

Farmacología clínica de los quimioterápicos urinarios

A. Rubio González */ J.R. Azanza Perea */ R. Cuenca Boy */ J. Honorato Pérez *

Introducción

La orina, en condiciones normales, debe ser un medio estéril. Sin embargo, no todo hallazgo de microorganismos en la orina supone la existencia de una infección urinaria activa ¹. La importancia del diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones del tracto urinario (ITU), —tanto por su frecuencia en la población general (es el 2.º grupo de infecciones en cuanto a su cuantía) como su oportunismo en situaciones especiales— ha conllevado numerosísimos estudios tanto desde el punto de vista clínico como farmacológico ^{2, 3, 4, 5, 6, 7}.

Un mejor conocimiento de la farmacología de los quimioterápicos urinarios (QTU) debe llevar a emplearlos siempre que sea preciso, y sólo cuando se prevea que van a ser eficaces ⁸.

Aunque se conocía su utilidad desde hace tiempo, no podemos olvidar que alguno de ellos se usa desde hace más de un siglo ⁹, el desarrollo de la farmacología y el conocimiento de su farmacocinética, ha llevado a agruparlos en una familia, denominada "agentes quimioterápicos urinarios" (QTU). En ella se incluyen aquellos fármacos que por concentrarse en forma activa en las vías urinarias y no alcanzar, en plasma y tejidos, concentraciones terapéuticas (con la excepción de algunas quinolonas recientemente desarrolladas) ^{3, 10, 7} tienen como principal o exclusiva utilización el tratamiento de las infecciones del tracto urinario.

Clasificación

Los QTU se pueden clasificar, atendiendo a su estructura química, en los siguientes grupos:

1. Nitrofuranos:
 - Nitrofurantoína *
 - Oxafuradeno
 - Nitrofuril
 - Acetil-furatriacina
 - Nifurfolina

2. Metenamina *
3. Derivados de la oxiquinoleína:
 - Nitroxolina *
 - Cloracetoxiquinoleína
4. Quinolonas:
 - Acido nalidixico *
 - Acido oxolínico *
 - Acido pipemídico *
 - Cinoxacina *
 - Norfloxacina
 - Flumequina
 - Droxacina
 - Roxosacín
 - Ciprofloxacina
 - Enoxacina
 - Acido piromídico *

* Comercializados en España en diciembre de 1984.

A continuación vamos a estudiar cada uno de estos grupos.

Metenamina

Desde hace casi un siglo se viene utilizando la metenamina como antiséptico de vías urinarias ¹¹.

Mecanismo de acción. Se desconoce su mecanismo de acción. Su efecto es bactericida cuando la concentración supera 28 µg/ml. Como veremos en el apartado de Farmacocinética, sólo es activa cuando la orina es ácida ⁹.

Farmacocinética. Se absorbe bien cuando se administra por vía oral. No se conoce su porcentaje de unión a proteínas ni su volumen de distribución. Aproximadamente un 10 a un 25 % se metaboliza en el hígado, y el resto, que supone un 75 a un 90 % es excretado en orina sin cambios. Si la orina es suficientemente ácida (pH ≤ a 5,5) se hidroliza, transformándose en formaldehído que es el que tiene actividad antiséptica: $\text{NH}(\text{CH}_2)_6 + 6\text{H}_2\text{O} + 4\text{H} + \rightleftharpoons 4\text{NH}_4 + 6\text{H} - \text{CHO}$. Como se deriva de sus propiedades farmacocinéticas la metenamina sólo es eficaz en tracto urinario bajo y siempre que el formaldehído permanezca en la orina por lo menos una hora.

La vida media en condiciones normales oscila entre 3 y 6 horas; desconociéndose su valor en pacientes anéfricos, con

* Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Unversitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

severa alteración hepática, o cuando el paciente es sometido a diálisis⁸.

Espectro. Tiene actividad frente a la casi totalidad de las bacterias gram-positivas y negativas. Las proteus requieren concentraciones superiores a las del resto de microorganismos.

Toxicidad. Puede producir cistitis e inflamación del tracto urinario e incluso, en tratamientos de larga duración, alteración de la mucosa vesical. En algunas ocasiones se han descrito alteraciones gastrointestinales o erupciones cutáneas¹¹.

Se ha utilizado como profilaxis en infecciones de repetición en pacientes con vejiga neurogénica⁹. En algunos ensayos clínicos doble ciego randomizados, se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la incidencia de infecciones a favor de la metenammina como profilaxis, respecto a placebo.

Posología. La dosis diaria es de 4 a 6 g en cuatro administraciones.

Presentación. En el mercado español existen al menos diez nombres comerciales que contienen metenammina, bien sea como fármaco único o en asociación con antiespasmódicos. La presentación es en forma de comprimidos o en granulado efervescente y el precio varía, siendo cada pastilla entre 1,5-3 pesetas.

Nitrofuranos

Constituyen un grupo de QTU, introducidos en la clínica en 1953, que comparten, como característica química, el tener un anillo furano. El fármaco tipo de este grupo es la nitrofurantoina y a ella vamos a referirnos como prototipo del grupo¹². Existen dos formas: furadantin y macrodantin; el último por estar en forma de macrocristales, tiene una absorción y excreción más lentas y produce menor efectos irritativos a nivel gastrointestinal.

Mecanismo de acción. Es desconocido¹³. Algunos lo consideran bacterioestático y otros bactericida. No se ha confirmado si su acción es interfiriendo el acetil CoA o inhibiendo el enzima DNA sintetasa bacteriano^{12, 14}.

Farmacocinética. Buena absorción por vía oral, aunque variable. Circula unida a proteínas una proporción entre 25 y 60 %⁸. Tiene un volumen de distribución de 0,3-0,7 l/kg; se metaboliza en hígado y en otros tejidos entre un 50-70 % de la dosis absorbida; el resto (30-50 %) se excreta sin cambios por la orina. Su vida media, en condiciones normales, es de 0,3 horas. En orina de 24 horas se elimina entre un 30 a un 40 % de la dosis administrada¹¹.

Espectro. La nitrofurantoina es eficaz in vitro contra los cocos gram-positivos (incluyendo el enterococo y estafilococo), gonococo, bacilos gram-positivos y gram-negativos a excepción de klebsiella y pseudomona. La actividad es moderada y en porcentajes variables frente a serratia, proteus y providencia. Otros nitrofuranos son eficaces frente a algunos hongos (nifuroxima, metoximetilnitrofurano) tricomonas, giardias y amebas¹¹.

Toxicidad¹². A nivel digestivo se presentan con relativa frecuencia náuseas y vómitos. Se ha descrito algún caso de hepatitis crónica.

Neurológicos. Vértigos, cefalea, polineuritis (más en insuficiencia renal); en caso de que se presente polineuritis conviene vigilar al paciente e interrumpir el tratamiento porque puede ser irreversible. Hipertensión endocraneal, disfunción cerebelosa, neuritis retrobulbar, neuralgia del trigémino.

A nivel pulmonar se ha descrito una patología aguda de características clínicas tórpidas, que pueden simular una neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva; una patología subaguda cuyos datos radiológicos son similares a la de

neumonitis intersticial o síndrome LE-like; tanto el síndrome agudo como el subagudo suelen ser reversibles. En enfermos que llevan más de seis meses de tratamiento se ha presentado fibrosis pulmonar que cursa clínicamente como una insuficiencia respiratoria restrictiva; este cuadro no suele revertir después de abandonar el tratamiento.

Otros: erupción, fotosensibilidad, anemia hemolítica (sobre todo en pacientes con déficit de glucosa 6 —fosfato,— deshidrogenasa y otros enzimas eritrocitarios), leucopenia, anemia megaloblástica, trombocitopenia. En niños produce coloración amarillenta de dientes. También se presentan alteraciones de laboratorio sin una repercusión clínica: glucosuria, aumento de: creatinina, glucemia, bilirrubina, fosfatasa alcalina, urea, etc.¹².

Interacciones¹¹. Tiene una acción sinérgica con sulfamidas y tetraciclinas.

Se antagoniza con el ácido nalidixico.

Aumenta la tasa sérica y urinaria cuando se administra conjuntamente con ácido acetil salicílico y piridoxina.

Disminuye la absorción cuando se administra de forma concomitante con antiácidos.

Conviene tener en cuenta y avisar al paciente de que durante el curso del tratamiento puede aparecer coloración marrón de la orina.

Pauta posológica. En condiciones normales, la dosis que se recomienda es de 50-100 mg cada 6/8 horas. Es aconsejable que la ingesta se realice con alimentos.

Presentación. En 1984 existían 21 nombres comerciales de nitrofurantoina, unas en solitario y otras en asociación con antibióticos (tetraciclinas, cloranfenicol, sulfamidas, ácido oxolínico, eritromicina) y con antiespasmódicos. En principio estas asociaciones deberían abolirse, puesto que no están en absoluto justificadas. El precio por comprimido de 25 mg, oscila entre 7,96 pesetas y 22,5 pesetas.

Derivados de la oxiquinoleina¹¹

Los dos derivados de la oxiquinoleina que se utilizan como antisépticos urinarios son: nitroxolina y cloracetoxiquinoleina, de los cuales sólo el primero está comercializado en nuestro país.

Farmacocinética. Se absorben bien por vía oral, aunque en proporciones variables. La concentración en orina es 20 veces superior a la plasmática.

Espectro. Son activos frente a los cocos y bacilos gram positivos (a excepción del enterococo) y la casi totalidad de los gram-negativos, incluyendo la pseudomona.

Toxicidad. Son muy bien tolerados. Raramente producen trastornos digestivos. Hay descritos algunos casos de alergias.

Interacciones. Se potencia su acción cuando se administran concomitantemente con sulfamidas.

Posología. La dosis y pauta más usual es de 150-200 mg/6-8 horas.

Presentación. Sólo hay un preparado en forma comercial de 50 mg. El precio de cada gragea es de 4 pesetas.

Quinolonas

Las primeras quinolonas utilizadas en la Clínica (ácido nalidixico y ácido oxolínico)¹¹ datan de hace unos 23 años. Este grupo ha supuesto un adelanto en la terapéutica de las ITU y, de hecho, son el grupo de fármacos más utilizados en la actualidad. Desde las primeras quinolonas hasta las últimas sintetizadas —algunas de ellas aún no comercializadas en nuestro país— hay grandes avances en cuanto a mayor eficacia y menor toxicidad, y de hecho el volumen de ventas de las primeras quinolonas, que cuando nacieron

desbordaron a los quimioterápicos urinarios predecesores, hoy se ha desplazado hacia las más modernas, pensamos que gracia a sus ventajas terapéuticas.

Participan, las quinolonas, de las siguientes propiedades comunes:

1. Poseen el mismo mecanismo de acción: actúan como bactericidas sobre el microorganismo en fase de proliferación celular. Se piensa que inhiben el enzima DNA polimerasa, interfiriendo de este modo la síntesis de nuevo DNA bacteriano.
2. El pH de la orina no altera la actividad de la mayoría de los fármacos.
3. Todos ellos son activos frente a la casi totalidad de los bacilos gram-negativos (hay algunas diferencias que señalaremos en particular). Su eficacia frente a cocos gram-positivos es variable.
4. Todos ellos poseen estructura química muy parecida.
5. Respecto a la farmacocinética:
 - la metabolización varía en cada caso particular, y la actividad de los metabolitos también es diferente en cada uno de ellos;
 - eliminación renal rápida alcanzando grandes concentraciones en el tracto urinario;
 - tienen resistencia cruzada entre ellas, salvo las excepciones que citamos, y frente a todos los microorganismos menos las pseudomonas, cuya resistencia no es transferible, ya que se produce por mutación cromosómica.

En un estudio clínico comparativo de la eficacia relativa de norfloxacin, cinoxacin, ácido oxolínico y ácido nalidíxico en infecciones causadas por *E. coli*, proteus y klebsiella, los porcentajes de curación son de 93, 83, 80 y 70 % respectivamente ⁶. Todos ellos fueron bastante bien tolerados, siendo los únicos efectos secundarios a nivel gastrointestinal.

Tabla I: PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE ALGUNAS QUINOLONAS ^{11, 15}

	pícos.séricas (ug/ml)	Orina 24 h	Concentraciones en orina a 6 h
Ac. nalidíxico	10 a 35	90 a 100 %	50 a 400 ug/ml
Ac. oxolínico	2 a 3	35 a 50 %	32 a 50 ug/ml
Cinoxacin	5 a 15	50 a 60 %	500 a 600 ug/ml
Piromidico	10 a 12	40 %	500 a 600 ug/ml
Ac. pipemidico	2 a 3	50 a 70 %	200 a 900 ug/ml
Norfloxacin	1 a 2	30 a 35 %	150 a 250 ug/ml

Acido nalidíxico

Comenzado a utilizar en 1962 como antiinfeccioso urinario. El mecanismo de acción es similar al del resto de las quinolonas. Pueden aparecer resistencias con rapidez (*in vivo* menos que *in vitro*), parece ser que favorece su aparición la utilización de dosis bajas de este antiinfeccioso ¹¹.

Farmacocinética ¹⁶. La absorción por vía oral es del 95 % de la cantidad administrada; se absorbe mejor en pH ácido. Circula unido a proteínas en la casi totalidad (90-97 %); su volumen de distribución es de 0,26-0,45 l/kg. La mayor concentración se alcanza en suero una hora después de su administración. El 80 % sufre metabolismo hepático transformándose en 7OH-nalidíxico que tiene propiedades antibacterianas, y otra parte se transforma en 7 carboxinalidíxico, que es inactivo. Aproximadamente el 15 % se excreta por filtración glomerular; hay proceso de reabsorción tubular. Aparece en un 5 % en heces. La vida media en condiciones normales es entre 1-2,5 horas. Por su amplia

metabolización hepática no se producen acumulos en pacientes anéfricos por lo que no hay que reajustar la dosis a no ser que el GFR sea menor de 10 ml/min. Conviene utilizarlo con precaución en insuficientes hepáticos. La diálisis conlleva un aclaramiento entre 40-80 ml/min ⁸.

Espectro. Abarca la mayoría de los bacilos gram-negativos. Tanto la serratia como el enterobacter, frecuentemente son resistentes.

Interacciones. No conviene asociarlo a nitrofurantoina, cloranfenicol ni tetraciclinas, ya que sufren antagonismos. Tiene un sinergismo de acción con polimixina, colistina y trimetoprim.

Toxicidad. Es bastante bien tolerado. Puede producir alteraciones gastrointestinales: náuseas y vómitos principalmente. También se han visto alteraciones cutáneas.

Como reacciones alérgicas se han observado fiebre y fotosensibilización. Aunque no es muy frecuente, es importante señalar que algunas veces produce convulsiones e hipertensión endocraneal.

Posología. La dosis recomendada es de 1 g/6 horas.

Presentación. Existen ocho preparados farmacéuticos, algunos de ellos asociados a antiespasmódicos. El precio por comprimido de 500 mg, oscila entre 22,3 y 25,9 pesetas.

Acido oxolínico ¹⁷

Su estructura química es muy similar al ácido nalidíxico.

Farmacocinética. No se absorbe bien por vía oral, mejorando su absorción cuando se administra conjuntamente con alimentos. Alcanza la concentración máxima unas dos a cuatro horas después de la administración. Circula unido a proteínas en un 77 a 85 %. Se desconoce su volumen de distribución. Sufre un metabolismo hepático de aproximadamente 82 %, originándose metabolitos activos e inactivos. La eliminación es por vía urinaria y fecal; por vía fecal, encontramos de un 16 a un 20 % de la dosis administrada; por orina se elimina sin cambios el 1,4 %. Se recupera en la orina de 24 horas aproximadamente 35-50 %, la mayoría en forma de metabolitos.

En insuficiencia renal aumenta la concentración de ácido oxolínico sérico sin conjugar, pero no se producen grandes acumulaciones. Se conservan los niveles urinarios terapéuticos. No hay que hacer cambios posológicos ni aún en la insuficiencia renal severa. En grave daño hepático, conviene monitorizar las dosis ya que la acumulación potencia su toxicidad ⁸.

Espectro. Incluye la mayoría de los bacilos gram negativos, a excepción de pseudomona y acinetobacter calcoacéticos, que ordinariamente son resistentes. También tiene actividad contra *S. aureus* y gonococo ⁶.

Toxicidad. A nivel gastrointestinal: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. Estos efectos adversos disminuyen cuando se administra con comidas y con antiácidos.

Sistema nervioso central: insomnio, irritabilidad, cefaleas. No está descrita hipertensión endocraneana.

Otros efectos adversos más frecuentes son: fiebre, alteraciones cutáneas, fotosensibilidad, palpitaciones, disnea.

La mayoría de los datos aportados sobre la toxicidad del ácido oxolínico, apoyan que ésta es reversible al eliminar el tratamiento ¹¹.

Posología. 750 mg/12 horas.

Presentación. Existen once preparados farmacéuticos de ácidos oxolínico, la mayoría de ellos de 750 mg. El precio oscila ente 33,7 y 70 pesetas el comprimido.

Cinoxacin

Es un derivado cinolina emparentado con el ácido nalidíxico. **Farmacocinética**. Se absorbe bastante bien cuando se

Utilización de los QTU en situaciones especiales

Embarazo. Siendo el embarazo un factor coadyuvante de la génesis de ITU y habiéndose visto la escasa eficacia de la dosis única para curar la infección, hay que conocer los efectos teratogénos de los QTU. Se aconseja no usar nitrofurantoina, trimetoprim, sulfamidas. No se conoce la capacidad teratogénica de las quinolonas.

Insuficiencia renal⁸. Hay una doble problemática en el manejo terapéutico de las ITU en el caso de insuficiencias renales¹⁴. Por una parte, como en casi todos los casos la vía urinaria es la más importante para la eliminación del fármaco, el mal funcionamiento renal conlleva un acúmulo del principio activo. Por otra parte, en los pacientes anéfricos, al no llegar el medicamento al lugar de la infección, no hay resultados terapéuticos. Conviene considerar la necesidad de reajustar las dosis dependiendo del nivel de la insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática⁸. En los enfermos con insuficiencia hepática conviene evitar aquellos fármacos cuyo mecanismo de eliminación sea el hígado, para evitar dosis tóxicas o cuando la metabolización hepática del fármaco sea indispensable para su eficacia terapéutica, ya que sería inactivo. Por otra parte, el acúmulo del fármaco o de sus metabolitos puede agravar la lesión del hepatocito.

Diálisis. Para el ajuste de las dosis e intervalos terapéuticos en aquellas personas sometidas a diálisis, hay que tener en cuenta si el fármaco se elimina en parte por esta vía. Aunque faltan datos en relación con las quinolonas; se conoce que se elimina de manera significativa el ácido nalidixico y de forma moderada la nitrofurantoina⁸.

Por supuesto, que en algunas circunstancias, los fármacos de elección en el tratamiento de las ITU son sustancias distintas a los QTU: betalactámicos, aminoglucósidos, etc. Hay otras medidas coadyuvantes, que en algunos casos pueden servir para aliviar la sintomatología del paciente, y en otros para aligerar el curso clínico de la infección. Además de que, en todos los casos²¹, se deben mejorar las condiciones generales del enfermo y el tratamiento de la patología de base y potenciar los mecanismos de defensa del huésped, en aquellos casos en los que exista un factor, que podamos considerar desencadenante de la infección (anomalías morfológicas de las vías, historia previa de sondaje o manipulación, etc.) exigirá el considerar si se puede modificar de algún modo este dato.

Otros factores facilitadores son: la ingesta de una dieta apropiada (excluyendo alcohol y estimulantes), recomendar al paciente que incremente la toma de líquidos (dirigido a proporcionar diuresis de $\pm 1,5$ litros²⁴), asegurando la higiene local de la zona y recomendando un vaciamiento vesical frecuente. Por otra parte, en ocasiones²⁵ la sintomatología se mitiga alcalinizando la orina (por medio de la toma de bicarbonato, citrato, lactato, acetato sódico), aunque para tomar esta medida hay que tener en cuenta si variando el pH se interfiere la eficacia del QTU. En la

Tabla II. INFLUENCIA DEL PH URINARIO SOBRE LA ACCION DE ALGUNOS ANTIINFECCIOSOS

pH ácido aumenta la acción	Aumento de la acción en pH alcalino	No varía con relación al pH
Metenamina (condición sinequanon)	Estreptomina	Bencilpenicilinas
Tetraciclinas	Gentamicina	Colistina
Nitrofurantoina	Clindamicina	Cloranfenicol
Acido fusidico	Lincomicina	Vancomicina
Meticilina	Eritromicina	Quinolonas (a excepción del ácido)
Cloxacilina	Cefalosporinas	nalidixico)
Novobiocina	Acido nalidixico	

tabla II se expone la influencia del pH urinario sobre la eficacia de algunos antiinfecciosos. Por otra parte, no conviene acidificar la orina cuando es alcalina por infección por proteus, ya que se pueden llegar a provocar acidosis metabólicas sin conseguir respuesta a nivel local.

Otros medicamentos que en ocasiones pueden precisar ser asociados, e incluso van ya asociados a alguna fórmula farmacéutica a los quimioterápicos urinarios, son los antiespasmódicos y/o tranquilizantes¹⁴.

Precauciones especiales convendrá tomar con el paciente sondado en el que la asepsia y el recambio de sonda, siempre que esté indicado (y el mantenerla el menor tiempo preciso), será lo que mejor garantice la profilaxis o el éxito terapéutico.

Bibliografía

- Vela Navarrete y cols. *Consideraciones sobre terapéutica infecciosa*. Fundación Jiménez Díaz. Madrid 1974.
- Brumfitt W y cols. *Cotrimoxazole or trimethoprim alone? a view point on their relative place in therapy*. *Drugs* 24, 6: XII 1982.
- Gadebusch A *A new quinoline carboxylic acid. Antibacterial properties of Norfloxacin*. Proc 13th Inter Congress of Chemotherapy. Viena, 28 agos.-2 sept. 1983.
- Key Thomas F y cols. *Antimicrobial agents in UTI*. Mayo Clinic Proc, 58: 165, marzo 1983.
- Neu HC y cols. *Norfloxacin compared to other antibacterial agents*. Proc 13th Intern Congr Chemother, Viena 28 agos.-2 sept. 1983.
- Sabbour MS y cols. *A comparative study of the efficacy and safety of Natidixic acid, Oxolinic acid, Cinoxacin*. Proc 13th Intern Congr Chemother. Viena 28 agos.-2 sept. 1983.
- Sisca TS y cols. *Cinoxacin: A review of its pharmacological properties and therapeutics efficacy in the treatment of UTI*. *Drugs* 25, 6: VI, 1983.
- Anderson Schrier. *Clinical use of drugs in patients with kidney and liver disease*. W. B. Saunders Company. Filadelfia. 1981.
- Kevorkian CG y cols. *Methenamine mandelato with acidification: An effective urinary antiseptic in patients with neurogenic bladder*. Mayo Clinic Proc 59: 523, julio 1984.
- Schaeffer AJ. *Efficacy of Norfloxacin in UTI: Biological effects on vaginal and fecal flora*. Proc 13th Inter Congr Chemother. Viena 28 agos.-2 sept. 1983.
- Neuman M. *Vademecum de los antibióticos y agentes quimioterápicos antiinfecciosos*. Desclee de Brouwer. Bilbao 1978.
- Gleckman R. *Drug therapy reviews: Nitrofurantoin*. Am J Hosp Pharm 36: 342-351, marzo 1979.
- Foz. *Avances en terapéutica 2*. Salvat. Barcelona 1971.
- Belmonte V. *Terapéutica antibiótica*. Ruan, S. A. Barcelona. Mayo 1981.
- Drobnic-Salva. *Curso sobre antibioticoterapia*. Ruan, S. A. Madrid 1980.
- Ferry y cols. *Nalidixic acid Kinetics after single and repeated oral doses*. Clin Pharmacol Ther 29, 5: V, 1981.
- Gleckman R y cols. *Drug Therapy reviews: oxilinic acid*. Am J Hosp Pharm 36: 1.077-1.079, agosto 1979.
- Hughes PJ y cols. *Pharmacokinetics of Norfloxacin in patients with impaired kidney function*. Proc 13th Intern Congr Chemother. Viena 28 agos.-2 sept. 1983.
- Rogers JD. *Disposition and bioavailability of Norfloxacin following oral administration in man*. Proc 13th Inter Congr Chemother. Viena 28 agos.-2 sept. 1983.
- Sabbajj *Clinical experience with Norfloxacin in the treatment of UTI*. Proc 13th Intern Congr Chemother. Viena 28 agos.-2 sept. 1983.
- Ales Reinlen JM y cols. *Infecciones del aparato urinario*. Salvat. Barcelona 1974.
- Fairley KF y cols. *Problems in the treatment of UTI*. *Drugs* 19, 3: III, 1980.
- Separata II *Curso de enfermedades infecciosas para posgraduados*. Hospital Clinic i Provincial de Barcelona. Barcelona, 28 mayo-1 junio 1984.
- Kagan MB y cols. *Antimicrobial therapy*. WB Saunders Co. Filadelfia 1970.
- Esplugues J. *Perpectivas terapéuticas con su fundamento farmacológico*. Fundación García Muñoz. Sección Saber. Quimioterápicos. Valencia 1980.