Su estructura betalactámica le permite unirse selectivamente al centro activo de las betalactamasas II a VI de la clasificación de Richmond-Sykes (Tabla I) por la que tiene una afinidad al menos 10 veces superior a la que presenta la amoxicilina. Las características fundamentales de esta unión es ser competitiva y progresivamente irreversible (a diferencia de la que tiene lugar entre la betalacta-

masa y otros antibióticos como la cloxacilina) y su efecto es la inhibición e inactivación de la betalactamasa, potenciando así la acción de la amoxicilina, que durante el proceso es hidrolizada en escasa cantidad, pudiendo actuar libremente aun cuando la bacteria produzca betalactamasas. Como consecuencia de la unión del ácido clavulánico a la betalactamasa se produce la destrucción del primero de ellos, por lo que se le ha denominado inhibidor suicida (Fig. 2).

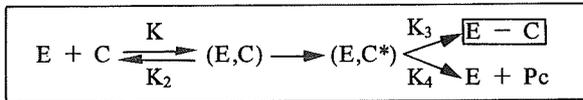


Fig. 2.—Mecanismo de acción del clavulánico.

- E = Enzima betalactamasa
- C = Clavulánico
- (E, C) = Complejo, unión reversible
- (E, C*) = Complejo enzima-acilderivado hipotético del ácido clavulánico
- $\boxed{E - C}$ = Complejo estable (enlace covalente)
- Pc = Productos de degradación del ácido clavulánico

Espectro

La actividad bactericida de la asociación, además de abarcar dentro de su espectro a aquellas bacterias típicamente sensibles a la amoxicilina (*Streptococcus*, *Salmonella*, etc.) incluye las bacterias productoras de betalactamasas tipo II a VI y el *Staphylococcus aureus* productor de penicilinas. Dentro de las bacterias que produce este tipo de betalactamasas se encuentran *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas cepacia* y el anaerobio *Bacteroides fragilis*, entre otros.

Es destacable que la asociación amoxicilina-clavulánico no tiene actividad bactericida frente a aquellas bacterias productoras de betalactamasas tipo I, tales como *Enterobacter* spp y *Pseudomonas aeruginosa*. La asociación no es eficaz tampoco en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias resistentes a cloxacilina y meticilina, ya que en ellas la resistencia depende de la impermeabilidad de la pared al antibiótico o de la alteración en los P.B.P. Como ejemplo se podrían citar: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* y algunas cepas de *Neisseria*.

Farmacocinética

La absorción de amoxicilina y ácido clavulánico administrados conjuntamente por vía oral es buena. Tras la administración de 500 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato potásico la C_{max} de la amoxicilina es de 9,73 ± 3,11 µg/ml y su T_{max} es de 88,7 min; mientras que la C_{max} del ácido clavulánico fue de 3,49 ± 0,93 µg/ml y su T_{max} de 77,6 min.

La fracción absorbida del ácido clavulánico oscila entre un 70 y un 75 %, mientras que la de la amoxicilina se sitúa entre el 75 y 90 % tanto si se administra sola, como si se asocia al clavulanato potásico. Las diferencias existentes entre la curva de niveles plasmáticos de amoxicilina administrada como tal o asociada a clavulanato no son estadísticamente significativas, de donde se deduce que la adminis-

tración concomitante de clavulanato potásico no altera la absorción ni la eliminación de la amoxicilina. A ello hay que añadir que la administración paralela de alimentos o de hidróxido de aluminio no altera la biodisponibilidad de ninguno de los componentes.

La amoxicilina y el ácido clavulánico circulan en plasmas escasamente unidos a proteínas (18 % y 25 % respectivamente) y en una proporción entre sus concentraciones de 2 a 1. Ambos se distribuyen bien por todos los tejidos y líquidos orgánicos, con la excepción del líquido cefalorraquídeo (como es habitual en casi todos los betalactámicos), siendo el volumen de distribución de la amoxicilina de 17 litros y el del ácido clavulánico de 14 litros. En las infecciones experimentales provocadas en animales se han encontrado concentraciones tisulares eficaces de amoxicilina en bilis, líquido pleural, líquido peritoneal, úlceras cutáneas, exudados y pus. Ambas sustancias atraviesan la barrera placentaria sin que se haya descrito mutagenicidad ni teratogenicidad en humanos y hay indicios de ambas en la leche materna.

La vida media de eliminación es de 78 min para la amoxicilina y 59 min para el ácido clavulánico. La principal vía de eliminación es la renal, apareciendo un 52 a 75 % de la amoxicilina administrada en la orina en las 6 horas siguientes de la administración, así como un 19 a un 38 % del clavulánico, ambos inalterados. La amoxicilina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular activa, mientras que el ácido clavulánico lo hace por filtración glomerular únicamente. El porcentaje restante de clavulánico es metabolizado a diferentes niveles, siguiendo según parece un proceso similar al producido por las betalactamasas. El aclaramiento renal de amoxicilina es de 196 ml/min, mientras que el del ácido clavulánico es de 108 ml/min.

Como conclusión a este apartado se puede destacar que los parámetros farmacocinéticos de ambas sustancias son similares, lo que permite que administrados conjuntamente y en dosis suficientes, alcancen concentraciones séricas eficaces simultáneamente.

En la insuficiencia renal grave la vida media de eliminación de la amoxicilina se prolonga hasta 450 min y la del ácido clavulánico hasta 255 min.

Indicaciones

La indicación fundamental son aquellas infecciones que producidas por bacterias resistentes a amoxicilina por ser productoras de betalactamasas II a VI se localizan en territorios accesibles. Dentro de éstas destacan las localizadas en el tracto urinario, las respiratorias y las otorrinolaringológicas producidas por bacterias resistentes a la amoxicilina pero sensibles a la asociación. Otros procesos susceptibles de ser tratados por esta asociación son las infecciones ginecológicas, óseas, de la cavidad bucal, dermatológicas, heridas infectadas, profilaxis quirúrgicas, infecciones intraabdominales y las uretritis gonocócicas. Ha demostrado también ser eficaz en el tratamiento de las infecciones urinarias en pacientes pediátricos, así como en este mismo tipo de infecciones durante la gestación, evitando así la incomodidad de las cefalosporinas administradas parenteralmente y la teratogenicidad de muchos quimioterápicos. La asociación puede ser útil en el tratamiento de las infecciones urinarias en pacientes con insuficiencia renal.

Otra indicación secundaria sería el tratamiento empírico de infecciones refractarias al tratamiento habitual y susceptibles de beneficiarse de esta formulación.

Posología

Adultos: 500 mg de amoxicilina y 125 de ácido clavulánico cada 8 horas (1 comprimido de la preparación farmacéutica comercializada).

Niños: amoxicilina 20 mg/kg/día dividido en tres dosis, una dosis cada ocho horas.

Una aproximación a esta cifra, por edades sería:

— Niños de 3 meses a 1 año: amoxicilina 62,5 mg y clavulanato 15,62 mg, lo que equivale a 2,5 ml de la solución comercializada cada 8 horas.

— Niños de 1 a 7 años: amoxicilina 125 mg, clavulanato 31,25 mg, lo que equivale a 5 ml de la solución comercializada cada 8 horas.

— Niños entre 7 y 14 años (menores de 40 kg): amoxicilina 250 mg y clavulanato 62,5 mg, lo que equivale a un sobre de la preparación farmacéutica comercializada cada 8 horas.

En la insuficiencia renal moderada debe aumentarse el intervalo entre administraciones a 12 ó 18 horas y en la grave entre 20 y 36 horas.

En pacientes sometidos a hemodiálisis se recomienda administrar una dosis suplementaria durante la misma, e incluso que se administre otra al finalizar la diálisis cuando ésta es muy prolongada.

Toxicidad

El margen terapéutico de la amoxicilina como el de todos los betalactámicos es muy amplio. Lo mismo cabe decir, pese a la escasez de estudios, de la toxicidad del ácido clavulánico. No se han descrito efectos mutagénicos, teratógenos o embriotóxicos en humanos, en los estudios realizados en el tratamiento de infecciones del tracto urinario en embarazadas.

La tolerancia es buena, siendo la incidencia de efectos adversos del 6,6 %. Los más frecuentemente observados son la intolerancia gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos, glositis, dispepsia...) y los dermatológicos (exantema, vaginitis...).

Existen interacciones descritas con el alopurinol (producción frecuente de exantema cutáneo). Al igual que el resto de los bactericidas, existe interacción cuando se administra conjuntamente con bacteriostáticos.

Contraindicaciones

Existe contraindicación absoluta en caso de hipersensibilidad a los betalactámicos.

Presentación comercial

La asociación amoxicilina, ácido clavulánico se encuentra comercializada con el nombre de Augmentine. En este momento se encuentran disponibles sobres y comprimidos de Augmentine 625 (amoxicilina 500 mg + clavulanato potásico 125 mg) envases con 12 unidades con un precio que oscila alrededor de 1.200 pesetas. Próximamente serán comercializados comprimidos de Augmentine con 250 mg de amoxicilina y augmentine suspensión extemporánea con 125 mg de amoxicilina. Igualmente se encuentra en preparación una formación farmacéutica para uso por vía parenteral. Los envases deben conservarse bien cerrados en lugar frío y seco.

El costo medio diario en tratamiento estándar es por tanto de 300 pesetas.

Conclusiones

La asociación de clavulánico con amoxicilina proporciona un indudable e importante incremento del espectro de actividad de esta aminobencilpenicilina y por lo tanto de sus indicaciones, lo que supone un importante avance en este campo de la terapéutica, ya que además no parece existir un incremento significativo de la toxicidad producida por la amoxicilina.

No obstante es necesario recordar que en algunas bacterias el mecanismo de resistencia a los betalactámicos no está mediado por betalactamasas, o bien que las betalactamasas que producen no son inhibidas por el ácido clavulánico. Entre ella cabe citar: *Serratia marcescens*, *Pseudomona aeruginosa*, *Citrobacter*, *Enterobacter* y *Streptococcus pneumoniae*.

Además la asociación de amoxicilina-clavulanato potásico nunca debe sustituir a la amoxicilina en sus indicaciones actuales (*Streptococcus*, etc.). Nuestra experiencia personal con un ensayo clínico en fase III sobre 20 pacientes que presentaron infecciones diversas producidas por bacterias resistentes a la amoxicilina, es buena, puesto que se logró la curación de 18 de los 19 pacientes evaluados.

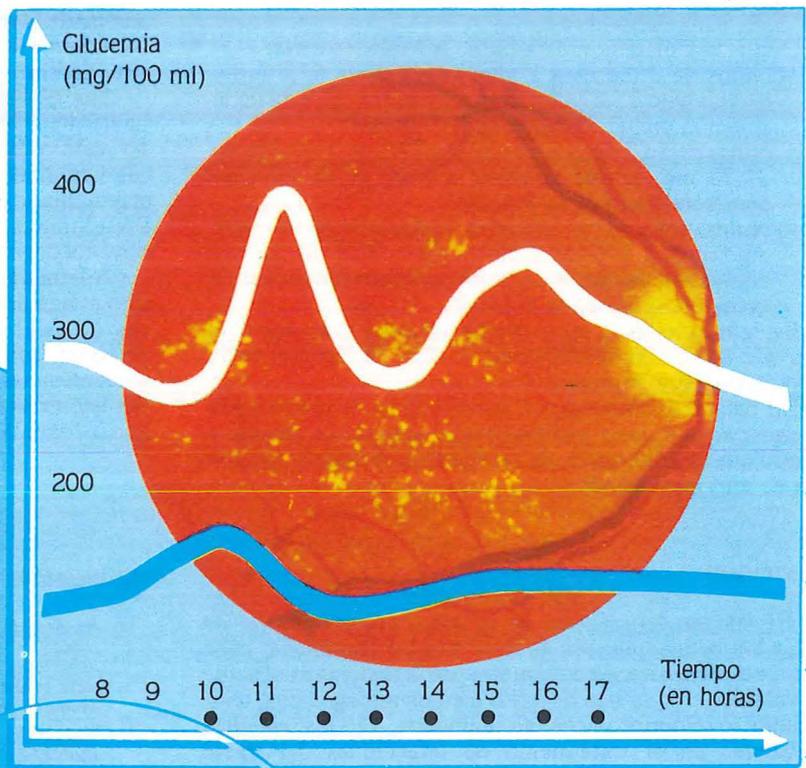
Bibliografía

1. Azanza JR, Honorato J, Cuenca R, Rubio A y Sánchez JC. *Ensayo clínico no controlado de Amoxicilina más Ácido Clavulánico en infecciones diversas en el Servicio de Medicina de Familia*. Symposium of the European Society of Clinical Microbiology. Palma de Mallorca 1986, p. 191.
2. Nieker CH, Van den Ende J, Hundt H y Low E. *Pharmacokinetic study of a Paediatric formulation of Amoxicillin and Clavulanic acid in children*. Eur J Clin Pharmacol 29: 235-239, 1985.
3. Boon R, Beale A, Combe R y cols. *Distribution of Amoxicillin and Clavulanic Acid in infected animals and efficacy against experimental infections*. Antimicrobial and Chemotherapy 22: 369-375, 1982.
4. Dalet F, Cabrera E, Doñate T y Del Río G. *Inhibidores de las betalactamasas. II Farmacocinética de la asociación Amoxicilina más Ácido Clavulánico en la insuficiencia renal y durante la hemodiálisis*. Rev Clin Esp 172: 159-163, 1984.
5. Slaughter RL, Kohli R y Brass C. *Effects of Hemodialysis on the pharmacokinetics of Amoxicillin/Clavulanic Acid combination*. Ther Drug Monitoring 6: 424-427, 1984.
6. Nelson ID, Jusmilsz H y Shelton S. *Pharmacokinetics of Potassium clavulanate in combination with Amoxicillin in Pediatric Patients*. Antimicrobial agents Chemotherapy 21: 681-682, 1982.
7. Devans JF y Leante JB. *Biliary diffusion of Augmentin R following oral administration*. Proceedings of the III Mediterranean Congress of chemotherapy. Dubrounik 1982.
8. Andrews JW, Wise R, Donovan IA y Drum J. *The intraperitoneal penetration of Amoxicillin/Clavulanic Acid*. Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy. Viena 1983, pp. 31-34.
9. Adam D, Visser I y Koeppel P. *Pharmacokinetics of Amoxicillin oral Clavulanic Acid administered alone and in combination*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 22: 353-357, 1982.
10. Haginaka J, Nakagawa T, Hoshino T, Yamaoka K y Uno T. *Pharmacokinetic studies of the urinary excretion of Clavulanic Acid in man*. Chem Pharm Bull 29: 3.342-3.349, 1981.
11. Witkowski G, Lode H, Hoffken G y Koeppel P. *Pharmacokinetic studies of Amoxicillin, Potassium Clavulanate and their combination*. Eur J Clin Microbiol 233-237, 1982.
12. *Progress and perspectives on beta-lactamase inhibition. A review of Augmentin R (Amoxicillin plus Potassium Clavulanate)*. Post-graduate Medicine: Custom communications. A special Repst. Sep-Oct. 1984.
13. Rolinson GN y Warson A. *Augmentin: Clavulanate-potentiated Amoxicillin*. Proceedings of the first Symposium. Excerpta Medica 3-4 julio, 1980.
14. Croydon EAP, Michel MF y Scheveningen. *Augmentin: Clavulanate-potentiated Amoxicillin*. Proceedings of the European Symposium. Excerpta Medica 28-29 junio, 1982.

DIAMICRON®

2 comprimidos
al día
en la mayoría
de los casos

Tratamiento
metabólico
y vascular
de la diabetes



INDICACIONES TERAPEUTICAS FUNDAMENTALES

La Gliclicida es una sulfamida hipoglucemiante que posee farmacológicamente una doble polaridad de acción: Propiedades metabólicas que se acompañan de propiedades microvasculares originales. Su indicación fundamental son las diabetes subsidiarias de tratamiento oral.

CONTRAINDICACIONES

Diabetes infantil, diabetes juvenil, cetosis grave, acidosis, precoma y coma diabético, embarazo, insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática grave. Asimismo en los casos de antecedentes alérgicos conocidos a las sulfamidas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se pueden producir interacciones medicamentosas: potencialización del efecto hipoglucemiante por antiinflamatorios no esteroideos, sulfamidas antibacterianas, cumarínicos, I.M.A.O., betabloqueantes, diacepán, tetraciclina, cloranfenicol y clofibrato, así como la ingestión de alcohol etílico. Puede reducirse su actividad por los barbitúricos y también por los corticoides, diuréticos y estroprogestágenos (hipoglucemiantes).

PRECAUCIONES

La utilización de la Gliclicida, al igual que los otros productos de su grupo terapéutico (hipoglucemiantes orales), conlleva una serie de precauciones a considerar, como son: la Gliclicida no dispensa de seguir un tratamiento dietético apropiado. Asimismo, deben efectuarse los controles biológicos habituales en el diabético de un modo regular y periódico para el correcto control glucémico. En caso de intervención quirúrgica o de descompensación de la diabetes se debe recurrir a la insulina.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Reacciones cutáneo-mucosas, raros trastornos digestivos; en sulfamido-sensibles pueden aparecer excepcionalmente trastornos sanguíneos.

INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO

En caso de intoxicación accidental o voluntaria que diera lugar a una crisis hipoglucemiante, la terapia consistirá en tratamiento con glucosa, por vía oral, si el paciente está consciente, y por vía endovenosa, en caso de estar en coma.

POSOLOGIA

La dosis terapéutica normal es de 1 a 3 comprimi-

dos diarios, siendo la dosis media para la mayoría de los enfermos de 2 comprimidos al día.

FORMULA CUANTITATIVA

La fórmula cuantitativa por comprimido, ranurado en cruz, es la siguiente:

Gliclicida 0,080 g.

Excipiente c. s. p. 0,160 g.

PRESENTACION

La Gliclicida se presenta en la forma farmacéutica de comprimidos ranurados en cruz con el nombre comercial de DIAMICRON, en cajas de 20 y 60 comprimidos al PVPii. de 399 y 924 Ptas. respectivamente.



LABORATORIOS
SERVIER S.A.

Avda. de los Madroños, 33. 28043 Madrid