Ediciones Mayo, S.A.

Muntaner, 374, 4.º
08006-Barcelona
Teléfono 209 02 55
Telex 98055 SAED

Barcelona, 7 de julio 1987
JMP/ea

Dra. Carmen Lacasa Díaz
Santo Hospital Civil de Bilbao
Avenida Montevideo, 18
48013 BILBAO

Estimada compañera:

Aunque con notable retraso, del que soy totalmente responsable, puedo hoy anunciarte, no sólo que el trabajo sobre el ácido clavulánico fue en su día aceptado, sino también que está ya en fase de galeradas, para su publicación inmediatamente después del verano.

La acumulación de temas pendientes, que ha causado retrasos en la publicación de algunos trabajos como el tuyo, está hoy día subsanado y, en el futuro, los defasajes no van a sobrepasar los dos-tres meses desde la recepción del artículo.

Finalmente, agradecerte de nuevo tu aportación con la esperanza de que sigas manteniendo tu colaboración con sosotros de manera asídua.

Un afectuoso saludo.

Firmado: José Mª Puigjaner
Director farmacéutico

Reg. Merc. Barcelona, tomo 8179, libro 4489, Sección 2ª, folio 90, hoja 54194. Inscripción primera 13-4-83. C.I.F.: A-08735045

EL FARMACEUTICO
15/10/87 / Nº43

ACIDO CLAVULANICO: INHIBIDOR SELECTIVO DE LAS BETA-LACTAMASAS

M. ALVAREZ LAVIN (*)
T. BOADA PORT (*)
A. SANZ ARRUFAT (**)
M.J. YURREBASO IBARRECHE (***)
C. LACASA DIEZ (****)

Aspectos generales

Los antibióticos beta-lactámicos no pueden eliminar, ni siquiera inhibir, todas las bacterias, puesto que existen diversos mecanismos de resistencia bacteriana a estos agentes (1). El microorganismo puede ser intrínsecamente resistente debido a diferencias estructurales en las enzimas que son el objetivo de estos fármacos o que una cepa sensible adquiera esta resistencia por mutación.

Puede también ocurrir que la resistencia sea debida a la incapacidad del agente para llegar a su lugar de acción. En las bacterias gram positivas, el polímero de péptidoglicano está muy cerca de la superficie celular y los antibióticos beta-lactámicos pueden penetrar hasta la capa exterior de la membrana citoplasmática. En las gram-negativas, cuya membrana citoplasmática está recubierta por una estructura superficial más compleja, el paso a través de esta estructura es muy difícil para ciertos antibióticos hidrófilos.

Otro mecanismo de resistencia es la destrucción enzimática principalmente mediada por las beta-lactamasas o penicilinasas. Estas fueron descritas por Abraham y Chain en 1940 (2), considerándolas como un importante factor de resistencia de las bacterias a las penicilinas y cefalosporinas.

(*) Licenciada en Farmacia. Residente de 3er año.
(*) Licenciado en Farmacia. Residente de 1er año.
(**) Licenciada en Farmacia. Farmacéutico adjunto.
(***) Doctora en Farmacia. Jefe de Servicio
Autor responsable publicación: Alvarez Lavín M. Servicio de Farmacia Hospital Civil de Bilbao.

Hoy día, virtualmente todos los *Staphyloccus aureus*, así como el 25-30 % de *Haemophylus influenzae*, 50 % de *Branhamella catarralis*, y muchas cepas de *Neisseria gonorreae* poseen beta-lactamasas que pueden inactivar a las penicilinas originales y a las aminopenicilinas. Además, muchas de las enterobacteriáceas y bacteroides que causan infección intrahospitalaria poseen beta-lactamasas mediadas por plásmidos o cromosómicas (3).

En general, las bacterias gram-positivas producen gran cantidad de enzima que es secretada fuera de la célula; en cambio en las gram-negativas, las beta-lactamasas se encuentran en cantidades relativamente pequeñas pero están situadas en el espacio periplásmico entre la membrana celular interna y externa (4). Como aquí están situadas las enzimas de síntesis de la pared celular, estas beta-lactamasas ocupan un lugar estratégico para la protección máxima del microorganismo (5).

Para paliar el problema de resistencia producido por las beta-lactamasas, se han desarrollado dos soluciones; por un lado modificar el núcleo beta-lactámico para producir penicilinas y cefalosporinas estables frente a estos enzimas, y por otro, tratar de obtener sustancias que actúen como inhibidores de las beta-lactamasas (6).

Inhibidores de las beta-lactamasas

Las penicilinas antiestafilocócicas son inhibidoras de las beta-lactamasas, y aunque pueden actuar sinérgicamente con penicilinas sensibles a las beta-lactamasas, tienen una utilidad clínica muy limitada como inhibidores. Se han desarrollado sustancias inhibidoras específicas de las beta-lactamasas, siendo las más representativas las recogidas en la Tabla 1. Todas comparten un mecanismo de acción similar, que será comentado más adelante para el ácido clavulánico.

Se han estudiado las interacciones del ácido

Tabla 1. Inhibidores de las beta-lactamasas

- Acidos halopenicilánicos:
  - Acido 6-beta-bromopenicilánico
- Sulfonas del ácido penicilánico
- Sulbactam
- Acido clavulánico
- Otros:
  - 7-hidroxitropolona

AUGMENTINE

COMPOSICION CUANTITATIVA: Augmentine 500/125 mg comprimidos: amoxicilina 500 mg, ácido clavulánico 125 mg. Augmentine 500/125 mg sobres: amoxicilina 500 mg, ácido clavulánico 125 mg. Augmentine 250/62,5 mg sobres: amoxicilina 250 mg, ácido clavulánico 62,5 mg. Augmentine jarabe: cada 5 ml amoxicilina 125 mg, ácido clavulánico 31,25 mg, sacarina sódica 12,5 mg. **PROPIEDADES:** Augmentine es un preparado antibacteriano de amplio espectro constituido por amoxicilina (trihidrato) y ácido clavulánico (sal potásica). La amoxicilina es una Penicilina semisintética de amplio espectro, de acción bactericida frente a microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. El ácido clavulánico es una molécula betalactámica que de por sí tiene un bajo grado de actividad antibacteriana, radicando su actividad en la propiedad de inhibir una gran variedad de betalactamasas, bloqueándolas y transformando en sensibles a amoxicilina a los gérmenes productores de ellas. **INDICACIONES:** Augmentine está indicado en el tratamiento por vía oral de los procesos infecciosos, sistémicos o localizados, producidos por gérmenes sensibles, tales como: Infecciones del aparato respiratorio, otitis media; infecciones génito-urinarias; infecciones de la piel, tejidos blandos y óseos; infecciones intraabdominales. **POSOLOGIA:** La dosis como norma general será la siguiente: **Adultos:** 1 comprimido o sobre de 500 mg tres veces al día. **Niños:** La dosis usual es de 20 mg/kg/día, basados en el componente de amoxicilina, dividida en dosis iguales cada 8 horas. En procesos severos la dosis debe ser 40 mg/kg/día, basados en el componente de amoxicilina, divididos en dosis iguales cada 8 horas. Como pauta orientativa se señala la siguiente: 7-14 años (hasta 40 kg), 1 sobre 250 mg cada 8 horas; 1-7 años, 5 c.c. de suspensión extemporánea cada 8 horas; 3 meses-1 año, 2,5 c.c. de suspensión extemporánea cada 8 horas. **Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:** La insuficiencia renal retrasa la excreción de los principios activos presentes en la especialidad, debiendo reajustarse la dosis total diaria y el ritmo de administración de Augmentine de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación: Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10-30 ml/mn.): 1-2 comprimidos o sobres de 500/125 mg cada 12 horas. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/mn.): 1 sobre de 250/62,5 mg o 1 comprimido o sobre de 500/125 mg cada 12 horas. A pacientes que están sometidos a diálisis se administrará adicionalmente 1 comprimido o sobre de 500/125 mg durante la diálisis. **CONTRAINDICACIONES:** Pacientes con hipersensibilidad a las penicilinas o afectos de mononucleosis infecciosa. **PRECAUCIONES:** Administrar con precaución a pacientes con hipersensibilidad a cefalosporinas o con antecedentes de un fondo alérgico fundamentalmente medicamentoso. Embarazo: no se ha establecido su inocuidad durante el mismo. **INTERACCIONES:** Deber evitarse la administración conjunta de antibióticos bacteriostáticos (Tetraciclinas, Cloranfenicol) por la posibilidad de que se produzca antagonismo. El alopurinol incrementa la posibilidad de aparición de reacciones cutáneas. **EFECTOS SECUNDARIOS:** Se ha descrito la aparición de náuseas, vómitos, molestias gástricas y diarreas. Las náuseas suelen estar asociadas con la administración de dosis elevadas. En el caso de aparecer trastornos gastrointestinales se recomienda administrar Augmentine coincidiendo con las comidas. Las incidencias de erupciones urticariales o erupciones eritematosas es escasa. Las erupciones eritematosas suelen asociarse con una mononucleosis infecciosa simultánea. El tratamiento debe suspenderse ante la aparición de cualquier tipo de rashs. **INTOXICACION Y TRATAMIENTO:** Con las dosis recomendadas no se han descrito síntomas de intoxicación. Ante una reacción de hipersensibilidad, se suspenderá el tratamiento y se administrará la terapéutica específica (antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina, etc.). **PRESENTACIONES Y PVP-IVA:** Comprimidos de 500/125 mg en envases de 12, 1.215 pesetas. Sobres de 500/125 mg en envases de 12, 1.270 pesetas. Sobres de 250/62,5 mg en envases de 12, 656 pesetas. Suspensión extemporánea de 125/31,25 mg/5 ml frasco de 90 ml. 837 pesetas, frasco de 150 ml. 1.257 pesetas. **CONDICIONES DE CONSERVACION:** Los envases deben mantenerse bien cerrados en lugar fresco y seco. La suspensión una vez realizada mantiene su validez durante 7 días en frigorífico (de 4º a 8º C). Comprimidos: Cerrar inmediatamente el envase después de extraer cada comprimido.

Augmentine es marca registrada.

BRL Laboratorios
BEECHAM, S.A.

clavulánico y sulbactam con las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) y la implicación de estas afinidades en la inhibición de beta-lactamasas. Ambos inhibidores poseen también una pequeña acción antibiótica «per se» debido a su capacidad de unirse a las PBP, y aunque ésta es mayor para el caso del clavulánico, el efecto sinérgico con las penicilinas es debido fundamentalmente a la acción inhibidora de las beta-lactamasas (7)

Se cree que la diferencia entre los inhibidores de las beta-lactamasas estriba en la capacidad de cada uno para atravesar la pared bacteriana. El ácido clavulánico parece no tener problemas para entrar en el espacio periplásmico donde reacciona con los enzimas, lo que no sucede con las sulfonas del ácido penicilánico. Así pues, la membrana externa puede limitar, para estos compuestos, el porcentaje de las beta-lactamasas periplásmicas inactivadas.

Se encuentra en investigación un inhibidor de ciertas enzimas implicadas en la inactivación de determinados antibióticos aminoglucósidos (fundamentalmente O-adeniltransferasas, O-fosfotransferasas y N-acetiltransferasas), aislado de *Streptomices neyagawensis*, la 7-Hidroxitropolona (8). Esta presentó una eficacia bastante elevada en estudios «in vitro», y asociada a antibióticos aminoglucósidos consiguió inhibir la acción de las O-adeniltransferasas; faltan estudios «in vivo» en ensayos clínicos controlados que demuestren una correlación con estos resultados.

Acido clavulánico

Al ser probable que determinados microorganismos pudieran ser productores de sustancias inhibidoras de las beta-lactamasas, se realizó un programa de investigación en busca de tales sustancias; se encontró en uno de los metabolitos producidos por Streptomyces clavuligerus una marcada actividad inhibidora. A esta sustancia se la llamó ácido clavulánico (9).

El ácido clavulánico se emplea habitualmente como sal potásica, y posee una estructura similar a la del núcleo de la penicilina, (Figura 1), pero con un átomo de oxígeno colocado en el lugar del azufre. La similitud entre la estereoquímica del ácido clavulánico y el núcleo de la penicilina puede explicar la afinidad de éste por las beta-lactamasas; su reactividad parece que está asociada al grupo hidroxietileno de la posición 3.

En cuanto al mecanismo de acción del ácido clavulánico se sabe que al igual que el sustrato (penicilinas), actúa sobre el lugar catalítico de la beta-lactamasa; a diferencia del sustrato, queda fuertemente unido a este lugar, bloqueándolo y previniendo la acción del enzima sobre las moléculas de sustrato presentes. Podemos decir que el ácido clavulánico es un inhibidor directo y «suicida» del lugar de activación de las beta-lactamasas.

El ácido clavulánico es un potente inhibidor de las beta-lactamasas producidas por *Escherichia coli*

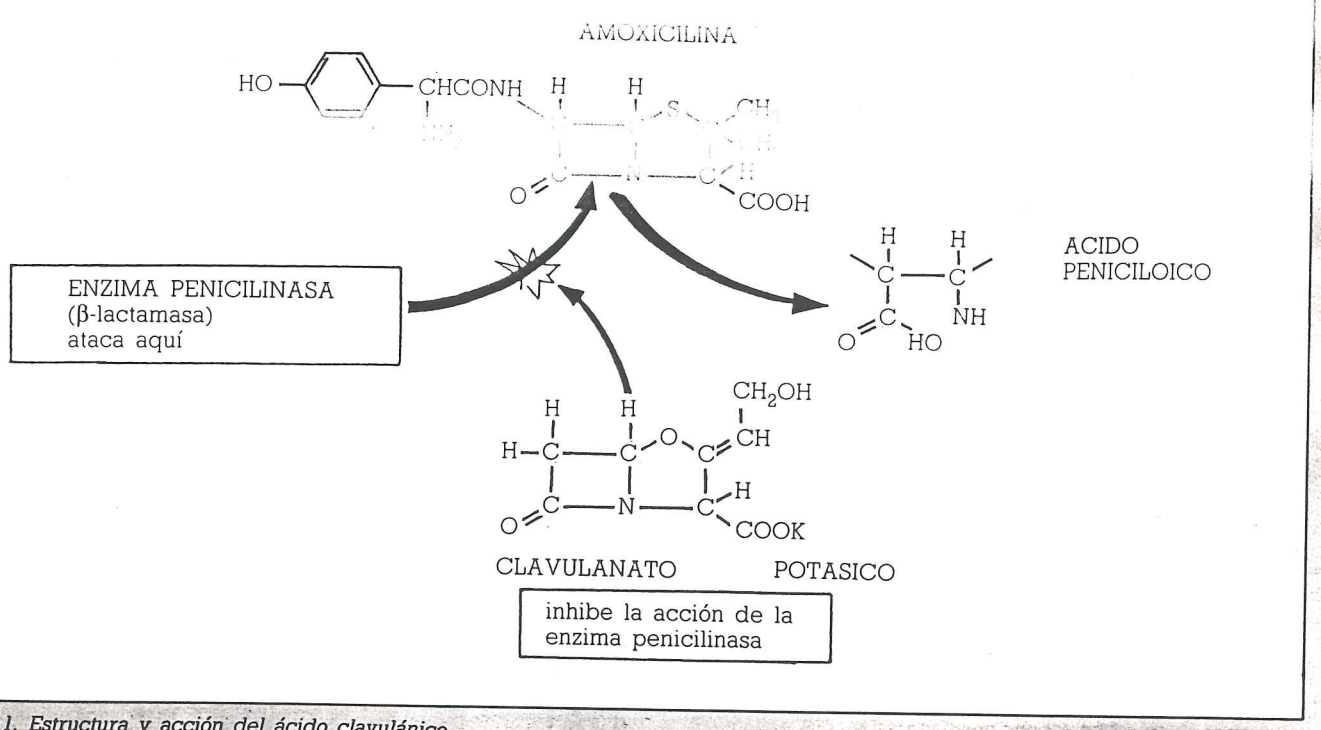


Figura 1. Estructura y acción del ácido clavulánico

(medidas por plásmidos), *Clostridium aerógenes*, *Proteus mirábilis* y *Staphylococcus pyógenes*, e inhibe también, pero en menor grado, las beta-lactamasas encontradas en *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y las producidas por *Escherichia* coli mediadas cromosómicamente.
En el caso de muchas bacterias anaerobias, como Bacteroides sp. es posible reducir la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la penicilina G y la cefalotina hasta un nivel susceptible para las bacterias, con la adición de ácido clavulánico a concentraciones de 1-5 µg/mL. En contraste, el ácido clavulánico no tiene influencia marcada sobre la CMI de la cefoxitina, un antibiótico resistente a las beta-lactamasas.
Con la adición de ácido clavulánico, la actividad «in vitro» de la amoxicilina se amplía para incluir las cepas productoras de beta-lactamasas de *Haemophylus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (pero no los meticilin resistentes) y *Branhamella catarralis*, microorganismo frecuente en las otitis (10).
También resulta activa «in vitro» contra muchas cepas de *Staphylococcus epidermidis* (no los meticilin resistentes), los enterococos, muchas bacterias anaerobias, (incluido *Bacteroides fragilis*), los gonococos y *Legionella pneumophila*, (a diferencia del cotrimoxazol y el cefaclor).
Es posible, por tanto, la asociación de ácido clavulánico con amoxicilina u otros antibióticos beta-lactámicos para tratar algunas infecciones producidas por bacterias productoras de beta-lactamasas a las que son sensibles estos antibióticos.

En cambio el ácido clavulánico no inhibe las enzimas del tipo I de Richmond-Sykes, puesto que son enzimas inducibles, y la mayoría se comportan como cefalosporinasas.
El ácido clavulánico está comercializado en Estados Unidos en asociación con la ticarcilina (Timentin, R) y la amoxicilina (Augmentine, R); en España sólo existe esta última, por lo que nos referiremos fundamentalmente a ella.

Asociación con amoxicilina

Mecanismo de acción
Cuando la amoxicilina entra en contacto con un germen productor de beta-lactamasas, difunde a través de la pared celular de éste, pero su concentración va descendiendo a lo largo de la pared (Figura 2), y no llega a alcanzar la concentración crítica para inhibir a la transpeptidasa y provocar la lisis celular, porque la presencia de beta-lactamasas en la región periplásmica evita el aumento de la concentración de amoxicilina y además dificulta el proceso de difusión (9).
El ácido clavulánico puede inhibir a las penicilinasas exocelulares y también penetrar rápidamente a través de la pared celular para inhibir las enzimas de la pared. Esto puede conseguir un significativo incremento en la concentración de amoxicilina en la región periplásmica, que si es superior a la concentración mínima inhibitoria, podrá inhibir las transpeptidasas sensibles, turbar la síntesis de la pared celular y provocar la lisis de la bacteria (10).

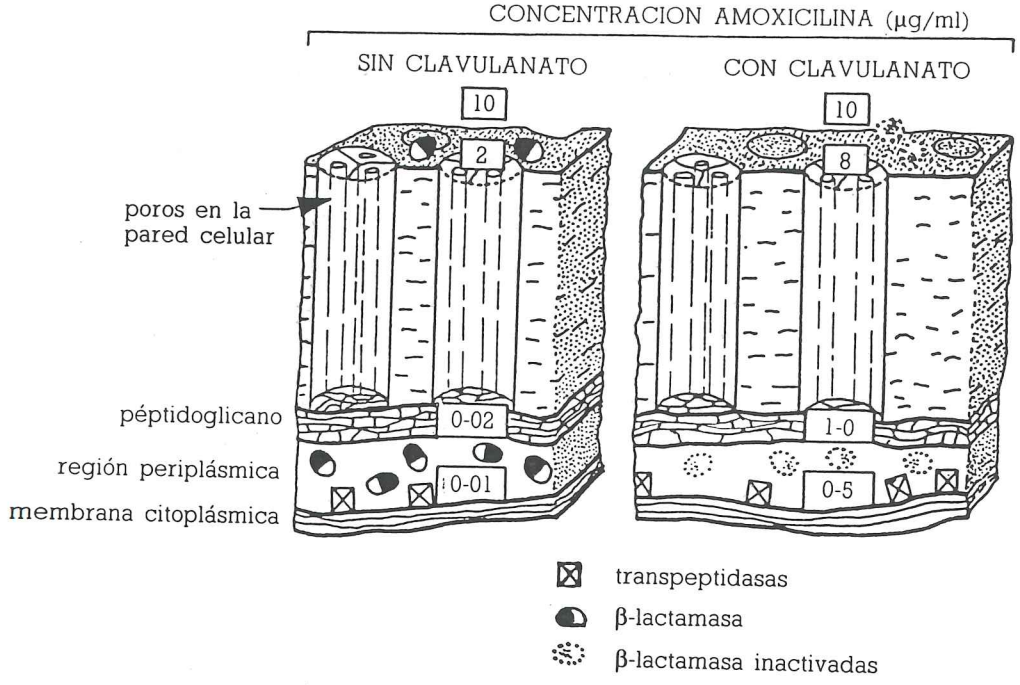


Figura 2. Aumento de la concentración de amoxicilina en el espacio periplásmico, por la adición de ácido clavulánico

Farmacocinética

El ácido clavulánico es absorbido rápidamente tras su administración oral, en un período medio de 17 minutos. El pico de la concentración sérica se alcanza a los 40-60 minutos de la ingestión. La adición de amoxicilina parece que incrementa la absorción del ácido clavulánico. Ni la absorción ni la biodisponibilidad son afectadas por los alimentos por lo que puede tomarse junto con las comidas (10). Se distribuye a todos los tejidos exceptuando el SNC, salvo cuando existen meninges inflamadas. Su vida media es de aproximadamente 1 hora, y un 35-40 % del total de la dosis es eliminada por la vía renal a las 6 horas de la administración, fundamentalmente por filtración glomerular (11, 12). El probenecid aumenta las concentraciones séricas de la amoxicilina, pero no modifica los parámetros farmacocinéticos del ácido clavulánico (13) El ácido clavulánico tiene una mayor eliminación no renal que la amoxicilina, y esto parece ser debido a la interacción del ácido clavulánico con las beta-lactamasas, lo que produce numerosos complejos no filtrables.
Tanto la amoxicilina como el ácido clavulánico se acumulan en los pacientes con insuficiencia renal, por lo que es necesario realizar ajustes de dosis en estos casos.

Indicaciones

La FDA aprobó la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (Augmentine, R) en las siguientes infecciones causadas por microorganismos productores de beta-lactamasas (10):
– Infecciones del tracto respiratorio inferior causadas por Haemophilus influenzae, otitis media y sinusitis producidas por H. influenzae y Branhamella catarralis.
– Infecciones de piel y tejidos blandos causados por S. aureus, E. coli, Klebsiella sp.
– Infecciones del tracto urinario producidas por E. coli, Klebsiella sp. y Enterobacter sp.
Existen numerosos trabajos que apoyan estas indicaciones y además se ha demostrado eficaz en el tratamiento de mordeduras humanas o de animales, y en infecciones venéreas asociándolo con probenecid (14).

Efectos adversos

Se han descrito efectos adversos en el 6-15 % de los pacientes tratados con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico. De éstos, en el 3 % fueron tan severos que obligaron a suspender el tratamiento (15).
Los más comunes son: náuseas (6 %), diarreas (4 %), vómitos (1,5 %).
Estos efectos son más frecuentes con la combinación que con la amoxicilina sola. Se disminuye su incidencia cuando se toma junto con las comidas.
Se han observado erupciones cutáneas, prurito generalizado, vértigos y dolor abdominal. No se han observado cambios en otros parámetros bioquímicos o hematológicos (10).
Por supuesto, ante esta asociación, en individuos alérgicos a la penicilina hay que tomar las mismas precauciones que con otros antibióticos beta-lactámicos, y el compuesto probablemente produce, con mayor frecuencia, erupciones

cutáneas en pacientes con mononucleosis infecciosa (14).

Posología

El Augmentine (R) está comercializado en sobres (con 250 y 500 mg de amoxicilina) y en suspensión extemporánea (con 125 mg de amoxicilina/5 mL de suspensión). En todas las presentaciones la relación amoxicilina/clavulánico es 4:1.
La dosis varía en función de la gravedad, de 250-500 mg cada 8 horas en los adultos, y en los niños de 20-40 mg/kg/día, expresado en contenido en amoxicilina, fraccionados en tres dosis. En pacientes con insuficiencia renal, se ajustan las dosis espaciándolas y disminuyéndolas en función del aclaramiento de creatinina (15).

Costo

Se trata de un producto caro, y existen alternativas terapéuticas de menor precio. La amoxicilina sola, debe ser considerada de elección frente a microorganismos susceptibles, por el incremento de los efectos secundarios y del costo que conlleva la asociación. En aquellos casos en los que exista elevada prevalencia de microorganismos resistentes a la amoxicilina, una alternativa valorable es la amoxicilina-ácido clavulánico.
Es muy importante realizar un cuidadoso antibiograma que permita el tratamiento satisfactorio de las infecciones menos resistentes con un sólo fármaco (amoxicilina), reservando la combinación amoxicilina-clavulánico para aquellas en las que sea menos probable una buena respuesta (16, 17).

Asociación con ticarcilina

Esta combinación está registrada en Estados Unidos con el nombre de Timentin (R). Con ella se hacen susceptibles bacterias gram-negativas, lo que hace que su actividad sea similar a una cefalosporina de tercera generación (18). Puede estar indicada cuando se sospeche una infección por pseudomonas junto con estafilococos, y además se usa como tratamiento empírico en pacientes con fibrosis quística, osteomielitis; asociada con aminoglucósidos en pacientes febriles con granulopenia (19). También en pacientes con cáncer, puesto que es activa frente a la mayoría de microorganismos que afectan comúnmente a estos pacientes (20).
Es útil en el tratamiento de infecciones agudas en niños (21); en infecciones urinarias complicadas en adultos; en profilaxis de cirugía abdominal (similar a la asociación gentamicina-clindamicina); en infecciones ginecológicas (similar a cefoxitina); en infecciones del tracto respiratorio inferior y septicemia (similar a la asociación tobramicina-piperacilina) (21,22).
Esta asociación clavulánico-ticarcilina, puede tener interés en situaciones clínicas en las que se sospeche la presencia de Staphylococcus aureus junto con bacilos aerobios gram-negativos y anaerobios, pero existen otros antibióticos o combinaciones de éstos que pueden ser igualmente efectivos. En este caso, en el criterio de selección, una vez realizado el antibiograma, habrá de ser considerado el precio (17).

BIBLIOGRAFIA

1. *Mandell G.L., Sande M.A.* (1981) Agentes antimicrobianos: Penicilinas y cefalosporinas. En Goodman L.S., Gilman A. (eds.) «Las bases farmcológicas de la terapéutica». Panamericana. México. pp. 1107-1115.
2. *Abraham E.P., Chain E.* (1940) An enzyme from bacteria to destroy penicillin. Nature, 146, 837.
3. *Neu H.C.* (1985) Beta-lactamase inhibition: Therapeutic advances Am. J. Med. 79, (supp. 58), 194-196.
4. *Neu H.C.* (1985) Contribution to beta-lactamases to bacterial resistance and mechanism to inhibit beta-lactamases. Am. J. Med. 79, (supp. 58), 2-12.
5. *McAllister T.A.* (1982) Penicillins in perspective. Scott. Med. J. 27, 39-47.
6. *Kucers A., Bennet N.* (1982) Ampicillin. En Kucers A., Bennet N. (eds.) «The use of antibiotics». William Heinemann Medical Books Ltd. London. pp. 104-106.
7. *Masson J.M., Kazmierczak A., Labia R.* (1983) Interactions of clavulanic acid and sulbactam with penicillin-binding proteins. Drugs Explt. Clin. Res. 9, 513-518.
8. *Anónimo.* (1983) 7-Hidroxitropolona. Inhibidor de la resistencia microbiana a los aminoglucósidos. Panorama Actual del Medicamento 60, 15-16.
9. *Cole M.* (1982) Biochemistry and action of clavulanic acid Scott. Med. J. 27, 10-16.
10. *Stein G.E., Gurwith M.J.* (1984) Amoxicillin-potassium clavulanate a beta-lactamase resistant antibiotic combination. Clin. Pharm. 3, 591-599.
11. *Niekerk C.H., Ende J., Hund H.K.L., Louw E.A* (1985) Pharmacokinetic study of a paediatric formulation of amoxicillin and clavulanic acid in children. Eur. J. Clin. Pharm. 29, 235-239.
12. *White A.R., Stokes D.H., Slocombe B., Sutherland R.* (1985) Bactericidal effects of amoxycillin/clavulanic acid and ticarcillin/clavulanic acid in vitro kinetic models. J. Antimic. Chem., 15, (Suppl A), 227-232.
13. *Staniforth D.H., Jackson D., Clarke H.L., Horton R.* (1983) Amoxicillin/clavulanic acid: the effect of probenecid. J. Antimic. Chem., 12, 273 -275.
14. *Anónimo.* (1985) Amoxicilina-Acido clavulánico. Medical Letter, 77, 1-3.
15. *Fischer J.M., Schwinghammer T.* (1983) What is clavulanic acid and how is it used in antimicrobial therapy? U.S. Pharmacist, 6 17-18.
16. *Brumfitt W., Hamilton-Miller J.M.T.* (1984) Diferentes sensibilidades a la amoxicilina/clavulanato y a la ampicilina de las infecciones urinarias en la práctica general. Lancet, 4, 79-80.
17. *Fried J., Hinthorn D.R.* (1985) New antibiotics, 1985: A review of the recently developed beta-lactams. Hosp. Formul. 20, 1154-1160.
18. *Anónimo.* (1985) Ticarcilina-ácido clavulánico. Medical Letter 7, 87-89.
19. *Casey P., Glauser M.* (1983) Susceptibility of Gram-negative bacteria and Staphylococcus aureus to combinations of ticarcillin and clavulanic acid. Eur. J. Clin. Microbiol. 2, 541-547.
20 *Fanstein V., Elting L., Pitlik S., Hortobagyl G., Keating M., Bodey G.P.* (1985) Ticarcillin plus clavulanic acid in the treatment of patients with cancer. Am. J. Med. 79 (Supp. 58), 62-66.
21. *Manford W.G., Swenson E., Higbee M.D.* (1985) Use of ticarcillin disodium plus clavulanate potassium in the management of acute bacterial infections in children. Am. J. Med. 79 (Supp. 58), 164-167.
22. *Holloway W.J.* (1985) Treatment of Infections in Hospitalized patients with Ticarcillin plus Calvulanic Acid. Am. J. Med. 79 (Supp. 58), 168-171.
23. *Gebhart R.J., Duma R.J., Patterson P.M.* (1985) Timentin in the treatment of Symptomatic Complicated Urinary Tract Infections in Acult patients. Am. J. Med. 79 (Supp. 58), 101-105.