

revisión

Posibles métodos de cuantificación de la proteína C reactiva para uso clínico

J. M. Coll

Departamento de Sanidad Animal. Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias.
CRIDA · 06. Madrid.

La cuantificación de la proteína C reactiva (PCR) para el seguimiento de la evolución de determinados pacientes es de creciente interés clínico. Entre los métodos recientemente desarrollados para la cuantificación de PCR están: el radioinmunoensayo, el ligamiento a fosforilcolina en fase sólida, el ligamiento a fosforiletanolamina en fase sólida, el recuento de partículas aglutinadas de látex, el enzimoimmunoensayo «sandwich» y la nefelometría. En este trabajo se estudian comparativamente las ventajas e inconvenientes de cada uno de estos métodos.

Palabras claves: *Cuantificación. Proteína C reactiva. Métodos.*

Possible quantification methods for the clinical assay of C-reactive protein

The quantification of C-reactive protein (CRP) for the following up of certain patients is of growing interest among clinicians among the most recently developed methods for the quantification of CRP are, the radioimmunoassay, the solid-phase phosphorylcholine binding assay, the solid-phase phosphorylethanolamine binding assay, the latex-particle counting assay, the sandwich enzyme immunoassay and the nephelometry. In this work the advantages and disadvantages of each of these methods are discussed.

Key words: *Quantification. C-reactive protein. Assays.*

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína del suero cuya concentración aumenta desde 10 mg/l en adultos sanos a unos 500 mg/l en individuos con inflamaciones producidas por enfermedades diversas. El incremento y la disminución de sus niveles séricos son paralelos a la evolución de la alteración, pudiendo seguirse esta última por cuantificación seriada de la PCR (1, 2).

La molécula de PCR tiene un peso molecular de 107500. Consiste en cinco monómeros polipeptídicos idénticos, asociados no covalentemente, con simetría pentamérica, conteniendo un puente disulfuro por mo-

número. La PCR sufre un cambio de conformación en presencia de calcio que le permite unirse a compuestos fosforilaminados tales como la fosforilcolina y la fosforiletanolamina (3).

La cuantificación seriada de la PCR se está usando, de manera creciente, en la clínica se ha documentado, principalmente:

a) Como uno de los marcadores para la detección temprana de tumores tales como carcinoma de colon (4), cáncer de mama (5) y de esófago (6); b) en el control del tratamiento antibiótico de niños (7 · 9) y adultos (10 · 12) con diversos procesos infecciosos; c) en el

seguimiento de diferentes casos de postoperatorios (13), incluyendo trasplantes (14); y ch) en el seguimiento de infartos (15).

Para que sea posible efectuar estos estudios, son necesarios métodos fiables, sencillos y sensibles. En este trabajo revisaremos los más modernos y que mejor se adaptan a estos requerimientos.

Métodos de cuantificación

Los métodos de cuantificación de la PCR desarrollados modernamente se basan en reacciones inmunológicas y/o específicas. Entre las más estudiadas están: el radioinmunoensayo (16), el ligamiento en fase sólida a la fosforilcolina (17) y a la fosforiletanolamina (18, 19), el recuento de partículas aglutinadas de látex (20), el enzoinmunoensayo tipo «sandwich» (21, 22) y la nefelometría (23). Sus fundamentos se esquematizan en la Figura 1. Otros ensayos que se han descrito, recientemente, incluyen la fluorescencia (24, 25) y la lisis de liposomas (26).

Generalmente, las muestras se clasifican cualitativamente como PCR positivas o negativas por aglutinación de látex (27, 28) o mediante una aproximación cuantitativa por diluciones seriadas antes de la aglutinación de látex (29). La confirmación de los positivos se hace con posterioridad, dada la elevada incidencia de falsos positivos que suele tener la aglutinación de las esferas de látex recubiertas de anticuerpos policlonales anti-PCR por sueros poco diluidos (28).

Los sistemas cuantitativos de determinación de PCR que son inmunoensayos de fase sólida, se basan en el principio ligando específico-PCR-anticuerpo marcado (radioinmunoensayo, ligamiento a fosforilaminas y enzoinmunoensayo tipo «sandwich»).

Los pocillos recubiertos con ligando se incuban con las diluciones de las muestras y los controles. Durante esta incubación, la PCR presente en la muestra se une a la fase sólida. Los materiales no unidos existentes en la muestra se eliminan por lavado. Después, se añade anti-PCR marcada con isótopos radioactivos o con peroxidasa y se incuba. Si hay PCR en la muestra, la anti-PCR-marcada se une a los pocillos. El conjugado no unido se elimina por lavado. A continuación, los pocillos se llevan a un contador de radioactividad o se incuban con la solución de sustrato enzimático (peróxido de hidrógeno y orto-fenilendiamina). En este último caso, el color es una medida de la cantidad de anti-PCR-peroxidasa unida. La reacción enzimática se frena agregando ácido sulfúrico y la intensidad del color desarrollado se lee midiendo la absorbancia.

La radioactividad o la intensidad del color formado por la reacción enzimática es proporcional a la concentración de PCR en la muestra dentro de los límites de trabajo del ensayo. Se obtiene una curva patrón repre-

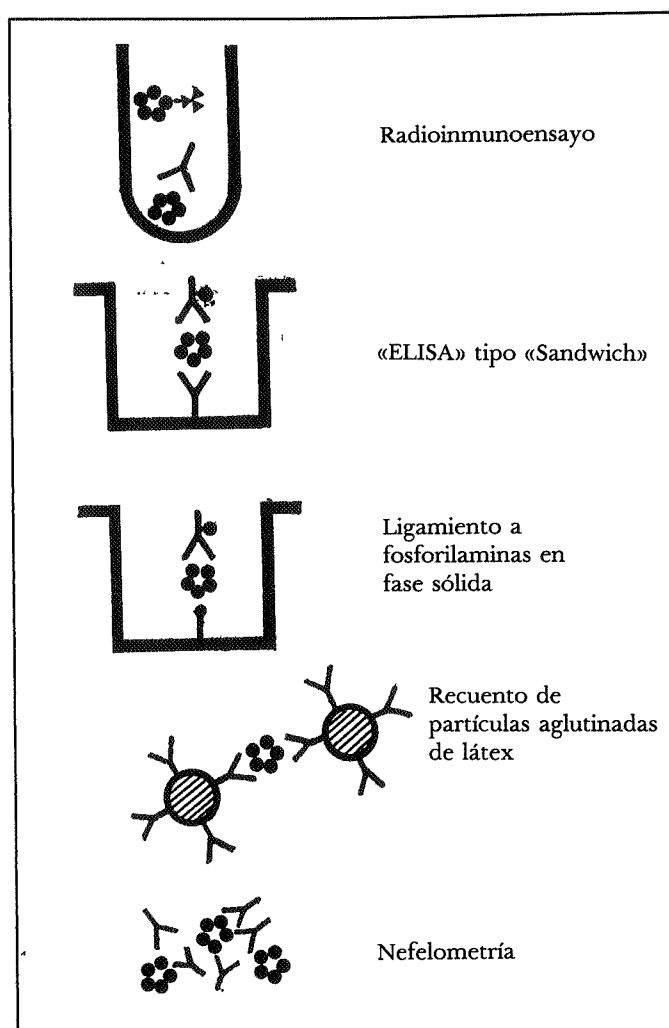


Figura 1: Esquema de los principales métodos de cuantificación de la PCR. $\angle$, anticuerpos anti-PCR; $\bullet$, PCR; $\angle$, anticuerpos anti-PCR marcados con enzimas; $\angle$, fosforilaminas; $\bullet$, bolitas de látex; $\square$, fase sólida de poliestireno; $\bullet$, PCR marcada con radioactividad.

sentando gráficamente la concentración de PCR de los controles frente a la radioactividad o a la absorción. La concentración de PCR de las muestras puede determinarse a partir de la curva.

Todos estos ensayos se denominan heterogéneos debido a que tienen lugar en fase sólida y en fase líquida. Para realizarlos se necesitan diluciones altas de las muestras debido a su alta sensibilidad (ng de PCR por ml) y a los lavados entre los pasos.

Los sistemas de determinación cuantitativa de PCR que son inmunoensayos homogéneos se basan en el principio de la aglutinación. La presencia de PCR en el suero a bajas diluciones aglutina bien microesferas de látex recubiertas de anti-PCR o bien anticuerpos anti-PCR directamente. La medida de la aglutinación se hace mediante un contador de partículas o por la turbidez generada, respectivamente.

Fiabilidad

La fiabilidad de estos métodos depende, principalmente, de las interferencias con otros compuestos presentes en el suero y de la repetibilidad intra e interensayo inherentes a cada metodología.

Las interferencias más usuales de los sueros patológicos en las determinaciones de PCR, tanto cualitativas como cuantitativas, son (Figura 2):

- La existencia de un factor reumatoide en algunos sueros humanos. El factor reumatoide interacciona con la porción Fc de las IgG y puede actuar como si fuera PCR, dando lugar a falsos positivos.

- La existencia en los monómeros de la PCR de una parte igual, en secuencia, al dominio CH₃ de las IgG (2). Por esta semejanza, los sueros animales anti-PCR pueden reconocer IgG humana como si fuera PCR.

- Las interferencias debidas a sueros hiperlipémicos debido a la reacción de la PCR con fosfatidilaminas y/o a su turbidez.

- La existencia de precipitados, turbidez y otros fenómenos que evitan la transparencia de los sueros a analizar.

Los métodos más sensibles a estas interferencias son aquellos en los que las muestras se diluyen poco, es decir, los de más baja sensibilidad (diluciones 1/6-1/50 de la nefelometría y del recuento de partículas aglutinadas de látex, comparados con diluciones 1/1000-1/10.000 de los ensayos heterogéneos). Para evitar, en lo posible, estas u otras interferencias se han usado: a) anticuerpos policlonales anti-PCR a los que se les había eliminado el fragmento Fc (20, 21). b) anticuerpos policlonales anti-PCR purificados por doble cromatografía de afinidad; primero sobre suero humano sin PCR inmovilizada (para quitar los anticuerpos con reactividad para otros componentes del suero humano) y después sobre PCR purificada inmovilizada (18) (para utilizar anticuerpos anti-PCR purificados de otros anticuerpos de especificidad desconocida). La cromatografía sobre suero humano negativo para PCR retenía un 0,25 % de los anticuerpos. La cromatografía sobre PCR purificada retenía un 10 % de los anticuerpos. Estos últimos son los que se utilizaron para elaborar el reactivo (datos no publicados). Y c) anticuerpos monoclonales anti-PCR. Para evitar, además, otras posibles interferencias, tales como la aparición de anticuerpos anti-idiotipo (reconocen fosforilaminas) en los sueros de los animales a los que se inyecta la PCR purificada (30), se han utilizado anticuerpos monoclonales anti-PCR (31 - 34) que no interfieran con el ligamiento de las fosforilaminas (3, 19).

La repetitividad intraensayo de todos estos métodos es ≤ 10 % (16 - 21, 23). La variación interensayo es un poco más alta, por ejemplo, para la nefelometría es del 11,6 % (23), para el ligamiento a la fosforiletanolamina del 11,2 % (18) y para la fluorescencia del 15 % (24, 25). Con el uso de anticuerpos monoclonales anti-PCR la

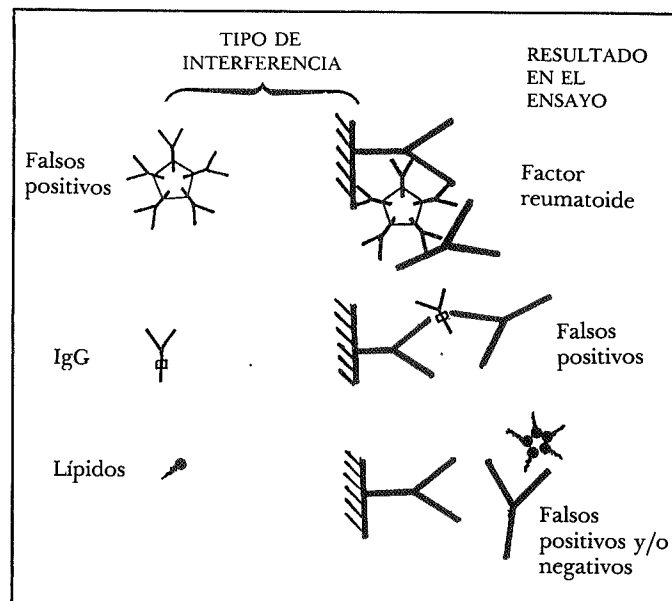


Figura 2: Tipos de interferencias. Los tres más comunes en las técnicas de cuantificación de la PCR son componentes del suero de algunos pacientes: el factor reumatoide, el exceso de inmunoglobulinas (IgG) y algunas hiperlipemias (fosforilcolina o fosforiletanolamina). Y, anticuerpos anti-PCR.

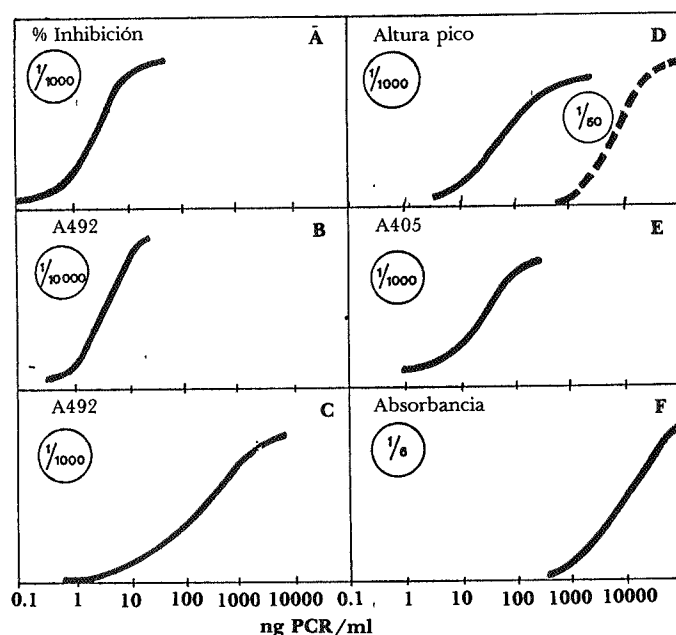


Figura 3: Comparación entre curvas de cuantificación de la PCR. El radioinmunoensayo y la aglutinación de látex están representados a la inversa para dar mayor facilidad a la comparación. Todas las escalas están en ng de PCR/ml. Las diluciones aproximadas de las muestras están dentro del círculo. Las escalas en ordenadas están en lineal. A, radioinmunoensayo (16); B, enzimoinmunoensayo tipo «sandwich» (21); C, ligamiento a fosforiletanolamina en fase sólida (18); D, recuento de partículas aglutinadas de látex, ---después de la adición de anti-PCR para bajar las diluciones de las muestras (20); E, ligamiento a fosforilcolina en fase sólida (17); F, nefelometría (23).

precisión interensayo puede mejorar hasta un 3,4 % (19).

La exactitud de varios de estos métodos se ha comprobado cuantificando 148 sueros diferentes por cada uno de ellos y comparando los resultados. Las correlaciones lineales, las pendientes y el valor de la abscisa, entre la nefelometría, el ligamiento a la fosforilcolina y a la fosforiletanolamina, son lo suficientemente parecidos como para indicar que cualquiera de ellos puede usarse, clínicamente, para la cuantificación de la PCR (18, 19).

Sencillez

La preparación de las muestras de suero para la determinación de la PCR requiere una dilución alta (frecuentemente en dos pasos) para los ensayos heterogéneos y una filtración o una centrifugación (20) para los homogéneos. Mientras que para simplificar las diluciones puede recurrirse a la adición de fosforilcolina, fosforiletanolamina o anticuerpos-anti-PCR a la solución amortiguadora empleada, tal y como se ha hecho con el recuento de partículas aglutinadas de látex (20), para simplificar el filtrado de las muestras no se ha descrito todavía ninguna técnica.

El radioinmunoensayo, el ligamiento a la fosforilcolina y a la fosforiletanolamina y el enzoinmunoensayo tipo «sandwich» (ensayos heterogéneos) son de realización más compleja que el recuento de partículas aglutinadas de látex y la nefelometría (ensayos homogéneos). Los primeros requieren incubaciones y lavados mientras que los segundos son automáticos. Ya hay en el mercado «robots» capaces de ejecutar ensayos heterogéneos y pronto dejará de ser una dificultad su realización de forma totalmente automatizada. Por otra parte, el uso de anticuerpos monoclonales para el conjugado permite la cuantificación de la PCR en el llamado ensayo en un paso, que consiste en incubar la muestra y el conjugado simultáneamente. Así se evita un paso de lavado y se reduce el tiempo de incubación 30 min. y estas simplificaciones contribuyen a disminuir la variación debida al manejo. Este tipo de ensayo da curvas estándares similares y se correlaciona bien con los otros (19). Con este método pueden ensayarse 41 muestras en duplicado en una hora y media en vez de dos horas. Tiempos similares se han descrito para los ensayos homogéneos automatizados (23).

Para la medida de la reacción final, los ensayos homogéneos requieren aparatos especializados que solamente se usan para estas técnicas (nefelómetros y contadores de partículas). Para los heterogéneos (radioinmunoensayo y enzoinmunoensayo) se necesitan aparatos de mayor uso y aplicación en el laboratorio clínico (contadores de centelleo líquido y espectrofotómetros para placas de 96 pocillos).

Sensibilidad

El ligamiento a la fosforilcolina y a la fosforiletanolamina y el enzoinmunoensayo tipo «sandwich» tienen una sensibilidad 100 a 1.000 veces mayor que el radioinmunoensayo, la nefelometría y el recuento de partículas aglutinadas de látex. Las curvas de cuantificación se muestran en la Figura 3, donde se aprecian las pendientes, la linealidad de la prueba y las diluciones de las muestras.

El valor mínimo detectable de la PCR es de 3 ng/ml para el radioinmunoensayo (16), 2 ng/ml para el ligamiento a la fosforilcolina (17) y 3,4 ng/ml a la fosforiletanolamina (18), aunque con anticuerpos monoclonales la sensibilidad de este método se mejoró a 0,6 ng/ml (19); 10 ng/ml para la aglutinación de partículas de látex, si bien, para su uso automático, para poder utilizar diluciones más bajas, se reduce la sensibilidad a unos 1.000 ng/ml después de añadir anti-PCR a la muestra (20); y de 1.000 ng/ml para la nefelometría (23).

El valor de corte para distinguir sueros positivos de negativos por ligamiento a la fosforiletanolamina es de 10 mg/l (18), por radioinmunoensayo de 8,2 mg/l (16), por nefelometría de 6 mg/l (18) y por aglutinación de látex de 5,2 mg/l (20). Aunque todos estos resultados coinciden en el intervalo de valores, se han encontrado éstos más bajos utilizando anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, en la prueba de ligamiento a la fosforiletanolamina (18), los niveles medios de la PCR en el suero de individuos sanos fueron de 3,4 mg/l usando policlonales (correspondiente a un valor de corte entre positivos y negativos de 10 mg/l) pero solo de 1,5 mg/l empleando monoclonales. Puesto que el uso de anticuerpos monoclonales hace el ensayo más específico, este resultado no es sorprendente. Se necesitan más estudios para demostrar, firmemente, la concentración real de la PCR en un suero humano normal, ya que los resultados obtenidos hasta ahora con policlonales pueden ser erróneos (19).

Conclusiones

Todas las pruebas estudiadas en este trabajo, excepto el radioinmunoensayo, cumplen los siguientes requisitos:

- Los reactivos son estables a 4° C y pueden estar a temperatura ambiente por períodos limitados de tiempo (35).

- Se pueden poner en soluciones líquidas evitando pasos de reconstitución que son fuente de errores y de trabajo adicional para el clínico (36).

- Se pueden obtener en forma de equipo («Kit») (37).

- Pueden procesarse varias muestras simultánea o secuencialmente, con un menor o mayor grado de automatización, en un tiempo corto.

Las ventajas prácticas de los ensayos en fase sólida sobre los homogéneos son las siguientes:

— Permiten la utilización de anticuerpos monoclonales, lo que aumenta su grado de fiabilidad y reproducibilidad lote a lote. Los anticuerpos monoclonales difícilmente pueden utilizarse en métodos de aglutinación (31).

— Tienen una mayor sensibilidad, por lo que pueden tener mayor interés para estudiar niveles de la PCR en el suero de neonatos o en otros fluidos en los que su concentración es menor que en la sangre (18).

— El aparato de medida, el espectrofotómetro, es simple de usar y común con otras necesidades de medida en clínica (37).

La dificultad de efectuar diluciones altas a un gran número de muestras y varias incubaciones y lavados permanecen, hasta el momento, como las principales desventajas de estos métodos. El empleo de aditivos para disminuir la sensibilidad y el creciente uso de «robots» para la realización de enzimoimmunoensayos resolverán algunas de estas dificultades con lo que su utilización aumentará, muy probablemente, en el laboratorio clínico (37).

Bibliografía

1. **Morley, J. J., Kushner, I.:** Serum C-reactive protein levels in disease. En: Kushner, I., Volanakis, J. E., Gewurz, H. (ed.): C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1982, 389: 406-417.
2. **Ruesca, R. B., Mur, L. L.:** La proteína C-reactiva: significado y aplicaciones. *Infectología* 1985, 4: 38-51.
3. **Coll, J. M.:** Analysis of the Ca^{++} -dependent phosphorilethanolamine binding-region in the C-reactive protein by monoclonal antibodies. *Revista Española de Fisiología* 1988, 44: 169-178.
4. **Mercer, D. W., Talamo, T. S.:** Multiple markers of malignancy in sera of patients with colorectal carcinoma: preliminary clinical studies. *Clinical Chemistry* 1985, 31: 1824-1828.
5. **Mortensen, R. F., Rudczynski, A. B.:** Prognostic significance of serum CRP levels and lymphoid cell infiltrates in human breast cancer. *Oncology* 1982, 39: 129-133.
6. **Grindulis, K. A., Forster, P. J. G., Hubball, S., McConkey, B.:** Can acute phase reactants distinguish benign and malignant disease of the upper gut? *Clinical Oncology* 1981, 7: 345-350.
7. **Lariviere, F., Dolce, P., Masson, M., Nadeau, L.:** C-reactive protein as biochemical indicator of bacterial infection in neonates. *Clinical Biochemistry* 1986, 9: 192-198.
8. **Matesanz, J. L., Málaga, S., Santos, F., Nuño, F., Ramos, A., Crespo, M.:** Valor diagnóstico de la proteína C-reactiva en la sepsis neonatal. *Anales Españoles de Pediatría* 1980, 13: 671-678.
9. **Sabel, K. G., Wadsworth, Ch.:** C-reactive protein (CRP) in early diagnosis of neonatal septicemia. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1979, 68: 825-831.
10. **Peltola, H. O.:** C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. *Lancet* 1982, 1: 980-982.
11. **Mackie, P. H., Crockson, R. A., Stuart, J.:** C-reactive protein for rapid diagnosis of infection in leukaemia. *Journal of Clinical Pathology* 1979, 32: 1253-1256.
12. **Matesanz, J. L., Santos, F., Nuño, F., Diéguez, M. A., Málaga, S., Crespo, M.:** Utilidad de la proteína C-reactiva como parámetro de eficacia terapéutica anti-infecciosa. *Anales Españoles de Pediatría* 1980, 13: 507-512.
13. **Fisher, C. L., Gill, C., Forrester, M. G., Nakamura, R.:** Quantitation of acute phase proteins postoperatively. Value in detection and monitoring of complications. *American Journal of Clinical Pathology* 1976, 66: 840-846.
14. **Van Lente, F., Castellani, W., Abbott, L. B.:** Changes in concentrations of C-reactive protein in serum after kidney or heart transplantation. *Clinical Chemistry* 1986, 32: 633-636.
15. **Kushner, I., Broder, M. L., Karp, D.:** Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *Journal of Clinical Investigation* 1978, 61: 235-242.
16. **Claus, D. R., Osmand, A. P., Gewurz, H.:** Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal sera. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1976, 8: 120-128.
17. **Tanaka, T., Robey, F. A.:** A new sensitive assay for the calcium-dependent binding of C-reactive protein to phosphorylcholine. *Journal of Immunological Methods* 1983, 65: 333-341.
18. **Martínez, J., Coll, J. M.:** Preliminary clinical studies of C-reactive protein quantified by enzyme-linked immunoassay. *Clinical Chemistry* 1987, 33: 2185-2190.
19. **Martínez, J., Coll, J. M.:** Selection and clinical performance of monoclonal anti C-reactive protein in ELISA quantitative assay. *Clinica Chimica Acta* 1988, 176: 123-132.
20. **Collet-Cassart, D., Mareschal, J. C., Sindic, C. J. M., Tomasi, J. P., Masson, P. L.:** Automated particle-counting immunoassay of C-reactive protein and its application to serum, cord serum and cerebrospinal fluid samples. *Clinical Chemistry* 1983, 29: 1127-1131.
21. **Highton, J., Hessian, P.:** A solid-phase enzyme immunoassay for C-reactive protein: clinical value and the effect of rheumatoid factor. *Journal of Immunological Methods* 1984, 68: 185-192.
22. **Coll, J. M.:** Development of a fast qualitative ELISA test for C-reactive protein. *Revista Española de Fisiología* 1989, 44: 359-368.
23. **Anónimo:** C-reactive protein (CRP). Immunochemistry systems (ICS). Beckman Instruments Inc. Fullerton, California, 1986.
24. **Siboo, R., Kulisek, E.:** A fluorescent immunoassay for the quantification of C-reactive protein. *Journal of Immunological Methods* 1978, 23: 59-67.
25. **Calvin, J., Burling, K., Blow, C., Barnes, I., Price, C. P.:** Evaluation of fluorescence excitation transfer immunoassay for measurement of specific proteins. *Journal of Immunological Methods* 1986, 86: 249-256.
26. **Umeda, M., Ishimori, Y., Yoshikawa, K., Takada, M., Tatsuji, Y.:** Liposome immune lysis assay. *Appli-*

- cation of sandwich method to determine a serum protein component with antibody-bearing liposomes. *Journal of Immunological Methods* 1986, 95: 15-21.
27. **Coll, J. M.:** Microtiter latex C-reactive protein for screening large number of samples. *Clinical Chemistry* 1987, 33: 1258.
 28. **Coll, J. M.:** Qualitative screening of C-reactive protein by latex in microtiter trays. *Revista Española de Fisiología* 1988, 44: 163-168.
 29. **Matesanz, J. L., Diéguez, M.ª A., Santos, F., Nuño, F., Málaga, S., Crespo, M.:** Aproximación cuantitativa de PCR mediante aglutinación sobre látex. *Diagnóstico Biológico* 1979, 28: 477-484.
 30. **Coll, J. M.:** Natural anti-phosphorylethanolamine antibodies are decreased by injecting C-reactive protein. *Immunology Letters* 1988, 18: 57-60.
 31. **Palomo, C., Martín, S. H., Coll, J. M.:** Obtención de anticuerpos monoclonales y posible uso en diagnóstico clínico. *Immunologica* 1982, 6: 322-347.
 32. **Iturralde, M., Coll, J. M.:** High stability hybrids producing monoclonal antibodies against human C-reactive protein. *Revista Española de Fisiología* 1984, 40: 279-288.
 33. **Rueda, A., Coll, J. M.:** Cloning myelomas and hybridomas in fibrin-clots. *Journal of Immunological Methods* 1988, 114: 213-217.
 34. **Coll, J. M.:** Injection of physiological saline facilitates recovery of ascitic fluids for monoclonal antibody production. *Journal of Immunological Methods* 1987, 104: 219-222.
 35. **Coll, J. M.:** Heme increases peroxidase-antibody activity in aged conjugated. *Journal of Immunological Methods* 1987, 104: 259-263.
 36. **Coll, J. M.:** Addition of reducing agents to the peroxidase-o-phenylenediamine buffer reduces background of enzyme immunoassays. *Revista Española de Fisiología* 1989, 45: 170-174.
 37. **Coll, J. M.:** Escalado de kits de diagnóstico ELISA. *Biotecnología* 1988, 4: 15-18.

Augmentine i.v.

AUGMENTINE INTRAVENOSO

Especialidad de Uso Hospitalario

COMPOSICION POR VIAL:

	500/50	1g/200	2g/200
Amoxicilina (DCI) (sal sodica)	500 mg	1 000 mg	2 000 mg
Acido clavulanico (DCI) (sal potasica)	50 mg	200 mg	200 mg

PROPIEDADES: Es un preparado antibacteriano de amplio espectro constituido por amoxicilina (sal sodica) y ácido clavulanico (sal potasica). Ver detalle de 'gérmenes sensibles' en la literatura del producto. **INDICACIONES:** La asociación de amoxicilina y ácido clavulanico por vía iv está indicada en el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes sensibles: respiratorias y O.R.L. (otitis medias, sinusitis, amigdalitis), renales y urogenitales (cistitis, uretritis, pielonefritis), ginecológicas (genitales) de piel y de tejidos blandos, intra abdominales (en particular peritonitis), osteo articulares (osteomielitis), septicemia, endocarditis, profilaxis en cirugía abdominal. **POSOLOGIA:** se administrará exclusivamente por vía iv. La posología, por convención se expresa en cantidad de amoxicilina. **A) ADULTOS:** se utilizarán las presentaciones '1g/200 mg' o '2g/200 mg'. **Pacientes con función renal normal:** la posología habitual es 1 g dos o cuatro veces diarias por vía iv directa muy lenta o por perfusión rápida. En las septicemias e infecciones graves la dosis puede ser elevada a 6 g diarios e incluso hasta 12 g diarios. Jamás debe superarse, en un adulto, la cantidad de 200 mg de ácido clavulanico por administración y la de 1 200 mg de ácido clavulanico al día. Así, para una dosis de hasta 6 g diarios se utilizará la presentación de '1g/200 mg' y para una dosis de hasta 12 g diarios se utilizará la de '2g/200 mg'. **Pacientes con insuficiencia renal:** utilizando la presentación '1g/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 o 10 ml/min respectivamente. **Profilaxis quirúrgica:** 1 g durante la inducción a la anestesia en intervenciones de duración inferior a 1 hora. En operaciones más duraderas pueden ser necesarias más dosis de 1 g (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 iv o por vía oral. **B) NIÑOS, LACTANTES Y RECIEN NACIDOS:** se utilizará la presentación '500mg/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 iv 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 150 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 mas que en el momento de la inyección. En adultos no deberá administrarse más de '1g/200 mg' por dosis por vía iv 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 iv directa ni más de 50 mg/kg por cada perfusión. La correcta administración del producto exige respetar unas normas estrictas sobre los disolventes y 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:** Alergia a penicilinas, mononucleosis infecciosa, leucemia linfóide y asociación con alopurinol. **PRECAUCIONES:** Debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a cefalosporinas ó con antecedentes de un fondo alérgico, fundamentalmente medicamentoso. Usar con precaución en los casos de insuficiencia renal, grave alteración hepática o 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 deben utilizarse como disolventes soluciones inyectables de glucosa (dextrosa) o de bicarbonato sódico o de 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 amoxicilina, a concentraciones altas, puede interferir con algunas determinaciones analíticas. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Trastornos de tipo digestivo (náuseas, vómitos, etc.), alérgicos y erupciones cutáneas máculo papulares. Mas raramente, elevación moderada de las transaminasas, algunos casos raros de hepatitis aguda citolítica o colestática 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 se aplicará el tratamiento específico (antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina, etc.). **PRESENTACIONES Y P.V.P. IVA:** Frasco para perfusión '500/50 mg' 1 vial 390 ptas. frasco vial '1g/200 mg' 1 vial 778 ptas., frasco para perfusión '2g/200 mg' 1 vial, 1 240 ptas.

Augmentine: ENVASES CLINICOS

500/50 mg EC 100 viales 20 430 PVL 25 567 PVP (IVA)
1 g/200 mg EC 100 viales 40 743 PVL 50 988 PVP (IVA)
2 g/200 mg EC 50 viales 32 463 PVL 40 626 PVP (IVA)
Augmentine es marca registrada



Beecham