agencia española de medicamentos y productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO
DIRECCIÓN DE FARMACOEPIDEMIOLOGIA Y FARMACOVIGILANCIA
13 MAR. 2006
nº 6952
SALIDA

Ref: 2006/01
13 de marzo de 2006

NOTA INFORMATIVA

USO DE LA ASOCIACIÓN AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO Y RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD

A la luz de varios estudios recientemente publicados[1, 2], el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha evaluado el riesgo de toxicidad hepática asociado al uso de la asociación amoxicilina-ácido clávulánico (amoxiclavulánico) en España y ha recomendado a la AEMPS informar a los profesionales sanitarios de las conclusiones de su evaluación, las cuales fueron las siguientes:

1 El riesgo de hepatotoxicidad aguda de amoxiclavulánico es conocido desde hace años y se encuentra recogido en la ficha técnica de todos los productos comercializados en España. El patrón funcional de hepatotoxicidad puede ser variable, aunque hasta ahora se han descrito fundamentalmente lesiones colestásicas y mixtas que parecen relacionarse con una edad mas avanzada. El mecanismo fisiopatológico de producción de la toxicidad es desconocido, si bien una proporción relevante de pacientes presenta signos concomitantes de hipersensibilidad.

2. La lesión hepática aguda puede ocurrir durante el tratamiento y hasta varias semanas después de finalizado el mismo. No se ha demostrado que la monitorización de la función hepática pueda servir para prevenir o detectar precozmente la lesión hepática.

3. La incidencia estimada de hepatotoxicidad en los adultos es de 1 caso por cada 10.000 cursos de tratamiento[1]. La frecuencia podría ser inferior en población pediátrica (<16 años), aunque se carece de información apropiada en este segmento de edad. Aunque se han apuntado algunos factores de riesgo (edad superior a 60 años y la duración de tratamiento), en principio todos los pacientes que tomen el medicamento son susceptibles de presentar hepatotoxicidad.

4. En el año 2004, se ha estimado que a cargo del Sistema Nacional de Salud se han dispensado más de 5,6 millones de cursos de tratamiento de amoxiclavulánico en adultos y 1,6 millones en niños, representando el 51% del consumo extrahospitalario de todos los beta-lactámicos y el 34% de todos los antibióticos.

5. De acuerdo con los datos del Registro realizado en España por el Grupo Español para el Estudio de la Enfermedad Hepática inducida por Medicamentos, la hepatotoxicidad aguda inducida por amoxicilina-ácido clavulánico es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en la población adulta[2]. Esto se debe al elevado uso que se realiza de este medicamento, que convierte una reacción adversa de baja frecuencia en un problema de salud pública.

6. La asociación amoxicilina-a. clavulánico solo está indicada para las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas. Según los expertos consultados, el

CORREO ELECTRÓNICO

smhaem@agemed.es

Carrtª Majadahonda-Pozuelo,
Km.2.200
28220 MAJADAHONDA –
MADRID-
TEL: 91 596 77 11
FAX: 91 596 78 91

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO
DIVISION DE FARMACOEPIDEMIOLOGIA Y FARMACOVIGILANCIA
13 MAR. 2006
S. 6952
S A L I D A

patrón epidemiológico de infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifica en absoluto un uso tan elevado. En este sentido debe de recordarse que:

La resistencia adquirida del neumococo (*S. pneumoniae*) no está mediada por beta-lactamasas, por lo que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola.

Las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentemente virales y en general no requieren tratamiento antibiótico. Las infecciones causadas por *S. pyogenes* son susceptibles de tratamiento con penicilina V o con amoxicilina. Dado que el *S. pyogenes* no es productor de beta-lactamasas, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia a los antibióticos antes citados y se desaconseja su uso.

Para conocer el tratamiento empírico adecuado a cada infección según la localización y el patrón epidemiológico en España se recomienda consultar las guías clínicas de las sociedades científicas[3-5]. A modo de orientación, se incluye como anexo a esta nota un resumen de las recomendaciones de tratamiento de las infecciones más frecuentes en la comunidad, extractado de los protocolos clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)[3], Asociación Española de Pediatría[4], Academia Americana de Pediatría[5] y expertos consultados. También se recomienda seguir el documento sobre utilización de antibióticos en atención primaria recientemente publicado por varias sociedades científicas[9].

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, quiere destacar que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico es un medicamento muy eficaz para las infecciones causadas por bacterias habitualmente sensibles a amoxicilina que pueden adquirir resistencia a la misma a través de la producción de beta lactamasas. Por tanto, el uso de amoxicilina-ácido clavulánico debería reservarse para este fin. Cuando se utiliza bajo prescripción médica en las indicaciones apropiadas, la relación beneficio-riesgo de amoxicilina-ácido clavulánico es muy favorable.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf).

EL SUBDIRECTOR GENERAL
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Fdo: Emilio Vargas Castrillón

De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 71-80
2. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology 2005; 129: 512-521.
3. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Cínica (SEIMC). Protocolos Clínicos. Dsoponible en: http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/index.htm.
4. Asociación Española de Pediatría. Protocolos: infectología. Disponible en: http://aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm
5. American academy of Pediatrics. Clinical Practice guidelines(sinusitis, otitis). Disponible en: http://aappolicy.aappublications.org.
6. Report of the Committe on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Red Book. 2005.
7. Scottish Intercollegiate guidelines network. Dosis and managemente of childhood otitis media in primary care. 2003. Disponible en : www.sign.ac.uk/pdf/sign66.pdf.
8. Martín Muñoz P, Ruiz-Canela Cáceres J. Manejo de la otitis media aguda en la infancia. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Agencia de Evaluación de Tecnologías sanitarias de Andalucía. 2001.
9. Documento de consenso sobre utilización de antibióticos en atención primaria AEPap, REAP, SEFaC, SEFCy semFYC. Disponible en: www.reap.es.

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@agemed.es

Carrtª Majadahonda-Pozuelo, Km.2.200
28220 MAJADAHONDA – MADRID-
TEL: 91 596 77 11
FAX: 91 596 78 91

DIVISIÓN DE FARMACOEPIDEMIOLOGÍA Y FARMACOVIGILANCIA
13 MAR. 2006
Nº 6952
SALIDA

Anexo a la Nota Informativa 2006/01:

Tratamiento empírico en las infecciones más frecuentes en Atención Primaria (extractado de los protocolos de de Sociedades Científicas[3-5] y expertos consultados)

Infecciones del tracto respiratorio superior

Infección	Bacterias (% prevalencia)	Antibiótico recomendado y pauta
Faringo-amigdalitis	*S. pyogenes* (15-20) (el 80% de los episodios son de etiología vírica)	***Niños menores de 12 años:*** Penicilina V* 250 mg cada12 horas x 10 días (estómago vacío). Alternativa: Amoxicilina* 50 mg/Kg/día en 2 tomas/día x 10 días) ***Adultos y niños mayores de 12 años:*** Penicilina V* 500 mg cada12 horas x 10 días(estómago vacío); Amoxicilina* 750 mg en 1 toma/día x 10 días (válido para cualquier edad)
Otitis media aguda	*S. pneumoniae* (35), *H. influenzae* (25)	***Niños menores de 2 años*** Amoxicilina* 80-90 ó 40-50 mg/kg/día en 3 tomas/día x 10 días según existan o no factores de riesgo ***Niños mayores de 2 años***: diferir tratamiento antibiótico 48-72 horas. Si éste se inicia: Amoxicilina* 40-50 mg/kg/día en 3 tomas/día x 5-7 días ***Si fracaso en 3 días:*** Amoxi-clavulánico 80-90 mg/kg/día en 3 tomas/día x 10 días.
Sinusitis aguda	*S. pneumoniae* (30-40) *H. influenzae* (20)	***Niños:*** Amoxicilina* 40-50 o 80-90 mg/kg/día en 3 tomas/día x 7 - 10 días, según el riesgo de baja susceptibilidad del neumococo. ***Adultos:*** Amoxicilina* 875-1000 mg cada 8 horas x 10 días ***Si fracaso en 3 días:*** ***Niños:*** Amoxi-clavulánico* 80-90 mg//kg/día en 3 tomas/día x 10 días ***Adultos***: Amoxi-clavulánico* 875-1000 mg/125 mg en 3 tomas/día x 10días

* Macrólidos en pacientes alérgicos a penicilinas

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@agemed.es

Carrtª Majadahonda-Pozuelo, Km.2.200
28220 MAJADAHONDA – MADRID-
TEL: 91 596 77 11
FAX: 91 596 78 91

DIVISIÓN DE FARMACOVIGILANCIA
13 MAR. 2006
Nº 6952
SALIDA

Infecciones del tracto respiratorio inferior

Infección	Bacterias (% prevalencia)	Antibiótico recomendado y pauta
Reagudización bronquitis cónica	*H. influenzae* (50) *S. pneumoniae* (15-25) *M. catarrhalis* (10-30)	Amoxi-clavulánico* 875-1000 mg/125 x 3 tomas x 10 días
Neumonía Adquirida en la Comunidad	*S. pneumoniae* (20-65), *H. influenzae* (3-10), *Legionella* (2-10), *Mycoplasma* (2-18) Virus	**Si no requiere hospitalización:** ***Neumonía típica:*** ***Niños:*** Amoxicilina* 80-90 mg/kg/día en 3 tomas x 10 días. Alternativa: Amoxi-clavulánico* 80-90 mg/kg/día x 8 horas x 10 días. ***Adultos:*** Amoxicilina* 1000 mg cada 8 horas x 10 días *Si bronquitis crónica*: Amoxi-clavulánico* 875-1000 mg/125 mg cada 8 horas x 10 días ***Neumonía atípica:*** ***Niños***: Macrólidos: eritromicina, claritromicina, azitromicina a dosis habituales. ***Adultos***: Claritromicina 250 mg cada 12 horas x 14 días ***Etiología indeterminada (adultos):*** Claritromicina 250 mg cada 12 horas x 14 días, o bien Levofloxacino 500 mg cada 24 horas x 14 días

* Macrólidos o quinolonas en pacientes alérgicos a penicilinas
$ Criterios de hospitalización: Edad avanzada (>70 años), enfermedad basal grave, insuficiencia respiratoria, neumonía extensa, alteración de la conciencia, inestabilidad hemodinámica, derrame pleural, absceso, falta de respuesta a las 48 h, alta probabilidad de incumplimiento

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@agemed.es

Carrtª Majadahonda-Pozuelo, Km.2.200
28220 MAJADAHONDA – MADRID-
TEL: 91 596 77 11
FAX: 91 596 78 91

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO
DIVISIÓN DE FARMACOEPIDEMIOLOGÍA Y FARMACOVIGILANCIA
Nº 6952
SALIDA

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Infecciones del tracto urinario bajo

Infección	**Bacterias (%)**	**Antibióticos recomendados y pauta en adultos (niños: consultar guías)**
Bacteriuria asintomática	Cultivo y antibiograma	Según antibiograma (recomendable 7 días) Solo en pacientes de riesgo y embarazadas.
Cistitis (no complicada de origen estrahospitalario)	*E. coli* (90) (aconsejable urocultivo y antibiograma, excepto en mujeres, a menos que haya recurrencia)	*Cualquiera de las pautas siguientes:* Fosfomicina trometamol monodosis de 3 gr. Ciprofloxacino 250 mg cada 12 horas x 3 días Ofloxacino 200 mg cada 12 horas x 3 días Cefadroxilo 500 mg cada 12 horas x 3-5 días

CORREO ELECTRÓNICO

smhaem@agemed.es

Carrtª Majadahonda-Pozuelo,
Km.2.200
28220 MAJADAHONDA –
MADRID-
TEL: 91 596 77 11
FAX: 91 596 78 91

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios