

Susceptibilidad antimicrobiana in vitro de 1200 microorganismos Gram negativos causales de infecciones de vías urinarias

Gustavo Barriga Angulo
Nina Fabiola Mercado González
Carlos Arumir Escorza

In vitro susceptibility of 1200 Gram
negative bacteria in non-complicated
urinary tract infections

Fecha de aceptación: junio 2008

Resumen

Objetivo. Evaluar la actividad *in vitro* de amikacina, cefalexina, ceftibuten, cefuroxima, ciprofloxacina, gemifloxacina, netilmicina, moxifloxacina, levofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol contra bacterias Gram negativas causales de infecciones de vías urinarias no complicadas en pacientes ambulatorios.

Material y métodos. Estudio prospectivo de 1200 aislamientos de bacterias Gram negativas del mismo número de pacientes, de ambos sexos y todas las edades con infecciones de vías urinarias no complicadas mediante la técnica de microdilución en placa para determinar los porcentajes de susceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90.

Resultados. El mayor número de aislamientos correspondió a *Escherichia coli*: 638 (53.2%), seguido de *Klebsiella spp.*: 166 (13.9%), *Proteus spp.*: 110 (9.1 %), *Serratia spp.*: 84 (7.0%), *Morganella morganii*: 84 (7.0%), *Enterobacter*: 66 (5.5%) y *Citrobacter spp.*: 52 (4.38%). De los antimicrobianos evaluados, los de mayor actividad en porcentaje de susceptibilidad y CIM: 50 y 90 fueron el ceftibuten y la netilmicina, mientras que los de menor actividad: la ciprofloxacina, el trimetoprim-sulfametoxazol, la amikacina y la levofloxacina.

Conclusiones. De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio *in vitro*, los antimicrobianos de mayor actividad contra los gérmenes causales de infecciones no complicadas de vías urinarias fueron el ceftibuten y la netilmicina.

Palabras clave: Infecciones de vías urinarias, Resistencia antimicrobiana, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Microdilución en placa.

Abstract

Objective. *In vitro* evaluation of 10 antimicrobial agents: amikacin, cefalexin, ceftibuten, cefuroxime, ciprofloxacin, gemifloxacin, netilmicin, moxifloxacin, levofloxacin, trimetoprim-sulfametoxazol, against Gram negative bacteria in outpatients with non-complicated urinary tract infections.

Material and methods. Prospective study of antimicrobial sensitivity of 1,200 Gram negative bacteria isolated from the same number of patients of both sexes and all ages, with non complicated urinary tract infections, using the plate microdilution technique to determine MIC 50 and 90, and percents of susceptibility.

Results. Most of isolates correspond to *Escherichia coli*: 638 (53.2%), followed by *Klebsiella spp.*: 166 (13.9%), *Proteus spp.*: 110 (9.1%), *Morganella morganii*: 84 (7.0%), *Serratia spp.*: 84 (7.0%), *Enterobacter spp.*: 66 (5.5%), and *Citrobacter spp.*: 52 (4.38%). The most active antimicrobials in terms of susceptibility and CIM 50 and 90 were ceftibuten and netilmicin. The other studied antibiotics show a very poor activity that varied according the isolated organism.

Conclusions. In view of the results of this *in vitro* study, ceftibuten and netilmicin were the most active antimicrobials against the Gram negative etiological agents of the non-complicated urinary tract infections .

Key words: Urinary tract infections, Antimicrobial resistance, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Plate microdilution.

Introducción

Las infecciones de las vías urinarias son uno de los padecimientos infecciosos más frecuentes en el ser humano. Esta patología afecta a todos los géneros y grupos etarios; sin embargo, los niños y las mujeres sexualmente activas son proporcionalmente los grupos más afectados, aunque los individuos de la tercera edad representan también un conjunto muy prominente. Durante las últimas décadas, ha existido un renovado interés en ellas dada su elevada prevalencia en poblaciones aparentemente sanas y porque su morbilidad y mortalidad han permanecido estáticas, pese a que se dispone de nuevos y efectivos agentes antimicrobianos.

Desde el punto de vista epidemiológico, las infecciones de las vías urinarias pueden clasificarse en hospitalarias y comunitarias, estén asociadas o no a catéteres o sondas urinarias. Las infecciones en ambas categorías pueden ser sintomáticas o asintomáticas.

La frecuencia de bacteriuria asintomática es similar a la de la infección sintomática, rara en hombres menores de 50 años de edad, común en mujeres jóvenes de 20 a 30 años, y en adultos mayores hombres y mujeres.

Las infecciones sintomáticas agudas adquiridas en la comunidad son muy frecuentes y afectan en su mayoría a mujeres jóvenes. Los estudios prospectivos demuestran incidencias anuales de 0.5 a 0.7 episodios por paciente-año en este grupo de edad. En Estados Unidos de América, son motivo de ocho millones de consultas médicas anuales, de 100,000 admisiones hospitalarias y de 15% de todos los antimicrobianos prescritos, que significan un gasto anual de 1.6 mil millones de dólares.¹⁻⁵

En nuestro país, las infecciones del tracto urinario a nivel comunitario ocupan el tercer lugar de prevalencia después de las infecciones respiratorias y diarreicas, originan 10% de todas las consultas al médico familiar y el segundo lugar en costos de atención. Representan también el motivo principal de infección adquirida a nivel hospitalario y el origen más frecuente de la insuficiencia renal crónica.⁶⁻⁷

Las infecciones del tracto urinario son causadas principalmente por bacterias Gram negativas, y menos frecuentemente por las Gram positivas, sin embargo, la etiología y los porcentajes de agentes causales son muy variables y están en relación directa con el tipo de pacientes, lugar y clase de estudio.

En años recientes –con el empleo indiscriminado de antibióticos, posologías incompletas y desarrollo de mecanismos de resistencia a los antimicrobianos de los organismos causales–, los tratamientos tradicionales han visto disminuida su eficacia terapéutica, y no existe hasta el momento un consenso acerca

de la terapia antimicrobiana más eficaz, ya que la mayoría de los estudios reportados nacional e internacionalmente consideran de manera global los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de los organismos aislados, tanto los de las infecciones adquiridas en los hospitales como en la comunidad, y la mayoría de los métodos de laboratorio utilizados para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* es muy diversa, inadecuada o deficiente, originando en el clínico la idea de resistencia elevada y el uso de antimicrobianos de alto costo.⁸

El objetivo de este estudio fue evaluar la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* de microorganismos Gram negativos, aislados tanto en pacientes pediátricos como adultos con infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad, con un método de susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* de gran sensibilidad, especificidad y debidamente estandarizado, para obtener un panorama actual de la susceptibilidad antimicrobiana de los organismos causales más frecuentes de infecciones de vías urinarias en el entorno comunitario y que pueda servir para orientar hacia una terapia empírica inicial en este tipo de infecciones en nuestro medio.

Material y métodos

Se estudiaron 1200 aislamientos bacterianos obtenidos consecutivamente en un lapso de seis meses (de agosto 2007 a enero de 2008) del mismo número de pacientes ambulatorios, tanto adultos como pediátricos, de ambos sexos con manifestaciones clínicas agudas de infección de vías urinarias no complicadas, y con urocultivo positivo a más de 10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro de orina, atendidos en la Consulta Externa de los Hospitales del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.

Todos los aislamientos fueron caracterizados siguiendo las técnicas y criterios recomendados por la Sociedad Americana de Microbiología en lo referente a la toma de muestras y caracterización microbiológica utilizando un sistema automatizado de diferenciación microbiana (Vitek 2, Bio Merieux^{MR}) y evaluando su susceptibilidad antimicrobiana hacia diez diferentes antibióticos: amikacina, cefalexina, ceftibuten, cefuroxima, ciprofloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, netilmicina, moxifloxacina y trimetoprim-sulfametoxazol. Para determinar las diferentes categorías de susceptibilidad y resistencia antimicrobiana y establecer los valores de corte y las concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90, se lle-

varon a cabo los procedimientos recomendados por el Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico de Estados Unidos de América (CLSI, por sus siglas en inglés), utilizando la técnica de microdilución en placa (Microscan, Dade Bering, Sacramento California, Estados Unidos de América)^{MR}.

Los antimicrobianos en forma de sal pura fueron rehidratados e inoculados utilizando el sistema RENOX^{MR} a diferentes concentraciones con una turbidez equivalente a la de un estándar de sulfato de bario de McFarland al 0.5%.

Las placas se incubaron a 35 °C por 16 a 24 horas, y las concentraciones inhibitorias mínimas se determinaron considerando la más baja concentración del antimicrobiano que indicaba inhibición del crecimiento. Si se observaba crecimiento en todas las concentraciones, se registró como "mayor a" la máxima concentración. Cuando no ocurrió crecimiento en ninguna de las concentraciones, se registró como "menor o igual" a la concentración mínima.

El control de calidad se llevó a cabo utilizando cepas de la American Type Culture Collection^{MR} con rangos conocidos de concentración inhibitoria mínima: *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Escherichia coli* ATCC 35218.⁹⁻¹²

Resultados

La mayor parte de los pacientes correspondió al sexo femenino: 916 (76.4%), 432 (36%) fueron niños; los organismos aislados, *Escherichia coli*: 638 (53.2%), *Klebsiella spp.*: 166 (13.9%), *Proteus spp.*: 110 (9.1%); *Morganella morganii*: 84 (7.0%); *Serratia spp.*: 84 (7.0%), *Enterobacter spp.*: 66 (5.5%) y *Citrobacter spp.*: 52 (4.3%).

Las concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90, así como los porcentajes de susceptibilidad, susceptibilidad intermedia y resistencia hacia los 10 antimicrobianos evaluados se muestran en los cuadros I a VII. En la Figura 1 se muestran los porcentajes globales de resistencia de los organismos evaluados.

Los antimicrobianos con mayor actividad antimicrobiana contra los organismos estudiados en términos de porcentaje de sensibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 fueron ceftibuten y netilmicina. Se observaron porcentajes de resistencia elevados y concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 elevadas hacia los demás antimicrobianos, sobre todo hacia trimetoprim-sulfametoxazol, amikacina, fluoroquinolonas y a las cefalosporinas diferentes a ceftibuten, que variaron de acuerdo con el organismo estudiado (cuadros I-VII, Figura 1).

Cuadro I
Categorías de susceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas
50, 90 (mg/ml) de 638 cepas de *Escherichia coli*.

Antimicrobiano	Sensible		Intermedio		Resistente		CIM 50 mg/ml	CIM 90 mg/ml
	No.	%	No.	%	No.	%		
Amikacina	366	57.3	35	5.4	237	37.3	8	64
Cefalexina	262	41	21	3.2	355	55.8	16	32
Ceftibuten	636	9936	0	0	2	0.4	0.003	0.006
Cefuroxima	268	42	18	2.8	352	55.2	32	32
Ciprofloxacina	134	21	7	1	497	77.8	0.5	4
Gemifloxacina	203	31.8	4	0.6	430	67.6	1	2
Netilmicina	608	95.2	11	1.8	19	3	0.25	0.5
Moxifloxacina	208	32.6	6	.9	424	66.5	1	1
Levofloxacina	141	22	5	.7	492	77.3	1	8
Trimetoprim-Sulfametoxazol	202	31.7	0	0	436	68.3	20	320

Cuadro II
Categorías de susceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas
50, 90 (mg/ml) de 166 cepas de *Klebsiella spp.*

Antimicrobiano	Sensible		Intermedio		Resistente		CIM 50 mg/ml	CIM 90 mg/ml
	No.	%	No.	%	No.	%		
Amikacina	118	71.0	24	14.4	24	14.4	2	64
Cefalexina	32	19.2	38	22.8	96	42	32	32
Ceftibuten	164	98.8	0	0	2	1.2	0.003	0.006
Cefuroxima	58	34.9	12	7.2	96	57.9	32	32
Ciprofloxacina	112	67.5	12	7.2	42	25.6	0.25	4
Gemifloxacina	96	57.9	19	11.4	51	36.7	0.25	1
Netilmicina	158	95.2	0	0	8	4.8	0.12	0.25
Moxifloxacina	100	60.2	15	9	51	30.8	0.25	1
Levofloxacina	122	73.4	16	9.6	28	16.8	0.5	0.5
Trimetoprim- sulfametoxazol	102	61.5	0	0	64	38.5	10	20

Cuadro III
Categorías de susceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas
50, 90 (mg/ml) de 110 cepas de *Proteus spp.*

Antimicrobiano	Sensible		Intermedio		Resistente		CIM 50 mg/ml	CIM 90 mg/ml
	No.	%	No.	%	No.	%		
Amikacina	70	63.7	0	0	40	36.3	2	16
Cefalexina	18	16.3	15	13.6	77	70.1	32	32
Ceftibuten	109	99.1	0	0	1	.9	.003	0.003
Cefuroxima	32	29	14	12.7	64	58.1	32	32
Ciprofloxacina	72	65.4	20	18.1	18	16.5	0.5	2
Gemifloxacina	62	56.5	11	10	37	33.5	0.25	1
Netilmicina	106	96.4	0	0	4	3.6	0.12	0.25
Moxifloxacina	65	59	13	12	32	29	0.25	1
Levofloxacina	78	71.9	6	5.4	26	23.6	1	8
Trimetoprim- sulfametoxazol	26	23.8	0	0	84	76.2	320	320

Cuadro IV
Categorías de susceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas
50, 90 (mg/ml) de 84 cepas de *Serratia spp.*

Antimicrobiano	Sensible		Intermedio		Resistente		CIM 50 mg/ml	CIM 90 mg/ml
	No.	%	No.	%	No.	%		
Amikacina	21	25	14	16.6	49	58.4	32	64
Cefalexina	10	11.9	3	7.1	68	81	32	32
Ceftibuten	83	98.9	0	0	1	1.1	.003	.006
Cefuroxima	22	26.1	11	13	51	60.9	32	32
Ciprofloxacina	24	28.6	8	9.5	52	61.9	4	4
Gemifloxacina	7	8.4	0	0	77	91.6	8	8
Netilmicina	79	94.1	0	0	5	5.9	0.12	0.25
Moxifloxacina	18	21.5	14	20.2	49	58.3	8	8
Levofloxacina	241	25.1	2	2.3	61	72.6	8	8
Trimetoprim-sulfametoxazol	38	45.4	0	0	46	54.6	320	320

Cuadro V
Categorías de susceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas
50, 90 (mg/ml) de 84 cepas de *Morganella morganii*.

Antimicrobiano	Sensible		Intermedio		Resistente		CIM 50 mg/ml	CIM 90 mg/ml
	No.	%	No.	%	No.	%		
Amikacina	48	57.2	0	0	36	42.8	16	64
Cefalexina	9	10.7	8	9.5	67	79.8	32	32
Ceftibuten	84	100	0	0	0	0	.003	.006
Cefuroxima	30	35.7	8	9.5	46	54.7	32	32
Ciprofloxacina	34	40.6	22	26.1	28	33.3	2	4
Gemifloxacina	10	11.9	12	14.3	62	73.8	2	8
Netilmicina	84	100	0	0	0	0	0.12	0.5
Moxifloxacina	21	25	13	15.4	50	59.6	1	2
Levofloxacina	57	68	12	14.2	15	17.8	1	8
Trimetoprim-sulfametoxazol	12	14.4	0	0	72	85.6	320	320

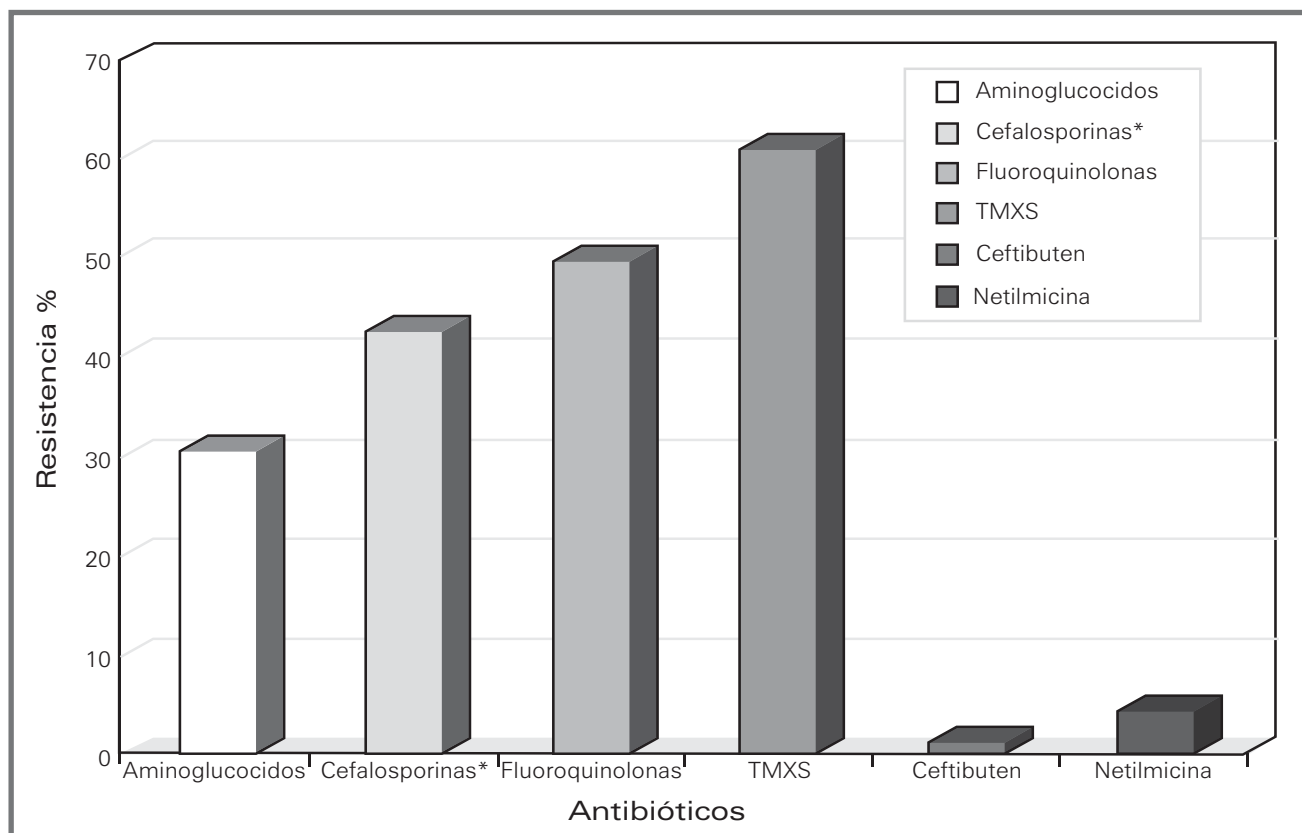
Cuadro VI
Categorías de susceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas
50, 90 (mg/ml) de 66 cepas de *Enterobacter spp.*

Antimicrobiano	Sensible		Intermedio		Resistente		CIM 50 mg/ml	CIM 90 mg/ml
	No.	%	No.	%	No.	%		
Amikacina	2	3	0	0	64	97	64	64
Cefalexina	4	6	15	22.7	47	71.3	32	32
Ceftibuten	63	95.5	0	0	3	4.5	.003	.006
Cefuroxima	15	22.7	6	9	45	68.3	32	32
Ciprofloxacina	26	39.5	2	3	38	57.5	1	4
Gemifloxacina	29	44	10	15.2	27	40.8	0.5	2
Netilmicina	60	91	0	0	6	9	0.12	0.5
Moxifloxacina	33	50.1	11	16.7	22	33.2	0.25	2
Levofloxacina	33	50.5	3	4.5	30	45.4	1	8
Trimetoprim- sulfametoxazol	30	45.5	0	0	36	54.5	320	320

Cuadro VII
Categorías de susceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas
50, 90 (mg/ml) de 52 cepas de *Citrobacter spp.*

Antimicrobiano	Sensible		Intermedio		Resistente		CIM 50 mg/ml	CIM 90 mg/ml
	No.	%	No.	%	No.	%		
Amikacina	42	80.8	0	0	10	19.2	2	64
Cefalexina	12	23.0	6	11.5	34	65.5	16	32
Ceftibuten	52	100	0	0	0	0	0.003	0.006
Cefuroxima	12	23.0	6	11.5	34	65.5	32	32
Ciprofloxacina	32	61.6	2	3.8	18	34.6	0.5	4
Gemifloxacina	8	15.4	10	19.2	34	65.4	1	2
Netilmicina	50	96.2	0	0	2	3.8	0.25	0.5
Moxifloxacina	10	19.2	8	15.4	34	65.4	1	1
Levofloxacina	35	65.4	0	0	18	34.6	1	8
Trimetoprim- sulfametoxazol	26	50.1	0	0	26	49.9	20	320

Figura 1
Porcentajes Globales de Resistencia por Grupo Antimicrobiano



* Incluye Ceftibuten

Comentarios

El objetivo fundamental del tratamiento de las infecciones de vías urinarias consiste en utilizar un antimicrobiano que permita la erradicación del microorganismo responsable.

En la actualidad se considera que lo que más beneficia a los pacientes es indicar el antibiótico más efectivo durante el periodo más breve de tiempo necesario para lograr el objetivo. La selección del antimicrobiano dependerá del agente causal, de los patrones de sensibilidad en la comunidad y/o en el medio hospitalario, así como de las características del paciente: edad, sexo, embarazo, localización anatómica de la infección y comorbilidad.

Los factores relacionados con el antimicrobiano a utilizar incluyen farmacodinámica, perfil de efectos adversos y facilidad en la administración. El antimicrobiano óptimo para el manejo de las infecciones de

vías urinarias simples o complicadas requiere de evidencia basada en estudios que demuestren alta tasa de curación clínica y elevada actividad antimicrobiana *in vitro* hacia los microorganismos causales. Asimismo, se deben considerar regímenes de dosificación y administración convenientes que permitan un buen cumplimiento de manejo del paciente y cuyos efectos colaterales sean mínimos.¹³⁻¹⁸

En este reporte, en el que se estudió un número estadísticamente significativo de organismos Gram negativos y de pacientes de todas las edades y sexos, en el que se utilizó una técnica de microdilución en caldo de gran sensibilidad y especificidad debidamente estandarizada, fueron evidentes varios hechos: Predominio de pacientes del sexo femenino 816 (76.4%) sobre el masculino 384 (23.6%); de adultos: 768 (64.8%) sobre niños 432 (35.2%); dos antimicrobianos de los diez evaluados, el ceftibuten

y la netilmicina, mostraron la mayor actividad antimicrobiana contra los 1200 organismos estudiados en términos de porcentaje de susceptibilidad y de concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90, los porcentajes de resistencia para amikacina de los siete organismos estudiados fue de 43.6%; para las fluoroquinolonas, de 48.0%; para el trimetopim-sulfametoxazol, de 68.3%, para otras cefalosporinas diferentes al ceftibuten (cefalexina y cefuroxima), de 68.3%, en comparación con el promedio de ceftibuten, que fue de 1.1% y el de netilmicina, de 4.3% (cuadros I-VIII).

Estos resultados confirman los reportes previos de Estados Unidos de América, Europa y la India que muestran la elevada actividad antimicrobiana de ceftibuten en contra de organismos Gram negativos, particularmente los de la familia *Enterobacteriaceae*.¹⁹⁻²²

El ceftibuten es una cefalosporina oral de tercera generación con excepcional estabilidad frente a beta lactamasas mediadas cromosómicamente, como la P99 y la K1, y las mediadas por plásmidos, como la CARB-2, OXA-I y TEM-I, que hidrolizan a las cefalosporinas de tercera generación. Los estudios *in vitro* demuestran que los niveles de concentración inhibitoria mínima de 0.25 a 0.5 µg/ml de ceftibuten son capaces de impedir la formación de películas biológicas de cepas de *Escherichia coli* y *Proteus*, y reducen el número de cepas capaces de adherirse a las células epiteliales en 35% más que los controles, e inhiben las cepas con plásmidos recombinantes de 30% a 50%.²³⁻²⁴

El ceftibuten es absorbido rápida y completamente por el tracto gastrointestinal y eliminado por vía renal

sin cambios, alcanzando altas concentraciones en la orina. Su eficacia ha sido demostrada en numerosos estudios clínicos en pacientes pediátricos y adultos con infecciones de vías urinarias. El ceftibuten alcanza concentraciones elevadas en todos los tejidos y líquidos corporales, particularmente en la orina. En los últimos 30 años, aunque no se han aislado nuevos grupos de antimicrobianos, sí se ha logrado modificar molecularmente a los ya existentes, mejorando su perfil farmacocinético y farmacodinámico frente a los de fármacos clásicos. Con las nuevas técnicas de secuenciación genómica se ha conseguido identificar diversos sitios específicos del ADN bacteriano donde pueden ejercer su acción.²⁵⁻²⁶

La netilmicina es un derivado etílico de la gentamicina, y se ha demostrado que tiene una mayor actividad antimicrobiana que los demás aminoglucósidos. Es efectiva contra cepas Gram negativas resistentes a otros aminoglucósidos y provoca menor nefrotoxicidad y ototoxicidad. En este estudio se confirman reportes previos que indican que la netilmicina es efectiva contra bacterias Gram negativas resistentes a otros aminoglucósidos.²⁷⁻³³

Conclusión

Los antimicrobianos con mayor actividad antimicrobiana contra los organismos Gram negativos causales de infecciones de vías urinarias no complicadas fueron el ceftibuten y la netilmicina, a diferencia del resto de los antimicrobianos evaluados en los que se encontraron porcentajes de resistencia elevados.

Referencias

1. Acharya VN, Jadav SK. "Urinary tract infection: current status". *Journ Postg Med* [serial online] 1980; 26 (2) 95-98
2. Orenstein R, Wong ES. "Urinary tract infections in adults". *Am Fam Phy* 1999; 59, 5.
3. Vigoa AV. "Infección urinaria en el adulto". *Rev Cub Med* 1998; 34 (2): 1-8
4. Wagenlehner FM, Naber KG. "Treatment of bacterial urinary tract infections: present and future". *Eur Urol* 2006; 49: 235-244
5. Correia C, Costas E, Peres A, Alves M, Pombo G, Estevinho L. "Etiologia das infecções do tracto urinário e sua suceptibilidade aos Antimicrobianos". *Acta. Méd. Port.* 2007; 20: 543-549
6. Arredondo GJL, Soriano BD, Solórzano ST, Arbo SA, Coria JR. "Etiología y tratamiento de infecciones de vías urinarias en niños". *Rev. Enf. Infec. en Pediatría* 2006; Vol. XIX 76: 100-106
7. Aguirre AH, Plascencia HA, Rivera MC. Guerrero MB, Murillo NV. "Resistencia de *Escherichia coli* en infecciones de vías urinarias en pacientes pediátricos del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde". *Enf Inf Microbiol* 2007; 27 (3): 83-87
8. Barragan A. I. A, Barriga A. G, Calderon F. F, Casasola G. J. I, Francolugo V. V. I A, Jamaica V. E, Medina O. H, Morales M. J. G, Morfin O. R, Rodriguez G. L, Zavala T. I. G. 1er. Consenso Nacional sobre manejo Antimicrobiano de Infecciones de Vías Urinarias (IUVS) en el Adulto. *Boletín Rev. Col. Mex. Urol.*: 2005; 20 (2): 46-57.
9. Isenberg HP. *Clinical Microbiology Procedures Handbook 2004*. 2nd Edition, ASM Press. Washington, DC
10. Henry C. Isenberg, *Update of the Clinical Microbiology Procedures Handbook 2007*, 2nd Edition, ASM Press. Washington, DC.

11. Murray PP, Barron EJ, Jorgensen J, Pfaller M, Landry ML. *Manual of Clinical Microbiology* 2007. 9th Edition, ASM Press. Washington, DC
12. *Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eighteenth Informational Supplement 2008*, M100-S18.
13. González PA. "Vigilancia de la resistencia a antimicrobianos". *Rev Chil Infectol* 2002; 19 (2): 1-8
14. Marshall WF, Blair JE. "The cefalosporines". *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 187-195
15. Rivas KB, Rivas M A, Dávila EL, Rodríguez M. "Cefalosporinas de la Primera a la Cuarta Generación". *Rev Fac Med* 2002; 25 (2): 3-18
16. Bedenic B, Topic M, Budimir A, Budimir M. "Urinary Bactericidal Activity of Oral Antibiotics against common urinary tract pathogens in an ex vivo Model". *Chemotherapy*: 2006; 52: 293-297
17. Palomino J, Pachon J. "Aminoglicosidos". *Enf. Infect. Microbiol. Clin.* 2003; 21 (2): 105-115
18. Barranco HE. "Aminoglucósidos". *Acta Médica* 1998; 8 (1): 48-53
19. Verbist L, Jacobs J, Hens K. "Comparative antimicrobial activity of Ceftibuten against multiply-resistant micro-organism from Belgium". *Diagn Microbiol and Infect Dis.* 1991; 14 (1): 53-61
20. Bhatnagar S., Chandra J. "Ceftibuten". *Indian Pediatrics*: 1999; 36; 901-904
21. Maioli E, Marchese A, Roveta S, Cagnacci S, Cavallini F, Cassanelli C, Guaico L, Debbia EA. "In vitro activity of ceftibuten at sub-inhibitory concentrations in comparison with other antibiotics against respiratory and urinary tract pathogens". *J Chemother* 2007; 19 (2): 152-160
22. Schito GC, Nicoletti G. "Susceptibility of respiratory and urinary tract pathogens to Ceftibuten and other comparative drugs: results of an Italian multicenter survey: the The Italian Ceftibuten Study Group". *J Chemother* 1994; 6 (2): 92-98
23. Jones RN. "Ceftibuten: a review of antimicrobial activity, spectrum and other microbiologic features". *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 (7): Supl. S77-S83
24. Guay DR. "Ceftibuten: a new expanded-spectrum oral cephalosporin". *Ann Pharmacother* 1997; 31 (9): 1022-1033
25. Sauer K, Rickard A. H, Davies G.D. "Biofilms and Bio-complexity: Microbe", *The News Magazine of the American Society for Microbiology.* 2007, 2, 7, 347-353.
26. Jones RN, Bany AL. "Ceftibuten (7432-S, SCH 39720): Comparative antimicrobial activity against 4735 clinical isolates, beta lactamase stability and broth microdilution quality control guidelines". *European Jour. Clin Microb Infect. Dis.* 1988; 7 (6): 802-807
27. Meyers BR, Flirschman SZ. "Antimicrobial activity in vitro of Netilmicin and comparison with Sisomicin, Gentamicin and Tobramycin". *Antimicrob Agen Chemother* 1977; 11 (1): 118-121
28. Fu KP, Neu HC. "In vitro study of netilmicin compared with other aminoglycosides". *Antimicrob Agen Chemother* 1976; 10 (3) 526-34.
29. Dagnra AY, Prince-David M, Hounkpati A. "Antimicrobial activity of ciprofloxacin and netilmicin compared to various antibiotics in Lome, Togo". *Sante* 2001; 11 (1): 63-66
30. Braveny I, Voeckj, Machka K. "Antimicrobial activity of netilmicin in comparacion with gentamicin, sisomicina, tobramycin and amikacin and their resistance patterns". *Arzneimittelforschung*: 1980; 30 (3), 491-5
31. Kabins SA, Nathan C, Cohen S. "In vitro comparison of netilmicin, a semi synthetic derivate of sisomicin, and four other aminoglycoside antibiotics". *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 10 (1): 139-145
32. Briedis DJ, Robson HG. "Comparative Activity of Netilmicin, Gentamicin, Amikacin, and Tobramycin Against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*". *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 10 (4): 592-597
33. Valcke YJ, Vogelaers DP, Colardyn FA, Pauwels RA. "Penetration of netilmicin in the lower respiratory tract after once-daily dosing". *Chest* 1992; 101: 1028-103.