

Tumores germinales avanzados de testículo: experiencia clínica con cisplatino, bleomicina y vinblastina (PVB) o etoposido (BEP)

G. Alonso Curbera¹, R. González-Manzano¹,
J.M. Aramendía Beitia¹, R. Martínez Monge,
L. Agüera Fernández², J. Rebollo Liceaga¹

*Departamento de Oncología¹. Departamento de Urología².
Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra Pamplona.*

RESUMEN Treinta enfermos con tumores testiculares avanzados fueron tratados con PVB o BEP. Ninguno recibió previamente tratamiento citostático. Se practicó citorreducción tumoral de enfermedad "bulky" antes de la quimioterapia en cuatro pacientes y durante la administración de la misma en dos. Se obtuvieron 27 (90%) respuestas completas (RC), dos (6,7%) respuestas parciales (RP) y un enfermo (3,3%) permaneció en no cambios. Con cirugía de enfermedad residual los pacientes con RP inicial lograron RC. En cuatro enfermos se evidenció progresión tumoral a PVB o BEP, en tres de los cuales se objetivó desarrollo de neoplasias de histología no germinal. Se registró una muerte tóxica y tres patrones radiológicos de neumonitis intersticial reversible atribuibles a bleomicina. Con una mediana de seguimiento de 38,5 meses, límites entre 2,5 y 130 meses, el 83,3% de los pacientes permanecen vivos y libres de enfermedad. La supervivencia global actuarial es del 85,6%. Se confirman una vez más las buenas expectativas de curación que tienen estos enfermos.

SUMMARY Thirty previously untreated patients with advanced germ cell testicular tumours

received PVB or BEP. Four patients with bulky disease underwent debulking surgery before initiating chemotherapy and two between cycles of treatment. Twenty-seven (90%) complete responses, two (6.7%) partial responses and one (3.3%) no changes were observed. Both partial remissions were rendered disease-free with surgical removal of residual disease. Four patients presented tumour progression with PVB or BEP, three of whom developed a non-germ cell malignancy within the germ cell tumour. One toxic death and three patients with radiological evidence of reversible interstitial pneumonitis attributed to bleomycin were observed. With a median follow-up time of 38.5 months, range 2.5 to 130 months, 83.3% of the patients are alive and free of disease. Actuarial overall survival is 85.6%. This study confirms once again the high percentage of curability of this disease.

Introducción

Los tumores germinales de testículo representan aproximadamente el 1% de las neoplasias malignas del varón. A pesar de su escasa frecuencia, sin embargo, constituyeron hasta la década de los ochenta la principal causa de muerte por cáncer

entre los 15 y 35 años de edad. Esquemas de tratamiento basados en cisplatino y utilizados en enfermedad avanzada consiguen tasas de curación en torno al 70-80%, convirtiendo al tumor germinal en un modelo de neoplasia curable (1).

El protocolo diseñado por Einhorn en la Universidad de Indiana, PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina), consiguió que un 70% de los enfermos obtuviesen de entrada respuesta completa (RC) y que un 11% adicional la lograsen después de asociar a la quimioterapia exéresis quirúrgica de enfermedad residual (2). Estudios de segunda y tercera generación perfilaron la dosis de vinblastina (3) y demostraron la no utilidad de regímenes de mantenimiento (4), consiguiendo reducir las toxicidades neuromuscular y hematológica sin que la combinación perdiera eficacia.

El etopósido, en combinación con cisplatino, se utilizó inicialmente como pauta de rescate en pacientes recidivados o resistentes a PVB (5). Su introducción como terapia de primera línea, junto con bleomicina y cisplatino (BEP), se llevó a cabo en el Royal Marsden Hospital logrando una tasa de RC por encima del 80% (6). Con estos datos el South Eastern Cancer Study Group inició un estudio aleatorizado comparando PVB y BEP, cuyo objetivo primordial fue analizar la actividad de VP-16 frente a vinblastina en primera línea de tratamiento. Ambas pautas demostraron igual eficacia, aunque BEP resultó superior en determinados subgrupos de enfermedad avanzada y presentó menor toxicidad (7). Se convirtió así en uno de los regímenes de elección en el tratamiento de primera línea de estos tumores.

Presentamos los resultados de nuestra institución en el tratamiento de tumores germinales avanzados de testículo con PVB y BEP, adoptando uno u otro régimen según el desarrollo histórico previamente mencionado.

Pacientes y Métodos

Desde agosto de 1981 a octubre de 1991 fueron tratados 30 enfermos con tumores testiculares primarios. Todos los pacientes tenían confirmación histopatológica de la neoplasia, dieron consentimiento informado al tratamiento, no recibieron quimioterapia previa y eran evaluables para respuesta y toxicidad. Todos, salvo uno, presentaban enfermedad avanzada (estadios II y III). Se aceptó para estudio un enfermo con teratoma inmaduro

Tabla 1

CRITERIOS DE ESTADIAJE Y DISTRIBUCION POR ESTADIOS		
Estadio	Definición	#pacientes (%)
I	Tumores confinados al testículo	1 (3,3)
II	Enfermedad ganglionar infradiafragmática	15 (50,0)
III	Enfermedad ganglionar supradiafragmática y/o extranodal	14 (46,7)

: Número

estadio I y elevación de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (bHCG) 30 semanas después de la orquiectomía. Un enfermo con recidiva mediastínica recibió previamente radioterapia externa.

En todos los enfermos, salvo en uno con desarrollo de primario sobre testículo no descendido, se practicó orquiectomía vía inguinal como maniobra inicial. Diecisiete tenían enfermedad avanzada al diagnóstico y 13 eran recidivas a orquiectomía de tumor estadio I, con un intervalo medio del tratamiento inicial a la recidiva de 28 semanas, límites entre 16 y 104 semanas. Antes de la quimioterapia se practicó linfadenectomía retroperitoneal en cinco enfermos, tres con enfermedad "bulky" abdominal, y toracotomía con exéresis de enfermedad pulmonar y mediastínica en uno. En un paciente se realizó linfadenectomía y citorreducción de enfermedad masiva abdominal después del primer ciclo de tratamiento debido a perforación intestinal y abdomen agudo.

Los criterios de estadiaje y la distribución de los pacientes se muestran en la tabla 1.

La valoración clínica antes de iniciar el tratamiento incluyó historia clínica completa, exploración física, hemograma, creatinina sérica, los marcadores tumorales alfa-fetoproteína (AFP) y bHCG (determinados mediante RIA hasta 1987 y posteriormente con ELISA), radiografía de tórax y TAC abdominal. Se amplió el estudio con otras exploraciones dependiendo de los hallazgos encontrados. La evaluación durante el tratamiento incluyó anamnesis, exploración física, hemograma, creatinemia y marcadores tumorales previo al inicio de cada ciclo, y las exploraciones radiológicas oportunas para valoración de respuesta cada 8 semanas.

El tratamiento consistió inicialmente en PVB: cisplatino, 20 mg/m²/d, en infusión endovenosa

de 6 horas durante 5 días, bleomicina, 30 U. intramuscular, los días 2, 9 y 16 de cada ciclo y vinblastina, 0,3 mg/kg, endovenoso directo el primer día de tratamiento. A partir de noviembre de 1987 se sustituyó por BEP: etopósido, 100 mg/m²/d, en infusión endovenosa de 1 hora durante 5 días, y cisplatino y bleomicina a la misma dosis previamente utilizada. Diuresis forzada con manitol y 3 litros de suero hiposalino precedió al inicio de cada ciclo y se prolongó durante la duración del mismo. Se repitió el tratamiento cada 21 días salvo que el hemograma presentase cifras inferiores a 3000/mm³ leucocitos y/o 75000/mm³ plaquetas, en cuyo caso se retrasó su administración hasta igualarlas o superarlas. Se proyectó un total de cuatro ciclos. Cuando el nadir de mielosupresión alcanzó valores inferiores a 1000/mm³ leucocitos y/o 25000/mm³ plaquetas se redujo en un 20% la dosis de vinblastina o etopósido en PVB y BEP respectivamente. En el enfermo con respuesta radiológica parcial al tratamiento se valoró la posibilidad de resear quirúrgicamente la lesión residual.

Se consideró RC a la desaparición de toda evidencia clínica, radiológica o analítica de enfermedad durante al menos 4 semanas; RP a la reducción por encima del 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles durante al menos 4 semanas; progresión a un aumento de marcadores tumorales, a la identificación de nuevas lesiones o a un incremento por encima del 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de cualquier lesión medible previamente conocida; no cambios (NC) a cualquier variación no incluida en los criterios anteriores. Se consideró también RC al hallazgo de teratoma maduro o fibrosis cicatricial en la pieza de resección quirúrgica de tumor residual.

La toxicidad del tratamiento se valoró según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (8) y la intensidad de dosis en mg/m²/semana (cisplatino y etopósido), mg/kg/semana (vinblastina) o U/semana (bleomicina) considerando el porcentaje de la intensidad de dosis total administrada sobre la dosis total prevista.

La supervivencia global se calculó desde el inicio de la quimioterapia hasta el último seguimiento o la muerte, y la curva de supervivencia global actuarial según método de Kaplan y Meier (9).

Resultados

Las características de los enfermos se muestran en la tabla 2. La mediana de edad fue de 30 años y el 97% presentó un Karnofsky superior o igual al 80%. La histología predominante fue el seminoma (50%), con elevación aislada de HCG en cuatro de los casos. En los tumores no seminomatosos hubo incremento de ambos marcadores en seis pacientes, dos tenían elevación aislada de HCG y en sólo dos aumentó la AFP.

Un enfermo presentó en la pieza de orquiectomía carcinoma embrionario y teratoma. Después de un intervalo libre de enfermedad de 84 semanas desarrolló metástasis pulmonares y mediastínicas de seminoma. En otro paciente el primario demostró teratoma maduro y en la recidiva abdominal, 39 semanas más tarde, se identificó carcinoma embrionario.

Se trató a un enfermo con un segundo primario (seminoma) en el testículo contralateral después de un intervalo de 10 años.

Respuestas

Se obtuvieron 27 RC (90%), dos RP (6,7%) y un enfermo permaneció en NC (3,3%) y falleció de progresión tumoral a pesar de varios intentos de rescate.

En cuatro de los 27 enfermos con RC se confirmó mediante cirugía que las imágenes residuales presentes después del tratamiento correspondían a fibrosis

Tabla 2

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES		
TOTAL PACIENTES	30	
KARNOFSKY (%)		
>80 %	29	(96,7)
<80 %	1	(3,3)
EDAD		
Mediana		30,5
Límites		14-67
HISTOLOGIA (%)		
Seminoma (S)	15	(50,0)
Carcinoma embrionario (CE)	4	(13,3)
Teratoma inmaduro (Ti)	1	(3,3)
Ti + CE	5	(16,7)
S + CE	4	(13,3)
Ti + CE + Coriocarcinoma	1	(3,3)

o teratoma maduro. En los dos enfermos con RP se practicó exéresis de enfermedad residual logrando RC; a diferencia con los cuatro casos anteriores, sin embargo, el estudio histopatológico de la pieza operatoria demostró tumor residual viable.

Al finalizar la quimioterapia se consolidó la RC en tres pacientes con alto riesgo de recidiva tumoral, en dos con seminoma utilizando radioterapia externa y en un enfermo con carcinoma embrionario y seminoma estadio III mediante altas dosis de quimioterapia (carboplatino 1500 mg/m² y etopósido 1200 mg/m²) y soporte mielopoyético con "stem cells" de sangre periférica. Otro enfermo con seminoma estadio II y a quien sólo se le administró tres ciclos de BEP recibió radioterapia externa de consolidación.

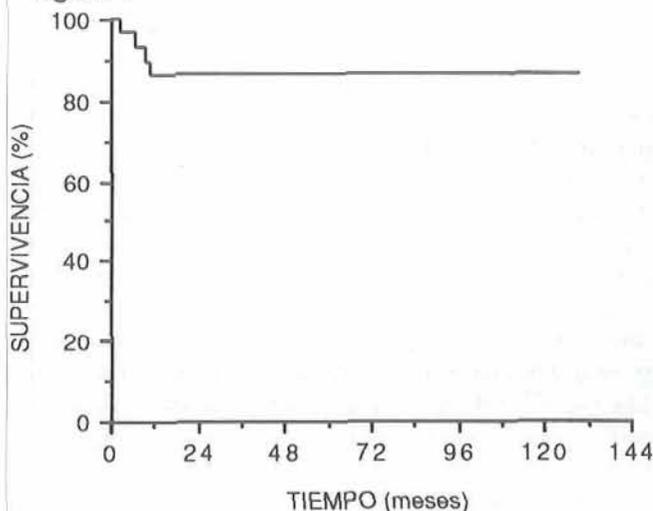
Supervivencia

La mediana de seguimiento de toda la serie es de 38,5 meses, con límites entre 2,5 y 130 meses.

En el momento de cerrar el estudio 25 pacientes (83,3%) permanecen vivos y libres de enfermedad, cuatro han fallecido y uno se encuentra en progresión tumoral. Un enfermo (3,3%) con seminoma puro y enfermedad "bulky" supradiaphragmática obtuvo RC con tres ciclos de BEP y falleció de infección concomitante con aplasia medular durante el cuarto ciclo de tratamiento. Otro enfermo (3,3%) con un tumor mixto estadio III compuesto por teratoma, carcinoma embrionario y coriocarcinoma no logró, como ya se ha comentado, respuesta objetiva de su enfermedad y falleció con progresión tumoral a las 48 semanas de iniciar el tratamiento, demostrando entonces la neoplasia sarcoma, adenocarcinoma, carcinoma embrionario y teratoma maduro e inmaduro. Finalmente, tres enfermos (10%) recidivaron a PVB o BEP después de 8, 37 y 25 semanas de intervalo libre de enfermedad. Los dos primeros, uno con teratocarcinoma estadio II y otro con seminoma y carcinoma embrionario estadio III, fallecieron a las 28 y 41 semanas respectivamente, identificándose un tumor mesenquimal primitivo y anaplásico en el primero y un carcinoma epidermoide con áreas de seminoma y carcinoma embrionario en el segundo. El tercer enfermo, un seminoma estadio II, se encuentra actualmente vivo aunque en progresión tumoral de seminoma a 52+ semanas.

La supervivencia global actuarial (figura 1) al máximo seguimiento, 130 meses, es del 85,6%.

Figura 1



Supervivencia global actuarial

Toxicidad

Se administró un total de 125 ciclos de tratamiento. La mediana de intensidad de dosis proyectada fue 91% para PVB y 93% para BEP.

En términos globales la toxicidad fue aceptable. Todos los pacientes presentaron alopecia y pérdida de peso. La gran mayoría sufrió náuseas y vómitos, generalmente de escasa entidad, a pesar del uso de metoclopramida y benzodiazepinas como tratamiento antiemético. Un solo enfermo desarrolló tres episodios de mucositis grado IV.

Se registró, como ya se ha señalado, una muerte tóxica en remisión completa. Tres enfermos (10%) desarrollaron un patrón radiológico de neumonitis intersticial atribuible a bleomicina; fueron tratados con D-Penicilamina (1 gramo diario) durante tres meses consiguiendo la remisión radiológica completa.

Se documentaron ocho episodios de leucopenia grado IV (6,4%), tres de trombopenia grado IV (2,4%), tres complicaciones infecciosas y 23 episodios febriles, cinco concomitantes con leucopenia, 17 relacionados con bleomicina y uno sin causa filiada.

La toxicidad neurológica fue escasa. Únicamente un enfermo tratado con PVB desarrolló polineuropatía mixta sensitivo-motora y fenómeno de Raynaud 7 meses después de finalizar el tratamiento. No se detectó toxicidad renal relevante.

Discusión

Con esquemas de tratamiento basados en cisplatino un alto porcentaje de enfermos con tumores testiculares avanzados se curan. En nuestra serie 29 enfermos obtuvieron RC, en 27 (90%) se logró de entrada y en dos (6,7%) después de asociar a la quimioterapia exéresis quirúrgica de enfermedad residual. Esta cifra se encuentra por encima de los resultados generalmente presentados por la literatura; sin embargo, pensamos que en ello contribuye la citorreducción tumoral de enfermedad masiva realizada en cuatro enfermos antes de iniciar la quimioterapia y en dos durante los ciclos de tratamiento, uno por perforación intestinal y otro debido a RP y enfermedad "bulky" abdominal. Solamente tres enfermos (10,3%) de los 29 que consiguen RC recidivan al tratamiento, circunstancia que conllevó un pronóstico ominoso: dos han fallecido y uno se encuentra en progresión tumoral. En definitiva, cuatro de 29 enfermos (13,8%), si se excluye la muerte tóxica, progresan a PVB o BEP. La supervivencia actuarial global a un máximo seguimiento de 130 meses es del 85,6%, confirmando una vez más las buenas expectativas de curación que tienen estos enfermos.

Algunas instituciones haciendo uso de diversos criterios estratifican a los enfermos como de buen o mal pronóstico. El propósito de ello es utilizar regímenes menos tóxicos en los pacientes con alta probabilidad de conseguir RC o intensificar el tratamiento con protocolos más agresivos en el grupo de enfermos con tumores de mal pronóstico. Sin embargo, un análisis por parte de Bajorin y cols. (10) de las clasificaciones más frecuentemente utilizadas demuestra variabilidad en la estratificación de los pacientes en los distintos subgrupos y diferencias en sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Son, por tanto, necesarios nuevos esfuerzos que permitan elaborar una clasificación adecuada con carácter pronóstico. En este sentido ha sido publicado recientemente un nuevo análisis cuya fiabilidad ha de ser confirmada en estudios posteriores (11).

Ulbright y cols. (12) describieron el desarrollo de neoplasias no germinales en algunos enfermos tratados en la Universidad de Indiana por tumores germinales de testículo. Su presencia, como también indicaron Oosterhuis y cols. (13), no parece ser debida a un efecto diferenciador de los citostáticos sobre la célula germinal totipotencial sino a la preexistencia de teratoma en el propio tumor. En este contexto, el componente no germinal derivaría de la transformación maligna del teratoma y su identificación sería más evidente al erradicar con tratamiento citostático la fracción germinal más quimiosensible. En tres enfermos de nuestra serie de los cuatro que progresan a PVB o BEP se identificó en biopsias obtenidas de la recidiva tumoral neoplasias de histología no germinal, en dos de los cuales se constató la presencia de teratoma en la pieza de orquiectomía y solamente en uno, conjuntamente con los elementos no germinales, en la recidiva. La escasa respuesta de estos subtipos histológicos a diversas pautas convencionales de quimioterapia convierte en más sombrío el pronóstico de estos enfermos y hace necesario un abordaje precoz más agresivo probablemente quirúrgico.

Es de señalar que en dos enfermos se encontró discordancia entre la histología del tumor primario y las metástasis. Este hallazgo también ha sido comunicado por otros autores aunque su significado es todavía desconocido (14).

En conclusión, es posible curar con esquemas de tratamiento basados en cisplatino aproximadamente a un 80% de los enfermos con tumores testiculares avanzados. En el fracaso terapéutico del 20% restante intervienen indudablemente muchos factores, pero en nuestra serie destacó el desarrollo de tumores de histología no germinal. Pensamos, además, que con citorreducción tumoral antes de la quimioterapia no sólo podemos aumentar el número de RC eliminando componentes no sensibles, sino que favorecemos la acción de los citostáticos al reducir carga tumoral.

BIBLIOGRAFIA

1. Einhorn LH. Testicular cancer as a model for a curable neoplasm. *Cancer Res* 1981; 41: 3275-3280.

2. Einhorn LH, Donohue J. Cis-Diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy

in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87: 293-298.

3. Stoter G, Sleyfer DT, ten Bokkel Huinink WW y cols. High-dose versus low-dose vinblastine in cisplatin-vinblastine-bleomycin combination chemotherapy of non-

seminomatous testicular cancer: A randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1199-1206.

4. Einhorn LH, Williams SD, Troner M, Birch R, Greco FA. The role of mainten-

TRABAJOS ORIGINALES

ce therapy in disseminated testicular cancer. *N Engl J Med* 1981; 305: 727-731.

5. Hainsworth JD, Williams SD, Einhorn LH, Birch R, Greco FA. Successful treatment of resistant germinal neoplasms with VP-16 and cisplatin: Results of a Southeastern Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 1985; 3: 666-671.

6. Peckham MJ, Barrett A, Liew KH y cols. The treatment of metastatic germ-cell testicular tumours with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP). *Br J Cancer* 1983; 47: 613-619.

7. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435-1440.

8. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214.

9. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.

10. Bajorin D, Katz A, Chan E, Geller N, Vogelzang N, Bosl GJ. Comparison of crite-

ria for assigning germ cell tumor patients to "good risk" and "poor risk" studies. *J Clin Oncol* 1988; 6: 786-792.

11. Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC y cols. The second Medical Research Council Study of prognostic factors in non-seminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1992; 10: 85-94.

12. Ulbright TM, Loehrer PJ, Liew LM, Einhorn LH, Williams SD, Clark SA. The development of non-germ cell malignancies within germ cell tumors. *Cancer* 1984; 54: 1824-1833.

13. Oosterhuis JW, Suurmeyer AJH, Sleyfer DT, Koops HS, Oldhoff J, Fleuren G. Effects of multiple-drug chemotherapy (cis-diamminedichloroplatinum, bleomycin, and vinblastine) on the maturation of retroperitoneal lymph node metastases of nonseminomatous germ cell tumors of the testis: No evidence for "de novo" induction of differentiation. *Cancer* 1983; 51: 408-416.

14. Sesterhenn IA, Weiss RB, Mostofi FK y cols. Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: A report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 69-78.

AUGMENTINE INTRAVENOSO. Especialidad de Uso Hospitalario. **COMPOSICION POR VIAL:** 500/50: Amoxicilina (DCI) (sal sódica): 500 mg. Acido clavulánico (DCI) (sal potásica): 50 mg. **1 g/200:** Amoxicilina (DCI) (sal sódica): 1.000 mg. Acido clavulánico (DCI) (sal potásica): 200 mg. **2 g/200:** Amoxicilina (DCI) (sal sódica): 2.000 mg. Acido clavulánico (DCI) (sal potásica): 200 mg. **PROPIEDADES:** Es un preparado antibacteriano de amplio espectro constituido por amoxicilina (sal sódica) y ácido clavulánico (sal potásica). Ver detalle de "gérmenes sensibles" en la literatura del producto. **INDICACIONES:** La asociación de amoxicilina y ácido clavulánico por vía i.v. está indicada en el tratamiento de infección graves producidas por gérmenes sensibles: respiratorias y O.R. (otitis media, sinusitis, amigdalitis), renales y uro-genitales (cistitis, uretritis, pielonefritis), ginecológicas (genitales), de piel y de tejidos blandos, intra-abdominales (en particular peritonitis), otitis auriculares (osteomielitis), septicemia, endocarditis, profilaxis de cirugía abdominal. **POSOLOGIA:** Se administrará exclusivamente por vía i.v. La posología, por convención, se expresa en cantidad de amoxicilina. **A) ADULTOS:** se utilizarán las presentaciones '1 g/200 mg.' o '2 g/200 mg.'. **Pacientes con función renal normal:** La posología habitual es 1 g. dos o cuatro veces diarias por vía i.v. directa muy lenta o por perfusión rápida. En las septicemias infecciones graves, la dosis puede ser elevada a 8 g. diarios e incluso hasta 12 g. diarios. Jamás debe superarse, en un día, la cantidad de 200 mg. de ácido clavulánico por administración y la de 1.200 mg. de ácido clavulánico al día. Así, para una dosis de hasta 6 g. diarios se utilizará la presentación de '1 g/200 mg.' y para una dosis de hasta 12 g. diarios se utilizará la de '2 g/200 mg.'. **Pacientes con insuficiencia renal:** utilizando la presentación '1 g/200 mg.' se dosificará con las cantidades siguientes, consideradas como máximo 1 g. como dosis inicial y a continuación 500 ó 250 mg. cada 12 horas en función del aclaramiento de creatinina, 10-30 ml/min. ó 10 ml/min respectivamente. **Profilaxis quirúrgica:** i. durante la inducción a anestesia en intervenciones de duración inferior a 1 hora. E operaciones más duraderas pueden ser necesarios más dosis de 1 (hasta un máximo de 4 g. en 24 horas). Si la intervención supone un alto riesgo de infección puede continuarse esta administración durante varios días, como terapia postquirúrgica, bien por vía i.v. por vía oral. **B) NIÑOS, LACTANTES Y RECIENTES NACIDOS:** se utilizará la presentación '500 mg/50 mg.'. Niños y lactantes a partir de 3 meses (5 a 40 Kg.): Usar 100 mg/kg/día, en 4 administraciones al día por vía i.v. directa muy lenta o por perfusión. En las infecciones graves, la dosis será de 200 mg/kg/día en 4 perfusiones al día. Recién nacidos y lactantes hasta 3 meses (2,5 a 5 Kg.): Usar 100 mg. a 15 mg/kg/día, en 3 perfusiones al día. Prematuros: Usar 100 mg/kg/día en 2 perfusiones al día. **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION:** No preparar la solución más que en el momento de la inyección. En adultos no deberá administrarse más de '1 g/200 mg.' por dosis por vía i.v. directa, ni más de '2g/200 mg.' por cada perfusión. En niños, lactantes y recién nacidos no deberá administrarse más de 25 mg/Kg. por dosis por vía i.v. directa, ni más de 50 mg/Kg. por cada perfusión. La correcta administración del producto exige respetar unas normas estrictas sobre los disolventes volúmenes adecuados a utilizar, tiempo de administración, etc., por que antes de su utilización se recomienda consultar el prospecto que acompaña a cada presentación o la información correspondiente de monografías y otros medios informativos del producto. **CONTRAINDICACIONES:** Alergias a penicilinas, mononucleosis infecciosa, leucemia linfóide y asociación con alopurinol. **PRECAUCIONES:** Debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a cefalosporinas o con antecedentes de un fonoalérgico, fundamentalmente medicamentoso. Usar con precaución en los casos de insuficiencia renal, grave alteración hepática, lactancia. **Embarazo:** No se ha establecido su inocuidad durante el mismo. **INCOMPATIBILIDADES:** De manera general se recomienda no mezclarlo con ningún otro producto en la misma jeringa o frasco de infusión. No debe utilizarse como disolvente de soluciones inyectables de glucosa (dextrosa), de bicarbonato sódico o dextrano. Para más información, consultar el prospecto incluido en cada presentación o monografías y otros medios informativos del producto. **INTERACCIONES:** Evitar su administración conjunta con antibióticos bacteriostáticos, por su posible antagonismo. La administración de amoxicilina a concentraciones altas, puede interferir con algunas determinaciones analíticas. **EFECTOS SECUNDARIOS:** Trastornos de tipo digestivo (náuseas, vómitos, etc.), alérgicos y erupción cutánea máculo-papulares. Más raramente, elevación moderada de las transaminasas, algunos casos raros de hepatitis aguda citolítica colestásica transitoria (con o sin ictericia), nefritis intersticial aguda, anemia, leucopenia y trombopenia reversibles y algunos casos de colitis pseudomembranosa tras la administración de amoxicilina. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Con las dosis recomendadas, no se han descrito síntomas de intoxicación. Ante una reacción de hipersensibilidad, se suspenderá su administración y aplicará el tratamiento específico (antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina, etc.). **PRESENTACIONES Y P.V.P. IVA:** Frasco para perfusión '500/50 mg.', 1 vial, 379 Ptas.; frasco vial '1 g/200 mg.', vial, 756 Ptas.; frasco para perfusión '2 g/200 mg.', 1 vial 1.205 Ptas. **AUGMENTINE Envases Clínicos:** 500/50 mg EC 100 viales 20.4 PVL - 24.612 P.V.P. (IVA). 1 g/200 mg. EC 100 viales 40.743 PVL - 49.082 P.V.P. (IVA). 2 g/200 mg. EC 50 viales 32.463 PVL - 39.1 P.V.P. (IVA). Augmentine es marca registrada.

