

BETALACTAMICOS CON INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS AMOXICILINA-SULBACTAM

LAURA BARCELONA, MARCELO MARIN, DANIEL STAMBOULIAN

Fundación Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI), Buenos Aires

Resumen La producción de betalactamasas constituye uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos betalactámicos. La utilización de inhibidores de betalactamasas en combinación con antibióticos betalactámicos permite la inactivación de determinadas betalactamasas producidas por gérmenes Gram positivos, Gram negativos, anaerobios, y aun por micobacterias. Los inhibidores de betalactamasas representan una alternativa terapéutica mejorada respecto del resto de los betalactámicos al asegurar, en la mayoría de los casos, un mayor espectro antimicrobiano comparado con el de sus análogos. La actividad enzimática de las betalactamasas está dirigida específicamente a la hidrólisis del anillo betalactámico, con producción de un compuesto sin actividad antibacteriana. De acuerdo con su posición genómica dentro de los microorganismos, las betalactamasas pueden ser cromosómicas o plasmídicas. Actualmente existen tres inhibidores de betalactamasas localmente disponibles: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. De ellos, sólo el sulbactam posee actividad antimicrobiana intrínseca sobre las proteínas ligadoras de penicilina. La experiencia clínica acumulada durante más de 20 años confirma que las combinaciones de betalactámicos-inhibidores de betalactamasas son efectivas en el tratamiento empírico inicial de infecciones respiratorias, intraabdominales, urinarias y ginecológicas, incluidas las de origen polimicrobiano. En el caso particular de amoxicilina-sulbactam, la evidencia citada indica que esta combinación es efectiva para el tratamiento de absceso periamigdalino, otitis media, sinusitis, neumonía extrahospitalaria, exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infección del tracto urinario e infecciones ginecoobstétricas. Por su espectro y propiedades farmacológicas, la combinación amoxicilina-sulbactam constituye una excelente opción también para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas e infecciones intraabdominales.

Palabras clave: inhibidores de betalactamasas, betalactamasas, amoxicilina-sulbactam

Abstract *Betalactam antibiotics combined with betalactamases inhibitors. Amoxicillin-sulbactam.*

Betalactamases production is one of the main bacterial resistance mechanisms to betalactam antibiotics. The use of betalactamases inhibitors combined with betalactam antibiotics allows the inactivation of certain betalactamases produced by Gram positive, Gram negative and anaerobic organisms, and even by mycobacteria. Betalactamases inhibitors are an improved therapeutic alternative compared with the other betalactam since, in most cases, they cover a wider antimicrobial spectrum than their analogues. Betalactamases enzymatic activity is specifically directed to the betalactam ring hydrolysis, producing a compound without antibacterial activity. According to their genomic position within microorganisms, betalactamases can be either chromosomal or plasmidic. Currently there are three betalactamases inhibitors locally available: clavulanic acid, sulbactam and tazobactam. Of them, only sulbactam has an intrinsic antimicrobial activity against penicillin binding proteins. The clinical experience from over 20 years confirms that the combination of betalactam antibiotics is effective in the empirical initial treatment of respiratory, intraabdominal, urinary tract and gynecologic infections, including those of polymicrobial origin. In the specific case of amoxicillin-sulbactam, experiences have shown the effectiveness of the combination in the treatment of peritonsillar abscess, otitis media, sinusitis, community acquired pneumonia, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), urinary tract infection and obstetric/gynecologic infections. The spectrum and pharmacologic properties of this combination makes it also an excellent option for the treatment of skin/soft tissue and intraabdominal infections.

Key words: betalactamases inhibitors, betalactamases, amoxicillin-sulbactam

La producción de betalactamasas (β ls) constituye uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos (ATB) betalactámicos (BL), y ha moti-

vado el desarrollo de distintas estrategias cuyo objetivo es neutralizar su acción.

En este sentido, el uso de inhibidores de betalactamasas (IBLs) constituye uno de los desarrollos más importantes¹. Además, los IBLs representan una alternativa terapéutica mejorada respecto del resto de los betalactámicos al asegurar, en la mayoría de los casos, un mayor espectro antimicrobiano comparado con el de sus análogos².

Recibido: 1-VI-2007

Acptado: 25-IX-2007

Dirección postal: Dr. Daniel Stamboulian, French 3085, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4805-2800

e-mail: dstamb@funcei.org.ar

La utilización de IBLs en combinación con ATB-BL permite la inactivación de determinadas βls producidas por gérmenes Gram positivos, Gram negativos, anaerobios, y aun por micobacterias. La experiencia clínica acumulada durante más de 20 años confirma que las combinaciones de BL-IBLs son efectivas en el tratamiento empírico inicial de infecciones respiratorias, intraabdominales, urinarias y ginecológicas, incluidas las de origen polimicrobiano³.

Estas combinaciones (amoxicilina-clavulánico, amoxicilina-sulbactam, ampicilina-sulbactam, cefoperazona-sulbactam, piperacilina-tazobactam y ticarcilina-clavulánico) son generalmente bien toleradas, y aquellas con presentación oral proveen una opción efectiva para pacientes ambulatorios o internados que se favorezcan con el pasaje a vía oral de sus tratamientos parenterales, lo cual representa una medida costo-efectiva frente a otras alternativas convencionales de tratamiento^{1, 3}.

¿Qué son las betalactamasas?

La hidrólisis enzimática, las mutaciones en las proteínas ligadoras de penicilina (PLP), las bombas de eflujo y las modificaciones que impiden o reducen la entrada del antibiótico a la bacteria (impermeabilidad) constituyen los principales mecanismos de resistencia a los ATB-BL. A pesar de esta diversidad de mecanismos, el más común es la presencia de βls, las cuales conforman, conjuntamente con las PLP, una familia de enzimas que poseen un sitio activo—serina— con capacidad de interactuar con los antibióticos BL. Su actividad enzimática está dirigida específicamente a la hidrólisis del anillo betalactámico, lo que provoca la producción de un compuesto ácido carente de actividad antibacteriana⁴.

El uso indiscriminado de ATB-BL ha contribuido, a través de varias décadas, a la selección de bacterias Gram positivas y Gram negativas que producen uno o más tipos de estas enzimas^{4, 5}.

La primera βl fue identificada en *Escherichia coli* aún antes de que la penicilina estuviera comercializada⁶; sin embargo, desde una perspectiva netamente clínica, la resistencia a la penicilina emergió inicialmente en *Staphylococcus aureus*, debido a la producción de una βl (penicilinasas) codificada en un plásmido, la cual se diseminó rápidamente dentro del género, y en una etapa posterior se transfirió a microorganismos como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*.

De acuerdo con su posición genómica dentro de los microorganismos, las βls pueden ser cromosómicas o plasmídicas⁵⁻⁷. Una importante proporción de las βls descritas hasta este momento es codificada por genes de ubicación plasmídica, es decir en material genómico bacteriano fácilmente transmisible. En los bacilos Gram negativos, las βls de los grupos TEM (especialmente en

Escherichia coli) y SHV (especialmente en *Klebsiella pneumoniae*) son las más representativas de este tipo. Las enzimas originales que han dado origen a ambos grupos corresponden a las βls TEM-1, TEM-2 (grupo TEM) y SHV-1 (grupo SHV). Estos tres tipos de βls pueden hidrolizar bencilpenicilina, aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina), carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) y ureidopenicilinas (entre ellas, piperacilina), pero no manifiestan acción hidrolítica de relevancia sobre cefalosporinas⁵⁻⁷.

Mecanismo de acción y espectro de los inhibidores de betalactamasas

Actualmente existen tres IBLs comercialmente disponibles: ácido clavulánico (AC), sulbactam (SUL), y tazobactam (TAZ).

El AC es producido naturalmente por el *Streptomyces clavulgerus*, mientras que el SUL y el TAZ son sulfonas sintéticas derivadas del ácido penicilánico, es decir que están estructuralmente relacionadas con la penicilina. De los tres tipos de IBLs disponibles, sólo el SUL posee actividad antimicrobiana intrínseca sobre las proteínas ligadoras de penicilina (PLP-2)³.

El mecanismo por el cual los IBLs ejercen su acción es similar en los tres tipos: se unen en forma irreversible a la βl formando un complejo acil-enzima y actuando como inhibidores "suicidas", ya que en el proceso de unión a la enzima se autodestruyen. El primer paso de la reacción entre la enzima y el inhibidor suicida es el posicionamiento de la molécula del IBL en el centro activo de la primera. De este modo, protegen al ATB acompañante permitiendo que ejerza su actividad antibacteriana, bactericida, tiempo-dependiente, la cual es habitualmente ejercida sobre las PLP 1 y 3.

Los IBLs actúan en forma sinérgica con varios BL frente a microorganismos productores de βl plasmídicas y cromosómicas, con distinto grado de efectividad. Tanto el AC, el SUL como el TAZ son activos frente a microorganismos como *Staphylococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., miembros del grupo *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp. y *Porphyromonas* spp. El AC y el SUL no son activos frente a las βls cromosómicas de clase I de *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas* spp. El TAZ posee cierta actividad frente a algunas βl cromosómicas de clase I de *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Morganella morganii* y *Providencia* spp. pero, al igual que el AC y el SUL, no es activo frente a *Enterobacter* spp. y *Pseudomonas* spp.

El SUL *per se* es activo frente a *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, algunas especies de *Acinetobacter* y *Burkholderia cepacia*^{5, 7, 8}.

TABLA 1.- Parámetros farmacocinéticos de los inhibidores de betalactamasas

Combinación	Dosis	Vía	Cmáx (µg/ml)	T1/2 (h)
AX-SUL ^a	500:500 mg	Oral	AX = 11.3 SUL = 9.1	AX ≅ 1 SUL ≅ 1
AX-SUL ^a	1000:500 mg	IM	AX = 10.9 SUL = 8.2	AX ≅ 1 SUL ≅ 1
AX-SUL ^a	50 mg/kg/día 50 mg/kg/día (niños)	Oral	AX = 10.97 SUL = 8.23	AX ≅ 1 SUL ≅ 1
AX-SUL ^b	875:125 mg	Oral	AX-SUL = 12.9 ± 4.1	AX ≅ 1 SUL ≅ 1
AMP-SUL ^c	1000:500 mg	EV	AMP = 8-37 SUL = 6-24	AMP = 1 SUL = 1
AX-CLA ^d	500:125 mg ^e	Oral	AX = 7.2 ± 2.26 CLA = 2.4 ± 0.83	AX = 1.3 CLA = 1
AX-CLA ^d	875:125 mg ^f	Oral	AX = 11.6 ± 2.78 CLA = 2.2 ± 0.99	AX = 1.3 CLA = 1
PIP-TAZ ^g	4000:500 mg	EV	PIP = 298 TAZ = 34	PIP = 1 TAZ = 1
TIC-CLA ^h	3000:100	EV	TIC = 330 CLA = 8	TIC = 1.1 CLA = 1.1

AX-SUL: amoxicilina-sulbactam; AMP-SUL: ampicilina-sulbactam; AX-CLA: amoxicilina-clavulánico; PIP-TAZ: piperacilina-tazobactam; TIC-CLA: ticarcilina-clavulánico; IM: intramuscular; EV: endovenosa; Cmáx: concentración máxima sérica de la droga; T1/2: tiempo de vida media.

(a) Acuña C, Rabasseda X. Amoxicillin-sulbactam: A clinical and therapeutic review. *Drugs Today (Barc)*. 2001; 37: 193-210.

(b) Bantar C, Nicola F, Fernandez Canigia L, et al.²³

(c) Physicians Desk References (PDR). UNASYN® (Pfizer), 59 ed. 2005: 2644.

(d) Physicians Desk References (PDR). AUGMENTIN® (GlaxoSmithKline), 59 ed. 2005: 1424-5.

(e) Cada 8 horas.

(f) Cada 12 horas.

(g) Physicians Desk References (PDR). ZOSYN® (Wyeth), 59 ed. 2005: 3413-4.

(h) Physicians Desk References (PDR). TIMENTIN® (GlaxoSmithKline), 59 ed. 2005: 1635-6.

De todas las combinaciones, las que se encuentran disponibles en la mayoría de los países de América Latina son: amoxicilina-clavulánico (AX-CLA), amoxicilina-sulbactam (AX-SUL), ampicilina-sulbactam (AMP-SUL) y piperacilina-tazobactam (PIP-TAZ).

En la Tabla 1 se resumen los parámetros farmacocinéticos de los IBL.

Farmacocinética de la amoxicilina y del sulbactam

La absorción de amoxicilina administrada por vía oral es de alrededor del 80% y no es alterada por los alimentos.

La concentración plasmática máxima se obtiene 1 a 2 horas después de la administración, y la vida media en sujetos con función renal normal es de aproximadamente una hora. Presenta una unión a las proteínas plasmáticas del orden del 20% y se difunde rápidamente a los tejidos corporales, alcanzando concentraciones terapéuticas en el mucus bronquial, esputo, pleura, senos maxilares, amígdalas, saliva, bilis, piel, peritoneo, ovarios, próstata, líquido sinovial, endometrio, miometrio, hueso, tejidos blandos y líquido cefalorraquídeo en presencia de meninges inflamadas.

Se elimina bajo forma activa principalmente en la orina (70 a 80%) y en la bilis (5 a 10%). Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche⁹.

En cuanto al SUL, su administración por vía parenteral tiene una biodisponibilidad cercana al 100%; sin embargo, por vía oral su absorción gastrointestinal es incompleta. Por este motivo se ha sintetizado una prodroga, el pivsulbactam, que actúa como transportador *-carrier-* de la molécula. Una vez que atraviesa la mucosa intestinal, el SUL es liberado a la sangre.

El SUL —administrado por vía parenteral o por vía oral— tiene una farmacocinética paralela a la de amoxicilina, y su administración conjunta no provoca interferencia cinética de ninguno de los fármacos.

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en los mismos tiempos que la amoxicilina, y sus valores dependen también de la dosis. Su unión a las proteínas es de aproximadamente un 40%, y su volumen de distribución tisular es similar al de la amoxicilina. Se excreta casi totalmente por orina en forma inmodificada (75-85%). La vida media de eliminación es de alrededor de 1 hora. La eliminación se enlentece en caso de insuficiencia renal. Al igual que la amoxicilina, atraviesa la barrera placentaria y está presente en la leche materna⁹.

Los efectos adversos de las combinaciones de BL-IBLs no tienen diferencias significativas comparadas con los del ATB sin el IBLs, aunque la diarrea, *rash*, y alteraciones leves y reversibles de la función hepática se han informado con una ligera mayor frecuencia para las combinaciones BL-IBLs^{3, 10}.

Las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas en la práctica diaria

Existe una significativa experiencia acumulada durante más de 20 años de uso de las combinaciones de BL-IBLs, que ha permitido definir sus indicaciones clínicas: 1) infecciones en las que se sospecha una etiología mixta (aerobios/anaerobios), 2) infecciones en las que están implicados patógenos respiratorios habitualmente productores de β I (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*), 3) infecciones en las cuales es posible el pasaje a vía oral de tratamientos parenterales, y 4) infecciones intrahospitalarias por determinados microorganismos, asociadas o no a cirugía³.

Las indicaciones y usos más frecuentes de estas combinaciones están detalladas en la Tabla 2.

Amoxicilina-sulbactam: indicaciones clínicas basadas en la evidencia

Infecciones respiratorias altas

Los patógenos habituales asociados a sinusitis y a otitis media aguda (OMA) son *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, y *S. pneumoniae*. Tanto AX-CLA como AX-SUL constitu-

TABLA 2.— *Indicaciones clínicas más frecuentes de las combinaciones betalactámicos-inhibidores de betalactamasas*

Combinación	Indicaciones
Amoxicilina-clavulánico	Infecciones respiratorias altas
Amoxicilina-sulbactam	Infecciones respiratorias bajas
Ampicilina-sulbactam	Infecciones de piel y partes blandas Infecciones urinarias Infecciones intraabdominales Infecciones ginecoobstétricas
Piperacilina-tazobactam	Neumonía extrahospitalaria (moderada a grave) Infecciones intraabdominales Infecciones complicadas de piel y partes blandas Infecciones hospitalarias Infecciones ginecológicas posparto

yen una alternativa para el tratamiento de este tipo de infecciones en pediatría y en adultos¹¹⁻¹³.

La faringitis aguda bacteriana, causada en la mayoría de los casos por *S. pyogenes* (no productor de β Is), no representa una indicación formal de este tipo de combinaciones. Sin embargo, en relación con las complicaciones potenciales de la amigdalitis como el absceso periamigdalino, las aminopenicilinas con IBLs constituyen una alternativa terapéutica válida, ya que incluyen en su espectro la microbiota frecuentemente asociada a estos procesos¹⁴.

Absceso periamigdalino

El absceso periamigdalino (APA) corresponde a un proceso infeccioso que se presenta habitualmente como complicación de amigdalitis, periamigdalitis o procesos infecciosos odontogénicos. Su causa es frecuentemente polimicrobiana, y se asocia a microorganismos aerobios y anaerobios residentes en la cavidad oral¹⁵.

Fernández Canigia y col. estudiaron la etiología de 35 pacientes con APA. En esa serie, se aislaron potenciales patógenos asociados a APA en el 91% de las muestras; en el 81% correspondieron a asociaciones de microorganismos aerobios y anaerobios. Las tres especies más frecuentemente aisladas fueron *S. pyogenes* (13.5%), *Streptococcus* grupo *anginosus* (14%) y *P. intermedia/nigrescens* (13.5%). Los antibióticos que mostraron mejor actividad para todos los microorganismos ensayados fueron AX-SUL y metronidazol¹⁶. En este sentido, Mansilla y col. determinaron en pacientes con APA la eficacia clínica del drenaje por punción más el tratamiento antibióti-

co con AX-SUL (1500 mg cada 12 horas, los 2 primeros días de tratamiento por vía intramuscular, seguidos de 8 días de tratamiento por vía oral, 1000 mg cada 12 horas). La media de edad de los 32 pacientes evaluables fue de 27 años (rango 9-84). La respuesta clínica fue exitosa en el 100% de los casos (comunicación personal de los autores).

Teniendo en cuenta el predominio de una microbiota mixta, aerobia y anaerobia, en esta entidad clínica, el alto número de aislamientos de bacilos Gram negativos anaerobios productores de βls, y que la mayoría de las especies aerobias aisladas (especies de *Streptococcus*) son habitualmente sensibles a las concentraciones alcanzadas en cavidad oral por los ATB-BL¹⁷, consideramos que el compuesto AX-SUL constituye una buena opción terapéutica como coadyuvante del manejo quirúrgico, en el tratamiento de los casos de APA.

Otitis media aguda

Es el diagnóstico más frecuente en la práctica diaria pediátrica. En su tercer año de vida, más del 80% de los niños ha tenido al menos un episodio de otitis media aguda (OMA)¹². Los microorganismos responsables de OMA (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, y *M. catarrhalis*) colonizan la nasofaringe, y desde allí pueden llegar por vía canalicular al oído medio o a los senos paranasales, como consecuencia de la complicación de una infección viral previa del tracto respiratorio superior¹³.

Los ATBs se difunden hacia el oído medio desde la red de capilares que irrigan la mucosa. En general, las concentraciones de los ATBs en el oído medio son paralelas a las séricas. Al respecto, Craig y Andes determinaron que después de la administración de amoxicilina en dosis de 13.3 mg/kg, las concentraciones alcanzadas en el oído medio representaron un 25-41% de las séricas (2.8 versus 15.3 μg/ml, respectivamente)¹⁸. Los autores postulan que cuando la concentración sérica del ATB supera la concentración inhibitoria mínima (CIM) para el microorganismo estudiado durante al menos 40-50% del intervalo entre dosis, la eficacia es del 80-85% para el tratamiento de la OMA¹⁸. La amoxicilina administrada en dosis de 90 mg/kg/día en 2 tomas, ya sea sola o combinada con AC o SUL, cumple con estos parámetros farmacodinámicos, motivo por el cual este ATB es una opción útil para el tratamiento de OMA, inclusive en presencia de cepas de *S. pneumoniae* con CIM > 2 μg/ml, y *H. influenzae*, o *M. catarrhalis* productores de βls.

En el mismo sentido, Casella Jr. y col. demostraron, en un estudio comparativo de AX-SUL versus AX-CLA, que incluyó a 120 niños con OMA no recurrente, que el tratamiento con AX-SUL en dosis de 80 mg/kg/día de amoxicilina durante 10 días se correlacionó con curación

clínica en el 98.3% de los casos. Asimismo, en este estudio, todos los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* fueron sensibles a las concentraciones alcanzadas con la combinación¹⁹.

En comunidades donde la prevalencia de bacterias resistentes a penicilina es alta (> 20%), el tratamiento inicial de la OMA debe realizarse con dosis altas de amoxicilina¹¹. Recientemente, la Sociedad Americana de Pediatría –y con anterioridad el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, Atlanta, EE.UU.)– diseñaron guías para el manejo de infecciones respiratorias altas, donde enfatizan la necesidad de utilizar combinaciones de amoxicilina + IBL en grupos selectos de pacientes (casos de OMA recurrente, OMA que no responde a tratamiento inicial con amoxicilina)²⁰. Se han realizado varios ensayos con AX-SUL para evaluar y demostrar su eficacia clínica en esta indicación. Un estudio piloto que incluyó a 58 niños confirmó que la combinación AX-SUL en dos formulaciones diferentes (50 mg/50 mg y 200 mg/50 mg por ml) alcanzó niveles plasmáticos que admiten su utilización cada 12 horas²². Bantar y colaboradores han publicado hallazgos similares en casos de pacientes adultos²³. La eficacia clínica de AX-SUL en las mismas formulaciones antedichas, administradas cada 12 horas, constituye una alternativa segura y efectiva para el tratamiento de niños con OMA. En este sentido, Mansilla y col. mostraron en 222 niños con OMA una tasa de curación clínica del 96% a los 40 días, con la formulación 50 mg/50 mg²⁴. En relación con la formulación 200 mg/50 mg, el mismo grupo realizó un estudio que incluyó a más de 300 niños con OMA, que mostró una tasa de curación a los 40 días de más del 95%. Las dosis utilizadas fueron de 80-100 mg de amoxicilina cada 12 horas²¹.

Sinusitis aguda

Los microorganismos responsables de la sinusitis son similares a los de la OMA (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*)^{25, 26}. Por tal motivo, en general, la amoxicilina sigue siendo una excelente opción para el tratamiento empírico inicial de esta entidad. Sin embargo, existen ciertas situaciones en las cuales es deseable utilizar ATBs con un espectro más amplio: 1) falla de tratamiento con amoxicilina; 2) área geográfica de alta prevalencia de resistencia por βls en *H. influenzae*; 3) sinusitis esfenoidal o frontal; 4) sinusitis etmoidal complicada; y 5) síntomas de larga duración (> 30 días)^{25, 26}.

La amoxicilina + IBLs resulta una excelente opción en estos casos, como ya ha sido demostrado en múltiples estudios clínicos^{27, 28}.

Guevara y col. mostraron, en más de 60 pacientes con sinusitis aguda, que la asociación de AX-SUL tuvo eficacia de 90-100%²⁸.

Infecciones respiratorias bajas

Neumonía extrahospitalaria

La neumonía extrahospitalaria, o neumonía adquirida en la comunidad (NAC), es una de las infecciones más serias que afecta a los pacientes ambulatorios, y provoca una significativa morbilidad y mortalidad²⁹. El *Streptococcus pneumoniae* es responsable de dos tercios de los casos de NAC en los cuales se diagnosticó un agente etiológico. En menor medida, el *Haemophilus influenzae* y la *Moraxella catarrhalis* también son agentes etiológicos de NAC³⁰⁻³⁹.

De acuerdo con los resultados de un metaanálisis publicado por Fine y col. en 1996³⁶, en el cual se analizaron 7079 adultos con NAC de EE.UU. y Europa, el *S. pneumoniae* fue el patógeno más frecuente en la mayoría de los estudios (65%), seguido por *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (2%). En los países de Suda-mérica, se observó una mayor frecuencia de *H. influenzae* (20 a 24%) y *M. catarrhalis* (4 a 6%)³⁷⁻³⁹.

El mecanismo de resistencia del *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos penicilínicos no está mediado por la producción de βls, sino por alteración en las proteínas ligadoras de penicilina. Si bien este evento ha contribuido al cambio de las recomendaciones terapéuticas en numerosas guías internacionales en desmedro de los ATB-BL^{31, 32}, la implicancia del neumococo con niveles de resistencia bajo e intermedio a la penicilina (NRP) en el tratamiento de la NAC es limitada⁴⁰.

Las definiciones de resistencia a la penicilina en el neumococo fueron desarrolladas a partir del primer aislamiento obtenido en Sudáfrica en 1976⁴¹. Los puntos de corte fueron establecidos sobre la base de las concentraciones del ATB en líquido cefalorraquídeo, en donde una CIM ≤ 0.06 µg/ml determina sensibilidad, una CIM de 0.12-1.0 µg/ml sensibilidad intermedia, y una CIM ≥ 2 µg/ml resistencia (*Clinical Laboratory Standards Institute - CLSI*, antes NCCLS -)⁴². Sin embargo, tratar una meningitis neumocócica es distinto de tratar una neumonía por este germen. Sin la presencia del escollo físico que plantea la barrera hematoencefálica para la concentración de drogas en el sistema nervioso central, las concentraciones de ATB-BL en el alvéolo son prácticamente equivalentes a las sanguíneas y superiores a las CIM de los NRP⁴⁰. Peterson concluye que aun en NRP con CIM ≥ 4 µg/ml, (alto nivel de resistencia), la administración de altas dosis de penicilina sería suficiente para erradicar al microorganismo y lograr éxito clínico⁴⁰. El mismo autor sugiere que el CLSI debería redefinir los puntos de corte de penicilina para neumococo en infecciones no meníngeas.

Más allá de esta evidencia farmacodinámica, las tasas de NRP comunicadas por los distintos sistemas de vigilancia pueden no reflejar la realidad en términos de eficacia en el tratamiento. En un estudio sobre 121 pa-

cientes con NAC realizado en la Argentina, Jasovich y col. encontraron, entre los 45 pacientes en los que se documentó el germen, sólo dos cepas de neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina (CIM 0.25-1 µg/ml)⁴³. Según los resultados obtenidos en dos estudios farmacodinámicos con voluntarios sanos, Bantar y col. mostraron que la administración de AX-SUL en dosis de 500 mg/500 mg, dos veces por día (cada 12 horas), es una opción para el tratamiento de la NAC producida por *S. pneumoniae* sensible a la penicilina (CIM < 0.06 µg/ml) y con sensibilidad intermedia (CIM 0.1-1 µg/ml), al igual que la producida por *H. influenzae* y por *M. catarrhalis*, en ambos casos no productores de βls⁴⁴. En el caso de aquellas neumonías producidas por *S. pneumoniae* con CIM a penicilina ≥ 2 µg/ml y *H. influenzae* productor de βls, el intervalo entre dosis de esta formulación debe reducirse a 6-8 horas, o bien utilizarse la combinación de AX-SUL de 875 mg/125 mg dos veces al día²³.

En relación con la neumonía aspirativa, en 1991 Finegold puntualizó en un estudio en EE.UU., que en los pacientes con neumonía de la comunidad se debería asumir que la etiología es polimicrobiana –flora aerobia y anaerobia–, incluidas especies de *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus*, estreptococos microaerofílicos y del grupo *viridans*, *M. catarrhalis* y *Eikenella corrodens*⁴⁵. La combinación AX-SUL representa una excelente opción tera-

TABLA 3.– Indicaciones de amoxicilina-sulbactam en neumonía adquirida en la comunidad

Indicaciones	Recomendación
Pacientes ambulatorios mayores de 60 años o pacientes con comorbilidades (tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alcoholismo, diabetes)	Amoxicilina + IBL* (tratamiento de elección).
Pacientes hospitalizados en sala general	Aminopenicilina + IBL (tratamiento de elección).
Pacientes en internación domiciliaria	Aminopenicilina + IBL (tratamiento alternativo).
Pacientes hospitalizados en terapia intensiva	Aminopenicilina + IBL + marcrólido o fluoroquinolona (levofloxacina, gatifloxacina, moxi-floxacina) (tratamiento de elección).
Pacientes con neumonía aspirativa	Aminopenicilina + IBL (tratamiento de elección).

* Inhibidor de betalactamasas.

Fuente: Ref. 46

péutica para esta indicación, ya que su espectro abarca todos estos microorganismos.

El ConsenSur (Consenso del Cono Sur para el Tratamiento de la Neumonía Aguda de la Comunidad en Adultos) sugiere el uso de AX-SUL para los grupos de pacientes que se describen en la Tabla 3⁴⁶.

En el ámbito pediátrico, también la asociación AX-SUL ha demostrado ser una terapia eficaz y con buena tolerabilidad. Esto surge del estudio de Lovera y Arbo, quienes, en un estudio prospectivo, abierto, aleatorio y con control activo, comprobaron que la asociación tuvo una eficacia clínica del 97% en niños con neumonía complicada, adquirida en la comunidad⁴⁷.

Exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) afecta al 20% de la población mundial, y en EE.UU. es la cuarta causa de muerte⁴⁸.

La relevancia de la infección bacteriana en las exacerbaciones agudas de EPOC es controvertida^{48, 49}. Los patógenos que se aíslan durante la reagudización (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Strepto-*

coccus pneumoniae) también pueden estar presentes en ausencia de enfermedad aguda, y representar sólo colonización de la vía aérea⁴⁹. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento antibacteriano de la reagudización de la EPOC proporciona beneficios significativos a corto plazo, como resolución más rápida de los síntomas y, a largo plazo disminuye el desarrollo de lesiones pulmonares permanentes⁴⁹.

Distintos autores han propuesto categorizar a los pacientes con EPOC de manera tal que puedan identificarse aquellos con bajo y alto riesgo y, de este modo, utilizar terapias dirigidas hacia cada grupo^{50, 51} (Tabla 4).

En dos experiencias clínicas de reagudización de la EPOC, se informaron buenos resultados con 10 días de tratamiento, tanto en dosis de 500 mg/500 mg cada 8 horas como de 875 mg/125 mg cada 12 horas⁵².

Infección del tracto urinario

Los diferentes estudios realizados con AX-SUL para tratar infecciones del tracto urinario (ITU) han demostrado excelente eficacia clínica y microbiológica, aun en cepas resistentes⁵³⁻⁵⁵.

TABLA 4.– Clasificación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Grado	Criterios/factores de riesgo	Patógenos más frecuentes	Antibiótico recomendado
1	Traqueobronquitis aguda, sin enfermedad estructural subyacente	Virus (mayor frecuencia),	Ninguno
2	Bronquitis crónica simple, persona joven, daño funcional leve - moderado (VEF ^a 1 > 50%); < 4 exacerbaciones/año	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , NRP ^b (menos frecuente)	BL + IBL ^c
3	Bronquitis crónica, edad avanzada, factores de riesgo (DBT ^d , ICC ^e , IRC ^f , enfermedad hepática crónica), VEF 1 < 50%, > 4 exacerbaciones/año	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , NRP (más frecuente)	BL + IBL Fluoroquinolonas. Cefalosporinas de 2 ^{da} y 3 ^{ra} generación Macrólidos de 2 ^{da} generación
4	Grado 3 más broncorrea purulenta continua, bronquiectasias	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , NRP, enterobacterias, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	BL + IBL Fluoroquinolonas (ciprofloxacina si se sospecha <i>P. aeruginosa</i>)

Modificado de ref. 49 y 50.

^aVolumen espiratorio forzado en el primer segundo, ^bneumococo resistente a penicilina, ^cbetalactámicos más inhibidores de betalactamasas disponibles en América Latina: ampicilina - sulbactam, amoxicilina - sulbactam y amoxicilina + ácido clavulánico, ^ddiabetes, ^einsuficiencia cardíaca congestiva, ^finsuficiencia renal crónica.

TABLA 5.— Estudios clínicos de tratamiento de infecciones ginecoobstétricas con amoxicilina-sulbactam

Autor	n	Indicación	Respuesta clínica (%)	Duración y vía de tratamiento
Martin E	28	Endometritis posparto o postaborto	100	2–7 días (IM-VO)
Farinati A	25	Endometritis posparto o postaborto	92	10 días (EV-VO)
Farinati A	58	Endometritis posparto o postaborto	95	10 días (EV/ M –VO)

Basada en datos de la ref. 52

Es importante aclarar que los valores que se usan para determinar la sensibilidad o resistencia de una bacteria a un determinado antibiótico se definen a partir de las concentraciones ($\mu\text{g/ml}$) alcanzadas en suero. En antibióticos cuya eliminación es predominantemente renal, las concentraciones alcanzadas en orina exceden largamente las concentraciones inhibitorias mínimas que definen re-sistencia en la mayoría de los uropatógenos.

En un estudio realizado con voluntarios sanos, las concentraciones urinarias de amoxicilina y sulbactam en orina después de una dosis oral de 500 mg/500 mg fueron muy elevadas (1700 $\mu\text{g/ml}$ de amoxicilina y 1800 $\mu\text{g/ml}$ de sulbactam), e inhibieron el desarrollo de 48 de las 50 cepas de *E. coli* productoras de ITU extrahospitalarias que eran, según los puntos de corte en suero, resistentes a dicha asociación⁵⁵. Casellas y col. mostraron, en un estudio que incluyó a 12 voluntarios sanos que, después de una dosis de AX-SUL de 875 mg/125 mg, las concentraciones urinarias de SUL fueron de 1075 y 334 $\mu\text{g/ml}$ a las 2 y 6 horas postdosis respectivamente, y que 59 de 60 cepas de *E. coli* fueron inhibidas por SUL sólo en concentraciones de 128 $\mu\text{g/ml}$ ⁵⁴. Este hallazgo demuestra que el SUL, además de su actividad de IBL, posee una actividad antibiótica intrínseca⁵⁶.

En casos de infecciones urinarias bajas y altas no bacteriémicas, la respuesta clínica depende de las concentraciones que la droga alcanza en orina y no de sus niveles séricos.

En los estudios realizados con AX-SUL en ITU baja, se demostró una respuesta clínica y microbiológica favorable con tratamiento corto (un día)⁵².

En varios estudios se verificó la rápida respuesta favorable en el tratamiento de uretritis y cervicitis de origen gonocócica⁵².

Infecciones ginecoobstétricas

La etiología polimicrobiana involucrada en las infecciones ginecoobstétricas es un escenario ideal para el empleo de la asociación de ATB BL-IBLs.

Existen estudios que han demostrado la eficacia de AX-SUL, tanto en el tratamiento de pacientes con infecciones graves como endometritis posparto o postaborto, como también de aquellos casos de infecciones menores, por ejemplo vaginosis bacteriana y abscesos vulvares (Tabla 5)⁵⁷⁻⁶⁰.

Asimismo, se ha establecido su utilidad en la profilaxis quirúrgica en cirugía ginecoobstétrica⁶¹.

Infecciones de piel y partes blandas

La asociación AX-SUL ha sido estudiada en 1990 como tratamiento antibiótico de infección de sitio quirúrgico abdominal, con una respuesta clínica favorable en el 94.6%⁶².

El espectro antibacteriano de la asociación permite su utilización tanto en infecciones donde se presume etiología monomicrobiana —estreptococos o estafilococos—, en el caso de erisipela o celulitis, como en aquellas polimicrobianas de la comunidad, como infecciones del pie en el paciente diabético.

Infecciones intraabdominales

Si bien no existen estudios controlados con el uso de AX-SUL en infecciones intraabdominales complicadas, su espectro antibacteriano sobre gérmenes tanto Gram positivos como Gram negativos y anaerobios, admite su utilización en peritonitis secundaria de la comunidad, abscesos intraabdominales extrahospitalarios e infección biliar. En un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado, Cardozo y col. evaluaron en Paraguay a 104 niños con peritonitis de origen apendicular comparando dos tratamientos: AX-SUL (56 pacientes) y AX-SUL-gentamicina (48 pacientes). No hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de abscesos residuales intraperitoneales e infección de la herida quirúrgica. Los autores concluyeron que AX-SUL puede ser una opción efectiva para este tipo de pacientes⁶³. También ha sido documentada la utilización de aminopenicilinas + IBL como profilaxis antibiótica de la cirugía del tubo digestivo³.

Recomendaciones finales

La combinación de ATB-BL, especialmente aminopenicilinas con IBLs, posee un amplio espectro antibacteriano y es activa frente a la mayoría de las bacterias que producen infección en la comunidad.

En el caso particular de AX-SUL, la evidencia clínica acumulada confirma que esta combinación es efectiva para el tratamiento empírico inicial de absceso periamigdalino, otitis media, sinusitis, neumonía extrahospitalaria, exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección del tracto urinario, infecciones gineco-obstétricas e intraabdominales. Por su espectro y propiedades farmacológicas, el compuesto AX-SUL constituye una excelente opción también para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas.

Además de la eficacia, la nueva formulación para administración oral a intervalos de 12 horas es bien tolerada y favorece la adherencia del paciente al tratamiento.

En resumen, la amplia evidencia científica acumulada hasta la fecha, posiciona a la combinación de amoxicilina-sulbactam como una de las opciones terapéuticas de elección para el tratamiento de infecciones de la comunidad, tanto en pediatría como en adultos.

Bibliografía

1. Miller LA, Ratnam K, Payne DJ. Beta-lactamase-inhibitor combinations in the 21st century: current agents and new developments. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 451-8.
2. Rubino CM, Gal P, Ransom JL. A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination antibiotics in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1200-10.
3. Lee N, Yuen KY, Kumana CR. Clinical role of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Drugs* 2003; 63: 1511-24.
4. Livermore DM. Clinical significance of beta-lactamase induction and stable derepression on gram-negative rods. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 439-45.
5. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-84.
6. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 677-8.
7. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352: 380-91.
8. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-86.
9. Arenoso HJ, Soutric JL. Biodisponibilidad de la asociación amoxicilina + sulbactam. *Prensa Med Argent* 1995; 82: 471-8.
10. De la Pena A, Derendorf H. Pharmacokinetic properties of beta-lactamase inhibitors. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 63-75.
11. Pitts NE, Gilbert GS, Knirsch AK, Noguchi Y. Worldwide clinical experience with sulfamonomycin. *APMIS Suppl* 1989; 5: 23-34.
12. Steele DW, Klein B, Rosner B, et al. Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of otitis media during seven years of life in children in greater Boston a prospective, cohort study for children with persisting middle ear effusions. *Pediatrics* 1994; 93: 353-6.
13. Klein JO. Amoxicillin/clavulanate for infections in infants and children: past, present and future. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S139-48.
14. Yilmaz T, Unal OF, Figen G, et al. A comparison of procaine penicillin with sulbactam-ampicillin in the treatment of peritonsillar abscesses. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255: 163-5.
15. Bisno AL. Pharyngitis. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R (Eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 6th Ed. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone, 2005, p 752-8.
16. Fernández Canigia L, Schmidt B, Mansilla E, et al. Microbiota asociada a abscesos periamigdalinos. *Actas del XVII Congreso Latinoamericano de Microbiología. X Congreso Argentino de Microbiología*. Buenos Aires, Argentina; octubre 2004. C 161.
17. Borobio MV. Sensibilidad a antimicrobianos de bacterias anaerobias causales de infecciones en la cavidad bucal. *Avances en Odontostomatología* 1994; 10: 51-4.
18. Craig W, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 255-9.
19. Casellas JM Jr, Israele V, Marin M, et al. Amoxicillin-sulbactam versus amoxicillin-clavulanic acid for the treatment of non-recurrent-acute otitis media in Argentinean children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 1225-33.
20. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 113: 1451-65.
21. Mansilla E, Sibbald A, Soutric J, et al. Asociación de amoxicilina a dosis altas con sulbactam para el tratamiento de la otitis media aguda. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99: 491-7.
22. Mansilla E. An update of acute otitis media management: Experience with the amoxicillin-sulbactam combination. *Drugs Today* 2001; 37: 189-91.
23. Bantar C, Nicola F, Fernandez Canigia L, et al. A pharmacodynamic model to support a 12-hour dosing interval for amoxicillin/sulbactam, a novel oral combination, in the treatment of community-acquired lower respiratory tract infections. *J Chemother* 2000; 12: 223-7.
24. Mansilla E, Sibbald A, Desio E, et al. Actividad terapéutica de la asociación amoxicilina-sulbactam administrada cada 12 horas en niños con otitis media aguda. *Estudio Multicéntrico. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría (México)* 2000; 14: 16-22.
25. Herrera E, Moyano H. Eficacia de amoxicilina-sulbactam en el tratamiento de la otitis media aguda y sinusitis aguda en pediatría. *Prensa Med Argent* 1992; 79: 38-41.
26. Wald ER. Diagnosis and management of sinusitis in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1996; 12: 1-20.
27. Giebink GS. Childhood sinusitis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: S55-8; discussion S63-5.
28. Guevara M, de la Torre M. Eficacia clínica de amoxicilina + sulbactam en el tratamiento de la sinusitis aguda. XXV Congreso Panamericano de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Cartagena de Indias, Colombia; noviembre 20-23, 1996.
29. National Center for Health Statistics. National hospital discharge survey: annual summary 1990. *Vital Health Stat* 1998; 13: 1-225.
30. Calmaggi A, Clara L, González Arzac M, López Furst MJ, Levy Hara G. Guías para el diagnóstico y tratamiento de

- la neumonía adquirida en la comunidad en adultos. *Infect Microbiol Clin* 2001; 12: 6-30.
31. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-82.
 32. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 383-421.
 33. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1998; 11: 986-91.
 34. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
 35. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 4): 1-64.
 36. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.
 37. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000; 118: 1344-54.
 38. Jasovich A, Soutric J, Morera G, et al. Efficacy of amoxicillin-sulbactam, given twice-a-day, for the treatment of community-acquired pneumonia: a clinical trial based on a pharmacodynamic model *J Chemother.* 2002; 14: 591-6.
 39. Milano E, Mazzini A, Suarez E, Pedreira W, Failache R, Torres J. Community's acute pneumonia. Multi-centered etiological survey July 96-September 97. *Arch Med Int* 1998; 3: 107-11.
 40. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis* 2006; 42: 224-33.
 41. Ward J. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: clinical and epidemiologic aspects. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 254-66.
 42. Musher DM, Bartlett JG, Doern GV. Fresh look at the definition of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2538-44.
 43. Jasovich A, Curcio D, Bustos J, et al. Frecuencia de *Streptococcus pneumoniae* penicilina-resistente (SpR) en adultos con neumonía adquirida en la comunidad (NAC): Racionalidad de los esquemas terapéuticos empíricos basados en los sistemas de vigilancia de resistencia bacteriana. Actas X Congreso Panamericano de Infectología. Guadalajara, Méjico; 2001. Abstract 59.
 44. Bantar C, Nicola F, Fernandez Caniglia L, et al. Rationale for treating community-acquired lower respiratory tract infections with amoxicillin/sulbactam combination through pharmacodynamic analysis in the setting of aminopenicillin-resistant organisms. *J Chemother* 2001; 13: 402-6.
 45. Finegold SM. Aspiration pneumonia. *Rev Infect Dis.* 1991; 13 (Suppl 9): S737-42.
 46. Bantar C, Bavestrello L, Curcio D, et al; South American Working Group ConsenSur Group. Acute community-acquired pneumonia in adults: guidelines for initial antimicrobial therapy based on local evidence from a South American Working Group (ConsenSur). *J Chemother* 2002; 14 (Suppl 4): 1-22.
 47. Lovera D, Arbo A. Treatment of childhood complicated community-acquired pneumonia with amoxicillin-sulbactam. *J Chemother.* 2005; 17: 283-8.
 48. Niederman MS. Clinical contribution of the newer fluoroquinolones in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59 (Suppl 1): 23-30.
 49. Grossman RF. The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Chest* 1998; 113: 249S-255S.
 50. Wilson R. The role of infection in COPD. *Chest* 1998; 113: 242S-248S.
 51. Niroumand M, Grossman RF. Airway infection. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 671-88.
 52. Jasovich A, Mansilla E, Acuña C, Rabasseda X. Amoxicilina-sulbactam. Fundamento farmacocinético, farmacodinámico y clínico de su nueva posología cada 12 horas. *Drugs Today* 2000; 36 supl 8.
 53. Casellas JM, Visser M, Coco B, et al. Actividad in vitro de niveles séricos y urinarios de amoxicilina y amoxicilina-sulbactam sobre 820 cepas de *Escherichia coli* aisladas de infecciones urinarias bajas extrahospitalarias. Estudio Sudamericano. *Rev Chil Infect* 2003; 20: 11-8.
 54. Casellas JM, Visser M, MacDougall N, et al. Urine inhibitory titers against resistant *Escherichia coli* isolates after oral amoxicillin-sulbactam. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 211-4.
 55. Bantar C, Nicola F, Arenoso HJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amoxicillin-sulbactam, a novel aminopenicillin-beta-lactamase inhibitor combination, against *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1503-4.
 56. Casellas JM, Visser M, Tome G, et al. *Escherichia coli* eradication from the bladder urine by amoxicillin-sulbactam. Intrinsic activity of the inhibitor. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2001; 19: 206-10.
 57. Kremer Muller RU, Monzón A, Olmos JM, et al. Tratamiento de las infecciones gineco-obstétricas con amoxicilina-sulbactam. *Prensa Med Argent* 1992; 79: 7-11.
 58. Martin E, Crespin S, Arbona JC. Tratamiento de las endometritis agudas con amoxicilina-sulbactam. *Prensa Med Argent* 1992; 79: 12-6.
 59. Farinati A, Ortega Soler C, Pucheta P, et al. Amoxicilina-sulbactam en el tratamiento de la endometritis. VI Congreso Mundial de Farmacología Clínica y Terapéutica. Buenos Aires, Argentina; 1999. Abstract 519.
 60. Farinati A, Ortega Soler CR, Guntin R, et al. Puerperal endometritis (PE): are microbiological studies essential for the treatment in a primary health care center? 36th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Denver, USA; 1998. 774 Sa.
 61. Ortega Soler CR, Guntin R, Bos N, Lartigue F, Acebedo R, Caruso N. Profilaxis antibiótica en la cesárea intraparto. Amoxicilina-sulbactam versus cefuroxima. *Obstet Ginecol Lat Am* 1999; 57: 23-31.
 62. Nayar JR, Jiménez M, Copello H, et al. Tratamiento de las infecciones de piel y los tejidos blandos mediante la asociación amoxicillin-sulbactam. *Prensa Med Argent* 1990; 77: 40-3.
 63. Cardozo M, Basualdo W, Martínez R, et al. Evaluación de la asociación amoxicilina-sulbactam frente a amoxicilina-sulbactam más gentamicina en niños con peritonitis de origen apendicular. *Pediatría (Paraguay)* 2001; 28: 1-9.