

# Erradicación de *Escherichia coli* de la orina vesical por amoxicilina-sulbactam. Actividad intrínseca del inhibidor

José María Casellas<sup>a</sup>, Matías Visser<sup>a</sup>, Gabriela Tomé<sup>a</sup>, Hugo Cohen<sup>b</sup>, Jorge Soutiric<sup>c</sup> y Hector Arenoso<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Centro de Estudios en Antimicrobianos (CEA). Alvear Martínez (BA). <sup>b</sup>Hospital Manuel Belgrano. San Martín (BA). <sup>c</sup>Departamento Médico. Laboratorios Bagó S.A. Argentina.

**FUNDAMENTACIÓN.** Amoxicilina-sulbactam oral (500/500 mg) inhibe cerca del 90% de los aislados de *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* a las concentraciones urinarias obtenidas.

**OBJETIVOS.** Administrar amoxicilina-sulbactam 875/125 mg y determinar: concentración mínima inhibitoria (CMI) de *E. coli* y *P. mirabilis* a sulbactam; poder inhibitorio de la orina (PIO) frente a *E. coli* o *P. mirabilis* resistentes a amoxicilina; concentración urinaria de sulbactam; comprobar si 125 mg de sulbactam solo produce un PIO elevado que avale la acción intrínseca del inhibidor; comparar la acción de amoxicilina-sulbactam con amoxicilina-clavulánico y la de sulbactam con clavulánico.

**MÉTODOS.** Doce voluntarios sanos recibieron de forma cruzada, al azar, amoxicilina-sulbactam 875/125 mg o amoxicilina-clavulánico 875/125 mg, en dosis única. Muestras: basal, 2, 4 y 6 h. Se determinó pH, densidad y PIO. Se sembraron 39 cepas aisladas de orinas: de *E. coli* 30 hiperproductoras de TEM-1 y 3 de betalactamasa de espectro extendido CTX-M-2; y de *P. mirabilis* (6) resistentes a ambas combinaciones. Seis voluntarios sanos recibieron 125 mg de sulbactam y se determinó el PIO frente a *E. coli* con CMI para amoxicilina >2.048 mg/l.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN.** Las CMI 90 de sulbactam o clavulánico con amoxicilina resultaron iguales a las CMI 90 para sulbactam o clavulánico solos, sin diferencias atribuibles a la composición urinaria. La actividad de amoxicilina con inhibidores podría deberse tanto a la inhibición de las betalactamasas, como a la acción intrínseca de los inhibidores. Ambas combinaciones presentan actividad inhibitoria equivalente. Los PIO de 2 horas son francamente elevados y lo siguen siendo a las 6 horas. También las concentraciones de sulbactam exceden, casi hasta las 6 horas, las CMI para sulbactam, resultando así co-responsable de la inhibición de *E. coli* en orina vesical.

Cuestionamos el punto de corte propuesto por *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) para valores "intermedios", que para estos antimicrobianos es 16/8, valor muy por debajo de los alcanzados en orina por los inhibidores. Esto explica las curaciones de infecciones urinarias bajas no

complicadas del sexo femenino, con amoxicilina-sulbactam cuando los aislados infectantes fueron considerados como "resistentes" por métodos de difusión.

**Palabras clave:** amoxicilina-sulbactam, orina.

*Escherichia coli* eradication from the bladder urine by amoxicillin-sulbactam. Intrinsic activity of the inhibitor

**RATIONALE.** At urine concentrations obtained after the oral administration of amoxicillin-sulbactam (500/500 mg) this combination inhibits roughly 90% of *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* strains.

**AIMS.** To administer amoxicillin-sulbactam 875/125 mg and to determine: a) minimum inhibitory concentration (MIC) of sulbactam for *E. coli* and *P. mirabilis*; b) urine inhibitory titres power (UIT) against amoxicillin-resistant *E. coli* or *P. mirabilis*; c) urine concentrations of sulbactam; and to verify whether sulbactam 125 mg as single drug, attains a high enough UIT to support the intrinsic action of the inhibitor; and to compare the activity of amoxicillin-sulbactam and amoxicillin-clavulanate and that of sulbactam and clavulanate.

**METHODS.** Twelve healthy volunteers received a single oral dose of amoxicillin-sulbactam 875/125 mg or amoxicillin-clavulanate 875/125 mg, according to a randomized cross-over design. Urine samples were drawn at: 0 (basal), 2, 4, and 6 hours after dosing. Urine pH, specific gravity and UIP were assessed. Thirty nine strains isolated from urine samples were used: 30 TEM-1 producing *E. coli* strains and 3 extended spectrum CTX-M-2 betalactamase-producing *E. coli*; and 6 *P. mirabilis* resistant to both combinations. In 6 healthy volunteers, sulbactam 125 mg was administered orally and UIT against *E. coli* (MIC amoxicillin > 2048 mg/l) was assessed.

**RESULTS AND DISCUSSION.** MIC-90 for amoxicillin plus sulbactam or clavulanate were similar to those for sulbactam or clavulanate alone, without any difference attributable to the chemical composition of the urine. The activity of amoxicillin plus the inhibitors could be due, not only to the inhibition of betalactamase but also to the intrinsic effect of the inhibitor. Both combinations showed an equivalent inhibitory activity. Two-hour UIT remained high for the entire 6-h evaluation period.

Sulbactam concentration far exceed sulbactam MIC for the 6h-period, inhibiting urine *E. coli*.

Correspondencia: José María Casellas.  
Primera Junta 2951.  
Punta Chica. Victoria (BA) 1644.  
Argentina.  
Correo electrónico: casellasjm@cpsarg.com

Manuscrito recibido el 29-11-2000; aceptado el 7-03-2001.

*Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 206-210

**We disagree with the cut-off limit proposed for intermediate values of NCCLS, which, for these antimicrobial are 16/8, a value lower than those obtained in urine samples after the administration of betalactamase inhibitors. This may be an explanation for the beneficial effect of amoxicillin-sulbactam in the recovery of uncomplicated lower urinary tract infections in women when the involved strains were considered resistant by diffusional methods.**

**Key words:** Amoxicillin-sulbactam, urine.

## Introducción

Por estudios efectuados por Casellas et al<sup>1</sup> y por Bantar et al<sup>2</sup> se ha demostrado que la combinación clásica de amoxicilina-sulbactam oral (500 mg+ 500 mg) permite la inhibición de cerca del 90% de las cepas de *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* incluyendo a las cepas hiperproductoras de betalactamasa plasmídica de clase A más frecuente en estas especies, o sea, TEM-1 y que ello ocurre a concentraciones fácilmente alcanzables en la orina vesical, tanto de amoxicilina como de sulbactam, habiéndose encontrado que los valores máximos se observan alrededor de las 2 horas siguientes a la administración. Los valores medios y su desviación estándar (DE) hallados fueron de 1.716 mg/l (DE: 744 mg/l) para amoxicilina y 1.980 (DE: 922 mg/l) para sulbactam, en determinaciones realizadas por cromatografía en fase líquida de alta presión.

En el estudio realizado por Casellas et al<sup>1</sup> se utilizaron cepas con concentración mínima inhibitoria (CMI) > 10.000 mg/l para amoxicilina y la mayoría de las cepas utilizadas por Bantar et al<sup>2</sup> superaron el nivel de 2.048 mg/l. Por una parte nos sorprendió que sulbactam fuera capaz de disminuir las CMI de amoxicilina en esas cepas a valores entre 64 y 256 mg/l. Ello implica un descenso de 5 a 8 diluciones en la CMI. Por algún motivo la efectividad era mayor que la esperada.

Varias publicaciones habían dado cuenta de que las CMI de las cepas de *E. coli* tanto para sulbactam como para clavulánico están en el rango de 32 a 256 mg/l<sup>3,4</sup>. Este hecho no alcanzó la transcendencia que tuvo la actividad intrínseca de sulbactam sobre *Acinetobacter* spp., porque para esta especie las CMI para sulbactam están (no siempre) relacionadas a niveles alcanzables en suero. Sin embargo, nadie parece haber reparado en que las CMI para *E. coli* y *P. mirabilis* están por debajo de los niveles alcanzables en la orina vesical.

Amoxicilina-sulbactam se comercializa actualmente en la mayoría de los países latinoamericanos, Jordania y China. Recientemente se ha lanzado una nueva forma farmacéutica oral que contiene 875 mg de amoxicilina y 125 mg de sulbactam (como pivoxil), que ha mostrado características farmacodinámicas que avalan su utilización en el tratamiento de las infecciones respiratorias bajas, típicas, adquiridas en la comunidad, con un régimen de administración cada 12 h<sup>5</sup>.

Los objetivos de nuestro estudio fueron:

1. Determinar la CMI de cepas de *E. coli* y *P. mirabilis* a sulbactam.
2. Determinar el poder inhibitorio de la orina (PIO) de voluntarios que recibieron la nueva formulación de amoxicilina-sulbactam frente a cepas de *E. coli* o *P. mirabilis* con elevada resistencia a amoxicilina.

Para determinar el PIO se utilizaron deliberadamente concentraciones bacterianas más elevadas que las empleadas previamente por Bantar et al<sup>2</sup> y adecuadas a las que se hallan habitualmente en infecciones urinarias vesicales<sup>6</sup>, y por otra parte no se empleó como diluyente un medio artificial sino la propia orina del voluntario.

3. Comprobar si el empleo de una formulación de 125 mg de sulbactam solo, preparada para el caso, permitía la obtención de un PIO razonablemente elevado como para justificar la acción intrínseca del inhibidor.

4. Determinar la concentración urinaria de sulbactam en los voluntarios que recibieron la nueva formulación (875/125).

5. Comparar la acción de amoxicilina-clavulánico con la de amoxicilina-sulbactam y la de sulbactam con clavulánico para cada uno de los propósitos anteriores.

## Pacientes, material y métodos

### Evaluación y aprobación del protocolo del estudio

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y por el Comité de Bioética del Hospital Manuel Belgrano.

### Voluntarios

Se incluyeron 12 voluntarios, 6 del sexo masculino, cuya edad fue 23 a 39 años, media 32, y cuyo peso fue de 54 a 84 kg, media 68 kg. No presentaban enfermedad en el momento de la inclusión en el estudio; su función renal y hepática fue normal, y no tenían antecedentes de infecciones urinarias recurrentes. Tampoco fueron tratados con antibióticos en los últimos 15 días antes de recibir la dosis inicial de amoxicilina con inhibidores, así como otra medicación en las últimas 48 h previas al estudio. La dieta e ingesta hídrica del día anterior a cada estudio fueron las normales y se documentaron. Todos los voluntarios dieron su consentimiento escrito para participar en la experiencia.

Para el estudio de la actividad de pivoxilsulbactam solo participaron 6 voluntarios de 18 a 65 años, 3 del sexo masculino, quienes dieron su consentimiento escrito.

### Recolección de la orina basal (0 h) previa a la ingestión de antibacterianos

Todos los voluntarios la recolectaron en un frasco estéril, asépticamente, con las precauciones propias de un urocultivo y un volumen mínimo de 30 ml de orina. La muestra fue trasvasada estérilmente a tubos estériles con tapa de rosca y de inmediato congeladas a -20°C.

### Administración de antibacterianos

Al azar se asignó a los voluntarios (en forma ciega para los bacteriólogos) para recibir amoxicilina-sulbactam (Trifamox IBL DUO Bagó) o amoxicilina-clavulánico (Clavulox 1 g, SKB) ambos conteniendo 875 mg de amoxicilina y 125 mg de sulbactam (como pivoxil) o clavulánico respectivamente. Aquellos que recibieron uno de los productos la primera semana recibieron el otro producto la siguiente semana.

Los voluntarios que recibieron pivoxilsulbactam solo lo hicieron en la forma de un comprimido preparado especialmente para el estudio, que contenía 125 mg de sulbactam (como pivoxil).

### Recolección de las muestras de orina post-medicación

Con las mismas precauciones y conservación consideradas para la muestra de 0 h se tomaron nuevas muestras de orina de acuerdo a

los siguientes horarios después de la ingesta de comprimido.

Muestra 1: a las 2 h (correspondiente al período 0-2 h)

Muestra 2: a las 4 h (correspondiente al período 2-4 h)

Muestra 3: a las 6 h (correspondiente al período 4-6 h)

### Determinaciones efectuadas con las muestras de orina

Se midió el pH y la densidad de cada orina a fin de determinar si presentaban valores extremos que dificultaran el crecimiento bacteriano.

### Determinación del PIO

Se efectuó de acuerdo al método previamente descrito<sup>7</sup>. Se utilizó la orina basal (0 h) de cada voluntario como diluyente para lograr diluciones 1/1 a 1/32. En ningún caso se emplearon caldo o elementos extraños como agar.

Para cada muestra horaria se dispuso de la siguiente serie de tubos:

Tubo 1: 0,5 ml de orina basal (control de desarrollo de la cepa).

Tubo 2: 0,5 ml de orina basal a la que se agregaron 0,5 ml de orina post-antibiótico (dilución 1/2).

Tubo 3: 0,5 ml de la orina basal a la que agregaron 0,5 ml del contenido del tubo 2 (dilución 1/4). Así sucesivamente hasta la dilución 1/32. Cada tubo fue luego inoculado con 20 microlitros de una suspensión de la cepa en estudio desarrollada en la orina basal de cada voluntario y a la concentración de  $10^8$  a  $10^9$  unidades formadoras de colonias/ml. Se procedió así con las orinas de cada voluntario con las 39 cepas incluídas en el estudio. Se inocularon además con el mismo procedimiento las cepas controles *E. coli* ATCC 25922 y ATCC 35218. Los tubos se incubaron a 35° C por 16-20 h en atmósfera de aire. El PIO se interpretó como el tubo anterior al primero en que se observó turbiedad compatible con desarrollo bacteriano.

### Cepas utilizadas

Se utilizaron 39 cepas, todas ellas originarias de orinas de pacientes con infecciones urinarias: *E. coli* (n=33). De ellas, 30 fueron hiperproductoras de TEM-1. Otras tres fueron productoras de la betalactamasa de espectro ampliado CTX-M-2. Las 6 cepas restantes fueron de *P. mirabilis*, resistentes (CMI > 256/128) a amoxicilina-sulbactam y amoxicilina-clavulánico. Como controles se utilizaron las cepas de *E. coli* ATCC 25922 y 35218.

### Determinación de la CMI

La CMI se determinó por macrodilución en agar Mueller Hinton (Biokar Francia) de acuerdo a recomendaciones del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) M2-A7, para amoxicilina trihidrato (Bagó); sulbactam sódico (Bagó); clavulánico de litio (SKB) y para las combinaciones de amoxicilina con los inhibidores 2/1.

Para 10 cepas seleccionadas al azar con CMI > 2.048 mg/l para amoxicilina se estudió su capacidad de desarrollarse en medio conteniendo 10.000 mg/l de este antibiótico. Para 20 cepas se determinó la CMI por macrodilución usando como medio de cultivo la orina basal de los voluntarios, a fin de conocer el efecto de la orina sobre la CMI.

### Determinación de la concentración de sulbactam en orina

Usamos el método microbiológico de Lassen y Edberg<sup>8</sup> que originalmente fue descrito para la dosificación de clavulánico y que permite dosificar clavulánico en presencia de amoxicilina. El método original utiliza una cepa de *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665. Lo adaptamos para la dosificación de sulbactam empleando la cepa *E. coli* ATCC 35218.

### Ensayo de la actividad de sulbactam 125 mg

Obtuvimos de Laboratorios Bagó comprimidos preparados al efecto conteniendo solamente 125 mg de sulbactam (como pivoxil).

## Resultados y discusión

En la tabla 1 se muestran los valores de CMI realizadas en agar Mueller Hinton para las 39 cepas incluídas en el estudio y para las cepas controles.

En la tabla 2 se detallan los mismos resultados efectuados usando orina como medio de cultivo.

Puede observarse que los valores de CMI 90 para las cepas estudiadas, correspondientes a la concentración de sulbactam o clavulánico en sus combinaciones con amoxicilina son iguales a las CMI 90 obtenidas para sulbactam o clavulánico solos.

Como puede comprobarse no hemos encontrado diferencias atribuibles a la composición de la orina para las CMI, en todo caso una ligera disminución en medio urinario que parece debido a la acción sinérgica de orinas muy ácidas, ya que en todos los casos en que ocurrieron diferencias entre caldo Mueller Hinton y orina correspondió a voluntarios cuyas orinas presentaron pH ≤ 5,0 (datos no mostrados).

Por lo expuesto puede especularse que la acción de amoxicilina junto a los inhibidores en la orina infectada con *E. coli* podría deberse tanto al descenso de la CMI por la inhibición de las betalactamasas presentes en las cepas estudiadas (TEM-1, en su mayoría), como a la acción intrínseca de los inhibidores.

Los valores medios de PIO obtenidos con la orina de los 12 voluntarios frente a las 39 cepas estudiadas y los controles ATCC se pueden observar en la tabla 3.

Se observa que ambas combinaciones presentan actividad inhibitoria prácticamente equivalentes de las cepas ensayadas en diluciones de orina, vale decir que la actividad en presencia de sulbactam o clavulánico como inhibidor no difiere. Además los títulos de PIO obtenidos a las 2 h son francamente elevados (la orina con antibiótico es activa en una dilución promedio de cerca a 1/10) y sigue siendo activa hasta las 6 h. Esta observación ayuda a explicar los éxitos obtenidos en infecciones urinarias

TABLA 1. Valores de concentración mínima inhibitoria (mg/l) determinadas en agar Mueller Hinton para las 39 *Enterobacteriaceae* incluídas en el estudio

Antibiótico	Rango CMI	CMI 50	CMI 90	<i>E. coli</i>	
				ATCC 25922	ATCC 35218
Amoxicilina	1.024->2.048	>2.048	>2.048	4	512
Sulbactam	32-256	64	128	32	64
Clavulanato	16-128	32	128	16	64
Amoxicilina-sulbactam	16/8-512/256	32/16	256/128	4/2	16/8
Amoxicilina-clavulanato	16/8-512/256	16/8	256/128	4/2	16/8

CMI: concentración mínima inhibitoria.

TABLA 2. Concentraciones mínimas inhibitorias determinadas en orina

Antibiótico	Rango CMI	CMI 50	CMI 90	<i>E. coli</i>	
				ATCC 25922	ATCC 35218
Amoxicilina	1.025->2.084	>2.084	>2.084	2	256
Sulbactam	16-256	64	64	16	32
Clavulanato	16-128	32	64	16	32
Amoxicilina-sulbactam	16/8-256/128	16/8	256/128	2/1	8/4
Amoxicilina-clavulanato	16/8-256/128	16/8	128/64	2/1	8/4

CMI: concentración mínima inhibitoria.

bajas, no complicadas, del sexo femenino, con amoxicilina-sulbactam cuando la cepa infectante fue considerada como resistente por métodos de difusión<sup>9-11</sup>.

En la tablas 4 y 5 se comparan los valores de CMI para las distintas cepas frente a las combinaciones de amoxicilina con los inhibidores y frente a sulbactam y clavulánico (solos, sin amoxicilina) respectivamente, en relación al valor medio de PIO encontrado en la orina a diferentes horarios y puede comprobarse la estrecha relación entre el PIO y la concentración del inhibidor. Ello reafirmó el

concepto de la acción intrínseca de los inhibidores frente a *E. coli* a concentraciones urinarias de los mismos.

Se efectuaron seguidamente dos estudios. El primero fue determinar la concentración de sulbactam que se alcanza tras una dosis de 875 mg de amoxicilina y 125 mg de sulbactam. Los resultados se presentan en la tabla 6. Como puede comprobarse las concentraciones de sulbactam exceden casi hasta las 6 h, los valores de CMI para sulbactam solo (32-256 mg/l). El inhibidor solo, en este caso sulbactam, resultó si no responsable, cuanto menos

TABLA 3. Valores medios del poder inhibitorio de la orina de los 12 voluntarios frente a las 39 *Enterobacteriaceae* y las 2 cepas controles

Hora post dosis	39 cepas		ATCC 25922		ATCC35218	
	Amoxicilina-sulbactam	Amoxicilina-clavulanato	Amoxicilina-sulbactam	Amoxicilina-clavulanato	Amoxicilina-sulbactam	Amoxicilina-clavulanato
2	8,3	9,6	>32	>32	9,0	10,5
4	3,7	4,4	22,0	26,0	6,3	7,0
6	1,4	1,7	9,0	10,5	3,3	4,3

El poder inhibitorio de la orina está expresado como el valor medio del denominador de los valores individuales de éste.  
Los valores > de 32 fueron calculados arbitrariamente como 48.

TABLA 4. Valores de la concentración mínima inhibitoria para las distintas cepas frente a amoxicilina- sulbactam en relación al valor medio para esas cepas de sulbactam solo y el valor del poder inhibitorio de la orina obtenido a los diferentes horarios

CMI AXSB (mg/l)	Número de cepas	CMI media para SB (mg/l)	PIO a diferentes horarios		
			2h	4h	6h
≥ 256/128	8	156	2,8	1,7	0,5
128/64	5	80,8	4,2	2,8	1,2
64/32	19	70,5	9,3	4,7	2,1
32/16	5	38,4	16,0	6,0	3,0
16/8	2	32,0	32,0	8,0	4,0

CMI: concentración mínima inhibitoria; AXSB: amoxicilina-sulbactam; SB: sulbactam; PIO: poder inhibitorio de la orina.

TABLA 5. Valores de concentración mínima inhibitoria para las distintas cepas frente a amoxicilina-clavulanato en relación al valor medio para esas cepas de clavulanato solo y el valor del poder inhibitorio de la orina obtenido a los diferentes horarios

CMI AXCL (mg/l)	Número de cepas	CMI media para CL (mg/l)	PIO a diferentes horarios		
			2h	4h	6h
≥ 256/128	7	101,4	3,9	2,2	0,9
128/64	5	84,9	5,2	3,6	1,4
64/32	16	63,0	9,6	4,4	1,7
32/16	4	26,3	24,0	6,0	3,0
16/8	7	18,2	36,5	8,0	4,0

CMI: concentración mínima inhibitoria; AXCL: amoxicilina-clavulanato; CL: clavulanato; PIO: poder inhibitorio de la orina.

co-responsable de la inhibición de *E. coli* en orina vesical.

El segundo estudio consistió en utilizar un comprimido constituido por sulbactam solo (sin amoxicilina) a la misma concentración que la presente en la nueva formulación. Se administraron pues a 6 voluntarios 125 mg de sulbactam (como pivoxil sulbactam) y se determinó el PIO de acuerdo a los métodos previamente expuestos frente a 30 cepas con CMI a amoxicilina de  $>2.048$  mg/l (todas productoras de TEM-1). Los resultados se presentan en la tabla 7 y de ellos se concluye en forma indiscutible la acción inhibitoria intrínseca de sulbactam en orina frente a cepas de *E. coli* responsables de infecciones urinarias bajas.

Nuestro resultados permiten cuestionar el punto de corte propuesto por NCCLS para valores "intermedios", entendiéndose por éstos los correspondientes a cepas que han sido aisladas del sitio de excreción del antibacteriano, en nuestro caso la orina. Para el caso de amoxicilina-clavulánico o ampicilina-sulbactam este valor "intermedio" es de 16/8 (aminopenicilina/inhibidor). No caben dudas de que esta concentración está muy por debajo de los valores alcanzados en la orina por los inhibidores. Estas discordancias brindan una explicación a los resultados que hemos obtenido utilizando amoxicilina-sulbactam en infecciones urinarias bajas no complicadas en niñas donde observamos curación en el 96% de tales infecciones aun a pesar de que las cepas fueron informa-

das como "resistentes" por antibiograma<sup>11</sup>.

### Agradecimientos

A laboratorios Bagó S.A. por la ayuda dispensada para la realización de este estudio.

### Bibliografía

1. Casellas JM, Arenoso H, Soutric J, Tomé G, Goldberg M. Estudio comparativo *in vivo* e *in vitro* de tres asociaciones de inhibidores suicidas de betalactamasas con aminopenicilinas. *Rev Esp Quimioterap* 1993; 6 (4): 289-296.
2. Bantar C, Nicola F, Arenoso H, Galas M, Soria L, Dana D, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of amoxicillin-sulbactam, a novel aminopenicillin-beta-lactamase inhibitor combination against *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1999; 43: 1.503-1.504.
3. Noguchi JK, Gill M. Sulbactam: A beta-lactamase inhibitor. *Clin Pharma* 1988; 7: 37-51.
4. Wise R, Andrews JM, Bedford KA. Clavulanic acid and CP 45.899 a comparison of their *in vitro* activity. *J Antimicrob Chemother* 1980; 6: 197-198.
5. Bantar C, Nicola F, Fernández Canigia L, Arenoso H, Soutric J, Montoto M, 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 (3): 223-227.
6. Casellas JM. Conceptos bacteriológicos en el manejo antibacteriano de las infecciones urinarias. En: Garimaldi J, Lubetkin A, eds. *Infecciones Urinarias en la infancia*. Río Cuarto: Universidad Nacional de Río Cuarto; 1998; 471-472.
7. Casellas JM, Tomé G, Exeni R, Goldberg M, Farinati A. Serum and urinary cefpodxime levels and time killing curves performed in the urine of children presenting urinary tract infections. *Pathol Biol (Paris)* 1993; 41: 385-391.
8. Lassen MK, Edberg SC. Measurement of antibiotics in human body fluids: Techniques and significance. En: Lorian V, ed. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Baltimore (Md): Williams & Wilkins, 1996; 231-295.
9. Casellas JM, Guzmán M, Pinto ME. The Sleeping Giant: Antimicrobial Resistance. *Med Clin North Am* 1994; 8: 29-45.
10. Guzmán Blanco M, Casellas JM, Sader H. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The giant is awakening. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 67-77.
11. Casellas JM. Antibióticos y antibiogramas en infecciones urinarias pediátricas adquiridas en la comunidad. *Rev Latinoam Nefrol Pediatr* 2001; 1: 1-21.

**TABLA 6. Concentración de sulbactam encontrado en orina tras la administración de una dosis de 875 mg de amoxicilina y 125 de sulbactam a 12 voluntarios sanos**

Horas post dosis	Concentración de sulbactam (mg/l)	
	Rango	Media
2	640-2.560	1.280
4	160-640	320
6	40-640	160

**TABLA 7. Poder inhibitorio de la orina medio comprobado en las orinas de los voluntarios sanos que recibieron una formulación de 125 mg de sulbactam frente a cepas de *E. coli* con concentración mínima inhibitoria para amoxicilina  $> 2.048$  mg/l**

Hora post dosis	PIO medio
2	7,3
4	3,0
6	1,4

PIO: poder inhibitorio de la orina.