

AMOXICILINA ÁCIDO CLAVULÁNICO. ¿Cuál es la dosis?

¿Qué presentación usamos?

^aAres Alvarez J, ^bGarrido Corro B, ^cAlfayate Miguélez S. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención primaria. Amoxicilina ácido clavulánico. ¿Qué presentación usamos? ¿Cuál es la dosis? Febrero 2018. Disponible en:

<https://www.aepap.org/grupos/grupo-depatologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>.

^aPediatra, centro de salud de Bueu, Pontevedra. ^bFarmacéutica Adjunta, Servicio de Farmacia HCUV Arrixaca, Murcia. ^cPediatra, Jefe de Sección de Infectología pediátrica del HCUV Arrixaca, Murcia. Dirección de contacto josefaares@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos β -lactámicos son los antibióticos más utilizados para el tratamiento de enfermedades infecciosas en la práctica clínica pediátrica. Su uso indiscriminado, a través de varias décadas, contribuyó y sigue contribuyendo a la selección de mecanismos de resistencia de las bacterias Gram positivas y Gram negativas. 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 los mismos^{1,2}. 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 los mismos y aumentan el espectro de acción.

Las β -lactamasas son enzimas de naturaleza proteica, codificadas a través de la expresión de un gen de tipo cromosómico o transferidas por plásmidos, que poseen un sitio activo, con capacidad de interactuar con los antibióticos β -lactámicos, hidrolizando e inactivando el anillo β -lactámico².

Las bacterias Gram positivas producen una gran cantidad de β -lactamasas, que son secretadas al medio extracelular inactivando los β -lactámicos fuera de la célula, en el medio que las rodea. Las β -lactamasas de las bacterias Gram negativas, se encuentran en cantidades más bien pequeñas y están localizadas dentro de la célula, de forma que inactivan los β -lactámicos en el espacio periplásmico, brindando de esta manera una máxima protección al microorganismo³. Existe además un elevado efecto

inóculo en las bacterias productoras de β -lactamasas, es decir, la concentración de enzima destructora de β -lactámicos es mayor cuando hay gran número de bacterias².

Atendiendo a la clasificación funcional de Bush-Jacoby-Medeiros⁴, pueden identificarse cuatro categorías principales, con múltiples grupos funcionales sobre la base de su espectro de acción y respuesta a los inhibidores. La mayoría de las betalactamasas del grupo 2 (penicilinasas, cefalosporinasas etc.) son inhibidas por el ácido clavulánico. Dentro del Grupo 2 destaca el subgrupo 2be, que engloba a más de 200 β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) derivadas de enzimas tipo TEM, SHV o CTX-M, que se caracterizan por generar un distinto nivel de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, recuperable en presencia del ácido clavulánico⁵.

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 pero presenta alta afinidad por estas enzimas, generando un proceso fisicoquímico complejo, al principio reversible y posteriormente irreversible (sustrato "suicida")⁶. Esta inhibición restablece la actividad antimicrobiana de los antibióticos β -lactámicos frente a bacterias resistentes por producción de β -lactamasas de bacterias Gram positivas, y algunas de las producidas por bacterias Gram negativas^{7,8}.

Por tanto, aunque por sí sólo 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. Así, se incrementa la actividad de la amoxicilina para un amplio grupo de bacterias Gram positivas y Gram negativas, entre las que podemos incluir las que causan con más frecuencia patología en la edad pediátrica: *Staphylococcus aureus* no meticilin resistentes, *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*⁶.

FARMACOCINÉTICA (PK), FARMACODINAMIA (PD) Y RELACIÓN PK/PD

Para seleccionar correctamente un agente antimicrobiano, además de presentar actividad frente a los microorganismos implicados en el proceso infeccioso, es fundamental que presente adecuados parámetros farmacocinéticos (buena penetración y difusión en el lugar de la infección) y la elección de un régimen posológico que asegure concentraciones adecuadas del antibiótico en el lugar de acción. Pero, para asegurar la eficacia terapéutica también es necesario tener en cuenta las propiedades farmacodinámicas, es decir, qué efecto produce el fármaco sobre el organismo. La susceptibilidad del microorganismo al antibiótico, determinada por la concentración mínima inhibitoria (CMI), es reflejo de la potencia del fármaco. Precisamente, los índices PK/PD se presentan como un instrumento para optimizar la eficacia clínica y microbiológica, minimizar la presión selectiva para el desarrollo de resistencias y determinar un régimen posológico adecuado.

Los antibióticos beta-lactámicos, presentan un patrón de actividad "tiempo dependiente" con mínimo efecto postantibiótico por lo que, el objetivo del tratamiento es la prolongación del tiempo de exposición de la bacteria al antibiótico, manteniendo concentraciones ligeramente superiores a la CMI durante el mayor tiempo posible. Para los beta-lactámicos, el tiempo ($T > CMI$), expresado en porcentaje del intervalo de dosificación, necesario para la erradicación debe ser de al menos el 40%⁹.

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 (T_{max}) en cada caso es de aproximadamente una hora¹⁰.

Sin embargo, la amoxicilina presenta una cinética no lineal en el proceso de absorción (saturable), por lo que se observa una absorción más lenta cuando se administran dosis elevadas, aunque sin diferencias estadísticas en las concentraciones séricas obtenidas al final del proceso. Para mitigar que la velocidad de absorción se vea disminuida y mejorar la solubilidad de la amoxicilina, es recomendable incrementar el volumen de líquido en la administración de dosis elevadas de las formas orales sólidas.

La cinética de amoxicilina no se ve afectada por el ácido clavulánico, sin embargo debido a este característico proceso saturable, la absorción del inhibidor puede también verse afectada cuando se utilizan dosis elevadas de amoxicilina¹¹.

Alrededor de un 25% del ácido clavulánico plasmático y un 18% de la amoxicilina plasmática se unen a proteínas. El volumen de distribución aparente es aproximadamente de 0,3-0,4 L/kg para amoxicilina y aproximadamente de 0,2 L/kg para el ácido clavulánico, siendo en ambos casos ligeramente superior en niños, por lo que consecuentemente también lo será su aclaramiento plasmático¹⁰.

Un gran número de estudios han definido claramente concentraciones efectivas de ambos en muchas partes del cuerpo incluyendo, vías respiratorias, oído medio, líquido sinovial, peritoneal, ascítico, huesos, próstata y tejidos ginecológicos⁷. En relación a las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la amoxicilina no presenta una adecuada distribución, mejorando con la inflamación de las meninges. Aunque la penetración del ácido clavulánico varía menos con el grado de inflamación que la amoxicilina, los resultados de diferentes estudios no permiten conclusiones firmes sobre la utilidad de la amoxicilina-ácido clavulánico en el tratamiento de la meningitis bacteriana^{2,12}, advertencia que también recoge la ficha técnica¹⁰.

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 compuestos presentan una semivida de eliminación de aproximadamente una hora. En el caso del ácido clavulánico, la mayor parte del fármaco se excreta en las 2 primeras horas tras la administración.

La semivida de eliminación de amoxicilina para niños muy pequeños está aumentada (incluyendo recién nacidos prematuros) en la primera semana de vida, por lo que el intervalo de dosificación no debe exceder la administración de dos veces al día debido a la inmadurez de la vía de eliminación renal.

El aclaramiento sérico total de la combinación amoxicilina y ácido clavulánico disminuye proporcionalmente cuando disminuye la función renal, siendo más pronunciada para la amoxicilina que para el ácido clavulánico, ya que, según lo expuesto, se excreta una mayor cantidad de amoxicilina por vía renal. La dosis en casos de insuficiencia renal debe ajustarse para evitar la acumulación indebida de amoxicilina mientras que se mantienen unos niveles adecuados de ácido clavulánico¹⁰.

Se acepta que la amoxicilina produce un efecto postantibiótico de corta duración (de 1,5-2 horas) para estafilococos y estreptococos, independientemente de las dosis administradas¹³. Como ocurre para otros antimicrobianos, se marcan diferencias en la

supresión postantibiótica observada en bacilos Gram negativos, siendo mínimo en casi todos los casos excepto en *H. influenzae*¹⁴.

Por su parte, el ácido clavulánico presenta un efecto postinhibidor de β -lactamasas, puesto que los efectos inhibidores persisten significativamente cuando el propio ácido clavulánico ha desaparecido del suero¹⁴⁻¹⁶ y favorecen el efecto postantibiótico aún con concentraciones subinhibitorias de amoxicilina para bacterias Gram positivas¹⁵.

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 de ácido clavulánico en base a la aparición de neumococos resistentes, para el tratamiento empírico de procesos en los que pudieran estar también implicados *H. influenzae* o *M. catarrhalis*. Actualmente, en el mundo conviven presentaciones con formulaciones con ratios muy variables, desde 2:1 hasta 16:1. En nuestro país las presentaciones comercializadas actualmente son de ratios 4:1, 7:1 y 8:1 para las formulaciones orales y de 5:1 y 10:1 para las intravenosas.

La formulación con la relación 8:1, en forma de suspensión oral, es la más utilizada en nuestro medio, sobre todo en menores de 5 años, edad en la que existe un mayor uso de antibióticos.

Algunos autores resaltan el hecho de que las β -lactamasas suelen actuar a altas concentraciones³, y además, existe un elevado efecto inóculo en las bacterias productoras de β -lactamasas, es decir, la concentración de enzima destructora de β -lactámicos es mayor cuando hay gran número de bacterias². Para las bacterias Gram positivas la gran cantidad de β -lactamasas se libera al medio extracelular dando un efecto poblacional. Sin embargo, en las bacterias Gram negativas, la permanencia de las mismas en el espacio periplasmático, restringe la acción de la β -lactamasas hasta después de que el betalactámico haya penetrado a dicho espacio, por lo tanto el nivel

de resistencia es una propiedad individual y depende de la competencia que se establece entre las velocidades de penetración del antibiótico y de inactivación.

Por otro lado, ya se ha comentado que uno de los factores que determinan la eficacia de los antibióticos β -lactámicos es el tiempo durante el cual la concentración del fármaco en sangre es superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM) ($\%T > CIM$) y que esta debería de ser de al menos el 40%^{9,16}, alcanzándose un efecto máximo cuando es del 60-70%¹⁷.

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 $\%T > CMI > 40\%$ ²³. Además, en nuestro medio la cifra de *H. influenzae* resistentes es relativamente baja, en torno al 20%¹⁸.

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 -lactamasas¹⁹.

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 implicado²⁰.

Enterobacterias: Según el fenotipo de resistencias a β -lactámicos, las enterobacterias pueden clasificarse en 4 grupos. De forma general, sólo las de Grupo 1 (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella*) con fenotipo salvaje y aquellas que han adquirido una β -lactamasa (TEM-1 y TEM-2) son inhibidas por el ácido clavulánico, aunque si son producidas en gran cantidad puede afectarse esta inhibición. Las β -lactamasas de espectro extendido son sensibles al ácido clavulánico, por lo que, si existe actividad *in vitro* y en infecciones leves, podría ser una alternativa de tratamiento. Las β -lactamasas plasmídicas de tipo AmpC, emergente en *E. coli*, no son inhibidas por el

ácido clavulánico. Las del Grupo 2 (*Klebsiella spp*, *Citrobacter Koseri* etc) producen, principalmente, β -lactamasas del tipo SHV-1 y pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico, pero cuando son producidas en gran cantidad esta inhibición puede verse afectada. Las de los grupos 3 (*Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Serratia marcescens*) y 4 (*Yersinia enterocolitica*) son intrínsecamente resistentes al ácido clavulánico^{1 21}.

Por lo tanto, en las enterobacterias, los patrones de susceptibilidad son cambiantes y han cambiado en los últimos años y en ese contexto, 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 2):

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 sensibles¹⁰. 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 no respiratorias (cutáneas y urinarias moderadas o graves) utilizando la ratio 100/12,5, con dosis de amoxicilina de 30-50 mg/Kg/día.

La relación del efecto y la concentración de los inhibidores de β -lactamasas está insuficientemente descrita sobre todo en la población infantil²².

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. Esta deducción se refuerza después de los estudios de Nelson J. D, que encontró que cantidades inferiores a 3,3 mg/Kg/dosis no alcanzaban concentraciones pico en plasma adecuadas en infecciones graves²³. Dosis de ácido clavulánico 6,4 mg/kg/día en dos tomas son suficientes para inhibir las β -lactamasas de *H. influenzae* y de *Moraxella catarrhalis*¹⁹ y

de *S aureus*²⁰. La ficha técnica de amoxicilina/clavulánico no aconseja dosis superiores a 15 mg/Kg/día (5mg/Kg/dosis 3 dosis diarias) ni incluso en infecciones graves¹⁶.

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 al 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 tolerabilidad^{24,25}.

El tratamiento de la otitis media aguda (OMA) ha sido y sigue siendo muy debatido. Una revisión Cochrane de 2013²⁶ concluye que la efectividad del tratamiento de la OMA con una o dos dosis al día de amoxicilina sola o en combinación con ácido clavulánico fue comparable a la de tres dosis. Estos datos posiblemente estén influidos por el alto porcentaje de curaciones espontáneas de esta enfermedad. La formulación de "1000/62,5 mg" (16:1), por su sistema de liberación bicapa, mantiene unos niveles adecuados de ácido clavulánico con dos dosis¹⁴.

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 se está incrementando rápidamente en España²⁷ y en el resto del mundo²⁸. En los criterios EUCAST y CLSI se considera que las enterobacterias son susceptibles a la amoxicilina / ácido clavulánico con CMI \leq 8 mg / L²⁹. 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) 6 veces al día²⁹. Por lo tanto, debemos adecuar la dosis de amoxicilina y la relación con el ácido clavulánico al tipo de infección, etiología de la misma y al conocimiento de las resistencias de nuestra área.

Tabla 1: Indicaciones clínicas y dosis de amoxicilina-ácido clavulánico según formulación

Indicaciones > 3 meses	Amoxicilina ¹ /Clavulánico ² mg/k/día (nº de dosis, oral)		Amoxi ³ / Clav ² (iv)	
	8:1 (susp) 7:1 (comp, sobres)	4:1 (susp)	1000:200 5:1	2000:200 10:1
Portador de SGA ⁴		40 mg/10mg (3)		
-IR graves ⁴ : sinusitis, OMA, bronquitis -Con alta tasa R del <i>S. pneumoniae</i> ⁵	80-90 mg/9-15 mg (2-3)			
-IR leves, moderadas: -Con baja tasa de R del <i>S. pneumoniae</i> ⁶	45-60 mg/5,6-7,5 mg (2)	35-40 mg/9-10 mg (3)		
-Infecciones de piel y tejidos blandos leves (Impétigo, impétigo bulloso, celulitis) -Mordeduras leves ⁷	50-60 mg/6,2-7,5 mg ⁸ (2-3)	25-35 mg/6-9 mg ⁸ (3)		
-Infecciones de piel y tejidos blandos graves (Impétigo, impétigo bulloso, celulitis) -Mordeduras graves		35-40 mg/9-10 mg (3)		
-Profilaxis mordeduras mamíferos y humanos	50 mg/6,2 mg (2)	25 mg/6,2 mg (3)		
-Infecciones de orina por enterobacterias sensibles (<i>E. coli</i> , <i>etc.</i>) ⁷		35-40 mg/9-10 mg (3)		
-Infecciones graves que precisan dosis altas de amoxicilina				75-150mg 7,5-15 mg (3-4)
-Infecciones graves que no precisan dosis altas de amoxicilina			75 mg 15 mg (3-4)	

¹ Dosis máxima 3 g/día, sin superar dosis máxima de ácido clavulánico; ² Dosis máxima 15 mg/kg/día sin superar 375 mg/día; ³ Dosis máxima 150 mg/kg/día; ⁴ Cuando haya indicación clínica; ⁵ CMI de amoxicilina 2-4 µg/ml; ⁶ CMI ≤ 2 µg/ml; ⁷ dosis máxima diaria de amoxicilina 1500 mg (375 mg de ácido clavulánico), patógenos que precisan una CMI < 2 µg/ml; ⁸ Con cualquiera de las formulaciones hay que asegurar dosis suficientes de ácido clavulánico. **SGA**: Estreptococo del grupo A; **R** resistencia; **IR** infección respiratoria; **Comp**: comprimidos; **Susp**: suspensión

Tabla 2: Formulaciones, presentaciones y dosis adecuadas

Formulaciones y presentaciones Suspensión (nº de dosis al día)			Formulaciones y presentaciones comprimidos/cápsulas/sobres (nº de dosis al día)		
4:1 (mg/ 5 ml)		8:1 (mg/ml)	4:1	7:1	16:1
250/62,5	125/31,25	100/12,5	500/125 mg	875/125 mg	1000/62,5 mg
25/6,25 mg/kg/día (3)		50/6.2 mg/kg/día(2-3)		1750/250 mg/día (2) 1 cada 12 h	4000/250 mg/día (2) 2 cada 12 h
30/7,5 mg/kg/día (3)		60/7.5 mg/kg/día (2-3)	1500/375 mg/día (3) 1 cada 8 h	2625/375 mg/día (3) 1 cada 8 h	
40/10 mg/Kg/día (2-3)		80/10 mg/kg/día (2-3)			

BIBLIOGRAFÍA:

1. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:638-45.
2. Giner Almaraz S, Canós Cabedo M, Rodilla Calvelo F, Ferrer Gómez C. Valoración de los inhibidores de β -lactamasas s. *Farm Hosp* 1996; 20 (4) 225-35.
3. Abarca G, Herrera Marco L. β -lactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)* [Internet]. 2001 [citado 07 Oct 2017];36(1-2):77-104.
4. Bush K, Jacoby GA: Updated functional classification of β - lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:969-976.
5. Bush K, Macielag MJ. New β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors. *Expert Opin Ther Pat.* 2010;20(10):1277-93.
6. Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1990 Feb;39(2):264-307.
7. Reed MD. Clinical pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanate. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(10):949-54.
8. Bush K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Microbiol.* 2010;13(5):558-64.
9. Stass H, Dalhoff A. The integrated use of pharmacokinetic and pharmacodynamic models for the definition of breakpoints. *Infection* 2005;33 (Suppl,2):29-35.
10. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica Augmentine 100 mg/mL + 12,5 mg/mL, polvo para suspensión oral. [Revisado oct 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/59051/fichatecnica_59051.html
11. 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(2):373-8.

12. Strausbaugh LJ, Girgis NI, Mikhail IA, Edman DC, Miner WF, Yassin MW. Penetration of Amoxicillin and Potassium Clavulanate into the Cerebrospinal Fluid of Patients with Inflamed Meninges. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1986;30(3):481-484.
13. Thorburn CE, Molesworth SJ, Sutherland R, Rittenhouse S. Postantibiotic and post-beta-lactamase inhibitor effects of amoxicillin plus clavulanate. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(12):2796-801.
14. Sánchez Navarro A. New formulations of amoxicillin/clavulanic acid: a pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(11):1097-115.
15. 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(6):1403-5.
16. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Anexo II. Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los resúmenes de las características del producto y del prospecto presentados por la EMEA. [Internet] 2013. [Revisado oct 2017] Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
17. Haeseker M, Havenith T, Stolk L, Neef C, Bruggeman C, Verbon A. Is the standard dose of amoxicillin-clavulanic acid sufficient? *BMC Pharmacology & Toxicology*. 2014;15:38.
18. Ortiz-Romero MDM, Espejo-García MP, Alfayate-Miguel S, Ruiz-López FJ, Zapata-Hernandez D, Gonzalez-Pacanowska AJ; and the Collaborators of Study Group of Infectious Diseases in the Child in Cartagena. Epidemiology of Nasopharyngeal Carriage by *Haemophilus influenzae* in Healthy Children: A Study in the Mediterranean Coast Region. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(10):919-923.
19. Lowdin 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(10):646-53.

20. Fleisher GR, Wilmott CM, Campos JM. Amoxicillin combined with clavulanic acid for the treatment of soft tissue infections in children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1983;24(5):679-681.
21. El antibiograma (II): fenotipos de resistencia y lectura interpretada Cercenado E y Saavedra-lozano J, *An Pediatr Contin*. 2009;7(5)282-7.
22. Carlier M, Stove V, Roberts JA, Van de Velde E, De Waele JJ, Verstraete AG. Quantification of seven β -lactam antibiotics and two β -lactamase inhibitors in human plasma using a validated UPLC-MS/MS method. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(5):416-22.
23. Nelson J, Kusmiesz H, Shelton S. Pharmacokinetics of potassium clavulanate in combination with amoxicillin in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21(4): 681-2.
24. Bax R. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007;30 (Suppl 2):118-21.
25. Easton J, Noble S, Perry CM. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its use in the management of paediatric patients with acute otitis media. *Drugs*. 2003;63(3):311-40.
26. 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 of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD004975. DOI: 10.1002/14651858.CD004975.pub3.
27. Oteo J, González-López JJ, Ortega A, Quintero-Zárate JN, Bou G, Cercenado E, Conejo MC, Martínez-Martínez L, Navarro F, Oliver A, Bartolomé RM, Campos J; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Inhibitor-resistant TEM- and OXA-1-producing *Escherichia coli* isolates resistant to amoxicillin-clavulanate are more clonal and possess lower virulence gene content than susceptible clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):3874-81.
28. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 15;352:i939.
29. Haeseker M, Havenith T, Stolk L, Neef C, Bruggeman C, Verbon A. Is the standard dose of amoxicillin-clavulanic acid sufficient? *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014 Jul 21;15:38.

