

# Paciente diabética con infecciones urinarias de repetición

Lourdes Barutell Rubio

Médico de familia. Centro de Salud Andrés Mellado. Madrid

## CASO CLÍNICO

Acude a consulta una mujer de 46 años por presentar, desde 12 horas antes de la visita, disuria, polaquiuria, tenesmo vesical y hematuria. No tiene fiebre, escalofríos, dolor de espalda ni flujo vaginal. Hace un mes presentó un episodio similar que se diagnosticó como infección del tracto urinario (ITU), más concretamente de cistitis aguda. En el último año ha sufrido cuatro episodios con síntomas parecidos, e inicio brusco, que se resolvieron con un tratamiento antibiótico en su centro de salud. La exploración física, incluyendo exploración abdominal y puñopercusión renal bilateral, es normal.

En su anamnesis destaca una diabetes mellitus (DM) tipo 2 diagnosticada hace cuatro años, con buen control metabólico (última hemoglobina glucosilada hace un mes del 6,5 %). Es fumadora de seis cigarrillos al día. No consume alcohol. Además, la paciente presenta obesidad con un índice de masa corporal de 31,7 kg/m<sup>2</sup>, hipertensión arterial en tratamiento con 20 mg al día de lisinopril e hipercolesterolemia en tratamiento con 20 mg al día de atorvastatina.

Nos planteamos qué hacer ante esta paciente con DM tipo 2 sin complicaciones e infecciones urinarias de repetición.

## ¿QUÉ IMPORTANCIA TIENEN LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN NUESTRA CONSULTA?

La ITU es una infección que afecta a cualquier parte del tracto urinario como riñones, uréteres, vejiga y uretra (tabla 1). Son un motivo frecuente de consulta en Atención Primaria y afectan al 40 % de mujeres al menos una vez en su vida. Las mujeres adultas son 30 veces más propensas que los hombres a desarrollarlas. Las ITU y más concretamente la cistitis constituyen, después de las infecciones de las vías respiratorias, el segundo grupo en importancia entre las infec-

Tabla 1. Definiciones

<b>Bacteriuria asintomática</b>	Presencia de bacteriuria significativa ( $\geq 10^5$ ufc/ml) sin síntomas urinarios
<b>ITU inferior</b>	Infección de la uretra y/o vejiga (cistitis y uretritis)
<b>ITU superior o pielonefritis</b>	Es la infección que afecta a la pelvis y al parénquima renal
<b>ITU no complicada</b>	Afecta a mujeres premenopáusicas, no embarazadas y sin alteraciones del tracto urinario
<b>ITU complicada</b>	Afecta a pacientes con alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario, ITU persistente o recurrente, embarazadas, hombres, inmunodeprimidos, tras manipulación urológica reciente, sondados o causada por microorganismos multirresistentes
<b>ITU recurrente</b>	Cuando ocurren $\geq 3$ episodios al año, o $\geq 2$ episodios en 6 meses

ufc: unidad formadora de colonias; ITU: infección del tracto urinario.

ciones extrahospitalarias. Su incidencia aumenta con la edad, la comorbilidad y la institucionalización tanto en hombres como en mujeres.

## Infección del tracto urinario complicada o no complicada

Desde el punto de vista clínico es importante diferenciar entre ITU no complicada e ITU complicada. Una ITU complicada es una infección asociada a una anomalía estructural o funcional del tracto genitourinario, o a la presencia de una enfermedad subyacente. Esto aumenta el riesgo de que la ITU sea más grave de lo esperado, en comparación con individuos sin ningún factor de riesgo identificado (tabla 2). Las ITU no complicadas, esencialmente, son las del tracto inferior (cistitis/uretritis) sin factores de riesgo. Esta distinción es útil para plantear la elección y duración del tratamiento antimicrobiano, ya que se recomiendan antibióticos de más amplio espectro y tratamientos más prolongados

**Tabla 2.** Causas predisponentes de infección del tracto urinario complicada

- Diabetes mellitus
- Inmunodepresión
- Anormalidad urológica funcional/estructural
- Nefrolitiasis
- Hospitalización reciente/residencia de ancianos
- Sondaje
- Síntomas durante > 10 días

en ITU complicadas, pero clasifica incorrectamente a muchas ITU como complicadas; por ejemplo, ITU asociada a DM<sup>1</sup>, que podrían tratarse con pautas de corta duración. En pacientes diabéticos sin complicaciones y buen control metabólico, una ITU esporádica o cistitis recurrente puede considerarse no complicada.

Los síntomas asociados a ITU no complicada incluyen disuria, aumento de la frecuencia urinaria, urgencia miccional o dolor suprapúbico. La fiebre, escalofríos, dolor en el costado o náuseas indican la afectación del tracto urinario superior y se clasificaría como ITU complicada.

### Infección del tracto urinario recurrente

Se considera ITU recurrente cuando existen al menos tres episodios de ITU sintomática en el último año o dos en los últimos seis meses. Más del 20 % de las mujeres no embarazadas con ITU experimentará una recurrencia. De este porcentaje, el 80 % se deberá a **reinfección**, y el 20 %, a **recaída**. La reinfección es una nueva infección causada por una cepa distinta a la que ocasionó el primer episodio, o dos episodios de ITU entre los que se documenta un urocultivo estéril. Las recaídas se deben a la persistencia de la cepa original en el foco de infección y ocurren dentro de las dos semanas siguientes al primer episodio de ITU, tras su aparente curación. Estas últimas justificarían una evaluación urológica más extensa y una pauta de tratamiento más larga.

No hay evidencia de que la ITU recurrente ocasione problemas de salud en ausencia de anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario<sup>2</sup>. Las mujeres con DM de más de cinco años de duración o con complicaciones tienen un mayor riesgo de ITU recurrente.

Las mujeres con ITU recurrente han demostrado una mayor propensión a la colonización vaginal por patógenos, incluso durante los períodos asintomáticos, en comparación con las mujeres sin antecedentes de recurrencias. Además, parece existir una mayor propensión de los patógenos coliformes a adherirse a las células epiteliales de las mujeres con

un historial de ITU recurrente. Los determinantes genéticos parecen explicar esta predisposición subyacente en algunas mujeres, los fenotipos no secretor y P1 están sobrerrepresentados en niñas y mujeres con ITU recurrente y pielonefritis recurrente, respectivamente. Además, las células epiteliales de las mujeres que son no secretoras de antígenos ABH muestran mayor adherencia de *Escherichia coli* uropatógena en comparación con las células de las secretoras. El receptor de la interleucina 8, o CXCR1, es otro factor con variabilidad genética que puede influir en el desarrollo de estas ITU.

### Bacteriuria asintomática

El término «bacteriuria asintomática» se refiere a la presencia de un cultivo positivo de orina en una persona asintomática. En la mayoría de los pacientes la bacteriuria asintomática no tiene consecuencias y no se obtiene ningún beneficio del tratamiento con antibióticos.

No se recomienda su cribado en general, solo se debe hacer detección sistemática y tratamiento en el embarazo y antes de la cirugía urológica.

### ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO RECURRENTE EN MUJERES?

Los factores de riesgo independientes para las ITU recurrentes en mujeres premenopáusicas incluyen, entre otros, las relaciones sexuales tres o más veces por semana, el uso de espermicidas, una nueva pareja sexual y haber tenido una infección urinaria antes de los 15 años de edad. En mujeres posmenopáusicas los más importantes son la deficiencia de estrógenos y la retención urinaria<sup>3,4</sup> (tabla 3).

**Tabla 3.** Factores de riesgo de recurrencia de infecciones del tracto urinario (ITU) en mujeres según la edad

- **Mujeres jóvenes y premenopáusicas:**
  - Relaciones sexuales
  - Uso de espermicidas
  - Nueva pareja sexual
  - Madre con antecedentes de ITU
  - Antecedentes de ITU durante la infancia
- **Mujeres posmenopáusicas y ancianas:**
  - Historia de ITU antes de la menopausia
  - Incontinencia urinaria
  - Vaginitis atrófica, debido al déficit de estrógenos
  - Cistocele
  - Aumento del residuo posmiccional
  - Cateterismo urinario y deterioro del estado funcional en mujeres ancianas institucionalizadas

Los factores genéticos parecen desempeñar un papel en la propensión a la ITU recurrente en las mujeres. Una primera ITU antes de los 15 años y la historia materna de ITU son factores de riesgo independientes de recurrencia.

Las ITU recurrentes no se correlacionan con las duchas vaginales, consumo de cafeína, historia de enfermedad crónica, enfermedades de transmisión sexual, índice de masa corporal, uso de ropa interior de algodón o tomar baños de burbujas. La micción poscoital temprana no ha demostrado que disminuya el riesgo de ITU recurrente, pero muchos expertos la recomiendan porque disminuye el número de patógenos de la uretra y es una práctica de bajo riesgo<sup>5</sup>.

### ¿QUÉ INFLUENCIA TIENE LA DIABETES MELLITUS?

En general, los pacientes con DM tienen una mayor propensión a presentar infecciones. Se estima que las mujeres con diabetes tienen tres o cuatro veces más riesgo de bacteriuria asintomática. La incidencia es aún mayor en pacientes diabéticos con enfermedad avanzada o grave, determinada por existencia de complicaciones, niveles elevados de hemoglobina glucosilada, en mujeres tratadas con insulina y en aquellas con una duración de la DM superior a 10 años<sup>6</sup>. Sin embargo, no suele originar complicaciones, por lo que no se recomienda su cribado. También se ha comprobado que la DM es un factor de riesgo independiente de infección urinaria nosocomial. Las complicaciones graves de la ITU (como cistitis y pielonefritis enfisematosa, abscesos renales y necrosis papilar renal) son más frecuentes en los pacientes con DM tipo 2 que en la población general<sup>7,8</sup>.

### ¿CUÁLES SON LOS GÉRMENES RESPONSABLES?

El 75-95 % de las ITU no complicadas están producidas por bacterias gramnegativas como *Escherichia coli*, que produce el 80 % de las ITU agudas en general; *Proteus* y *Klebsiella pneumoniae*, que son las bacterias que se aíslan con más frecuencia si hay litiasis; y *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas*. Más del 95 % son infecciones monomicrobianas. Las restantes son producidas por bacterias grampositivas como *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* o *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B) y otros organismos aislados con menor frecuencia. Las infecciones por bacterias grampositivas son más comunes en mujeres embarazadas y ancianos.

En España, el uropatógeno más habitual en las mujeres de 18-65 años de edad es *Escherichia coli*, seguido por *Staphylococcus saprophyticus* (el más aislado en mujeres menores de 30 años), *Proteus mirabilis* (el más aislado en mujeres mayores de 50 años), *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae*<sup>9</sup>.

La flora perianal y vaginal sirve como reservorio para las infecciones de las vías urinarias, y *Escherichia coli* parece persistir incluso en el tejido de la vejiga. La persistencia bacteriana intravesical explica la ineficacia relativa de los antimicrobianos para prevenir las recurrencias, ya que las bacterias intracelulares y metabólicamente inactivas constituyen un objetivo difícil para los antibióticos convencionales.

La patogénesis de la ITU recurrente es similar a la de la infección esporádica; el 68-77 % de las recidivas causadas por *Escherichia coli* implican cepas genéticamente indistinguibles de las que causaron las infecciones previas.

### ¿HAY QUE HACER PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO?

El patrón de oro para el diagnóstico de ITU es un cultivo de orina que generalmente no se necesita para diagnosticar cistitis esporádica no complicada. Se recomienda en cistitis complicadas (incluidas las cistitis en embarazadas o en hombres), cistitis recurrentes (sobre todo si no se obtuvo cultivo previamente, con el propósito de confirmar el diagnóstico y el tratamiento antimicrobiano), en caso de fracaso terapéutico y en pielonefritis. En ITU recurrentes es importante para distinguir ITU de vejiga hiperactiva o cistitis intersticial, que pueden presentarse con los mismos síntomas que las ITU. Los episodios siguientes se pueden manejar sin cultivo de orina si responden bien a los tratamientos empíricos.

Se recomienda un cultivo después del tratamiento en embarazadas, ITU complicadas o recurrentes, pielonefritis y cuando existan anomalías anatómicas del sistema urinario o alteraciones inexplicadas en el análisis de orina.

El análisis de orina con tira reactiva se utiliza comúnmente en el diagnóstico y puede ayudar a identificar rápidamente ITU causadas por bacterias gramnegativas, pero son menos útiles para descartar infecciones por bacterias grampositivas. La positividad de leucocitos y nitritos en una tira de orina sugiere ITU con una sensibilidad del 93 % y una especificidad de 72 %. La negatividad de ambos permite descartar la presencia de ITU de forma bastante fiable (valor predictivo negativo alto).

Otras pruebas

En general, las guías clínicas recomiendan, basándose en opiniones de expertos, la evaluación de las ITU recurrentes en mujeres con historia de cirugía del tracto urinario, anormalidades anatómicas conocidas, inmunodepresión, litiasis, resistencia del microorganismo a múltiples fármacos, neumatría, fecaluria, hematuria macroscópica persistente o hematuria microscópica asintomática después del tratamiento y curación de la cistitis aguda.

Se aconseja iniciar el estudio con una ecografía renal para descartar nefrolitiasis o uropatía obstructiva, y después valorar cuándo se debe realizar una evaluación urológica más completa, incluyendo tomografía axial computarizada, cistoscopia y urografía.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

El tratamiento empírico inicial de la cistitis aguda no complicada requiere conocer el patrón de resistencia local de los microorganismos productores de ITU y no debe incluir antimicrobianos cuyas tasas de resistencia superen el 10-20 %. En España, existen altas tasas de resistencia de *Escherichia coli* a ciprofloxacino y cotrimoxazol, así como a amoxicilina, ampicilina y a cefalosporinas de primera generación, por lo que no se deben usar sin un antibiograma previo. Por ello el tratamiento empírico quedaría reducido al uso de fosfomicina trometamol (incluso para cepas productoras de betalactamasa de espectro ampliado) y nitrofurantoína, sobre todo si existe sospecha de *Staphylococcus saprophyticus*, donde la fosfomicina no es activa. Como alternativa pueden ser útiles las quinolonas, si no hay antecedente de uso previo, amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas de segunda o de tercera generación (tabla 4). Los episodios recurrentes se pueden tratar con los mismos antibióticos utilizados para la cistitis esporádica.

La DM en sí no parece influir en el patrón de prescripción de antibióticos. Los argumentos para el tratamiento de mujeres diabéticas durante siete días provienen de estudios observacionales que indican que tienen más riesgo de complicaciones, tales como pielonefritis. Sin embargo, no está claro si los tratamientos más largos disminuyen ese riesgo. En ausencia de pruebas sobre la duración óptima del tratamiento, parece razonable que sea de tres a siete días, dependiendo de si existen o no alteraciones urológicas producidas por la DM, como vejiga neurógena<sup>10</sup>.

Hay condiciones en que se debe valorar la prolongación del tratamiento, como son la cistitis aguda en pacientes con

Tabla 4. Recomendaciones para el manejo de bacteriuria asintomática, cistitis aguda y cistitis de repetición

Bacteriuria asintomática

No hay indicación de tratamiento en mujeres premenopáusicas no gestantes; diabéticas; ancianos institucionalizados o no; lesionados medulares, ni la mayoría de sondados mientras continúen con sonda; candiduria asintomática, salvo en neutropénicos, trasplantados o manipulación urológica

Cistitis aguda

1. No complicada, mujer joven, no embarazada (no urocultivo):

ANTIBIÓTICO	DOSIS DIARIA	DURACIÓN
<b>PRIMERA ELECCIÓN</b>		
Fosfomicina trometamol	3 gramos, dosis única	1 día
Nitrofurantoína	100 mg cada 12 horas	5 días
<b>ALTERNATIVAS</b>		
Ciprofloxacino	250 mg cada 12 horas	3 días
Levofloxacino	250 mg al día	3 días
Norfloxacino	400 mg cada 12 horas	3 días
Cefalosporina; por ejemplo, cefuroxima	500 mg cada 12 horas	5 días
Amoxicilina-clavulánico	500/125 mg cada 8 horas	5 días

2. Cistitis complicada: tratamiento durante 5-7 días tras urocultivo y urocultivo posterior

3. Hombres: se debe descartar uropatía obstructiva y prostatitis. Tratamiento durante 7 días, preferentemente con quinolonas tras urocultivo y urocultivo posterior

4. Recaídas: hasta 4-6 semanas con tratamiento antibiótico según el antibiograma tras urocultivo y urocultivo posterior

5. Profilaxis antimicrobiana:

ANTIBIÓTICO	DOSIS
<b>DOSIS CONTINUA (6-12 meses)</b>	
Fosfomicina trometamol	3 g cada 10 días
Trimetropima-sulfametoxazol	40/200 mg/día, o 3 veces por semana
Ciprofloxacino	125 mg/día
Levofloxacino	250 mg/día
Norfloxacino	200-400 mg/día
<b>DOSIS POSCOITAL (toma única en las 2 horas siguientes)</b>	
Trimetropima-sulfametoxazol	40/200 mg
Ciprofloxacino	125 mg
Norfloxacino	200 mg
Cefalexina	250 mg

alteración anatómica o funcional del tracto urinario o estados de inmunosupresión (ITU complicada), edad superior a 65 años, presencia de síntomas durante más de una semana e ITU previa muy reciente.

## Prevención de recurrencias

### Profilaxis antimicrobiana

#### Infección del tracto urinario recurrente

La profilaxis de forma continua y poscoital reduce el riesgo de ITU recurrentes. Antes de iniciar cualquier profilaxis hay que comprobar con un cultivo de orina, realizado después de una o dos semanas de haber finalizado el tratamiento, que se ha erradicado el germen. La elección del antibiótico debe basarse en los patrones de susceptibilidad de las cepas que han causado las ITU previas del paciente. La aparición de resistencias al antibiótico empleado para la profilaxis es cada vez más frecuente y limita su uso. La exposición a largo plazo a la nitrofurantoína se ha asociado con reacciones pulmonares, hepatitis crónica y neuropatía, por lo que no se recomienda usar en tratamientos profilácticos prolongados o intermitentes. Solo se recomienda como tratamiento curativo de las cistitis agudas, limitando la duración del tratamiento a un máximo de 7 días.

Distinguimos varios tipos de tratamiento:

- **Tratamiento continuo:** dosis baja de antibiótico en toma única nocturna durante 6 o incluso 12 meses. La mayoría de los pacientes vuelve a su patrón inicial de recurrencia 6 meses después de suspenderla.
- **Poscoital:** puede ser preferible en mujeres con ITU provocadas por las relaciones sexuales, ya que no se han observado diferencias en comparación con la profilaxis diaria y, dependiendo de la frecuencia de las relaciones sexuales, generalmente conlleva un menor uso de antibióticos (tabla 4).
- **Autoadministrado:** a las mujeres que saben reconocer los síntomas y tienen pocas recurrencias se las pueden tratar eficazmente con antibióticos autoadministrados, lo que ofrece las ventajas de reducir al mínimo la exposición a antibióticos y dar a las pacientes un alto nivel de control. El médico proporciona una prescripción de antibióticos para que pueda comenzarse el tratamiento en caso de aparecer síntomas. Se aconseja a la mujer que consulte si los síntomas no son los típicos de sus ITU anteriores, si no se resuelven con el tratamiento en 48 horas o empeoran durante este<sup>11</sup>.

#### Bacteriuria asintomática

Hay ensayos aleatorizados que muestran que la detección y el tratamiento de la bacteriuria asintomática no previenen la enfermedad sintomática en mujeres premenopáusicas no embarazadas ni en mujeres diabéticas. Las mujeres con bacteriuria asintomática están en mayor riesgo de ITU recurrentes, pero el tratamiento de la bacteriuria conduce a la

resistencia a los antimicrobianos sin prevenirlas. De hecho, cualquier exposición a un antimicrobiano puede aumentar el riesgo de cistitis aguda mediante la alteración de la flora vaginal normal. Además, la bacteriuria asintomática persistente no se asocia con efectos adversos sobre la función renal<sup>12</sup>.

### Otros tratamientos no antimicrobianos

- **Arándanos rojos:** estudios de laboratorio han demostrado que el jugo de arándano inhibe la adherencia de los uropatógenos a las células epiteliales por diferentes mediadores, como serían la fructosa, que interfiere la adhesión del pili tipo 1 (sensible a la manosa), y la proantocianidina, que inhibe la adhesión del pili P (resistente a la manosa). Son menos eficaces que la profilaxis antibiótica, y los datos son conflictivos, ya que no se conoce la dosis óptima<sup>13</sup> y suponen un coste importante, por lo que no se deberían recomendar sin informar de estos aspectos. En pacientes que toman anticoagulantes orales los arándanos rojos pueden aumentar el *international normalized ratio*.
- **Uso de estrógenos tópicos en mujeres posmenopáusicas:** con este tratamiento se produce un aumento en la proporción de lactobacilos y disminuye la colonización vaginal por *Escherichia coli*. La eficacia relativa, la seguridad y la tolerabilidad no se han comparado directamente con la profilaxis antimicrobiana, pero ambas estrategias parecen ser efectivas en mujeres posmenopáusicas, y el uso de estrógenos intravaginales es razonable, sobre todo cuando la resistencia antimicrobiana limita la eficacia de la profilaxis.
- **Otras estrategias podrían ser:**
  - **El uso de probióticos,** por la evidencia de que la composición de la microbiota vaginal de una mujer influye en su riesgo de ITU; las mujeres con una población dominante de lactobacilos vaginales son las que tienen menor riesgo en comparación con las mujeres con otra microflora, como anaerobios gramnegativos, actinobacterias, y otros firmicutes (vaginosis bacteriana). Se deben realizar ensayos clínicos adicionales adecuadamente diseñados antes de recomendar su uso rutinario.
  - **La vitamina D:** en varios estudios clínicos se ha demostrado la importancia de niveles suficientes de vitamina D para la protección del tracto urinario contra la infección<sup>14</sup>.
  - **La profilaxis inmunoactiva (vacunas):** las vacunas de células enteras realizadas a partir de combinaciones de cepas uropatógenas muertas por calor, administradas por inyección o suposi-

torio vaginal, solo han demostrado hasta la fecha un éxito parcial, y el efecto protector parece disminuir en varias semanas. Otra alternativa es la inmunoestimulación oral que se logra administrando un extracto de 18 serotipos diferentes de *E. coli* uropatógenos muertos por calor, por vía oral, para estimular la inmunidad innata.

- **Bacterias avirulentas:** el uso de una cepa de *Escherichia coli* avirulenta genéticamente modificada, que podría inocularse intravesicalmente, sería otra estrategia potencial.
- **D-manosa:** este azúcar natural se ha utilizado para prevenir la cistitis, pero los datos publicados sobre su eficacia son escasos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012;366(11):1028-37.
2. Hooton TM, Gupta K. Recurrent urinary tract infection in women. In: UpToDate® online. 2016. Disponible en: URL: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) [último acceso: 1 de noviembre de 2016].
3. Wei Tan C, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J* 2016;57(9):485-90.
4. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013;346:f3140.
5. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011;5:316-22.
6. Weintrob AC, Sexton DJ. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. In UpToDate® online. 2016. Disponible en: URL: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) [último acceso: 1 de noviembre de 2016].
7. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015;8:129-36.
8. Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Suppl 1):S54-7.
9. Alós JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(Supl 4):S3-8.
10. Gorter KJ, Hak E, Zuithoff NP, Hoepelman AI, Rutten GE. Risk of recurrent acute lower urinary tract infections and prescription pattern of antibiotics in women with and without diabetes in primary care. *Fam Pract* 2010;27:379-85.
11. Arnold JJ, Hehn LE, Klein DA. Common questions about recurrent urinary tract infections in women. *Am Fam Physician* 2016;93(7):560-9.
12. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M; Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347:1576-83.
13. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(10):CD001321.
14. Lüthje P, Brauner A. Novel strategies in the prevention and treatment of urinary tract infections. *Pathogens* 2016;5:1.