

Perspectivas en urología

P. Sánchez de la Muela y J. M.^a Berrián Polo

*Departamento de Urología. Clínica Universitaria.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.*

Los últimos avances diagnósticos y terapéuticos en el campo de la urología han sido especialmente importantes en determinadas áreas de la especialidad. Esta selectividad, refleja los cambios ocurridos en el seno de la vida social, especialmente a las modificaciones del índice demográfico, cambios en la edad media de la población, nivel económico y cultural, etc...

Los países desarrollados sufren un notable envejecimiento de la población por lo que patologías como los procesos neoplásicos, vesicales y prostáticos, la hiperplasia de próstata, las secuelas de trastornos neurológicos, etc... son especialmente frecuentes. Además, la considerable mejora del nivel de desarrollo y nivel socio-cultural, han permitido poner en marcha programas de prevención y diagnóstico precoz de numerosas patologías en poblaciones de alto riesgo. Estos hechos, condicionan no sólo que sean especialmente frecuentes un grupo determinado de enfermedades, sino que sean tratadas en fases evolutivas precoces y, por ello, con criterios más conservadores al tiempo que resolutivos.

Avances y perspectivas en el diagnóstico de la patología urogenital

A estos avances en el campo de la urología han contribuido, en gran medida, los progresos en las técnicas de diagnóstico por imagen.

La ecografía se ha convertido, desde su introducción en el campo clínico en 1967, en un medio diagnóstico imprescindible en el estudio de las enfermedades del tracto urinario. La manejabilidad de los ecógrafos actuales, su inocuidad y el carácter eminentemente dinámico de la exploración, hacen que su presencia en los gabinetes de urología sea una constante y su rentabilidad diagnóstica en manos del urólogo muy elevada.

La ecografía transrectal, utilizando transductores multiplano de 7 mhz, es el mejor método diagnóstico por imagen de la patología prostática. Su rentabilidad en el «screening» del cáncer de próstata no está verifi-

cado, aunque su sensibilidad para muchos autores duplica a la del tacto rectal aislado. El valor predictivo positivo cuando se considera aisladamente se aproxima al 40%, al 50% cuando se combina con tacto rectal y al 52% cuando se asocia a una elevación del Antígeno Prostático Específico (PSA) (14). Su utilidad en el estadiaje del carcinoma localizado no está contrastada suficientemente y posiblemente su rentabilidad en este campo no puede competir con el rendimiento de la Resonancia Nuclear Magnética, cuya información es más precisa y completa (22). La biopsia ecodirigida, sin embargo, es un sistema diagnóstico de extrema rentabilidad que hace de la ecografía transrectal la técnica de elección en el diagnóstico diferencial de la patología prostática y un elemento de gran utilidad, junto con el PSA, en la monitorización del tratamiento del carcinoma de próstata.

La combinación del eco-doppler con la inyección intracavernosa de drogas vasoactivas, permite efectuar una valoración dinámica de la disfunción eréctil. En condiciones normales, la inyección intracavernosa de 60 mgrs de papaverina condiciona un incremento en el diámetro interno de la arteria cavernosa, desde 0.5 a 1 mm, con un aumento en el flujo de la arteria desde un valor no cuantificable a unos 30-35 cms/sg (15). Sin embargo, dado que la disfunción eréctil habitualmente es multifactorial, debemos considerar su utilidad limitada y complementaria a otros métodos diagnósticos.

Asimismo, es posible el estudio sonográfico de la uretra peneana y de la uretra bulbar mediante transductores lineales de 5 mhz, previa distensión de la misma con suero salino. El estudio sonográfico permite determinar el número de estenosis, diámetro de la luz uretral y el grado de espongiofibrosis con más certeza que el estudio radiológico convencional (12). Dada su capacidad para evaluar la espongiofibrosis, es una técnica especialmente útil para establecer la indicación quirúrgica en estos procesos.

Una nueva técnica, la ultrasonografía con doppler color, ha demostrado ser especialmente eficaz en la evaluación del trasplante renal y la patología escrotal. Se está evaluando su utilidad en la valoración de la hidronefrosis, diagnóstico diferencial del escroto agudo, masas renales, etc... pero los resultados por el momento no son concluyentes (29).

Aún cuando posee un amplio campo de aplicación, la ultrasonografía del tracto urogenital está limitada por su sensibilidad y especificidad especialmente en el campo de la uro-oncología. En este campo, la sensibilidad, especificidad y capacidad predictiva de la Imagen por Resonancia Nuclear Magnética (IRNM) en el estadije de los tumores urogenitales oscila entre el 75% y 100% (3, 7, 27, 28). Las limitaciones actuales de la RNM previsiblemente mejorarán con la introducción de la Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM) y la Tomografía por Emisión de Positrones (28).

Perspectivas en urolitiasis y endourología. Cirugía laparoscópica en urología

Las nuevas técnicas de litofragmentación han condicionado que los avances en el estudio de la enfermedad litiásica hayan sido muy limitados. Las indicaciones terapéuticas se han aclarado progresivamente en los últimos años y técnicas, en principio tan innovadoras, como la nefrolitotricia percutánea, son en la actualidad tratamientos complementarios a la litotricia extracorpórea por ondas de choque. Tal es el caso del tratamiento de litiasis coraliformes (13) y litiasis alojadas en divertículos caliciales (10). Lo mismo podemos decir de la ureteroscopia en el caso de la litiasis ureteral (18).

En el terreno de la endourología diagnóstica, los avances más importantes están presididos por la introducción de fibroscopios flexibles para el estudio de la vejiga, uréter y riñón. Estudios prospectivos efectuados por Clayman y cols. (2) han demostrado que, en manos experimentadas, el rendimiento diagnóstico del material flexible es al menos tan elevado como el obtenido con instrumental rígido en el 88% de los pacientes y lo supera en un 6% de los casos. Por otra parte los instrumentos flexibles son considerablemente mejor tolerados; sólo un 1.2% de los pacientes que se someten a cistoscopia flexible requieren medicación analgésico-sedante en comparación con un 33% en el caso del material rígido (2). Las posibilidades de instrumentación son amplias, y los uretroscopios y ureterorenoscopios permiten la utilización de electrodos para electrocoagulación, litotricia electrohidráulica

y lasertricia, pinzas de biopsia y de extracción de cálculos con mínima morbilidad (11).

Nuevas técnicas, como la cirugía laparoscópica, se abren camino rápidamente, revelándose como modalidades diagnósticas y terapéuticas de gran valor potencial. Desde la introducción de los procedimientos laparoscópicos intervencionistas en el campo de la urología (23), sus indicaciones se han ampliado considerablemente y su aplicación es cada vez mayor. En el momento actual el campo de acción de la cirugía laparoscópica incluye, además de la linfadenectomía pélvica, las correcciones de varicocele, orquiectomía laparoscópica en el teste criptorquídeo abdominal, nefrectomía, ureterolitotomía y cirugía vesical (21).

Sin embargo, el potencial de crecimiento de esta cirugía es importante y, aunque por el momento desconocemos su alcance real, es previsible una progresión rápida de esta técnica tanto en el campo diagnóstico como terapéutico.

Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata

Este ha sido un tema de estudio prioritario, en los últimos años, dada la elevada incidencia de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y el progresivo incremento de las expectativas de vida en la población.

En tejido prostático, el 90% de la Testosterona (T) es transformada en Dihidrotestosterona (DHT) merced a la actividad de la 5α -reductasa, enzima presente en los microsomas de la membrana nuclear de las células epiteliales prostáticas. En el tejido prostático hiperplásico se produce un incremento en la expresión de receptores para la DHT, por lo que, aún cuando los niveles sistémicos de andrógenos son bajos, los niveles de DHT en tejido hiperplásico aumentan relativamente y pueden producir un crecimiento hiperplásico glandular (17).

Estos hechos han fundamentado el tratamiento farmacológico de la hiperplasia prostática. Los antiandrogénos condicionan una reducción del volumen prostático, después de tres a seis meses de tratamiento, que alcanza hasta un 30-40% del tamaño total glandular (16). Esta acción involutiva se ejerce especialmente sobre el componente epitelial, permaneciendo el componente estromal relativamente inmodificado.

Los inhibidores de la 5α -reductasa, fármacos de reciente introducción en la farmacopea, tienen los mismos efectos involutivos, cualitativos y cuantitativos, sobre el tejido hiperplásico. Al contrario que otros antiandrogénos, carecen de efectos secundarios, dado

que los niveles de DHT en tejido prostático se reducen significativamente manteniéndose los niveles séricos de Testosterona estables (17).

Sin embargo, la involución prostática observada no implica necesariamente una reducción en la resistencia uretral. De hecho, estudios Fase III recientes parecen indicar que la reducción en el volumen prostático con estos fármacos se aproxima al 20%, pero la mejoría en la sintomatología y parámetros urodinámicos es limitada (17, 26).

Estos datos, aún cuando preliminares, son congruentes con el mecanismo de acción del fármaco y la fisiopatología del proceso (25). Cada vez parece más claro que no existe relación entre el volumen prostático y el grado de obstrucción al flujo urinario. Más aún, existe un componente dinámico en la obstrucción al flujo urinario que depende esencialmente del estroma prostático, cápsula prostática y músculo liso periuretral. Este componente, podría ser el principal responsable de la alteración de la dinámica miccional y es dependiente de estímulos adrenérgicos. Por este motivo la introducción de fármacos bloqueantes α -adrenérgicos de corta o larga vida media (prazosín, terozosín, doxazosín, etc.) ha dado resultados satisfactorios (25).

La hipertermia no ha demostrado ser una terapéutica definitiva en el tratamiento de la HPB. Los estudios realizados hasta el momento parecen indicar una mejoría objetiva y subjetiva en no más del 50% de los casos (24). Tanto en el caso de la hipertermia, como en la dilatación prostática con balón, hemos de tener en cuenta que existe una importante selección de los casos a tratar, que la dificultad para evaluar objetivamente la respuesta terapéutica es grande y que el efecto placebo en el tratamiento de la HPB puede afectar hasta casi un 50% de los pacientes en estudio (26).

Otras técnicas en el tratamiento de la HPB tienen un valor menos relevante: la colocación de prótesis, intra o extrauretrales, tiene indicaciones muy selectivas, la prostatotomía mediante láser no aporta ninguna mejora real a la resección transuretral o incisión prostática convencional y la criocirugía es una técnica con resultados mediocres y excesiva morbilidad.

Perspectivas en uro-oncología

Probablemente la uro-oncología es uno de los campos en los que el avance de la especialidad ha sido más importante. El conocimiento, cada vez más profundo de la biología tumoral, hace que el diagnóstico y seguimiento de los procesos neoplásicos sea más eficaz y rentable.

En el campo clínico, la detección precoz mediante exploración física sistematizada, estudios radiológicos, ultrasonográficos y marcadores tumorales, han supuesto un incremento en el diagnóstico de la patología neoplásica en general y de los estadios precoces en particular.

En las tumoraciones renales, el diagnóstico precoz y la considerable mejora en las técnicas de estadiaje, condicionan que se estén realizando tratamientos mínimamente agresivos, en el caso de los tumores renales, con resultados en cuanto a supervivencia muy satisfactorios (19). En los tumores de vejiga, estas mismas mejoras diagnósticas, han permitido la utilización de técnicas quirúrgicas funcionalmente muy aceptables. La sustitución ortotópica vesical ha supuesto una considerable mejora de la calidad de vida de los pacientes, no ha incrementado la morbilidad del acto quirúrgico y no ha supuesto un compromiso en la supervivencia de los pacientes (5).

La gran rentabilidad de la quimioterapia sistémica en las neoplasias de testículo y la mejora en los métodos de diagnóstico y seguimiento, permiten adoptar actitudes conservadoras en casos selectivos. Muchos pacientes se pueden beneficiar de una actitud expectante en los tumores de bajo estadio tras la orquiectomía. De hecho, la incidencia de curaciones para Estadios I tratados de forma conservadora se aproxima al 100% con supresión de la morbilidad en el 80% de los pacientes (9).

En el carcinoma de próstata, la precisión en el estadiaje tumoral ha supuesto que muchos pacientes se beneficien de un tratamiento quirúrgico precoz con intención curativa y de escasa morbilidad. Lo que no es tan claro, es que el diagnóstico precoz suponga una mejora en la sobrevida de los pacientes. La incidencia del carcinoma de próstata se ha incrementado con el diagnóstico precoz mediante tacto rectal, ecografía transrectal y/o marcadores tumorales, sin embargo muchos de estos tumores son neoplasias de bajo grado, con escaso potencial biológico. Dejadas a su evolución espontánea la mayoría de estas neoplasias no hubiesen condicionado morbi-mortalidad y por ello no son acreedoras de tratamiento alguno (8).

Quizá el aspecto más importante y prometedor en el tratamiento de las neoplasias urogenitales se centra en el estudio del potencial biológico tumoral y la interacción tumor-huésped.

Con independencia de los cambios fenotípicos observados en las células neoplásicas, no es posible predecir el comportamiento de células cancerosas cultiva-

das in vitro cuando se inoculan a un huésped. La disparidad entre el comportamiento in vivo e in vitro indica que los cambios fenotípicos no son suficientes y que el papel del huésped, respuesta inmune, factores de crecimiento, etc..., son fundamentales en el comportamiento biológico tumoral.

Con respecto al huésped, la reactividad inmunológica parece tener un papel cada vez más relevante. Hay cinco grupos de efectores celulares activos en la defensa antitumoral: linfocitos T, células Natural Killer, células Killer activadas por linfoquinas (LAK cells), linfocitos infiltrantes del tumor (TIL) y monocitos/macrófagos. Las células efectoras ejercen su efecto citotóxico mediante la inserción de una proteína perforante en la membrana celular (perforina) o por inducción de una muerte celular programada en la célula diana (20), y se ha demostrado una correlación evidente entre los niveles de actividad citotóxica y las posibilidades de recidiva y progresión tumoral (1).

Cada una de las líneas celulares, posee factores únicos para la identificación de la célula diana y activación del proceso de citolisis. Las diferencias en cuanto a fenotipo de estos grupos celulares vienen determinadas por sus antígenos de superficie.

Todas las células efectoras del sistema inmune reciben señales inhibitoras o activadoras a través de la liberación de citocinas desde las mismas células efectoras o desde las células endoteliales. Las funciones fun-

damentales de las citocinas en relación con la actividad antitumoral son hematopoyética; IL-4, factor estimulante de granulocitos-macrófagos, factor estimulante de los granulocitos, etc..., inflamatoria; TNF, IL-1, actividad antiviral; interferones α y β , actividad antitumoral; IL-1, TNF, IFN y función reguladora de las células efectoras; IL-2, IFN- γ .

La actividad antitumoral de las citocinas no está completamente clara aunque hay datos objetivos de su actividad antineoplásica, ya sea aislada o mediante la activación in vitro de células efectoras (LAK o TIL).

Por otra parte, aunque la biología del proceso de metástasis se desconoce por el momento, sabemos que se trata de un proceso desarrollado en varias fases con control presumiblemente genético (6).

Se han identificado numerosos oncogenes, aproximadamente unos cincuenta. Sus funciones son variadas, así como las de las proteínas sintetizadas por los mismos, pero en general intervienen activamente en los procesos de diferenciación/desdiferenciación, crecimiento y muerte celular.

Parece claro que determinadas alteraciones cromosómicas no aleatorias, especialmente las traslocaciones cromosómicas y anomalías en número, juegan un papel muy importante en la génesis tumoral. Asimismo, la supresión de un determinado cromosoma, con la pérdida de un gen supresor, podría estar implicado en este proceso. Harris demostró, en 1986 (4), que la

Tabla 1

FENOTIPO Y FUNCION DE LAS CELULAS EFECTORAS EN LA RESPUESTA INMUNOLOGICA ANTITUMORAL

CELULA EFECTORA	FENOTIPO	FUNCION
Linfocitos T Citotóxicos	CD3+ CD3+, CD8+	Citotoxicidad altamente específica para células tumorales. Reconocimiento de diana dependiente de moléculas del CHC de la Clase I.
Natural Killer Cells	CD3-, CD16+, CD56+	Actividad citotóxica antitumoral sin activación previa. Reconocimiento de la célula diana por mecanismo desconocido.
Células Killer activadas	CD3-, CD16+, CD56+	Linfocitos periféricos citotóxicos. Actúan de forma no específica e independiente de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad.
Linfocitos infiltrantes del tumor	CDE+, CD8+ CD3+, CD4+	Linfocitos T con actividad enzimática lítica.
Monocito/ Macrófagos	Dependiente estado Maduración	Actividad citotóxica antitumoral. Mecanismos de reconocimiento de la diana desconocido.

selección de líneas celulares mutantes homocigotas que han perdido determinadas áreas cromosómicas se traduce en la expresión de un determinado fenotipo tumoral. Esta expresión fenotípica es reversible introduciendo elementos delulares que poseen todos los genes supresores. La pérdida del alelo cromosómico específico, se ha demostrado en un número cada vez mayor de neoplasias, como el tumor de Wilms, carcinoma suprarrenal, carcinoma transicional, carcinoma renal, feocromocitoma, etc... Se puede intuir, que el mecanismo fisiopatológico por el cual se producen estas alteraciones genéticas es el cese en las funciones reguladoras, con la consecuente expresión de oncogenes.

En urología son conocidas las expresiones del *c-Ha-ras* en los carcinomas de vejiga y próstata, *c-Ki-ras* en el carcinoma de próstata, *c-myc* en el carcinoma de próstata y de riñón, *c-erb-1*, *c-erb-B1* y *c-erb-B2* en el carcinoma renal, *c-fos* en el cáncer de próstata y *N-myc* en el neuroblastoma. El tipo de modificación del DNA, RNA y expresión fenotípica para cada uno de

ellos es variable, así como sus relaciones con el potencial biológico del tumor desarrollado.

Sin embargo, aun cuando se ha demostrado una asociación entre la presencia y actividad de estas moléculas y el desarrollo de procesos neoplásicos, no están claras las condiciones microambientales en que deben actuar, hasta qué punto pueden interactuar sinérgicamente diferentes oncogenes, ni si existe relación entre el nivel de expresión oncogénica y el desarrollo de la neoplasia o su comportamiento *in vivo*.

Este complejo mecanismo, se imbrica aun más si tenemos en cuenta la poco clara función de otros factores adyuvantes como son la matriz extracelular, factores de adherencia celular, proteínas citoesqueléticas y factores de crecimiento celular.

En definitiva, el estudio experimental del cáncer se deberá centrar en el análisis ultraestructural y bioquímico de la matriz celular, los factores de crecimiento celular y elementos reguladores del mismo, e influencia de la modulación inmunológica en la interacción tumor-huésped.

BIBLIOGRAFIA

1. Carballido J., Alvarez-Mon M., Solovera J., Menéndez-Ondina L. Durantez A. Clinical significance of natural killer activity in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1990; 143: 29.
2. Clayman R.V., Reddy P., Lange P.H. Flexible fiberoptic and rigid-rod lens endoscopy of the lower urinary tract: a prospective controlled comparison. *J Urol* 1984; 131: 715.
3. De Castro F., Robles J.E., Rosell D. et al. Trombosis tumoral en vena cava inferior (TTVCI): diagnóstico por imagen y aproximación terapéutica. *Actas urol Esp* 1992; 16: 373.
4. Harris H. Prospects in cell biology: a volume of reviews to mark 230 years of *Journal of Cell Science*. *J of Cell Sci* 1986; 4 (Supp): 458.
5. Hautman R.E. Orthotopic urinary diversion. *Current Opinion in Urology* 1991; 1: 57.
6. Hollingworth R.E., Lee W.H. Tumor suppressor genes: New prospects for cancer research. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 91.
7. Hricak H., Demas B.E., Williams R.D. et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and imaging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology* 1985; 154: 709.
8. Iversen P., Torp-Pedersen S. Screening for carcinoma of the prostate: sense or non-sense. *Current Opinion in Urology* 1991. 1: 4.
9. Jewett M.A.S. Surveillance for low-stage testicular cancer. *Current Opinion in Urology* 1991. 1: 68.
10. Jones J.A., Lingeman J.E., Steidel C.P. The role of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy in the management of pyelocaliceal diverticula. *J Urol* 1991; 146: 724.
11. Kavoussi L.R., Clayman R.V. Office flexible cystoscopy. *Clin Urol North Am* 1988; 15, 4: 601.
12. Klosterman P.W., Laing F.C. McAninch J.W. Sonourethrography in the evaluation of urethral stricture disease. *Clin Urol North Am* 1989; 16, 4: 791.
13. Koga S., Arakaki Y., Matsuoka M., Ohyama C. Staghorn calculi - Long-term result of management. *Br J Urol* 1991; 68: 122.
14. Lee F., Torp-Pedersen S.T., McLary R.D. Diagnosis of prostate cancer by transrectal ultrasound. *Clin Urol North Am* 1989; 16: 663.
15. Lue T.F., Mueller S.C., Jow Y.R., I-Sheng Hwang T. Functional evaluation of penile arteries with duplex ultrasound in vasodilator-induced erection. *Clin Urol North Am* 1989; 16: 799.
16. McConnell, J.D. Androgen ablation and blockade in the treatment of be-

ning prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990; 17: 661.

17. McConnell, J.D. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. Current Opinion in Urology 1992; 2: 18.

18. Netto N.R., Claro J.F.A., Lemos G.C., Cortado P.L. Treatment options for ureteral calculi - Endourology or extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1991; 146: 5.

19. Novick A.C. Possibilities and limitations of partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Current Opinion in Urology 1991; 1: 30.

20. Ojcius D.M., Young J.D.-E. Cell-mediated killing: Effector mechanism and mediators. Cancer Cells 1990; 2: 138.

21. Rioja Sanz L.A., Rioja Sanz C. Cirugía laparoscópica en urología. Actas Urol esp 1992; 16: 528.

22. Scardino P.T. Early detection of prostate cancer. Clin Urol North Am 1989; 16: 635.

23. Schuessler W.W., Vancaille T.G., Reich H., Griffith D.P. Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy in pa-

tients with localized prostate cancer. J Urol 1991; 145: 988.

24. Servadio, C. The use of hyperthermia for benign prostatic hyperplasia. Current Opinion in Urology 1992; 2: 12.

25. Shapiro E., Lepor H. Smooth muscle content and neuro-endocrine physiology of human benign prostatic hyperplasia. Current Opinion in Urology 1992; 2: 22.

26. Wein A.J. Evaluation of treatment response to drugs in benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990; 17: 631.

27. Williams R.D. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of urologic cancer. In Advances in urologic oncology. pp 69. Richard D. Williams Ed. Macmillan Publishing Company. New-York. 1987.

28. Williams R.D. Magnetic resonance imaging/spectroscopy and positron emission tomography. In adult and Pediatric Urology. pp 132. Gillenwater J.Y., Grayhack J.T., Howards S.S. and Duckett J.W. Eds. Year Book Medical Publishers INC. 1987.

29. Zafar H.J., Madrazo B.L., Miller J.H. Color doppler ultrasound of the genitourinary tract. Curr Opinion in Urology 1992; 2: 95.

AUGMENTINE INTRAVENOSO. Especialidad de Urología. **COMPOSICION POR VIAL:** 500/50: Amoxicilina (sal sódica): 500 mg. Ácido clavulánico (DCI) (sal potásica): 50 mg. **1 g/200:** Amoxicilina (DCI) (sal sódica): 1.000 mg. Ácido clavulánico (DCI) (sal potásica): 200 mg. **2 g/200:** Amoxicilina (DCI) (sal sódica): 2.000 mg. Ácido clavulánico (DCI) (sal potásica): 200 mg. **PROPIEDADES:** Es un preparado antibacteriano de amplio espectro constituido por amoxicilina (sal sódica) y ácido clavulánico (potásico). Ver detalle de "gérmenes sensibles" en la literatura productiva. **INDICACIONES:** La asociación de amoxicilina y ácido clavulánico por vía i.v. está indicada en el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes sensibles: respiratorias y Otitis medias, sinusitis, amigdalitis, renales y uro-genitales (cistitis, uretritis, pielonefritis), ginecológicas (genitales), de piel y de tejidos blandos, intra-abdominales (en particular peritonitis), o. auriculares (osteomielitis), septicemia, endocarditis, profilaxis quirúrgica 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:** posología habitual es 1 g. dos o cuatro veces diarias por vía directa muy lenta o por perfusión rápida. En las septicemias, infecciones graves, la dosis puede ser elevada a 8 g. diarios e inclusive hasta 12 g. diarios. Jamás debe superarse, en un adulto, 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. día 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' dosificará con las cantidades siguientes, consideradas como máximas: 1 g. o 2 g. dosificación inicial y a continuación 500 ó 250 mg. cada 12 h. en función del aclaramiento de creatinina, 10-30 ml/min. ó 10 ml. respectivamente. **Profilaxis quirúrgica:** 1 g. durante la inducción anestésica en intervenciones de duración inferior a 1 hora. operaciones más duraderas pueden ser necesarias más dosis de hasta un máximo de 4 g. en 24 horas. Si la intervención supone 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 RECIÉN NACIDOS** 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 mg/kg/día, en 3 perfusiones al día. Prematuros: Usar 100 mg/kg. 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'. 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 las normas estrictas sobre los disolventes, volúmenes adecuados a utilizar, tiempo de administración, etc., por lo que antes de su utilización se recomienda consultar el prospecto que acompaña a cada presentación o la información correspondiente en monografías y otros medios informativos del producto. **CONTRAINDICACIONES:** Alergias a penicilinas, mononucleosis infecciosa, leucemia linfocítica y asociación con alopecia. **PRECAUCIONES:** Debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a cefalosporinas o con antecedentes de un fallo alérgico, 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 no se recomienda 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, 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. amoxicilina a concentraciones altas, puede interferir con algunas determinaciones analíticas. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Trastorno 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 reacción de hipersensibilidad, se suspenderá su administración y se aplicará el tratamiento específico (antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina, etc.). **PRESENTACIONES Y P.V.P. IVA:** Frasco de perfusión '500/50 mg', 1 vial, 379 Ptas.; frasco vial '1 g/200 mg', 756 Ptas.; frasco para perfusión '2 g/200 mg', 1 vial 1.205 Ptas. **AUGMENTINE Envases Clínicos:** 500/50 mg EC 100 viales 20. PVL - 24.612 P.V.P. (IVA). 1 g/200 mg. EC 100 viales 40.743 Ptas. 49.082 P.V.P. (IVA). 2 g/200 mg. EC 50 viales 32.463 PVL - 39. P.V.P. (IVA). Augmentine es marca registrada.

