



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo

Amoxicillin overdose in the pediatric emergency department: A descriptive study

Paula García-Sánchez¹, Carolina del Pino-Bellido², Cristina de Miguel-Cáceres¹, Francisco Javier Guijarro-Eguinoa³, Miguel Ángel Molina-Gutiérrez¹

¹Servicio de Urgencias de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ²Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

³Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Paula García Sánchez
Urgencias de Pediatría
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid, España.

Correo electrónico:
paula.garsa@gmail.com

Recibido el 9 de abril de 2022;
aceptado el 8 de junio de 2022.
Early Access date (10/25/2022).
DOI: 10.7399/fh.13270

Cómo citar este trabajo

García-Sánchez P, Del Pino-Bellido C, De Miguel-Cáceres C, Guijarro-Eguinoa FJ, Molina-Gutiérrez MA. Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo. *Farm Hosp.* 2022;46(6):346-9.

Resumen

Objetivo: Describir las características de los pacientes pediátricos atendidos en urgencias por sobreingesta de amoxicilina.

Método: Estudio unicéntrico observacional, retrospectivo, en pacientes de 0-16 años atendidos en urgencias pediátricas por sobreingesta de amoxicilina entre 2011 y 2021. Se analizaron datos epidemiológicos, antropométricos, circunstancias de la sobreingesta, síntomas, manejo y destino.

Resultados: Se incluyeron 15 pacientes, 66,6% varones, mediana de edad de 3,8 años (rango intercuartílico 1,9). La causa más frecuente de sobreingesta fue la ingesta accidental por el paciente (8/15; 53,3%). Fue administrada en forma de suspensión en todos los casos, excepto en un paciente con intención autolítica (comprimidos). El 80% (12/15) recibieron una única dosis. La mediana de tiempo de llegada a urgencias desde la sobreingesta fue de 2,1 horas (rango intercuartílico 2,7) y la mediana de dosis de 219 mg/kg/dosis (rango intercuartílico 148). Todos estaban asintomáticos con exploración normal. Se realizó analítica sanguínea en 7 (46,6%) y sedimento urinario en 2 (13,3%), sin alteraciones. Cinco (33,3%) recibieron carbón activado, con una mediana de tiempo hasta la administración de 1 hora (rango intercuartílico 1,2). Todos fueron dados de alta, suspendiendo el tratamiento 11 (73,3%).

Abstract

Objective: To describe the characteristics of pediatric patients treated in the emergency department due to amoxicillin overdosing.

Method: A retrospective single-center observational study was conducted on patients aged 0 to 16 years treated in a pediatric emergency department due to amoxicillin overdosing between 2011 and 2021. Epidemiological and anthropometric data was collected as well as information on the circumstances of overdosing, clinical manifestations, emergency department management, and discharge destination.

Results: The study comprised 15 patients, 66.6% of them male, with a median age of 3.8 years (interquartile range: 1.9). The most frequent cause of overdosing was accidental ingestion (8/15; 53.3%). Amoxicillin was mainly ingested in liquid form, except for one case with autolytic attempt, where it was ingested in the form of tablets. Eighty percent of subjects (12/15) received a single dose of the drug. The median time to presentation to emergency department was 2.1 hours from ingestion (interquartile range: 2.7) and the median dose of amoxicillin was 219 mg/kg/dose (interquartile range: 148). All patients were asymptomatic, with a normal physical examination. Blood tests were performed in 7 patients (46.6%) and urinary sediment analysis in 2 (13.3%), all of them without alterations. Activated charcoal was administered to 5 (33.3%), patients with a median time to administration of one hour (interquartile range: 1.2). All patients were discharged to their homes. Eleven cases (73.3%) required withdrawal of amoxicillin.

PALABRAS CLAVE

Amoxicilina; Sobredosis de droga; Hematuria; Cristalización; Pediatría; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.

KEYWORDS

Amoxicillin; Drug overdose; Hematuria; Crystallization; Pediatrics; Drug-related side effects and adverse reactions.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Conclusiones: En este estudio, la sobredosificación de amoxicilina no se relacionó con efectos adversos, a pesar de exceder las dosis recomendadas.

Introducción

La amoxicilina es un antibiótico betalactámico derivado de la penicilina, considerado la primera línea terapéutica de las principales infecciones pediátricas, gracias a su amplio espectro de acción y buena biodisponibilidad¹.

Existe una sobreutilización a nivel comunitario de amoxicilina. Así lo corroboran datos proporcionados por el *European Centre for Disease Prevention and Control* relativos al consumo de antibacterianos sistémicos en la comunidad en Europa durante 2020² (España fue el sexto país europeo con mayor consumo de antibióticos). Además, los betalactámicos son los antibióticos sistémicos más prescritos en España y su uso en el sector comunitario supera la suma del resto de antibióticos³.

Como resultado de este uso excesivo, no solo aumenta el riesgo de selección de bacterias resistentes, sino también la probabilidad de intoxicación como consecuencia de errores en su dosificación o accidentes. En urgencias pediátricas, las consultas tras una posible intoxicación por cualquier causa suponen en torno al 0,3%, y dentro de las intoxicaciones farmacológicas, los fármacos más habituales son el paracetamol y los antihistamínicos (aproximadamente un tercio de las intoxicaciones medicamentosas)⁴. Las referencias en la literatura sobre intoxicación por antibióticos en niños son escasas, y más aún referidas a sobredosificación de amoxicilina.

En España, las intoxicaciones han sido un objetivo de trabajo importante de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría y en 2008 se creó un Observatorio Toxicológico nacional, con la participación actual de 55 hospitales⁵. Sin embargo, no existen protocolos o guías estandarizadas sobre intoxicación o sobredosificación por amoxicilina.

El objetivo del estudio es describir las manifestaciones clínicas y analíticas de pacientes pediátricos atendidos en nuestro servicio de urgencias por sobreingesta de amoxicilina.

Métodos

Estudio unicéntrico observacional y retrospectivo, realizado en un hospital de tercer nivel, con una media anual aproximada de 50.000 urgencias pediátricas. Se seleccionaron los pacientes menores de 16 años atendidos en el servicio de urgencias pediátricas por sobreingesta de amoxicilina entre enero de 2011 y diciembre de 2021. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de nuestro centro (HULP: PI-5153, 24 de febrero de 2022).

En la tabla 1 se resumen las definiciones del Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría⁶, en cuanto a dosis recomendada y dosis máxima recomendada de amoxicilina. Fueron excluidos aquellos pacientes cuya dosis ingerida se encontraba por debajo de la dosis máxima recomendada según edad y peso.

La recogida de datos se efectuó mediante el análisis retrospectivo de historias clínicas. Se registraron datos epidemiológicos (edad y sexo), antropométricos (peso), asociados a las circunstancias de la sobreingesta (dosis, causa de la sobreingesta, motivo de administración de amoxicilina), síntomas asociados, datos sobre la atención en urgencias (pruebas complementarias, tratamiento), tiempo desde la ingesta hasta la atención y hasta la administración de tratamiento, y destino al alta.

Conclusions: Amoxicillin overdosing in this study did not appear to result in adverse effects, despite the fact that the recommended doses were significantly exceeded.

El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 21.0 para Windows. Las variables cuantitativas se expresaron mediante medidas de tendencia central y dispersión [mediana y rango intercuartílico (RIC)]; las variables cualitativas mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Para la comparación de variables cuantitativas sin distribución normal se utilizó la U de Mann-Whitney.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se atendieron en torno a 2.000 urgencias secundarias a intoxicaciones (0,35% del total de urgencias pediátricas). El 46% fueron secundarias a medicamentos. Un total de 17 pacientes (0,9%) consultaron por sobreingesta de amoxicilina. Dos fueron excluidos al no haber ingerido una dosis superior a la dosis máxima recomendada (ambos 50 mg/kg tras ingesta accidental). La mediana de edad fue de 3,8 años (RIC 1,9), y el 80% (12/15) tenían entre 1 y 5 años. Las características de los pacientes, las causas más frecuentes de sobreingesta y los motivos por los que recibían tratamiento con amoxicilina se recogen en la tabla 2. El 80% (12/15) recibieron una única dosis del fármaco. No se registraron ingestas concomitantes de otros medicamentos.

La mediana de tiempo de llegada a urgencias desde la sobreingesta fue de 2,1 horas (RIC 2,7). La mediana de dosis de amoxicilina administrada fue de 219 mg/kg/dosis (RIC 148).

Todos los pacientes estaban asintomáticos, con exploración física normal. En 11 casos (73,3%) se contactó con el Instituto Nacional de Toxicología para asesoramiento. Se realizó analítica sanguínea en 7 (46,6%); la dosis mediana de amoxicilina en este grupo (263,1 mg/kg; RIC 126,4) fue superior a la de aquellos en los que no se solicitó analítica (177,1 mg/kg; RIC 143,7), aunque sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,28$). Ningún paciente presentó hepatotoxicidad, datos de insuficiencia renal o alteraciones electrolíticas. Se solicitó análisis de orina únicamente en 2 pacientes (13,3%), sin hematuria.

Se administró carbón activado en 5 pacientes (33,3%). La mediana de tiempo desde la ingesta hasta su administración fue de 1 hora (RIC 1,2), y en ningún caso fue superior a 3 horas. Todos los pacientes fueron dados de alta (la paciente con intento autolítico fue valorada por psiquiatría durante su estancia, con alta posterior). En 11 casos (73,3%) se indicó suspender la amoxicilina.

Discusión

En nuestra serie de casos hemos analizado las manifestaciones clínicas y analíticas relacionadas con la sobreingesta de amoxicilina en pacientes pediátricos. A pesar de que las dosis ingeridas excedieron de manera significativa las recomendadas, no documentamos efectos adversos en ningún caso.

La distribución por sexo y los rangos de edad concuerdan con la literatura, donde se refleja un predominio masculino y edades comprendidas entre 2 y 9 años^{7,8}.

Los jarabes y suspensiones son la forma farmacéutica de elección en niños, gracias a sus ventajas (mayor biodisponibilidad, menor efecto irri-

Tabla 1. Definiciones del Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría de dosis recomendada y dosis máxima recomendada de amoxicilina

Peso	Dosis recomendada	Dosis máxima recomendada
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> Infecciones producidas por <i>Streptococcus pyogenes</i> beta hemolítico grupo A: 50 mg/kg/día en 2-3 dosis (25 mg/kg/dosis cada 12 h o 16,6 mg/kg/dosis cada 8 h) Infecciones respiratorias de probable causa neumocócica: 80-90 mg/kg/día en 3 dosis (26,6-30 mg/kg/dosis) 	<ul style="list-style-type: none"> 150 mg/kg/día (< 2 meses: 40 mg/kg/día)
> 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 500 mg 3 veces al día o 1 g 2 o 3 veces al día 	<ul style="list-style-type: none"> 6 g al día

Tabla 2. Pacientes atendidos en urgencias pediátricas por sobredosificación de amoxicilina durante 2011-2021

N.º caso	Edad (años)	Sexo	DI (mg/kg/dosis)	Forma de presentación	Motivo administración	DR (mg/kg/dosis)	ED	Causa SI	Análítica sanguínea	Orina	Indicación al alta
1	1	Varón	570,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	OMA	26,6	21,4	Error dosificación	Sí	Sí	Suspender amoxicilina
2	3,6	Varón	263,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	OMA	26,6	9,9	Accidental	Sí	No	Suspender amoxicilina (cambio a otro antibiótico)
3	3,8	Varón	326,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	Infección respiratoria	26,6	12,3	Error dosificación	Sí	No	Suspender amoxicilina
4	2,7	Varón	170,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	OMA	26,6	6,4	Accidental	No	No	Se ajusta dosis de amoxicilina
5	5	Mujer	200,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	FA	26,6	7,5	Error dosificación	Sí	No	Suspender amoxicilina
6	4	Varón	147,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	Infección respiratoria	26,6	5,5	Error dosificación	Sí	No	Suspender amoxicilina
7	5	Mujer	238,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	FA	16,6	14,3	Accidental	Sí	Sí	Suspender amoxicilina (cambio a otro antibiótico)
8	4	Mujer	295,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	FA	16,6	17,8	Accidental	No	No	Suspender amoxicilina
9	2,9	Varón	Cantidad exacta desconocida (cucharadas de polvo)	Polvo seco sin reconstituir	Escarlatina	16,6	-	Error dosificación	No	No	Reiniciar amoxicilina en 48 horas
10	2,6	Varón	185,5	Suspensión (250 mg/5 ml)	FA	16,6	11,2	Accidental	No	No	Suspender amoxicilina
11	3	Varón	151,5	Polvo seco sin reconstituir	OMA	26,6	5,7	Error dosificación	Sí	No	Suspender amoxicilina
12	4,7	Varón	117,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	Salmonelosis	26,6	4,4	Accidental	Sí	No	Suspender amoxicilina
13	3	Mujer	350,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	*	-	-	Accidental	No	No	-
14	4	Varón	125,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	Decisión de iniciar antibiótico por el padre	-	-	Accidental	No	No	Suspender amoxicilina
15	13,7	Mujer	130,0	Comprimidos	Intento autolítico	-	-	Intento autolítico	No	No	Valoración psiquiátrica

DI: dosis ingerida; DR: dosis recomendada referida al intervalo de cada 8 horas; ED: exceso de dosis (número de veces de la dosis recomendada); FA: faringoamigdalitis aguda; OMA: otitis media aguda; SI: sobreingesta.

*Según datos obtenidos de la historia clínica, parece que la ingesta fue accidental y el niño no estaba tomando amoxicilina previamente, pero estos datos no aparecían bien recogidos.

tante gástrico, fácil ingestión y dosificación). Sin embargo, presentan inconvenientes. La forma de presentación de amoxicilina más común en nuestro país es la suspensión de polvo seco (250 mg/5 ml). Esta preparación requiere un proceso de reconstitución que debe realizarse correctamente. Berthe-Aucejo *et al.*¹⁰ analizaron los errores de reconstitución y preparación de los medicamentos orales líquidos administrados por los cuidadores a los niños, encontrando hasta un 46% de errores en la preparación de la amoxicilina. En nuestra serie, dos niños recibieron la dosis de amoxicilina directamente en forma de polvo sin reconstituir. Esto demuestra la necesidad e importancia de ofrecer buena información a los cuidadores tras realizar estas prescripciones.

La sintomatología inicial esperable tras una sobreingesta de amoxicilina, en caso de producirse, es de perfil gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea), pudiendo también presentarse a dosis terapéuticas¹¹. También se describe la posibilidad de nefritis intersticial, cristaluria y convulsiones tras una sobredosis (estas últimas tras altas dosis intravenosas o intraventriculares¹¹).

Algunos autores han descrito efectos adversos renales tanto con dosis adecuadas⁹, como con sobredosificación superior a 500 mg/kg^{7,8}. Al igual que con otros antibióticos, se han descrito casos de formación de cristales en orina por amoxicilina¹². La morfología de estos cristales es característica, con forma de "aguja" o "manojos de trigo"¹². Su presencia puede ser asintomática o cursar con dolor abdominal, lumbar o hematuria, con posible progresión hacia insuficiencia renal. Las consecuencias renales tras la ingesta de amoxicilina podrían ser debidas a su cristalización en los túbulos renales, por toxicidad celular directa o vasoconstricción por mecanismo de hipersensibilidad⁸. La aparición de insuficiencia renal se ha descrito en niños tras ingestas accidentales de grandes cantidades y en adultos con dosis altas intravenosas¹³, aunque la frecuencia es muy baja. En un análisis retrospectivo sobre las ingestas notificadas al estadounidense National Poison Data System¹⁴, de 14.717 exposiciones a amoxicilina en menores de 6 años, solo 5 (0,03%) sufrieron alteraciones renales, resolviéndose todas en menos de 3 días con sueroterapia únicamente. Además, en

solo 2 casos estaba confirmada una ingesta superior a 250 mg/kg. Sin embargo, según un sistema de farmacovigilancia francés, las notificaciones de casos de nefropatía asociadas a formación de cristales por amoxicilina parecen estar en aumento¹⁵.

No hemos encontrado guías nacionales o internacionales para estos casos, probablemente debido al buen perfil de seguridad, y hemos observado una gran variabilidad en el manejo en urgencias. La aparición tan esporádica de la sintomatología comentada y tras la ingesta de dosis muy diferentes sugiere un mecanismo idiosincrásico, difícil de anticipar. La disparidad en cuanto a la realización de pruebas complementarias de nuestros casos pudo tener varias justificaciones. En primer lugar, la dosis recibida podría haber condicionado la solicitud de analítica sanguínea (la dosis ingerida en este grupo fue superior). A pesar de contactar en 11 casos con el Instituto Nacional de Toxicología, la actitud tampoco fue uniforme. Por último, nuestro servicio de urgencias no dispone de un protocolo de actuación específico para estas situaciones. Si observamos uniformidad a la hora de emplear carbón activado, siendo administrado en las tres primeras horas tras la ingesta.

Las limitaciones principales de nuestro trabajo son el carácter retrospectivo y unicéntrico, junto al limitado número de pacientes. Por otro lado, tras la atención en urgencias, no se realizó seguimiento. Aunque ningún paciente reconsultó en nuestro centro y asumimos que no presentaron síntomas posteriores, desconocemos si aparecieron complicaciones a más largo plazo.

Bibliografía

1. Malik ZA, Litman N. Ampicillin and amoxicillin. *Pediatr Rev.* 2006;27(11):434-6.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Consumption of anti-bacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2020. Rates by country [consultado 22/03/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/data-source-overview>
3. Plan Nacional Resistencia Antibióticos (PRAN). Mapas de consumo en salud humana [Internet] [consultado 22/03/2022]. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana>
4. Salazar J, Zubiaur O, Azkunaga B, Molina JC, Mintegi S; Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Diferencias territoriales en las intoxicaciones agudas en menores de 14 años en España. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(1):e39-43.
5. Mintegi S, Sociedad Española de Urgencias en Pediatría, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones. Manual de intoxicaciones en pediatría. Madrid: Ergon; 2012.
6. Amoxicilina. Asociación Española de Pediatría; [Internet]. 2015 [fecha de actualización 21/04/2021; consultado 22/03/2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/amoxicilina>
7. Bright DA, Gaupp FB, Becker UJ, Schiffert MG, Ryken TC. Amoxicillin overdose with gross hematuria. *West J Med.* 1989;150(6):698-9.
8. Jones DP, Gaber L, Nilsson GR, Brewer ED, Stapleton FB. Acute renal failure following amoxicillin overdose. *Clin Pediatr (Phila).* 1993;32(12):735-9. DOI: 10.1177/000992289303201205
9. Kleppe DM, Patel AD, Goodin J, Cardillo AB, Canon S, Latch RL, *et al.* Amoxicillin-Induced Crystalline Nephropathy Presenting as Ureteral Obstruction. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59(6):614-7. DOI: 10.1177/0009922820912214
10. Berthe-Aucejo A, Girard D, Lorrot M, Belletre X, Faye A, Mercier JC, *et al.* Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):359-64. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309426
11. Edmonson KG, Pancotti R, editores. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 11.ª ed. McGraw Hill Medical; 2019 [Internet] [consultado 22/03/2022]. Disponible en: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2569§ionid=210256528>
12. Pellegrin MC, Di Mascio A, Norbedo S, Pennesi M, Barbi E. A child with macroscopic crystalluria: Answers. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(5):815-6. DOI: 10.1007/s00467-017-3761-x
13. Mousseaux C, Rafat C, Letavernier E, Frochet V, Kerroumi Y, Zeller V, *et al.* Acute Kidney Injury After High Doses of Amoxicillin. *Kidney Int Rep.* 2020;6:830-4. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.11.040
14. Mrvos R, Pummer TL, Krenzelok EP. Amoxicillin renal toxicity: how often does it occur? *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(5):641-3. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31828e9e78
15. Vodovar D, Thomas L, Mongardon N, Lepeule R, Lebrun-Vignes B, Biour M, *et al.* Dramatic Increase of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy Found in a Cohort Study of French Pharmacovigilance Centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e01630-17. DOI: 10.1128/AAC.01630-17

En conclusión, en nuestro estudio la sobredosificación de amoxicilina no se relacionó con la aparición de efectos adversos. La falta de protocolos de actuación favoreció la variabilidad en el manejo de estos pacientes. Es necesaria una buena educación sanitaria a los cuidadores tras realizar estas prescripciones.

Financiación

Sin financiación.

Presentación en congresos

Presentado en la XXVI Reunión de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP), Pamplona, junio 2022.

Conflictos de interés

No existen conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

La amoxicilina es muy utilizada en pediatría, con una creciente sobreutilización (implica mayor riesgo de intoxicación).

Se revisan las consultas por sobredosificación de amoxicilina en pediatría, siendo un aspecto novedoso.