



Segundo Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.



RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN PACIENTES CON UROCULTIVO POSITIVO

Autores: Estrella Brito Rojas¹, Ludy Lazara Álvarez Castillo², Delys Zenia Almeida Guerra³, Aliuska Castillo Mompie⁴, Rosa Antonia Ramírez Castillo⁵.

¹ Dra. Especialista de Primer y segundo grado en Microbiología. MSc. Profesor Auxiliar de la cátedra de Microbiología del departamento de CCPC de la Universidad de Ciencias Médicas "Celia Sánchez Manduley". Manzanillo. Granma, Cuba. Teléfono 23553177. Correo electrónico: estrellab@infomed.sld.cu

² Dra. Especialista de primer y segundo grado en Microbiología. Profesor Asistente Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Celia Sánchez Manduley". Manzanillo. Granma, Cuba. Teléfono 23571579. Correo electrónico: ludy@infomed.sld.cu

³ Lic. en Biología. MSc. Profesor Asistente de la cátedra de Microbiología del departamento de CCPC de la Facultad de Ciencias Médicas "Celia Sánchez Manduley". Manzanillo. Granma, Cuba. Teléfono 23553203. Correo electrónico: dag@infomed.sld.cu

⁴ Lic. en Biología. MSc. Profesor Asistente de la cátedra de Microbiología del departamento de CCPC de la Facultad de Ciencias Médicas "Celia Sánchez Manduley". Manzanillo. Granma, Cuba. Teléfono 23553203. Correo electrónico: alicastillom@infomed.sld.cu

⁵ Dra. Especialista de primer y segundo grado en Microbiología. MSc. Profesor Auxiliar del departamento de CCPC de la Facultad de Ciencias Médicas "Celia Sánchez Manduley". Manzanillo. Granma, Cuba. Teléfono 23553217. Correo electrónico: rosan@infomed.sld.cu



RESUMEN

Introducción: El alarmante incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos en pacientes con infección del tracto urinario es uno de los mayores problemas actuales de la salud pública; siendo la *Echerichia coli*, principal patógeno en esta infección. **Objetivo:** determinar del patrón microbiológico de resistencia antimicrobiana de los gérmenes más frecuentemente aislados en urocultivos positivos. **Métodos:** se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal a todos los urocultivos realizados a los pacientes con la orden de estudio bacteriológico, en la institución y período de tiempo declarados. **Resultados:** se analizaron 2482 urocultivos, 714 fueron positivos; como germen predominó *Escherichia coli* en 58.12% de los casos, El total de gérmenes aislados mostró resistencia a: cefotaxima, ciprofloxacino y ácido nalidíxico. **Conclusiones:** se determinó el patrón microbiológico de resistencia antimicrobiana de los gérmenes más frecuentes aislados en los urocultivos positivos de este estudio.

Palabras clave: RESISTENCIA ANTIMICROBIANA; E. COLI; UROCULTIVOS.

Abstract

Introduction: The alarming increase in bacterial resistance to antibiotics in patients with urinary tract infection is one of the biggest current public health problems; being *Escherichia coli*, the main pathogen in this infection. **Objective:** to determine the microbiological pattern of antimicrobial resistance of the germs most frequently isolated in positive urine cultures. **Methods:** an observational, descriptive cross-sectional study was carried out on all urine cultures performed on patients with the order of bacteriological study, at the declared institution and period of time. **Results:** 2482 urine cultures were analyzed, 714 were positive; *Escherichia coli* predominated as germ in 58.12% of the cases. The total of isolated germs showed resistance to: cefotaxime, ciprofloxacin and nalidixic acid. **Conclusions:** the microbiological pattern of antimicrobial resistance of the most frequent germs isolated in the positive urine cultures of this study was determined.



Keywords: ANTIMICROBIAL RESISTANCE; E. COLI; UROCULTIVOS.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han influido de forma determinante en la evolución histórica del hombre y son actualmente la principal causa de morbimortalidad en el mundo, sobre todo en países subdesarrollados, donde no existe un sistema de salud que cubra las necesidades de las personas más pobres.^{1, 2}

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las enfermedades más frecuentes en la práctica clínica considerada como la existencia de microorganismos patógenos en la orina por infección de la uretra, la vejiga, el riñón o la próstata; con o sin presencia de síntomas, encontrándose tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios de todo el mundo.¹ Anatómicamente se dividen en infecciones del tracto inferior (uretritis, cistitis y prostatitis) y del tracto superior (pielonefritis y abscesos intrarrenales).²

La ITU ocupa el segundo lugar entre los procesos infecciosos, siendo la principal causa de bacteriemia y sepsis en adultos mayores. El tratamiento se basa en la etiología más probable y la sensibilidad esperada de los uropatógenos, descrita en mapas microbiológicos.^{3,4}

Los microorganismos que se aíslan de los cultivos de orina van a variar según las circunstancias del paciente y sus enfermedades de base. La etiología de las ITU se ve modificada por factores como la edad, la diabetes, la obstrucción del tracto urinario, o la cateterización urinaria. La exposición previa a antibióticos y el antecedente de hospitalización también van a condicionar diferencias en el perfil etiológico.

Más del 95% de las ITU están causadas por una única especie bacteriana. E. coli causa entre el 75-95% de los episodios de cistitis aguda no complicada. El *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* y enterococos son responsables de la gran mayoría de los episodios restantes. Los uropatógenos en la gran mayoría de las veces provienen de la propia flora intestinal.⁵



Los antibióticos constituyen el segundo grupo de fármacos más utilizados en el mundo, superado sólo por los agentes cardiovasculares. Sin duda, la elevada prescripción de antibióticos está condicionada por su evidente eficacia en la curación y en la prevención de múltiples infecciones, sin embargo la mayoría de los autores aseguran por estudios realizados que en un elevado número de pacientes se hace de forma innecesaria. Han sido uno de los más grandes aportes para la curación de las enfermedades.

El descubrimiento de la penicilina por Fleming, en 1529, marcó un hito en la historia de la medicina. Luego de casi nueve décadas, nos enfrentamos nuevamente a un futuro incierto, debido a que las bacterias han desarrollado mecanismos de adaptación frente a la acción de antimicrobianos, constituyendo un problema de salud pública.⁶

La tendencia a la aparición de cepas resistentes frente a varios grupos de antimicrobianos se ha visto impulsada por el uso inapropiado de antimicrobianos, la automedicación y el incumplimiento terapéutico⁷. La elevada prescripción de antibióticos está condicionada por su evidente eficacia en la curación y en la prevención de múltiples infecciones,⁸ sin embargo la mayoría de los autores aseguran por estudios realizados que en un elevado número de pacientes se hace de forma innecesaria.

Las consecuencias negativas del incremento de la resistencia bacteriana se ven expresadas en términos de morbilidad, mortalidad y gastos sanitarios derivados de la atención médica que podrían amenazar la sostenibilidad de los sistemas de salud. Como resultado de lo anterior, se considera aconsejable el desarrollo de un conjunto de medidas que tiendan a racionalizar la utilización de los antimicrobianos, mejorando sus indicaciones y su uso, disminuyendo en lo posible la toxicidad y el costo que generan.



Estas medidas se conocen como política de antibióticos. Este conjunto de normas debe basarse en los conocimientos actualizados sobre el uso de los antimicrobianos, en los protocolos de Guías de buenas prácticas clínicas vigentes en el hospital y en los datos microbiológicos del centro. ^{3, 9,10}

La utilización acertada y oportuna del recurso microbiológico que brinda el laboratorio de microbiología permite a los facultativos conocer los agentes biológicos causales en los distintos procesos que pueden presentar los pacientes, así como el comportamiento "in vitro" de la resistencia antimicrobiana existente, con el objetivo de adecuar el tratamiento antimicrobiano según el germen sospechoso o confirmado, sensibilidad y fármacos disponibles con su costo, toxicidad e inducción de resistencia.

El estudio de las sepsis urinarias es de constante motivación para los profesionales de la salud relacionados con estos pacientes, con la finalidad de mejorar la calidad de la atención. Se definió como Objetivo Determinar el patrón microbiológico de resistencia antimicrobiana de los gérmenes más frecuentemente aislados en urocultivos positivos, en el laboratorio de microbiología del hospital provincial docente "Celia Sánchez Manduley"

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en un universo formado por todos los urocultivos realizados a los pacientes que acudieron al laboratorio de microbiología del Hospital Provincial Docente "Celia Sánchez Manduley", de la provincia, con la orden de estudio bacteriológico de la orina, en el período de enero a diciembre de 2018. La muestra quedó constituida por 2482 urocultivos.

Se consultaron los libros de registro de análisis del Laboratorio de Microbiología. Los datos evaluados fueron: positividad del cultivo de la orina, gérmenes más frecuentemente aislados, resistencia antimicrobiana de los microorganismos

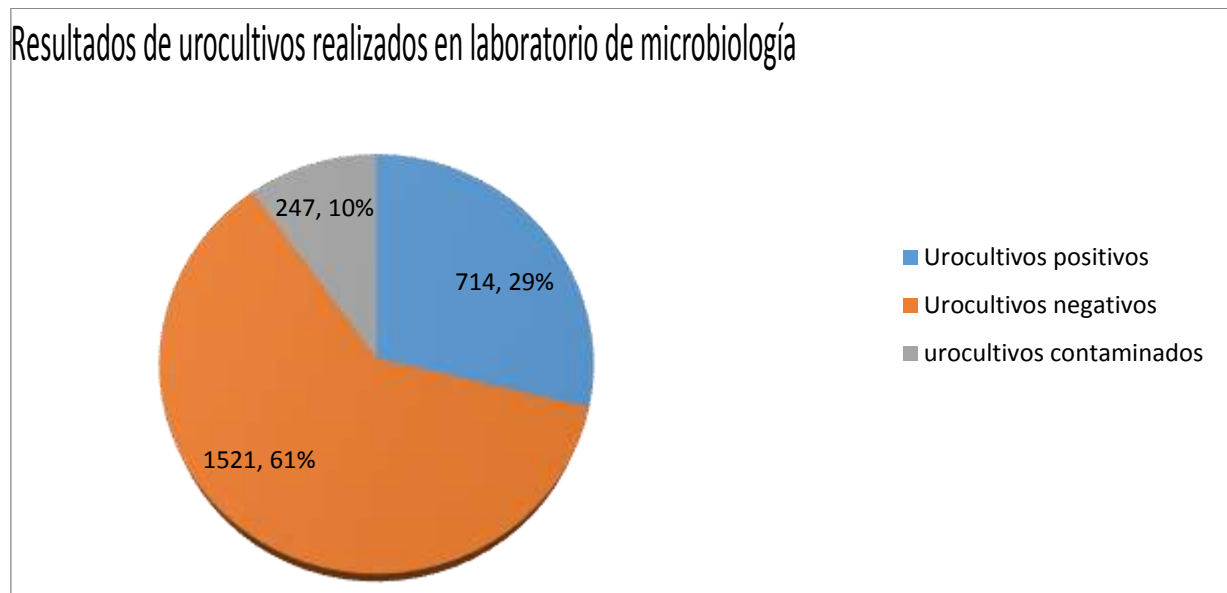


aislados en general y de la E. coli en particular, se utilizaron para el estudio los antibióticos que fueron usados en la mayoría de los pacientes: ácido nalidíxico ciprofloxacino, tetraciclina, cefazolina, ceftazidima, cotrimoxazol, amoxicillina, cefotaxima, azitromicina, gentamicina, nitrofurantoina. Los datos fueron procesados según la estadística descriptiva a través del análisis porcentual y se mostró mediante cuadros y gráficos, los datos obtenidos se analizaron y se discutieron realizando comparaciones con otros autores, lo que permitió integrar y sintetizar los aspectos abordados de manera tal que se arribó a conclusiones y recomendaciones.

RESULTADOS

Los resultados de los urocultivos realizados se reflejan en el gráfico 1. Se realizaron un total de 2482 cultivos de la orina y se observó una positividad de 714 estudios, que representa un 28.76 %.

GRÁFICO 1. Resultados de los urocultivos





La tabla 1 muestra los gérmenes más frecuentemente aislados en el cultivo de la orina; como se ilustra, se obtuvo mayor predominio de la *Escherichia coli* para un 58.12%, seguido de *Enterobacter ssp* con un 26.05 %, siempre tomando como n al total de urocultivos positivos, 714.

TABLA 1. Gérmenes aislados de los urocultivos

Gérmenes	No	%
<i>Escherichia coli</i>	415	58.12
<i>Enterobacter ssp</i>	186	26.05
<i>Staphylococcus coagulasa positiva</i>	62	8.68
<i>Providencia</i>	13	1.82
<i>Proteus ssp</i>	13	1.82
<i>Klebsiella ssp</i>	6	0.84
<i>Streptococcus beta hemolítico</i>	6	0.84
<i>Citrobacter ssp</i>	6	0.84
<i>Enterococcus ssp</i>	4	0.55
<i>Pseudomonas ssp</i>	3	0.42

En la tabla 2 resistencia antimicrobiana total se expresa en porcentaje de bacterias aisladas en urocultivos, se muestra la alta resistencia de los gérmenes aislados ante diferentes antimicrobianos: cefotaxima (46.08 %), ciprofloxacino (44.67 %), ácido nalidíxico (44.11 %), cotrimoxazol (42.99 %) y ceftazidima (42.85 %). Para el caso de la *E. coli* (tabla 3), se ilustra el patrón de resistencia de los gérmenes aislados ante diferentes antimicrobianos: ciprofloxacino (52.04 %), ácido nalidíxico (51.80 %), cefotaxima (45.54 %), amoxicilina (44.81 %), y cotrimoxazol (40.04 %), con valores discretamente superiores en todos los casos. Es importante señalar que la menor resistencia de estos microorganismos fue para la nitrofurantoina, que se mantuvo alrededor de un 1.44 %.



TABLA 2. Resistencia antimicrobiana expresada en el total de bacterias aisladas

Antibióticos	Resistencia	
	No	%
Ácido nalidíxico	315	44.11
Cefotaxima	329	46.08
Ciprofloxacino	319	44.67
Cotrimoxazol	307	42.99
Ceftazidima	306	42.85
Amoxicilina	276	38.65
Tetraciclina	259	36.27
Cefazolina	148	20.72
Gentamicina	97	13.58
Azitromicina	89	12.46
Nitrofurantoina	10	0.14
Total	714	100

TABLA 3. Resistencia antimicrobiana a E. coli, presente en 415 urocultivos

Antibióticos	Resistencia	
	No	%
Ácido nalidíxico	215	51.80
Cefotaxima	189	45.54
Ciprofloxacino	216	52.04
Cotrimoxazol	167	40.24
Ceftazidima	162	39.03
Amoxicilina	186	44.81
Tetraciclina	159	38.31
Cefazolina	57	13.73
Gentamicina	46	11.08
Azitromicina	53	12.77



Nitrofurantoina	6	1.44
-----------------	---	------

DISCUSIÓN

Los microorganismos pueden llegar a las vías urinarias por diseminación hematógica o linfática, aunque hay abundantes datos clínicos y experimentales que demuestran que el ascenso de microorganismos desde la uretra es la vía más frecuente que produce ITU, especialmente por microorganismos de origen intestinal (es decir, *Escherichia coli* y otras enterobacterias).^{10,11} Esto ofrece una explicación lógica de la mayor frecuencia de ITU en las mujeres que en los varones y del mayor riesgo de infección después de un sondaje o instrumentación vesical.

A partir del concepto de virulencia bacteriana o patogenicidad en las vías urinarias se deduce que no todas las especies bacterianas son igual de capaces de provocar una infección. Cuanto más comprometidos se encuentran los mecanismos de defensa naturales (por ejemplo, obstrucción o sondaje vesical), menor es la necesidad de virulencia de una cepa bacteriana para producir infección. La infección bacteriana es un proceso complejo, en el que tiene un papel importante no sólo la bacteria infecciosa, sino también el huésped. De hecho, parte importante de los problemas derivados de la ITU se deben a la respuesta del huésped a la misma.

Las infecciones del tracto urinario son la segunda causa de procesos infecciosos en la patología humana, afectando sobre todo a las mujeres. A partir de los 50 años, la incidencia se equipara con el sexo masculino ¹². Su diagnóstico de certeza y tratamiento adecuado, inmediatamente después de haber tomado la muestra para estudio bacteriológico, reviste especial importancia para prevenir el daño renal.

La positividad de este estudio fue superior a la reportada por Guzmán W y colaboradores ¹² en un estudio realizado en el año 2017 a las poblaciones de Zumbahua, Colta y Guamate en Ecuador, y a la encontrada en un estudio similar en la comunidad de Colombia, ¹² ambas inferiores al 22 %.



Las vías urinarias son un espacio estéril. El ascenso retrógrado de las bacterias es el mecanismo más común de infección. En mujeres, pueden ascender más fácilmente al tracto urinario, debido a la relativa cercanía del orificio uretral con el ano y a la menor longitud de la uretra, las anomalías congénitas de vías urinarias, la vejiga neurogénica, pacientes que tienen un urotelio susceptible, que facilita el incremento de la colonización bacteriana, o cierta inmunodeficiencia asociada a niveles bajos de IgA e IgG.^{11, 12}

La predisposición a la colonización en pacientes con ITU recurrentes, en ausencia de alteraciones anatómicas o funcionales, tiene relación con una mayor capacidad de adherencia de bacterias, como *Escherichia coli*, a la piel prepucial interna, al periné, al introito vaginal y a la uretra; a menudo, estos microorganismos tienen fimbrias tipo P, mecanismo de adherencia bacteriana que los hace más virulentos y afines al urotelio. Estos pacientes pueden tener, además, cierta inmunodeficiencia asociada a niveles bajos de IgA e IgG.^{12, 13}

La literatura revisada permite comprobar que *Escherichia coli* sigue siendo el uropatógeno predominantemente aislado, seguido en un orden variable por *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Serratia marcescens* y *Morganella morganii*.^{4, 6, 14-15}

Los valores reportados en este estudio, en cuanto a los aislamientos de *Escherichia coli*, coinciden con lo reportado por la literatura científica.^{4, 6, 14-15} y los valores reportados por Sánchez, en el estudio realizado en el laboratorio de microbiología de Colombia en el 2009-2013, donde la *Klebsiella* ocupó el segundo lugar.⁴ Al valorar el patrón de resistencia obtenido en este estudio, se piensa que pudiera estar relacionado con los protocolos de uso de antimicrobianos para la sepsis urinaria en los últimos años.

La resistencia del principal uropatógeno causante de ITU, la bacteria *E. coli*, a los antibióticos empleados en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Provincial Docente "Celia Sánchez Manduley" de Manzanillo, mostró un patrón



de resistencia con valores muy superiores a los resultados arrojados por las investigaciones consultadas. ^{4, 6, 7, 12}

En el estudio realizado en Quito los enteropatógenos mostraron niveles de resistencia superiores a los de esta investigación para cotrimoxazol (56,7 %) y al ácido nalidíxico (53,3 %). En la última década se ha percibido un importante aumento de la resistencia de *E. coli* a la ampicilina, las cefalosporinas de primera generación y el cotrimoxazol. ^{5, 7, 12} En general, más de la mitad de las cepas de *Escherichia coli* son resistentes a la ampicilina y amoxicilina, lo que invalida a estos antibióticos para su uso empírico.

Con respecto al cotrimoxazol, en nuestro medio la sensibilidad se encuentra en un rango superior al 40 % (tabla 3). Esta mayor resistencia no sólo se observa in vitro, sino que repercute en un mayor riesgo de fracaso clínico y bacteriológico en las infecciones del tracto urinario tratadas con cotrimoxazol. ¹³ En este trabajo se muestra, además, un alto patrón de resistencia para cefalosporinas de segunda y tercera generación.

Es importante destacar que literatura recoge que la nitrofurantoina solo es recomendable para la terapia oral ambulatoria en infecciones bajas, no en altas, por su baja concentración en el plasma y tejido renal. ^{4, 8, 16, 17} Las bacterias adquieren la capacidad de resistir la acción de los antibióticos por medio de varios mecanismos, como la variabilidad antigénica, la modificación de la permeabilidad de la membrana interna, la extracción del compuesto y la inhibición enzimática, así como por la modificación del blanco ribosomal, o la alteración de la composición y el contenido de glicoproteínas de la pared bacteriana.

Esta resistencia es transmitida entre microorganismos de un mismo género y entre microorganismos de géneros diferentes. ^{4,8 14, 15, 16} Estos resultados coinciden con los criterios que justifican la resistencia ante un antimicrobiano y que pueden estar avalados por los siguientes criterios: el empleo extenso e indiscriminado de antimicrobianos, la prescripción irracional o inadecuada de



antibióticos, tendencia a la multiresistencia, que exhiben los gérmenes asociados a infecciones intrahospitalaria, y la alta existencia de resistencia cruzada.¹⁵

El conocimiento de la prevalencia de los patrones de resistencia in vitro de *E. coli* a algunos antimicrobianos, observada en el presente estudio, permite al médico orientarse en su práctica diaria al iniciar el tratamiento empírico (sin confirmación bacteriológica) de la ITU. El diagnóstico acertado, así como el tratamiento temprano de estas infecciones, es de suma importancia, ya que además de que se resuelven los signos y síntomas del cuadro agudo, se evitan complicaciones secundarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Capdevila Morell JA. Protocolos de Enfermedades infecciosas. Capítulo I. [citado 4 de septiembre 2019]; 41,403-12, 2018. Disponible en:https://www.fasemi.org/files/document/publicaciones_capitulo_1-5
2. Martínez E, Osorio J, Delgado J, Esparza G.E, Mota G, Blanco V M, Ospina W. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. In *infectio*, [revista en internet]. 2013 [citado 19 de noviembre 2019]; 17(3): 122-135. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(13\)70719-7](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(13)70719-7).
3. González Rodríguez JD, Rodríguez Fernández LM. Infección de vías urinarias en la infancia. *Protoc diagnter pediatr* [revista en internet]. 2014. [citado 17 de septiembre 2019]; 1: 91-108 Disponible en:https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07_infeccion_vias_urinarias.pdf.
4. Miranda J, Pinto J, Faustino M, Sánchez Jacinto B, Ramírez F. Resistencia antimicrobiana de uropatógenos en adultos mayores de una clínica privada de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2019; 36(1):87-92. [citado 17 de septiembre 2019] Disponible en: <http://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.361.3765>.



5. Puñales Medel I, Monzote López A, Torres Amaro G, Hernández Robledo E. Etiología bacteriana de la infección urinaria en niños. Acta Médica del Centro [revista en internet]. 2012 [citado 17 de septiembre 2019]; 28(4). Disponible en: http://www.actamedica.sld.cu/r2_13/uocultivos.htm.
6. OMS. El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo. [Internet].2014. [citado 19 de septiembre 2019]. Disponible en:<http://www.who.int/mediacentre/2014/>.
7. Mihankhah A, Khoshbakht R, RaeisiM, Raeisi V. Prevalence and antibiotic resistance pattern of bacteria isolated from urinary tract infections in Northern Iran. J Res Med Sci. 2017; 22:108. [citado 17 de septiembre 2019] Disponible en: http://doi: 10.4103/ jrms.JRMS_889_16.
8. Otaíza F, Orsini M, Pohlenz M. Informe de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud 2015.MINSAL. [citado 19 de septiembre 2019] Disponible en: <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/09/informe-vigilancia-015.pdf>.
9. Rebolledo A, Hernández Rodríguez O, Echeverría C. Caracterización microbiológica de gérmenes causantes de infección urinaria y factores del huésped en la población pediátrica en el hospital militar central del año 2006 al 2012. España: Universidad Militar Nueva Granada; 2013. [citado 19 de septiembre 2019] Disponible en: <http://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/10654/12204/1/TRABAJO%20FINAL.pdf>.
10. Ministerio de Salud Pública. Dirección nacional de servicios hospitalarios. En: Carpeta metodológica. La Habana: MINSAP; 2004.
11. Aguinaga A, Gil Setas A, Mazón Ramos A, Alvaro A, García Irure JJ, Navascués A, et al. infecciones del tracto urinario. estudio de sensibilidad antimicrobiana en navarra. An. Sist. Sanit. Navar. 2018; 41



- (1): 17-26 [citado 4 de septiembre 2019. Disponible en <http://www.doi.org/10.23938/ASSN.0125>
12. Guzmán W, Tamayo V, Villacís J, Reyes J, Muñoz O, Torres J, et al. Resistencia bacteriana de *Escherichia coli* uropatógena en población nativa amerindia Kichwa de Ecuador. *Rev Fac Cien Med* 2017; 42 (1): 32-41. [citado 4 de septiembre 2019 Disponible en: www.imbiomed.com.mx.php.
13. Altuve P. Sensibilidad bacteriana en pacientes con infección urinaria Barquisimeto, Lara. Enero- Junio 2017. *Revista Venezolana de Salud Pública*. 2018; 6 (2): 27-33 [citado 4 de septiembre 2019] Disponible en: <https://dialnet.unrioja.es>
14. Marrero Escalona JL, Leyva Toppes M, Castellanos Heredia JE. Infección del tracto urinario y resistencia antimicrobiana en la comunidad. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2015; 31(1): 78-84. [citado 24 de septiembre 2019]; Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedgenint/cmi2015/cmi151k.pdf>.
15. Blanco V, Maya J, Correa A, Perenguez M, Muñoz J, Motoa G, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Rev Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 34(9): 559-565 [citado 24 de septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmarticles>.
16. Buitrago CA. Infección del Tracto Urinario. En: *Nefrología Básica 2*, cap 41, 403-12, 2018. [citado 14 de septiembre 2019]; Disponible en: [asocalnef.com> wp-content> uploads> 2018/03> cap 41](http://asocalnef.com/wp-content/uploads/2018/03/cap_41).
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nitrofurantoina (Furantoina®): Nuevas restricciones de uso. [citado el 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>