

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**INFLUENCIA DEL TABAQUISMO EN LA
RESISTENCIA BACTERIANA DESPUÉS DE
LA PROFILAXIS FRENTE A INFECCIONES
URINARIAS RECURRENTE
CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA**

D^a. Maria Tatiana Santos Antunes

TESIS DOCTORAL

Mayo de 2014

PROF. Dr. D. CLEMENTE MURIEL VILLORIA, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Influencia del tabaquismo en la resistencia bacteriana después de la profilaxis frente a infecciones urinarias recurrentes con antibiótico o con vacuna”, realizada por D^a. Maria Tatiana Santos Antunes, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 7 de mayo de 2014.

Fdo. Prof. D. Clemente Muriel Villoria.

DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DÑA. MARÍA BEGOÑA GARCÍA CENADOR, DOCTORA EN BIOLOGÍA, PROFESORA AYUDANTE DOCTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICAN:

Que D^a. Maria Tatiana Santos Antunes ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Influencia del tabaquismo en la resistencia bacteriana después de la profilaxis frente a infecciones urinarias recurrentes con antibiótico o con vacuna”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 7 de mayo de 2014.

Fdo. Prof. Dra. Dña. MF. Lorenzo Gómez Fdo. Prof. Dra. Dña. MB. García Cenador

A mi familia

*Por todo el apoyo que me han ofrecido,
Por todas las lágrimas que me han secado,
Por todas las sonrisas que me han regalado.*

AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mis directores, Dra. Lorenzo Gómez y Dra. García Cenador por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Clemente Muriel Villoria, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A la Dra. D^a. Bárbara Padilla por su ayuda a lo largo de todo el proyecto. Al Dr. D. Álvaro Virseda por su participación en el trabajo de campo. A D. Daniel López Montañés, sin cuya colaboración hubiera sido imposible realizar este trabajo.

ÍNDICE

I. ESTADO ACTUAL DEL TEMA	15
1. Infecciones urinarias	17
1.1. Definiciones	19
1.1.1. Bacteriuria asintomática	19
1.1.2. Bacteriuria significativa en adultos	20
1.1.3. Infecciones urinarias recurrentes	22
1.1.4. Infección urinaria complicada	24
1.1.5. Sepsis de origen urológico	27
1.2. Epidemiología e impacto económico	29
1.3. Calidad de vida relacionada con las infecciones urinarias	33
1.4. Patogenia de las infecciones urinarias	35
1.4.1 Fisiopatología general de las ITU	35
1.4.2. Factores predisponentes del huésped	36
1.4.3. Microbiota vaginal normal. Papel del <i>Lactobacillus</i>	38
1.4.4. Factores dependientes del patógeno	39
1.5. Diagnóstico de infección urinaria	40
1.6. Tratamiento de la infección urinaria	42
1.6.1. Recomendaciones generales según espectro bacteriano	43
1.6.2. Tratamiento de la ITU aguda no complicada	45
1.6.3. Tratamiento de la ITU aguda complicada	49
1.6.4. Recomendaciones en situaciones especiales	51
1.6.4.1. Infecciones urinarias en el paciente sondado	51
1.6.4.2. ITU durante el embarazo	54
1.6.4.3. ITU en mujeres postmenopáusicas	57
1.6.4.4. ITU en niños	59
1.6.4.5. ITU agudas no complicadas en varones jóvenes	63
1.6.4.6. ITU complicadas debidas a trastornos urológicos	64
1.7. Profilaxis de las infecciones urinarias de repetición no complicadas	66
1.7.1. Profilaxis antimicrobiana	66
1.7.1.1. Trimetoprim/sulfametoxazol	68
1.7.1.2. Nitrofurantoína	71
1.7.2. Profilaxis no antimicrobiana	73
1.7.2.1. Medidas higiénico-dietéticas	73
1.7.2.2. Profilaxis con prebióticos	74
1.7.2.3. Profilaxis con arándanos	75
1.7.2.4. Profilaxis inmunoactiva frente a las infecciones urinarias	76
1.7.2.4.1. Vacunas bacterianas polivalentes	76
1.7.2.4.2. Otros productos: Lisados bacterianos de <i>E. coli</i>	81
1.8. Seguimiento de los pacientes con ITU	82

2. Resistencia microbiana	83
2.1. Concepto de resistencia bacteriana	83
2.2. Agentes atiológicos	85
2.2.1. Bacterias gramnegativas	85
2.2.2. Bacterias grampositivas	88
2.2.3. Anaerobios	88
2.2.4. Neisseria gonorrhoeae	89
2.2.5. Mycoplasma y Ureaplasma	89
2.2.6. Hongos	89
2.2.7. Etiopatogenia de la ITU no complicada	90
2.2.8. Etiopatogenia de la ITU complicada	91
2.3. Análisis de la resistencia de los uropatógenos	91
2.4. Mecanismos de resistencia bacteriana	94
2.4.1. Resistencia bacteriana natural o innata	94
2.4.2. Resistencia bacteriana adquirida	95
2.4.3. Otras denominaciones de resistencia	96
2.4.4. Mecanismos moleculares de resistencia bacteriana	97
2.5. Resistencia en los principales grupos de antibacterianos	99
2.6. Diagnóstico de resistencia bacteriana	101
2.7. Prevención de resistencia bacteriana	102
3. El tabaco	104
3.1. Epidemiología del tabaquismo	104
3.2. Componentes químicos del humo del tabaco	107
3.2.1. Nicotina	108
3.2.2. Monóxido de carbono	109
3.2.3. Gases irritantes y sustancias cancerígenas	109
3.2.4. Radicales libres y oxidantes	110
3.2.5. Metales y elementos radioactivos	111
3.3. Tabaco y urotelio	112
3.4. Tabaco e inmunidad	114
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	117
1. Hipótesis	119
2. Objetivos del estudio	119
III. MATERIAL Y MÉTODO	121
1. Generalidades	123
2. Material y recursos materiales disponibles	124
2.1. Historiales clínicos	124
2.2. Instalaciones	125
3. Método	127
3.1. Selección muestral	127
3.2. Diseño del estudio	127
3.3. Grupos de estudio	127

3.4. Variables a estudiar	129
4. Consentimientos informados	130
5. Análisis estadísticos.....	130
6. Conflicto de intereses	131
IV. RESULTADOS.....	133
1. Edad.....	135
2. Distribución y características de categorías de fumadoras	140
2.1. Distribución y características de categorías de fumadoras en GA2.....	140
2.2. Distribución y características de categorías de fumadoras en GB2.....	143
3. Tiempo de evolución del padecimiento ITUR.....	150
3.1. Tiempo desde la primera consulta hasta el análisis	151
4. Tiempo de seguimiento desde la fecha clave.....	159
5. IMC.....	163
6. Tiempo libre de enfermedad	171
7. Urocultivos	174
7.1. Aislamientos en GA pre – profilaxis.....	174
7.2. Aislamientos en GA post – profilaxis	176
7.3. Aislamientos en GB pre – profilaxis.....	186
7.4. Aislamientos en GB post – profilaxis	188
V. DISCUSIÓN	191
1. Definiciones	193
1.1. Definición de ITU	193
1.2. Bacteriuria asintomática.....	194
1.3. Bacteriuria significativa en adultos.....	196
1.4. Infecciones urinarias recurrentes	196
1.5. Diagnóstico diferencial de la disuria recurrente	197
1.6. Infección urinaria complicada.....	199
1.7. Sepsis de origen urológico	201
2. Epidemiología e impacto económico.....	202
3. Patogenia de las infecciones urinarias	202
3.1. Fisiopatología general de las ITU	202
3.2. Factores predisponentes del huésped	203
3.3. La micción normal y el urotelio.....	205
3.4. Defensa inmune innata vesical.....	206
3.5. Factores dependientes del patógeno.....	207
4. Diagnóstico de infección urinaria.....	207
5. Tratamiento de la infección urinaria.....	207
5.1. Recomendaciones generales según espectro bacteriano	207
5.2. Tratamiento de la ITU aguda no complicada.....	208
6. Profilaxis de las infecciones urinarias de repetición no complicadas.....	208
6.1. Profilaxis antimicrobiana	208
6.2. Profilaxis no antimicrobiana	212

6.3. Seguimiento de los pacientes con ITUR	215
7. Resistencias bacterianas.....	218
7.1. Análisis de la resistencia de los uropatógenos	221
8. El tabaco	229
8.1. Tabaco y urotelio	231
8.2. Tabaco e inmunidad	232
VI. CONCLUSIONES.....	237
VII. BIBLIOGRAFÍA	241
VIII. ANEXOS	275
Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto	277
Anexo 2. Leyenda de Figuras	281
Anexo 3. Leyenda de tablas	285

I

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1. INFECCIONES URINARIAS.

Las infecciones urinarias figuran entre las enfermedades infecciosas más prevalentes y la carga económica que suponen para la sociedad es considerable. En Europa, los datos de la prevalencia de diversos tipos de ITU y su repercusión en la calidad de vida de la población afectada recogen resultados similares a los publicados en USA [1]. Es la segunda causa de infección más frecuente en la población, siendo superada sólo por las infecciones del tracto respiratorio [2, 3].

Las infecciones urinarias son consideradas como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas [4]. La ITU es la alteración funcional o morfológica de la vía urinaria producida por gérmenes patógenos [5]. En el concepto de ITU se incluyen síntomas como la urgencia miccional, disuria, polaquiuria, tenesmo, dolor suprapúbico y en fosa renal y fiebre. Entre las pruebas complementarias de diagnóstico se hallan la identificación de leucocitos, nitritos o gérmenes en los cultivos de orina.

La ITU es una de las causas más frecuentes de consulta en Atención Primaria, afectando al 50% de las mujeres al menos una vez en su vida, siendo rara en los hombres entre los 20 y 50 años. Tanto en hombres como en mujeres, su incidencia aumenta con la edad, la comorbilidad y la institucionalización [6]. Las mujeres son más propensas a desarrollar ITU que los hombres debido a factores anatómicos, el principal es que la uretra de la mujer es más corta, permitiendo el acceso rápido de las bacterias a la vejiga. Además, el meato uretral se encuentra cerca de fuentes de bacterias como el ano y la vagina. Para las mujeres el riesgo de tener una infección urinaria es superior al 50%. Alrededor del 20% de las mujeres jóvenes con una ITU tendrán una infección recurrente [7].

La infección urinaria asociada a catéter es la infección nosocomial más frecuente. El riesgo de ITU aumenta al aumentar la duración de la permanencia del catéter [8].

En la población anciana no institucionalizada, las infecciones urinarias son la segunda causa más común de infección, lo que representa casi el 25% de todas las infecciones. Hay importantes implicaciones médicas y financieras asociadas a las ITU. Económicamente, el coste anual estimado de infección del tracto urinario adquirida en la comunidad es importante, en aproximadamente 1,6 mil millones de dólares [9, 10].

En los Estados Unidos, las ITU son responsables de más de 7 millones de visitas médicas al año, incluidos más de 2 millones de visitas por cistitis [9]. En torno al 15% de todos los antibióticos de prescripción comunitaria en los Estados Unidos se dispensa por ITU, con un coste anual calculado que supera los 1000 millones de dólares [11]. Asimismo, los costes directos e indirectos asociados a las ITU extrahospitalarias en los Estados Unidos superan los 1600 millones de dólares [9].

Las ITU justifican más de 100.000 ingresos hospitalarios al año, principalmente por pielonefritis [9]. También explican al menos el 40% de todas las infecciones nosocomiales y participan en la mayoría de los casos asociados a sondas y catéteres [11-13]. Aparece bacteriuria nosocomial hasta 25% de los pacientes que precisan una sonda urinaria durante al menos 7 días, con un riesgo diario del 5% [14]. Se ha calculado que en un episodio de bacteriuria nosocomial suma entre 500 y 1000 dólares al coste directo de la hospitalización por asistencia aguda [15]. Además, los patógenos se encuentran totalmente expuestos al ambiente nosocomial, lo que incluye una presión selectiva por sustancias antibióticas y antisépticas. Por consiguiente, las ITU nosocomiales quizá constituyan el reservorio institucional más importante de patógenos nosocomiales resistentes a antibióticos [14].

Las pruebas clínicas y experimentales respaldan la idea de que el mecanismo causal más común de las ITU es el ascenso por la uretra de microorganismos, especialmente de origen intestinal *Escherichia coli* y otras bacterias intestinales. Tal mecanismo ofrece además una explicación lógica a la mayor tasa de ITU en las mujeres y el aumento del riesgo de infección después del uso de catéteres e instrumentación vesical [16].

Las ITU afectan a diferentes partes del aparato urinario, con características, severidad y tratamiento muy diverso. Tradicionalmente se clasifican en base a la sintomatología, los datos de laboratorio y los resultados microbiológicos [1].

En la práctica clínica, las ITU se dividen en no complicadas, complicadas y sepsis de origen urinario [1]. Según un estudio realizado por la *EAU/ICUD* [17] las infecciones urinarias pueden clasificarse en función de las siguientes variables:

- Nivel anatómico de la infección: uretritis, cistitis, pielonefritis, sepsis.
- Gravedad de la infección: se establece una escala del 1 al 6.
- Factores de riesgo subyacentes: O (no factores de riesgo), R (riesgo de padecer ITU recurrente, pero sin evolución tórpida), E (factores de riesgo extra-urogenitales, con riesgo de evolución grave), N (enfermedad renal, con

riesgo de evolución grave), U (factor de riesgo urológico, con riesgo de evolución grave que puede ser resuelto mediante tratamiento), C (catéter urinario permanente y factores de riesgo urinario no solucionables, con riesgo de evolución grave).

- Resultados microbiológicos.

En 2009, el *National Healthcare Safety Network* realizó una revisión de la definición de los criterios para la vigilancia de la infección urinaria, excluyéndose la bacteriuria asintomática [18].

Maki y Tambyah plantean estrategias para la prevención de las ITU asociadas a catéteres, organizando las recomendaciones en diferentes apartados: uso apropiado del catéter urinario, técnicas apropiadas para la inserción del catéter urinario, técnica apropiada para el manejo y mantenimiento del catéter urinario, programas de mejora de la calidad del proceso de colocación, mantenimiento y retirada del catéter urinario, infraestructura administrativa necesaria y estrategias para la vigilancia [14].

1.1. DEFINICIONES.

1.1.1. Bacteriuria asintomática (BA).

Bacteriuria se refiere a la presencia de bacterias en la orina e implica que estos microorganismos provienen del tracto urinario y no representan una contaminación de la orina estéril a partir de bacterias procedentes de vagina o del prepucio. Puede acompañarse de piuria y ser sintomática o asintomática. Se define como dos urocultivos positivos realizados con más de 24 horas de separación que contienen 10^5 uropatógenos/ml de la misma cepa bacteriana [16].

Según las recomendaciones del *Medical Research Council Bacteriuria Committee*, la bacteriuria asintomática se definió como la colonización de la orina por un germen con un número significativo de colonias en dos muestras consecutivas y en ausencia total de síntomas urinarios y generales [19].

La prevalencia de bacteriuria asintomática varía con estrechos límites entre las diferentes series dependiendo de la edad y del sexo. Es más frecuente en los varones en el período neonatal al igual que la infección urinaria sintomática. Pasado este período, se incrementa en la niñas durante toda la niñez desde un 1,4% hasta un 2,7% de los 15 a los 24 años [20].

El *Newcastle Asymptomatic Bacteriuria Research Group* realizó un estudio de despistaje de bacteriuria asintomática en 13,464 niñas de 4 a 18 años de edad [21], se comprobó una prevalencia del 1,9% oscilando desde 1,4%, propio de los 4 a 6 años de edad, hasta un 2,5% en el grupo de 7 a 11 años; sin embargo, la prevalencia en los 1,595 varones de 5 a 18 años fue de tan sólo 0,2% [20].

La bacteriuria asintomática es la ITU más frecuente en la embarazada, con una prevalencia que oscila entre el 2 y el 11%; sin tratamiento un 20-40% de las gestantes desarrollan una pielonefritis aguda [16].

En el varón, tanto la bacteriuria asintomática como la ITU sintomática son poco comunes, estimándose una incidencia anual de 5-8 episodios por 10,000 varones menores de 65 años. Casi siempre se relacionada con una anomalía urológica o con una prostatitis crónica subyacente. A partir de los 50 años, la prevalencia aumenta progresivamente en relación a obstrucción causada por patología prostática y/o manipulación urológica [22].

La bacteriuria asintomática es muy frecuente en el anciano, especialmente en mujeres, y su prevalencia aumenta con la edad. Es también muy frecuente en pacientes portadores de sonda permanente [22].

1.1.2. Bacteriuria significativa en adultos.

Las ITU no complicadas en adultos comprenden episodios de cistitis aguda y pielonefritis aguda en personas por lo demás sanas. Estas ITU se observan principalmente en mujeres sin anomalías estructurales ni funcionales importantes en las vías urinarias, nefropatías ni comorbilidad que puedan ocasionar consecuencias más graves y, por consiguiente, requerir tratamiento adicional [23].

En 1960, Kass propuso el concepto de bacteriuria significativa ($\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias, UFC/ml, en el contexto de la pielonefritis durante el embarazo) [24].

La actualización realizada por la *Asociación Europea de Urología*, define la existencia de bacteriuria significativa en adultos en cualquiera de las siguientes situaciones [1]:

- $\geq 10^3$ unidades formadores de colonias de uropatógenos en una muestra de orina de la mitad de la micción en la cistitis aguda no complicada en mujeres;
- $\geq 10^4$ UFC/ml de uropatógenos en una muestra de orina de la mitad de la micción en la pielonefritis aguda no complicada en mujeres;

- $\geq 10^5$ UFC/ml de uropatógenos en una muestra de orina de la mitad de la micción en mujeres o 10^4 UFC/ml de uropatógenos en una muestra de orina de mitad de la micción en varones (o en orina recogida directamente del catéter en mujeres) con ITU complicadas;
- En una muestra obtenida por punción vesical suprapúbica, cualquier recuento bacteriano es significativo.

La gran mayoría de episodios están producidos por microorganismos que provienen del colon y, por lo tanto, la flora fecal del paciente condiciona en gran medida su etiología. El espectro de microorganismos es similar en las ITU superiores e inferiores no complicadas [25]. Si la etiología se contempla desde el ámbito comunitario, los agentes etiológicos más frecuentes de la infección complicada o no complicada del tracto urinario inferior en un estudio nacional multicéntrico fueron: *Escherichia coli* 71%, *Klebsiella spp.* 6,8%, *Proteus spp.* 6,6% y *Enterococcus spp.* 5,5% [26].

	N.º Aislamientos	%
<i>Escherichia coli</i>	2199	70,8
<i>Klebsiella spp</i>	211	6,8
<i>Citrobacter spp</i>	31	1,1
<i>Enterobacter spp</i>	54	1,8
<i>Serratia spp</i>	5	0,2
<i>Morganella morganii</i>	25	0,8
<i>Proteus mirabilis</i>	198	6,4
<i>Proteus spp</i>	6	0,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45	1,4
Otros bacilos gramnegativos	5	0,2
Total	2782	89,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	0,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	34	1,1
<i>Staphylococcus coagulasa (-)</i>	13	0,4
<i>Enterococcus spp</i>	171	5,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	78	2,5
<i>Streptococcus spp</i>	9	0,3
Total	323	10,4

Tabla 1

Agentes etiológicos de ITU en un estudio multicéntrico español [26]

Situación Clínica	Patógeno
Paciente sondado	Espectro de ITU complicada. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphilococcus spp</i> , <i>levaduras</i> son relativamente frecuentes
ITU no complicada ITU complicada ITU con sonda	Polimicrobiana
Mujer joven sexualmente activa Sonda urinaria	Cocos Gram +
Sonda permanente y/o antibiótico previo	<i>Levaduras</i>
Cirrosis, neoplasia Gestantes: colonización vaginal	<i>Streptococcus grupo B</i>
Cistitis incrustantes por cristales de estruvita tras Q urológica	<i>Corynebacterium urealyticum</i>
Cistitis hemorrágica en niños y pacientes hematológicos	<i>Adenovirus tipo 11</i> y <i>Poliomavirus B</i> y <i>JC</i>
Fístula entero-urinaria	<i>Anaerobios</i>
Mujer joven sexualmente activa con Sme uretral agudo, piuria y orina estéril	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> y <i>Virus Herpes simplex</i>
Adultos con piuria y orina estéril	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Patogenicidad discutible, su aislamiento debe ser valorado minuciosamente	<i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> y <i>Gardenerella vaginalis</i>

Tabla 2

Patógenos asociados con diversas condiciones clínicas [22]

1.1.3. ITU recurrentes.

Se considera ITU recurrente a aquella en la que se registran 2 episodios de ITU no complicada en los últimos 6 meses ó 3 urocultivos positivos en el año anterior [27].

Se considera recidiva si la nueva infección es por el mismo gérmen que el episodio anterior y reinfección si la nueva infección es causada por un gérmen diferente al del episodio anterior. La reinfección es más común que la recidiva, con mayor incidencia en los tres meses subsecuentes a la infección primaria anterior. El riesgo de reinfección en los próximos 6 meses es mayor si el primer episodio es causado por *E.coli* [28].

Las causas de estas recurrencias se suelen relacionar con una predisposición biológica y se ven favorecidas por las relaciones sexuales y el uso de espermicidas [29]. Más del 20% de mujeres no embarazadas con ITU experimentarán una recurrencia [29].

Cerca del 30% de las mujeres que presentan su primera infección sintomática sufren recurrencia, mientras que en el grupo de pacientes con antecedentes de infección urinaria un 82,5% padecen episodios repetidos en los 18 meses siguientes [30].

Las investigaciones sugieren que un factor predisponente de las infecciones urinarias recurrentes puede ser la capacidad de las bacterias a adherirse a las células que recubren el tracto urinario [31]. Las mujeres jóvenes y sin factores de riesgo médicos que sufren recurrencias poseen con gran frecuencia el serotipo no secretor de grupos sanguíneos y expresan, en las membranas de sus células epiteliales, dos únicos globósidos: sialosil-galactosil-globósido (SGG) y disialosil-galactosil-globósido (DSGG), que no son expresados por las mujeres secretoras y que actúan con receptores de *E.coli* uropatógenos [32, 33]. En estas mujeres la mayoría de recurrencias están producidas por la misma cepa bacteriana, que podría acantonarse o en el intestino o en el interior de las células superficiales vesicales donde crearían biofilms, que contendrían bacterias bañadas en una matriz rica en polisacáridos y rodeadas por una envoltura de uroplactina, y que estarían compuestos tanto de elementos orgánicos como inorgánicos.

En mujeres postmenopáusicas, la falta de estrógenos predispone a las ITU recurrentes. Se ha demostrado que en ellas la administración de estradiol disminuye de manera significativa el número de episodios de ITU, a la vez que aumenta la población vaginal de *Lactobacillus spp.* y disminuye la de enterobacterias [22].

Un estudio caso-control de las mujeres postmenopáusicas encontró que los factores mecánicos y fisiológicos que afectan al vaciar la vejiga (incontinencia, cistocele y residuo posmiccional) se asociaron fuertemente con ITUR [34]. Un aumento del volumen de residuo posmiccional (más de 50 ml) es un factor de riesgo independiente para las ITUR en las mujeres postmenopáusicas [35].

El factor de riesgo más influyente para las ITU recurrentes en las mujeres jóvenes es la frecuencia de relaciones sexuales [36]. No existe una relación comprobada entre infecciones urinarias recurrentes y los patrones de micción antes o después del coito, la frecuencia de la micción, los patrones de limpieza, uso de ropa interior ajustada o retardados hábitos miccionales [36, 37].

Factor de Riesgo	Odds ratio (IC 95%)
Relaciones sexuales en el último mes	
→ 9 veces	10,3 (5,8 a 18,3)
→ 4 a 8 veces	5,8 (3,1 a 10,6)
Edad a la primera ITU > 15 años	3,9 (1,9 a 8,0)
Historia de la madre de ITU	2,3 (1,5 a 3,7)
Nueva pareja sexual en el último año	1,9 (1,2 a 3,2)
Espermicida en el último año	1,8 (1,1 a 2,9)

Tabla 3

Factores de riesgo para sufrir ITUR [37].

Los pasos clave en el diagnóstico de las ITUR incluyen la confirmación de la presencia de una infección urinaria bacteriana, la evaluación del paciente para factores de riesgo y factores predisponentes para la infección complicada, y la identificación de un organismo potencialmente causal [38].

1.1.4. Infección urinaria complicada.

En 1979, el *Medical Research Council Board*, define infección urinaria complicada como aquella en la que solo el crecimiento bacteriano se asocia a alteraciones anatómicas y funcionales que condicionan de alguna forma el libre flujo urinario [19].

La infección urinaria en el varón, en la infancia y en el paciente sondado, posee unas características especiales que deben tenerse en cuenta en su diagnóstico microbiológico [22].

En laboratorio encontraremos ≥ 10 WBC/mm³, $\geq 10^5$ CFU/mL en mujeres y $\geq 10^4$ CFU/mL en hombres o en situaciones de cateterismo urinario en la mujer [16].

Hay dos criterios obligatorios para definir una ITU complicada: un urocultivo positivo y uno o más de los factores enumerados en la tabla 4 [39].

1. Presencia de una sonda permanente, endoprótesis o férula (uretral, ureteral, renal) o uso de sondaje vesical intermitente
2. Orina residual postmiccional > 100 ml
3. Uropatía obstructiva de cualquier etiología, por ejemplo, obstrucción de la salida vesical (incluida la vejiga neurógena), cálculos y tumores
4. Reflujo vesicoureteral u otras anomalías funcionales
5. Modificaciones de las vías urinarias, como un asa o reservorio ileal
6. Lesiones químicas o por irradiación del uroepitelio
7. ITU peri o postoperatorias
8. Insuficiencia y trasplante renal , diabetes mellitas e inmunodeficiencia

Tabla 4

Factores indicativos de una posible ITU complicada [39].

Existen una serie de características que pueden servir para describir las ITU complicadas. La primera es que, al igual que las ITU no complicadas, casi siempre son de origen ascendente [40, 41].

La ITU complicada puede producirse en un grupo heterogéneo de pacientes. No obstante, ni la edad ni el sexo de los pacientes forman parte, por sí mismos, de la definición de ITU complicada. En relación con el pronóstico y los estudios clínicos, se recomienda estratificar las ITU complicadas debidas a trastornos urológicos en al menos dos grupos [42]:

- Pacientes en los que podrían eliminarse los factores de complicación con el tratamiento, por ejemplo, extracción de cálculos o retirada de una sonda permanente.
- Pacientes en los que el factor de complicación no podría eliminarse o no se elimina satisfactoriamente durante el tratamiento, por ejemplo, sonda permanente, cálculos residuales después del tratamiento o vejiga neurógena.

Los tejidos periuretrales son colonizados y por contigüidad se afecta la uretra. A partir de ella se coloniza la vejiga en la mujer o la próstata en el varón. El microorganismo, una vez alcanzada la vejiga, suele hallar pocas dificultades para acantonarse en un reducto a partir del cual puede invadir localmente o seguir ascendiendo, o ambas cosas a la vez. Existen pocas excepciones a esta regla, una de ellas es la infección renal en consumidores de drogas intravenosas: los microorganismos más frecuentes en esta situación son los que integran la flora cutánea, especialmente el *Staphylococcus aureus*. Otra excepción son los pacientes con infecciones miliare que comienzan en otro punto de entrada y son transportadas, hematógicamente hasta los riñones, siendo el prototipo de esta infección el *Mycobacterium tuberculosis*. Al principio, la *E.coli* tiende a provocar la primera infección en muchos casos [41], pero las infecciones subsecuentes pueden ser por otro microorganismo, a menudo con resistencias variables según el antibiograma.

Las infecciones polimicrobianas son la excepción más que la regla, muchas de ellas son nosocomiales y, por tanto, reflejarán la flora bacteriana hospitalaria. Serán muy específicas del hospital o residencia donde ha estado expuesto el hospedador. La erradicación completa suele ser difícil y el microambiente local puede variar por distintos factores, lo que condiciona que estos pacientes puedan estar infectados por más de una bacteria [43].

Los pacientes incluidos en el grupo de alto riesgo de ITU complicada requieren una evaluación rápida, específicamente diseñada para reducir la morbilidad y la mortalidad tanto a corto como a largo plazo. Está obligada la realización de un urocultivo (a diferencia de las ITU no complicadas). Es imprescindible algún estudio de imagen para descartar otras complicaciones, fundamentalmente en pacientes con malformaciones renales congénitas y en inmunodeprimidos o ancianos [43].

Las ITU complicadas pueden producir secuelas con consecuencias graves o fatales [44, 45], la más alarmante es la sepsis urológica, aunque es más probable en los pacientes inmunodeprimidos, todos los enfermos con ITU complicadas tiene riesgo de sufrirla. Es mucho más frecuente con microorganismos gramnegativos y puede ser mortal. Los efectos hipotensores de la pared celular bacteriana (endotoxina), junto con un gran número de enzimas y otros productos activos sintetizados externamente, producen grandes cambios hemodinámicos. Otro efecto secundario amenazador de la ITU complicada es la insuficiencia renal. La insuficiencia renal previa es un factor predisponente, al igual que la obstrucción. En ocasiones pueden formarse abscesos en el

parénquima renal. Una complicación especial es la pielonefritis enfisematosa que se produce en diabéticos con mucha mayor frecuencia que en pacientes con niveles de glucosa normales [43].

1.1.5. Sepsis de origen urológico.

La sepsis grave es un complejo síndrome difícil de definir, diagnosticar y tratar, inducido por un proceso infeccioso con evidencia de alteraciones en la perfusión tisular y disfunción orgánica. Desencadenada por la entrada de microorganismos o sus toxinas en el torrente circulatorio, la sepsis provoca una respuesta inflamatoria por parte del huésped con pérdida de autorregulación de los mecanismos de defensa, con tendencia a la hiperproducción de sustancias proinflamatorias, activadores de la coagulación y fibrinólisis, que interrelacionan, suscitando el control de la infección o su evolución a sepsis grave o shock séptico [46].

En 1989, Bone y cols. hicieron un intento notable en unificar el concepto y definición de sepsis, proponiendo el término “Síndrome Séptico” [47] con base en datos fisiológicos que finalmente fueron inconsistentes. En la Conferencia de Consenso de 1992 [48] que patrocinó el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* se introdujo el novedoso término de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), una respuesta generalizada del organismo ante determinados estímulos, no necesariamente de origen infeccioso. Por lo tanto, el término SRIS se refiere a la respuesta del organismo a una variedad de estímulos, incluyendo el infeccioso, y la sepsis es la respuesta del organismo a la infección [49].

Un concepto importante que se introdujo en la conferencia de consenso de 2003 [50] fue el de sepsis y sus secuelas (disfunción y fallo de órganos) como un espectro continuo de gravedad por lo que los distintos síndromes sépticos se consideran ahora estadios de la sepsis: sepsis, sepsis grave y shock séptico. Cada uno tiene una mortalidad y morbilidad mayores que el anterior [51]. Además, se consideran otros factores con influencia pronóstica, como el número de órganos fallados y las puntuaciones de gravedad (APACHE II, SAPS II). En el análisis de subgrupos del estudio PROWESS sobre tratamiento de la sepsis grave con proteína C reactiva activada humana recombinante, se encontró eficacia del tratamiento sólo en los pacientes con fallo de dos o más órganos o con puntuación APACHE II \geq 25 puntos en las últimas 24 horas; ambos puntos de corte parecieron ser los que mejor discriminaban un riesgo alto de morir. Ambos grupos se han denominado sepsis grave de alto riesgo, aunque la

denominación tiene interés exclusivo en la decisión de emplear o no dicho tratamiento [52].

Las ITU pueden manifestarse como bacteriuria con síntomas clínicos limitados, sepsis o sepsis grave en función de su extensión localizada o sistémica. La sepsis se diagnostica cuando los datos clínicos de infección se acompañan de signos de inflamación sistémica (fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, leucocituria o leucopenia). La sepsis grave se define como la presencia de síntomas de disfunción orgánica y el shock séptico, como la presencia de una hipotensión persistente asociada a anoxia tisular [53].

La sepsis grave es una situación grave con una mortalidad descrita de entre el 20 y el 42% [53].

La mayor parte de las sepsis graves descritas en la literatura médica están relacionadas con infecciones pulmonares (50%) o abdominales (24%), de modo que las ITU sólo representan el 5% [54]. La sepsis es más frecuente en los varones que en las mujeres [55]. En los últimos años, la incidencia de sepsis ha aumentado un 8,7% al año [53], pero ha disminuido la mortalidad asociada, lo que indica una mejora del tratamiento de los pacientes (la mortalidad hospitalaria total disminuyó del 27,8% al 17,9% durante el período de 1995-2000) [56]. En general (esto no sucede con la sepsis de origen urológico), aumentó la tasa de sepsis por hongos, en tanto que las bacterias grampositivas se convirtieron en el patógeno predominante en la sepsis, aún cuando en la sepsis de origen urológico sigue predominando las bacterias gramnegativas.

En la sepsis de origen urológico, al igual que en otros tipos de sepsis, la gravedad de la sepsis depende sobre todo de la respuesta del huésped. Los pacientes que tienen más probabilidades de presentar una sepsis de origen urológico son: ancianos, diabéticos, inmunodeprimidos, como los receptores de trasplantes, pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica o corticoesteroides y pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La sepsis de origen urológico también depende de factores locales, como cálculos en las vías urinarias, obstrucción a cualquier altura de las vías urinarias, uropatías congénitas, vejiga neurógena o maniobras endoscópicas. Sin embargo, todos los pacientes pueden verse afectados por especies bacterianas capaces de provocar inflamación en las vías urinarias. Además, ahora se reconoce que puede haber un SRIS sin infección (pancreatitis, quemaduras, shock no séptico) [57].

Los datos clínicos de ITU se basan en los síntomas, la exploración física, las características ecográficas y radiológicas y los datos de laboratorio, como bacteriuria y leucocituria. Se aplican las siguientes definiciones:

- La sepsis es una respuesta sistémica a la infección. Los síntomas de SRIS que inicialmente se consideraban obligatorios para el diagnóstico de sepsis [57] ahora se consideran síntomas de alerta [58].
- La sepsis grave es la sepsis asociada a disfunción orgánica.
- El shock séptico es la persistencia de hipoperfusión o hipotensión a pesar de la reposición de líquidos.
- El shock séptico resistente se define por la ausencia de respuesta al tratamiento.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO ECONÓMICO.

Las infecciones urinarias afectan a ambos sexos y en cualquier edad.

Constituyen la patología infecciosa más frecuente en el ámbito hospitalario y ocupan la segunda plaza en el ámbito extrahospitalario detrás de las infecciones respiratorias [59].

El Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), muestra que la prevalencia de la infección urinaria nosocomial de origen comunitaria aumentó de manera significativa de un 2,02% en 1991 a un 2,38% en 2003, probablemente debido al aumento de la esperanza de vida, lo que a su vez aumenta la población susceptible de ITU [22]. Por el contrario, durante este período descendió significativamente la prevalencia parcial de la ITU nosocomial, desde un 2,68% en 1990 a un 1,56% en 2003, manteniéndose estable desde esta fecha. Este descenso puede atribuirse fundamentalmente a la adopción de medidas profilácticas, especialmente a la menor utilización de sondas urinarias y a la sustitución de circuitos abiertos por cerrados [22].

En la mujer la incidencia de cistitis aguda en jóvenes sexualmente activas es de 0,5 a 0,7 episodios/año. Para este mismo período de edad se estima una incidencia de pielonefritis aguda de 18 casos por 100.000 mujeres, de las que el 7% necesitaran ingreso hospitalario. Los cambios anatomofisiológicos inducidos por la menopausia conllevan un aumento de las ITU, a la vez que estas se tornan cada vez más asintomáticas. Se calcula que presentan ITU con muy poca sintomatología o bacteriuria asintomática el 10-15% de mujeres entre los 65 y 70 años, cifra que va aumentando

hasta el 15-20% en mujeres mayores de 80 años, al 30-40% en ancianas hospitalizadas o ingresadas en instituciones geriátricas y prácticamente al 100% de portadoras de sonda urinaria permanente. En el varón tanto la bacteriuria sintomática son poco comunes, estimándose una incidencia anual de 5-8 episodios por 10.000 varones de menos 65 años. Aunque el varón joven y de mediana edad puede presentar espontáneamente una ITU (sobre todo en homosexuales, pacientes infectados por el VIH y en no circuncidados), casi siempre ésta se relaciona con una anomalía urológica o con una prostatitis crónica subyacente. A partir de los 50 años la prevalencia aumenta progresivamente en relación a la obstrucción causada por la patología prostática y/o manipulaciones urológicas. La bacteriuria asintomática, como se ha descrito, es muy frecuente en el anciano, especialmente en mujeres, y su prevalencia aumenta con la edad [60].

Supone un gasto sanitario importante. Se conocen mejor los estudios realizados en USA, donde las ITU suponen 7 millones de visitas médicas anuales, incluidas 2 millones de cistitis [9]. Se ha informado de que el 15% de antibióticos se prescriben para tratamiento ambulatorio de las ITU, suponiendo un coste anual de más de un billón de dólares [11].

La bacteriuria nosocomial se detecta en más del 25% de pacientes portadores de catéter urinario. A partir de los 7 días de ser portador, aumenta el riesgo diario de padecer ITU en un 5% [14]. Un episodio de bacteriuria nosocomial aumenta en 500 a 1000 dólares el coste directo de la hospitalización de agudos [15]. Los patógenos en el entorno nosocomial están bajo presión selectiva de antibióticos y antisépticos, lo cual implica que las ITU nosocomiales suponen el más grave reservorio de patógenos resistentes a antibióticos [14].

Se han identificado varios factores como posibles causas predisponentes de ITU, destacando entre ellos, el tipo de colonización intestinal, el sexo, la edad, la raza, el nivel socioeconómico, la climatología, los determinantes genéticos y la presencia de patología subyacente [59].

- Tipo de colonización intestinal: la frecuencia de las infecciones urinarias no se ha modificado con el paso del tiempo, la razón fundamental es que todas ellas, a excepción de la colonización por vía directa, son infecciones de origen endógeno causadas por microorganismos que proceden de la flora habitual del intestino grueso [59]. No obstante, no todos los organismos presentes en el tracto intestinal son capaces

de producir una infección urinaria, especialmente en ausencia de patología urológica subyacente [59]. Tal como se demostró hace alrededor de tres décadas [61-65], existen marcadas diferencias de incidencia según el espectro antigénico somático, capsular y flagelar de los agentes etiológicos. Por tanto, la colonización intestinal por ciertos tipos antigénicos de *E.coli*, *Klebsiella* y *Proteus* plantea la existencia de colectivos poblacionales que son más susceptibles de adquirir una infección urinaria que otros.

- Edad y Sexo: el colectivo femenino es el principal receptor, solo superado por los varones de edad menor a 1 año. Durante el período de vida que va de 5 a 60 años la frecuencia de infecciones urinarias en la mujer es de 15 a 100 veces superior respecto a los varones. Las diferencias se reducen y las cifras tienden a igualarse a partir de los 65 años, aunque en ningún caso llegan a superar a la población femenina [59, 66]. Por el contrario, son muy escasos los estudios de prevalencia-incidencia de las ITU sintomáticas [59]. Según el estudio epidemiológico Valkenburg [67] la prevalencia global es al menos 5 veces superior en el colectivo femenino, mientras que la incidencia es 20 veces más elevada. Distribuidos los datos por formas clínicas se observa que las cistitis y pielonefritis son globalmente y por intervalos etarios al menos 5 veces superiores en las mujeres con la excepción de las pielonefritis entre 15-24 años donde se igualan [59]. Una revisión [59, 68] de las ITU no complicadas atendidas en los dispensarios externos de urgencia de la Fundación Puigvert durante un período de 20 meses (1989-1990) recogió un total de 1707 casos entre 9100 consultas atendidas (18,8%). Clasificadas de acuerdo a su diagnóstico clínico se observó que el 60% corresponden a infecciones de vías, mientras que el resto a infecciones parenquimatosas. De los 924 casos de cistitis el 97% fueron mujeres, el 74% por debajo de los 50 años con un punto máximo entre los 20 y 30 años, siendo *E.coli* el principal agente etiológico con un 87,5%. El 87% de las pielonefritis se presentaron en mujeres y la responsabilidad de *E.coli* ha alcanzado cerca del 95% de los casos [59]. Como puede observarse existen marcadas diferencias en cuanto a la incidencia según el sexo con el estudio anterior [59]. Las tasas de frecuencia de infección en la población femenina no son tan espectaculares como en el caso presente. Ello significa que en ausencia de patología subyacente la población masculina es un colectivo bastante más resistente a la infección que la femenina [59]. Las infecciones parenquimatosas poseen una aparente mayor frecuencia debido a que son cuadros clínicos más severos con afectación general o sistémica y, por tanto, más proclives a que el enfermo acuda a un servicio de

urgencias hospitalario [59]. En el varón las ITU son mucho más raras que en la mujer y pueden observarse dos picos demográficos: niños con malformaciones del árbol urinario y adultos con más de 50 años que pagan su tributo a la patología prostática [59].

- Raza, factores socioeconómicos y climatología: la raza parece que no juega un papel importante en la prevalencia de la bacteriuria. Estudios realizados en negros, caucasianos, latinos, orientales e indios no han revelado diferencias apreciables [59]. Por el contrario, los factores socioeconómicos se han mostrado como causas importantes de predisposición a las ITU. Así, la prevalencia de bacteriuria en mujeres embarazadas de bajo nivel socioeconómico es más elevada (6-7%) que en aquellas de alto nivel (2%) [59]. Pero también, países subdesarrollados poseen una prevalencia y frecuencia superior, que es al menos tres veces la mostrada por los países desarrollados y seis veces la de los países de gran desarrollo social [59]. En España, el nivel socioeconómico se ha revelado como el principal factor de riesgo para la infancia [69], lo que parece indicar que la prevalencia está relacionada a su vez con la higiene [59]. Por otra parte, en los países con climas húmedos y tropicales se dan prevalencias superiores con respecto a los países fríos [59]. Ello parece lógico porque la elevada temperatura ambiental y la sudoración del sujeto son condicionantes que favorecen el crecimiento de los uropatógenos (más rápidos que la flora autóctona), especialmente en lo que se refiere a la colonización vagina [59]. La asociación de más de un factor predisponente tiene un efecto multiplicador más que sumatorio [59].

- Determinantes genéticos: la expresión de la densidad y tipo de receptores en el urotelio está genéticamente predeterminada en un sujeto. Por ello, es lógico deducir la existencia de grupos poblacionales con distinta susceptibilidad a la infección. Aquellos sujetos cuyas células expresen un mayor número de receptores celulares capaces de ser reconocidos por las bacterias, sufrirán con mayor probabilidad de ITU [59].

- Presencia de patología subyacente: la presencia de enfermedades/anomalías congénitas o adquiridas del aparato urinario son causas predisponentes de ITU, bien por la instrumentación que necesitan (infecciones iatrogénicas), por las alteraciones que producen en los mecanismos naturales de defensa del huésped, o bien, por la alteración de la libre circulación de la orina en los conductos [59]. La frecuencia con que cada una de ellas ejerce la predisposición del enfermo a la infección está relacionada

directamente con la capacidad agresora sobre los mecanismos defensivos o funcionales, así por ejemplo, los cistocelos femeninos elevan la tasa de frecuencia de bacteriuria al 23%, las malformaciones congénitas del aparato urinario al 57%, la hidronefrosis y nefrolitiasis superan el 85% y los sondajes con drenaje abierto y una permanencia superior a 48 horas alcanzan el 100% de los casos [59]. Ciertas enfermedades sistémicas como la diabetes, la gota, la deficiencia de potasio por pérdida gastrointestinal o hiperaldosteronismo y la hipertensión constituyen causas predisponentes para una ITU [59].

1.3. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LAS INFECCIONES DE ORINA. UN INDICADOR DE SALUD.

En Salud Pública y en Planificación Sanitaria los indicadores de Salud de la población son utilizados para poner de manifiesto la magnitud de un problema de salud, para reflejar el cambio en el nivel de salud de una población a lo largo del tiempo y para realizar comparaciones que permitan evaluar las diferencias en el estado de salud entre diferentes poblaciones y para evaluar hasta qué punto los objetivos de determinados programas han sido alcanzados [70].

El conocimiento del nivel, la tendencia y la distribución de la salud de la población, así como de los factores asociados a la misma, es lo que permite informar la política sanitaria para el establecimiento de prioridades y para la distribución de los recursos que posibilitan la mejora de la salud. Por esta razón, las necesidades de información sanitaria para la toma de esas decisiones se basan no sólo en la evaluación del estado de salud, pero también en la valoración de un conjunto de componentes cantidad de biológicos o físicos, psíquicos o mentales, sociales y sanitarios que condicionan ese estado de salud [70].

La Comisión Europea se encuentra trabajando en la obtención de información comparable tanto sobre la salud, los hábitos de la población relacionados con la salud y las enfermedades, como sobre la efectividad de los sistemas sanitarios. Entre los indicadores de Salud Global se encuentran aquellos que tienen por objetivo valorar la percepción de la mejora de la capacidad funcional de los pacientes de manera global. Es decir, valorando la percepción subjetiva de los pacientes de manera global e integral sobre los componentes físicos, psíquicos y sociales [70].

El concepto de Calidad de Vida ha experimentado un desarrollo tan rápido que se utiliza con mucha frecuencia, hasta tal punto que se ha convertido en una expresión común en los ámbitos profesionales y en la población general. El ámbito de la salud no es ajeno a esta influencia y muchos profesionales recurren a él para intentar acercarse a la realidad psicosocial del enfermo. Este término nace en los EEUU tras finalizar la II Guerra Mundial en el momento histórico del desarrollo del Estado de Bienestar [70].

El primer modelo o esquema que se estableció para medir la Calidad de la Atención fue el descrito y propuesto por A. Donabedian. Este experto propuso un esquema, hoy clásico, que permite valorar tres componentes. En primer lugar, la estructura, los atributos estables para la asistencia. Es decir, lo que se tiene para la atención, profesionales y recursos materiales, tecnológicos, financieros, etc. Este componente ha sido utilizado para acreditar a los hospitales y centros de salud para la formación docente y para clasificar a los hospitales. Las plazas docentes que salen al proceso de formación de los médicos internos residentes, lo hacen basadas en este elemento de la calidad. En segundo lugar, se debe valorar y analizar el proceso, lo que se hace con los recursos, es decir, lo que los profesionales sanitarios hacen con lo que disponen en sus consultas, servicios y quirófanos, etc. En tercer lugar, se debe valorar el componente de resultados, es decir, lo que se obtiene en términos de mejora de la Salud y estilos de vida, Calidad de Vida, Bienestar [70-72].

Uno de los instrumentos de medida de la CVRS más conocidos y utilizados a nivel internacional es el SF 36. Fue desarrollado en los años 90 en los EUA, para su uso en estudios de resultados médicos. Se desarrolló a partir de una batería de cuestionarios que incluían cuarenta conceptos relacionados con la Salud [70].

El cuestionario SF 36 tiene una buena validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio, lo que hace que este instrumento obtenga una recomendación tipo A. Es decir, cumple 5 o más criterios de calidad métrica. Los expertos y aquellos profesionales que lo han utilizado refieren varias razones para su uso. Primera, que cuenta con varias versiones (36, 12, 8 y 6 ítems), lo que facilita su generalización y uso en diversos ámbitos y con diferentes objetivos. Además, las distintas versiones han mostrado buenas propiedades métricas en diferentes pacientes, poblaciones y países. Segunda, se muestra como un instrumento efectivo y fiable para medir los resultados clínicos. Tercera, que ha sido validado en España y, por tanto, permite realizar comparaciones entre pacientes, con diversos problemas de salud, enfermedades e intervenciones sanitarias, y la población general de referencia [70, 73-76].

El SF 36 es un instrumento completo que permite la evaluación de la CVRS genérica o estado de salud y se recomienda su uso clínico con el objetivo de valorar los resultados obtenidos por las intervenciones asistenciales o de atención en base a la opinión de los pacientes con un instrumento fiable, valido y con sensibilidad al cambio producido. Sobretudo, cuando las tasas de curación y/o pronóstico de dos tratamiento son iguales; pero pueden existir diferencias por las implicaciones vitales y sociales ligadas a cada uno de los tratamientos (caso de tratamiento con efectos secundarios relevantes o cuando producen limitaciones en la vida del enfermo). También, debe utilizarse para valorar la satisfacción de los pacientes con el servicio prestado y valorar la reintegración a la vida normal con una enfermedad o problema incapacitante como es el caso de las ITUR [70].

Los instrumentos de medida de la salud y la CVRS en el campo de la urología son varios y se asocian a los problemas más frecuentes que presentan los pacientes urológicos.

El cuestionario genérico que se recomienda utilizar en relación con la valoración de la CVRS, satisfacción y reintegración a la vida habitual de los pacientes que padecen ITUR, el más utilizado internacionalmente, el SF 36, por criterios de calidad y porque al ser el más utilizado a nivel internacional permitirá comparaciones dando mayor consistencia a los resultados obtenidos en diferentes centros asistenciales y países [70].

1.4. PATOGENIA DE LAS INFECCIONES DE ORINA.

1.4.1. Fisiopatología general de las ITU.

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, *E.coli* y otras enterobacterias)[14, 16]. 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 [14]. Una sola inserción de una sonda en la vejiga urinaria de pacientes ambulatorios provoca una ITU en el 1-2% de los casos. Las sondas permanentes con sistemas de drenaje abierto producen bacteriuria en casi el 100% de los casos en el plazo de 3 a 4 días. El uso de un sistema cerrado, con una válvula para impedir el flujo retrógrado, retrasa la aparición de la infección, aunque

no la previene en último término. Se cree que las bacterias migran por el espacio mucopurulento existente entre la uretra y la sonda, lo que da lugar a la aparición de bacteriuria en casi todos los pacientes en el plazo de unas 4 semanas [14, 16].

La infección hematógena de las vías urinarias se limita a unos pocos microorganismos relativamente infrecuentes, como *Staphylococcus aureus*, los géneros *Candida* y *Salmonella* y *Micobacterium tuberculosis*, que producen primoinfecciones en otras partes del organismo. *Candida albicans* causa ITU clínicas por vía hematógena con facilidad, pero también es una causa poco frecuente de infección ascendente cuando existe una sonda permanente o después de un tratamiento antibiótico [14].

1.4.2. Factores predisponentes del huésped.

Los uropatógenos precisan de un pH óptimo para crecer en los tejidos y mucosas. El epitelio vaginal se encuentra en condiciones normales colonizado por *Lactobacillus* acidófilos. Estos son productores de ácido láctico e inducen un pH ácido que dificulta la proliferación de patógenos. Cualquier alteración de este equilibrio por condiciones higiénicas, alimentarias, hormonales o por antibioticoterapia puede provocar su descenso y facilitar la colonización [77]. También la orina es un excelente medio de cultivo, pero tiene sus propios mecanismos de defensa, como el pH ácido, la osmolaridad y la elevada concentración de urea que dificultan la infección [77].

De otra parte, existen anticuerpos en la mucosa vaginal y urotelial, fundamentalmente IgA e IgG, que facilitan la aglutinación y disminuyen la adherencia bacteriana. Los niveles de anticuerpos en fluido vaginal son superiores en mujeres colonizadas que en mujeres sanas [77]. La participación de la inmunidad celular en las infecciones de vías urinarias bajas no está aún aclarada.

Estudios realizados con células epiteliales de mujeres con antecedentes de infecciones urinarias de repetición demostraron una mayor adherencia bacteriana de cepas *E.coli* causante de infección que en el grupo de células correspondientes a mujeres resistentes [78, 79].

Otro mecanismo de defensa del huésped es la existencia de una mucina de superficie, compuesta por glucosaminoglicano que contribuye a dificultar la adhesión bacteriana. Esta capa protectora fue demostrada por primera vez por Parson en la mucosa vesical del conejo [80, 81]. La ausencia de adhesión y el frecuente y correcto vaciamiento vesical constituye uno de los más eficaces mecanismos de protección contra la infección.

El comienzo de la actividad sexual marca un incremento en la incidencia de las infecciones urinarias en la mujer, esto debido, fundamentalmente, a factores mecánicos que durante el coito facilitan el ascenso y la progresión de gérmenes de vulva y vagina al interior de la uretra y la vejiga. Hay determinados dispositivos como los intrauterinos que incrementan la incidencia de infecciones urinarias [82].

Después de toda esta exposición, toma cuerpo la hipótesis de Stamey, defendida por gran número de autores, sobre la existencia de una predisposición biológica a la ITU en mujeres con infecciones recidivantes [83].

En el intervalo de edad entre los 15 y los 50 años, los principales factores predisponentes son el coito, el uso del diafragma vaginal y/o espermicida, la antibioticoterapia previa, madre con ITUR, antecedentes de ITU en la infancia y el fenotipo no secretor, que genéticamente determina que la mucosa urinaria sea más susceptible a la adherencia de las enterobacterias [22]. Entre los 50 y 70 años, los factores predisponentes comprenden la depleción estrogénica, la cirugía urogenital, la incontinencia urinaria, el cistocele, el residuo postmiccional, el fenotipo no secretor y la historia previa de ITU. A partir de los 70 años, la incontinencia urinaria, la sonda permanente, la cirugía urogenital, el deterioro del estado mental y el tratamiento con antimicrobianos son los factores predisponentes más frecuentes [22].

Una vez que las bacterias han colonizado el meato uretral, su entrada es facilitada por factores mecánicos, como la obstrucción del flujo urinario, traumatismos, reflujo vesicoureteral, disfunción vesical neurógena, relaciones sexuales o la presencia de una sonda uretral. La prevalencia elevada en mujeres es, presumiblemente, por su uretra corta. Además, en el urotelio existen receptores específicos denominados Gal 1-4, Gal b, que son abundantes en las células epiteliales de las mujeres con infecciones de vías urinarias recurrentes y en los individuos con ciertos grupos sanguíneos como B, AB y Lewis (fenotipo no secretor), los cuales carecen de sustancias que ocultan los receptores de *E.coli* [84].

Las secreciones prostáticas ofrecen protección a los hombres por su efecto bacteriano. Cuando hay diseminación de éstas se favorece el incremento de las ITU en los hombres. Anomalías estructurales como cálculos, obstrucciones o catéteres son factores de riesgo importantes para infecciones complicadas por gramnegativos (*Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Serratia sp.*, *P. aeruginosa*) resistentes a antibióticos. La obstrucción al flujo urinario a cualquier nivel, desde el meato hasta los túbulos renales, constituye el principal factor predisponente de ITU,

pues inhibe el flujo normal de la orina y la ectasia deteriora los mecanismos normales de defensa del uroepitelio, además favorece la capacidad adhesiva de las bacterias por la ausencia del fenómeno de lavado. Con el vaciamiento incompleto no sólo se favorece la multiplicación de las bacterias en la orina, al proporcionarles sustrato adecuado, como también en el parénquima renal, sobre todo en la médula renal. Cuando existe obstrucción, el incremento de la presión retrógrada deteriora la liberación de células fagocíticas inflamatorias e incrementa la susceptibilidad de isquemia papilar y medular, lo cual favorece la invasión, multiplicación y diseminación de las bacterias [85].

Una vez que la bacteria pasa las barreras naturales, continúa su crecimiento y se liberan localmente endotoxinas, se activan los macrófagos y células endoteliales y linfocitos, se liberan citocinas (factor de necrosis tumoral, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e interferón gamma) y otros mediadores de la inflamación (leucotrienos, tromboxanos, prostaciclina, prostaglandinas y factor activador de plaquetas) y, finalmente, aumenta localmente la producción de óxido nítrico.

A las 48 horas, los leucocitos polimorfonucleares infiltran los túbulos, hay evidencia de fagocitosis activa e ya es evidente el daño a las células tubulares, hay edema mitocondrial y la morfología de los núcleos y membrana basal tubular es irregular. Diversos factores locales como la hiperosmolaridad, pobre oxigenación y aporte vascular limitado, impiden la actividad natural de los mecanismo de defensas local y humoral, favoreciendo el crecimiento de bacterias y la progresión de la infección en la médula renal [86].

1.4.3. Microbiota vaginal normal. Papel del *Lactobacillus*.

Los resultados de distintos estudios confirman las observaciones anteriores de que las secreciones del tracto genital pueden exhibir actividad bactericida significativa contra *E.coli* [87] y sugieren que las proteínas de los lactobacilos comensales contribuyen a esta actividad. Especies de lactobacilos son la microbiota predominante de la vagina y contribuyen a la defensa innata de acogida [88-90]. Los estudios anteriores se centraron en la actividad antimicrobiana del peróxido de hidrógeno, ácido láctico, bacteriocinas y como mediadores de la actividad antimicrobiana de los lactobacilos [91, 92]. Las bacteriocinas son proteínas producidas por bacterias no patógenas que inhiben el crecimiento de las cepas competidoras [93]. Por ejemplo, en un estudio reciente de Kenia, las especies de lactobacilos fueron aisladas en 82 de las 107 muestras vaginales recogidas, con *L. jensenii* predominando. SCS de *Lactobacillus*

se ensayaron para determinar la actividad antibacteriana contra bacterias asociadas - BV. Aproximadamente el 25 % de las muestras inhibió el crecimiento de *Prevotella bivia*, *G. vaginalis* y *Mobiluncus spp.* En particular, la actividad se pierde si las muestras se trataron con proteinasa K, lo que sugiere que las bacteriocinas, que son proteínas K sensible, contribuyeron a la actividad antimicrobiana contra las bacterias asociadas - BV [94].

Todas las situaciones en las que existe una alteración de la microbiota vaginal normal consistente en una disminución de la población de *Lactobacillus spp.* y un aumento de *E.coli* y otros uropatógenos se relacionan con un aumento de la frecuencia de ITU [95].

Lactobacillus spp. protege a la vagina frente a la colonización por uropatógenos fundamentalmente porque interfiere con la adherencia de los mismos al epitelio vaginal al bloquear sus receptores y porque inhibe su multiplicación mediante la producción y excreción de H₂O₂, ácido láctico y bacteriocinas. Algunos *lactobacillus* se adhieren ávidamente a las células del epitelio vaginal, otros bloquean eficientemente la adherencia al mismo de los uropatógenos y otros inhiben su crecimiento, siendo estas propiedades independientes y acumulativas en una determinada cepa [96-98].

1.4.4. Factores dependientes del patógeno.

Uno de los factores que mayor virulencia confiere al germen es la adherencia bacteriana [99, 100]. Las bacterias con capacidad de fijarse a la mucosa consiguen anular uno de los mecanismos más importantes de defensa contra la infección, el arrastre por el vaciamiento vesical. Las estructuras bacterianas relacionadas con la fijación de las bacterias a las mucosas son unos filamentos proteicos, las fimbrias o pili [101]. Se han encontrado un elevado número de receptores manosa sensibles en las células epiteliales vaginales y vesicales de las mujeres con bacteriurias de repetición, así como una mayor adherencia de *E.coli* a células epiteliales de mujeres con episodios bacteriúricos de repetición [79].

Otra de las características de los microorganismos, que aumenta su virulencia es la resistencia bacteriana a los antibióticos [83]. La resistencia natural, que es aquella que el germen posee de forma espontánea, antes de la utilización del antibiótico. La segunda es la selección de mutantes resistentes que son bacterias que presentan una resistencia natural, pero que se encuentran en muy pequeña cantidad y no pueden ser detectadas en las pruebas clínicas [83]. Tras el uso del antibiótico, éste elimina las cepas sensibles y

selecciona las resistentes. Pero la resistencia que más importancia implica en la clínica, por su mayor frecuencia, es la resistencia transferible mediada por plásmidos, donde la información genética de la resistencia se transmite de bacteria a bacteria mediante plásmidos, consiguiendo los germen, de esta forma, difundir a los genomas de otras bacterias, las distintas formas de resistencia [83].

En *E.coli* se han identificado cuatro grupos filogenéticos a los que se denomina A, B1, B2 y D. Las cepas comensales derivan en su mayoría de los grupos A y B1 y poseen muy pocos factores de virulencia. Estas cepas constituyen el núcleo de la microbiota fecal, están adaptadas a una pacífica convivencia con el huésped, no producen enfermedad intestinal y sólo causan infección extraintestinal cuando existen factores favorecedores. Las cepas patógenas extraintestinales, entre los que se incluyen los uropatógenos, derivan principalmente del grupo B2 y en menor medida del D y albergan genes que codifican factores extraintestinales de virulencia, estando los genes responsables de estos factores en fragmentos de DNA, denominados islas de patogenicidad o PAI. Una misma cepa de *E.coli* puede albergar diversas PAI [22, 102].

Adhesinas
Fimbrias: - Tipo I - Tipo II (P) (I, X, M)
Antígeno O
Antígeno K
Resistencia Bacteriana a la capacidad bactericida del suero
Hemolisinas
Aerobactinas
Capacidad para romper urea
Verotoxinas y factor citotóxico necrotizante

Tabla 5

Factores virulentos asociados a *E.coli* [102].

1.5. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN URINARIA.

La ITU incluye una gran variedad de síndromes clínicos, como son: bacteriuria asintomática, síndrome uretral agudo en mujeres, cistitis, pielonefritis, prostatitis e ITU recurrentes. La probabilidad de tener una ITU se incrementa significativamente con los signos y síntomas como disuria, polaquiuria, hematuria, dolor lumbar y ausencia de

secreción vaginal. Los síntomas aislados de ITU no son suficientes para su diagnóstico, mientras que la combinación de signos y síntomas puede elevar la probabilidad de diagnóstico certero hasta el 90% [103].

Las tiras reactivas son útiles en caso de síntomas aislados, ya que la positividad de los leucocitos y nitritos apoya el diagnóstico de ITU. Sin embargo, si el resultado es negativo, no se puede descartar el diagnóstico ya que esta prueba tiene baja sensibilidad. En un estudio, McIsaac valida una regla diagnóstica de tres criterios: disuria, leucocituria y nitritos [104]. La presencia de dos o más de estos criterios se consideró un predictor útil de urocultivo positivo (sensibilidad del 80% y especificidad del 54%) y válido para identificar a las mujeres en las que el tratamiento antibiótico empírico es adecuado. Frente al criterio clínico, seguir esta regla de decisión hubiera disminuido la prescripción innecesaria de antibióticos un 40%, así como la petición de urocultivo en un 59% [104].

La infección de orina aguda sin complicación en la mujer muestra clínica de disuria, urgencia, frecuencia, dolor suprapúbico. Se acepta que en la ITU no complicada, los síntomas urinarios no han de existir en las 4 semanas subsiguientes a un episodio calificado de ITU [31].

La pielonefritis aguda sin complicación se presenta con fiebre y dolor en flanco, sin otra etiología que justifique estos síntomas, y sin que exista historia o clínica evidente de anomalía urológica (ecografía, radiografía) y en laboratorio ≥ 10 WBC/mm³, $\geq 10^4$ CFU/mL [16].

El número de bacterias se considera importante para diagnosticar una ITU. En una muestra obtenida por punción vesical suprapúbica, cualquier recuento bacteriano es relevante. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta el problema de obtener un recuento bajo. Si se utiliza un inóculo de 0,1 ml de orina y se necesitan 10 colonias idénticas por razones estadísticas de confianza, en este contexto, el número más bajo que puede contabilizarse es de 100 UFC/ml de uropatógenos. Se diagnostica bacteriuria asintomática cuando dos cultivos de la misma cepa bacteriana (en la mayoría de los casos solo se dispone de la especie) tomados con más de 24 horas de diferencia revelan una bacteriuria $\geq 10^5$ UFC/ml de uropatógenos [105].

Es evidente que los métodos de recogida y cultivo de orina, así como la calidad de las investigaciones de laboratorio, pueden variar. Así pues, a efectos del tratamiento de los pacientes, han de utilizarse dos niveles de referencia. Se precisa de un nivel de referencia básico para la evaluación sistemática, mientras que se requiere un nivel de

referencia más elevado para la evaluación científica y en circunstancias clínicas especiales, como en el fiebre de origen desconocido en pacientes inmunodeprimidos [105].

En la evaluación clínica habitual hay que tener en cuenta varios criterios básicos antes de poder establecer un diagnóstico, entre ellos [105]:

- Síntomas clínicos
- Resultados de determinadas pruebas de laboratorio
- Datos de la presencia de microorganismos mediante cultivo u otras pruebas específicas

El estudio histológico revela, en ocasiones, la presencia de inflamación inespecífica. Tan sólo en algunos casos, estos hallazgos (prostatitis en pacientes con concentración elevada de PSA) contribuyen a determinar el tratamiento más apropiado, mientras que en el caso de una inflamación más específica, como tuberculosis y actinomicosis, la histología puede ser diagnóstica. En general, sin embargo, los hallazgos histológicos suelen contribuir muy poco a la decisión terapéutica [105].

La justificación de imágenes renales es identificar los factores de riesgo y anomalías del tracto genitourinario que pueden ser modificados para disminuir la probabilidad de ITU recurrente y cicatrices renales [106].

La distinción entre ITU complicada y no complicada resulta práctica y necesaria, y cumple varios objetivos. En primer lugar, la definición de ITU complicada delimita a un grupo de pacientes que habitualmente precisan tratamiento antibiótico prolongado, con las consiguientes consecuencias en morbilidad, coste y resultados. En segundo lugar, selecciona pacientes que pueden requerir intervenciones de distinto tipo. En tercer lugar, de lo anterior se desprende que los pacientes englobados bajo esta definición requerirán probablemente la asistencia de un especialista en Urología. Una ITU complicada es la que se produce en un paciente con un aparato urinario anatómicamente anómalo o con patologías médicas o quirúrgicas concomitantes significativas [43, 107].

1.6. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA.

El objetivo del tratamiento en las ITU es hacer desaparecer la sintomatología y erradicar la bacteria del tracto urinario.

En las ITU no complicadas, el tratamiento se inicia generalmente de forma empírica, seleccionando el antibiótico según la sensibilidad local de *E.coli*, que puede variar mucho en función de la edad y sexo del paciente.

Las resistencias de *E.coli* varían entre las distintas regiones geográficas. Por otra parte, los urocultivos provienen mayoritariamente de infecciones complicadas y de recurrencias/recidivas, y los antibióticos utilizados en ITU que se excretan por la orina alcanzan en el tracto urinario concentraciones superiores a las utilizadas en las pruebas de laboratorio. Esto explicaría en parte por qué la resistencia bacteriana no se asocia siempre a fracaso del tratamiento [26].

España se encuentra entre los países desarrollados con mayor consumo de antibióticos. En el año 1997 fue el segundo país de Europa, después de Francia, con el consumo más elevado (32,4 dosis diarias definidas por 1000 habitantes por día), prescribiéndose el 90% en Atención Primaria. Dado que se ha producido un descenso desde el año 1996, actualmente ocupa un puesto intermedio en prescripción [108].

1.6.1. Recomendaciones generales según el espectro bacteriano.

El 90% de las infecciones son causadas por *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* y enterococos, siendo con mucho la más frecuente *E.coli*, que por si sola supone el 65-85% de las mismas.

A pesar de que en algunos estudios se ha observado que la tasa de respuesta clínica es superior a la sensibilidad a los antimicrobianos in vitro, parece lógico iniciar el tratamiento por los antibióticos que presentan tasas de sensibilidad superiores al 90%. En un estudio llevado a cabo en España en 2008, cumplirían este criterio la fosfomicina, la nitrofurantoína y los betalactámicos (excepto la ampicilina). Es de destacar la elevada resistencia a algunos de los antimicrobianos más utilizados en Atención Primaria, como es el caso del Ciprofloxacino, que han aumentado de forma importante en los últimos años [26, 109].

La comodidad y seguridad de las fluorquinolonas en tratamientos empíricos ha llevado a un verdadero abuso en su prescripción, y con ello a la emergencia de cepas resistentes. Varios estudios evidencian que este uso inapropiado es con mucho el principal determinante de resistencia. Refuerza los resultados de un metaanálisis [110] y una extensa bibliografía previa [111] sobre la influencia de la presión antibiótica.

Los pacientes con ITU por *E.coli* que han recibido quinolonas en los 6 meses previos tienen un riesgo de que la cepa sea resistente casi 18 veces mayor. En España, la frecuencia global de aislados clínicos de *E.coli* resistentes a fluoquinolonas es muy elevada, del 31,5% en 2009, siendo los terceros en Europa tras Chipre e Italia [112].

La primera conclusión práctica individual es que en nuestro entorno, las fluorquinolonas no deben indicarse en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias graves. En las no graves (cistitis) puede contemplarse si el paciente no tiene ninguno de los factores de riesgo reconocidos para infección con cepas resistentes y no puede utilizarse una mejor opción (cefalosporinas orales de tercera generación o fosfomicina). La segunda conclusión es que debemos ser muy conscientes de la presión selectiva que ejercemos sobre el entorno microbiano [113].

Diagnóstico	Patógeno más frecuente
Cistitis aguda no complicada	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i> <i>Estafilococos</i>
Pielonefritis aguda no complicada	<i>E.coli</i> <i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i> Otras bacterias intestinales Estafilococos
ITU complicada	<i>E. coli</i> Enterococos Pseudomonas Estafilococos
ITU nosocomial	<i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i>
Pielonefritis aguda complicada	<i>Enterobacter</i> Otras bacterias intestinales <i>Candida</i>
Prostatitis aguda crónica	<i>E.coli</i> Otras bacterias intestinales Pseudomonas Enterococos Estafilococos <i>Chlamydia</i> <i>Ureaplasma</i>
Epididimitis aguda	<i>E.coli</i> Otras bacterias intestinales Pseudomonas Enterococos Estafilococos <i>Chlamydia</i> <i>Ureaplasma</i>
Urosepsis	<i>E.coli</i> Otras bacterias intestinales Tras intervenciones urológicas: <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> <i>Proteus</i> <i>Enterobacter</i>

Tabla 6

Relación entre cuadros clínicos de ITU y patógenos [105]

1.6.2. Tratamiento de ITU aguda no complicada.

El tratamiento con antibióticos durante tres días es similar al de cinco a diez días en cuanto a alcanzar una curación sintomática durante el tratamiento de la ITU no complicada, mientras que el tratamiento más largo resulta más efectivo en cuanto a lograr una curación bacteriológica. A pesar de la mayor tasa de efectos adversos, se considera que el tratamiento durante cinco a diez días para las mujeres en las que es importante la erradicación de la bacteriuria [114].

- Cistitis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas

Se recomienda un tratamiento antibiótico porque el éxito clínico es significativamente más probable en las mujeres tratadas con antibióticos que con placebo [115].

La elección de un antibiótico como tratamiento empírico debe estar guiada por el espectro y patrones de sensibilidad de los uropatógenos etiológicos, por la eficacia en la indicación correcta en estudios clínicos, por la tolerabilidad, efectos adversos, coste y disponibilidad. Según estos principios y los patrones existentes de sensibilidad en Europa, fosfomicina trometamol 3g en monodosis, pivmecilinim 400 mg durante 3 días y nitrofurantoína macrocristalina 100 mg dos veces al día durante 5 días se consideran fármacos de primera elección en muchos países [116-118].

Cotrimoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 3 días o trimetoprim 200 mg durante 5 días sólo deben considerarse fármacos de primera elección en las regiones con unas tasas conocidas de resistencia de *E.coli* < 20% [107, 119].

Entre los antibióticos alternativos figuran ciprofloxacino 250 mg dos veces al día, ciprofloxacino de liberación prolongada 500 mg una vez al día, levofloxacino 250 mg una vez al día, norfloxacino 400 mg dos veces al día y ofloxacino 200 mg dos veces al día, todos ellos en un ciclo de 3 días [120].

- Pielonefritis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas

En casos leves y moderados suele ser suficiente un tratamiento oral de 10-14 días. Se recomienda una fluoroquinolona durante 7-10 días como tratamiento de primera línea cuando la tasa de resistencias de *E.coli* sigue siendo < 10% [121]. Si se aumenta la dosis de la fluoroquinolona, el tratamiento puede reducirse probablemente a 5 días [122, 123]. Sin embargo, en algunas partes del mundo ya se han identificado un número cada vez mayor de *E.coli* resistente a fluoroquinolonas en el ámbito comunitario, lo que restringe el uso empírico de fluoroquinolonas.

Una alternativa podría ser una cefalosporina oral de tercera generación, como cefpodoxima proxetilo o ceftibuteno [124, 125]. Sin embargo, en los estudios existentes solo se ha demostrado una eficacia clínica, pero no microbiológica, equivalente en comparación a ciprofloxacino.

Como resultado del aumento de las tasas de resistencia de *E.coli* > 10%, cotrimoxazol no resulta adecuado para el tratamiento empírico en la mayor parte de las regiones, aunque puede emplearse después de confirmar la sensibilidad en un antibiograma [126].

No se recomienda el uso de amoxicilina-ácido clavulánico como fármaco de primera elección para el tratamiento empírico oral de la pielonefritis aguda. Sí se recomienda cuando el antibiograma revela la presencia de un microorganismo grampositivo sensible [16].

En las comunidades con tasas elevadas de *E.coli* productor de betalactamasas de espectro amplio y resistente a fluorquinolonas (>10%) hay que considerar un tratamiento empírico inicial con aminoglucósido o carbapenémico hasta que el antibiograma demuestre que también pueden utilizarse fármacos orales [16].

Las pacientes con pielonefritis grave que no pueden tomar medicamentos orales debido a síntomas sistémicos como náuseas y vómitos tienen que ser tratadas inicialmente con uno de los siguientes antibióticos parenterales [16]:

Una fluoroquinolona parenteral en las comunidades con tasas de resistencia a fluoroquinolonas de <i>E.coli</i> <10%
Una cefalosporina de tercera generación en las comunidades con tasas de resistencia de <i>E.coli</i> productor de betalactamasas <10%
Una aminopenicilina más un inhibidor de betalactamasas en los casos de patógenos grampositivos con sensibilidad conocida
Un aminoglucósido o carbapenémico en las comunidades con tasas de resistencia a fluoroquinolonas de <i>E.coli</i> productor de betalactamasas > 10%

La hospitalización debe plantearse cuando no puedan descartarse factores de complicación mediante los procedimientos diagnósticos disponibles o cuando la paciente presente signos y síntomas clínicos de sepsis [16].

Tras la mejoría, la paciente puede pasar a recibir un régimen oral con uno de los antibióticos mencionados anteriormente (en caso de ser activo contra el microorganismo infeccioso) hasta completar el ciclo de tratamiento de 1-2 semanas [16].

Diagnóstico	Tratamiento antimicrobiano empírico inicial	Duración del tratamiento
Cistitis aguda no complicada	<ul style="list-style-type: none"> - TMP-SMX - Nitrofurantoína - Fosfomicina trometamol - Pivmecilinam - Fluoroquinolona 	<ul style="list-style-type: none"> - 3 días - 5-7 días - 1 día - 3-7 días - 1-3 días
Pielonefritis aguda no complicada	<ul style="list-style-type: none"> - Fluoroquinolona - Cefalosporina 3ª generación - Alternativas: aminopenicilina/inhibidor de betalactamasas, aminoglucósido 	7-10 días

Tabla 7

Recomendaciones terapéuticas según EAU [16]

De acuerdo con recomendaciones de fuerza y calidad de la evidencia científica validadas [127], las actuales guías de práctica clínica de la *Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas* y de la *Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas* consideran que el tratamiento óptimo para la infección aguda de tracto urinario no complicada podrían ser las siguientes pautas [127]:

- Monohidrato de nitrofurantoína/macrocrisales 100 mg dos veces al día durante 5 días es una opción apropiada para la terapia debido a la resistencia mínima y la escasez de daños colaterales y una eficacia comparable al tratamiento de 3 días de trimetoprim-sulfametoxazol (A-I).
- Trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 3 días es una opción apropiada para el tratamiento, dada su eficacia, evaluada en numerosos ensayos clínicos, si las tasas locales de resistencia de los uropatógenos que lo causan no superan el 20% o si la cepa infectante es conocida por ser susceptible (A-I). El umbral del 20% se basa en opiniones de expertos procedentes de ensayos in vitro y estudios de modelos matemáticos (B-III).
- En algunos países y regiones, trimetoprim 100 mg dos veces al día durante 3 días es el agente preferido y se considera equivalente a trimetoprim-

sulfametoxazol sobre la base de datos que se presenta en el original de la guía.

- Los datos son insuficientes para hacer una recomendación de que antimicrobianos se debe utilizar en cistitis en cuanto a la prevalencia de la resistencia.
- La fosfomicina trometamol 3 g en dosis única es una opción apropiada para el tratamiento que esta disponible debido a una resistencia mínima y la menor propensión a daños colaterales, pero parece que tienen una eficacia inferior en comparación con el estándar de regímenes de corta duración de acuerdo a los datos presentados en *Food and Drug Administration* (FDA) y se resumen en la Carta Médica (A-I).
- Pivmecilinam 400 mg al día durante 3-7 días es una opción apropiada para el tratamiento en las regiones donde está disponible (Escandinavia, Países Bajos, Austria, Canadá), debido a la resistencia mínima y la menor propensión de daños colaterales, pero puede tener una eficacia menor en comparación con otros tratamientos disponibles (A-I).
- Las fluoroquinolonas son altamente eficaces en los regímenes de 3 días (A-I) pero tienen una relevante propensión a los daños colaterales y se deben reservar y considerar antimicrobianos alternativos para la cistitis aguda (A-III).
- Los agentes beta-lactámicos, incluyendo amoxicilina-ácido clavulánico, cefdinir, cefaclor y cefpodoxima proxetil, en los regímenes de 3-7 días son opciones apropiadas para la terapia cuando otros agentes que se recomienda no se puede utilizar (B-I). Otros beta-lactámicos, como la cefalexina, no están tan bien estudiados, pero también puede ser apropiado en ciertas situaciones (B-III).
- El beta-lactámico en general, tiene una eficacia inferior y más efectos adversos, en comparación con otros antimicrobianos en el tratamiento de las ITU (B-I). Por estas razones, los beta-lactámicos excepto pivmecilinam deben utilizarse con precaución para la cistitis no complicada.
- Amoxicilina o ampicilina no debe ser utilizado para el tratamiento empírico, dada la eficacia relativamente pobre, como se indica en las directrices de 1999 [128] y la muy alta prevalencia de resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo (A-III) [129, 130].

1.6.3. Tratamiento de la ITU complicada.

Las guías de práctica clínica actuales de la *Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas* y de la *Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas* consideran en los apartados siguientes el tratamiento óptimo para la ITU complicada [127]:

- En pacientes con sospecha de pielonefritis, se debe realizar siempre un cultivo de orina y pruebas de sensibilidad, y el tratamiento empírico inicial debe ajustarse adecuadamente sobre la base de los uropatógenos (AIII).
- Ciprofloxacino oral 500 mg dos veces al día durante 7 días, con o sin un mínimo de dosis de 400 mg de ciprofloxacino por vía intravenosa, es una opción apropiada para la terapia en pacientes que no requieren hospitalización, donde la prevalencia de la resistencia de los uropatógenos en la comunidad a las fluoroquinolonas no se sabe que supere el 10% (AI). Se podría utilizar en lugar de una vía intravenosa con una fluoroquinolona, una dosis de acción prolongada, tal como 1g de ceftriaxona o una dosis de un aminoglucósido 24 horas (BIII).
- Si la prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas se cree que supera el 10%, se recomienda una dosis inicial de 1 hora por vía intravenosa de un antimicrobiano de acción prolongada parenteral, tal como 1g de ceftriaxona (BIII) o un aminoglucósido 24 horas (BIII). Los datos son insuficientes para hacer una recomendación sobre qué nivel de resistencia a las fluoroquinolonas requiere un agente alternativo en conjunto o para sustituir a una fluoroquinolona para el tratamiento de la pielonefritis.
- Una fluoroquinolona por vía oral una vez al día, incluyendo ciprofloxacino (1000 mg de liberación extendida de 7 días) o levofloxacino (750 mg durante 5 días), es una opción apropiada para la terapia en pacientes que no requieren hospitalización, donde la prevalencia de la resistencia de los uropatógenos en la comunidad no se conoce que supere al 10% (BII). Si la prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas se cree que supera al 10%, se recomienda una dosis intravenosa inicial de larga acción antimicrobiana parenteral, tal como 1g de ceftriaxona (BIII) o un aminoglucósido 24 horas (BIII).
- Trimetoprim- Sulfametoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 14 días es una opción apropiada para el tratamiento si el uropatogeno se sabe que es

susceptible (AI). Si TMP se utiliza cuando la susceptibilidad no se conoce, se recomienda una dosis intravenosa inicial de larga acción antimicrobiana parenteral, tal como 1g de ceftriaxona (BII) o un aminoglucósido 24 horas (BIII).

- Agentes betalactámicos orales son menos eficaces que otros agentes disponibles para el tratamiento de la pielonefritis (BIII). Si se utiliza una dosis oral de betalactámicos se recomienda una dosis inicial intravenosa de un antimicrobiano con una acción prolongada parenteral, tal como 1g de ceftriaxona (BII) o un aminoglucósido (BIII). Los datos son insuficientes para modificar la recomendación de la guía anterior con una duración de tratamiento de 10-14 días para el tratamiento de pielonefritis con un agente betalactámico.
- Las mujeres con pielonefritis que requieren hospitalización deben ser tratadas inicialmente con un régimen intravenoso antimicrobiano, como una fluoroquinolona, un aminoglucósido, con o sin ampicilina, una cefalosporina de amplio espectro, penicilina, con o sin aminoglucósido, o un carbapenem. La elección de estos agentes debe estar basada en datos locales de resistencia y el régimen debe ser adaptado en función de los resultados de sensibilidad (BIII).

Diagnóstico	Tratamiento antimicrobiano empírico inicial	Duración del tratamiento
ITU complicada	<ul style="list-style-type: none"> - Fluoroquinolona - Aminopenicilina/IBL - Cefalosporina 2ª y 3ª generación - Aminoglucósido <p>Si el tratamiento inicial fracasa en 1-3 días o en casos graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoroquinolonas (si antes no se usó) - Acilaminopenicilina/IBL - Cefalosporina 3ª generación - Carbapenem - ± Aminoglucósido <p>En caso de Candida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluconazol - Anfotericina B 	3-5 días tras la defervescencia o el control/eliminación de factor de riesgo
ITU nosocomial		
Pielonefritis aguda complicada		
Prostatitis aguda crónica	<ul style="list-style-type: none"> - Fluoroquinolona <p>Alternativa en la prostatitis bacteriana aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefalosporina 3ª generación <p>En caso de Chlamydia o Ureaplasma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doxiciclina - Macrólido 	Agudo: 2-4 semanas
Epididimitis aguda		Crónico: 4-6 semanas o más
Urosepsis	<ul style="list-style-type: none"> - Cefalosporina 3ª generación - Fluoroquinolona - Acilaminopenicilina/IBL activo contra Pseudomonas - Carbapenem - ± Aminoglucósido 	3-5 días tras la defervescencia o el control/eliminación de factor de riesgo

Tabla 8

Recomendaciones terapéuticas según a EAU [16]

1.6.4. Recomendaciones en situaciones especiales.

1.6.4.1. Infecciones urinarias en el paciente sondado.

Las ITU asociadas a catéter representan cerca del 40% de todas las infecciones nosocomiales, pero corresponden a una menor proporción de infecciones nosocomiales en las ITU [60]. La mayoría de ITU se desarrollan en pacientes con sondas vesicales permanentes.

La tasa de ITUAC varía según el tipo de UTI; las tasas de ITUAC informadas por el *National Healthcare Safety Network* en 2006 y 2007 oscilaron entre 7,7 infecciones/1000 días catéter en las UTI de quemados a 3,1 infecciones/1000 días

catéter en las UTI médico-quirúrgicas. La tasa de ITUAC en la UTI pediátricas es de 5 infecciones/1000 días catéter, pero en las UTI neonatales la frecuencia de ITUAC es escasa. En general, las ITUAC se producen igual o en mayor proporción en las salas de guardia que en la UTI, y van desde 4,7 ITU/1000 días catéter en las unidades de cuidados generales de adultos hasta las 16,8 ITU/1000 días catéter en las unidades de rehabilitación [60].

Las ITU asociadas a la atención de la salud representan hasta un 40% de las infecciones hospitalarias y el 23% de las infecciones en las Unidades de Cuidados Intensivos. La mayoría de las ITU se desarrollan en pacientes con sondas vesicales permanentes. Los catéteres urinarios interfieren con las defensas normales del huésped inmune y facilita la formación de biofilms que permiten la colonización de las bacterias y afecta a los organismos etiológicos específicos que se encuentran en las ITU asociadas a catéter. Estos factores tienen implicaciones importantes para la prevención de la ITU en los pacientes sondados. El cateterismo urinario interfiere con todas estas defensas normales del huésped. La mayoría de los microorganismos causantes de ITUAC entran en la vejiga ascendiendo por la uretra desde el periné. Los organismos migran desde la película mucosa que rodea la cara externa del catéter. Los organismos que entran a la vejiga por esta ruta extraluminal son principalmente organismos endógenos que colonizan el tracto intestinal y el periné del paciente [60].

La mayoría de las infecciones urinarias asociadas a sondas derivan de la propia microflora del colon del paciente y la sonda predispone a las ITU de varias formas. El factor de riesgo más importante en relación con el desarrollo de bacteriuria asociada a sondas es la duración del sondaje, aproximadamente el 97% de las ITU asociadas a sondas se asocian a un sondaje permanente. La mayoría de los episodios de bacteriuria a corto plazo asociada a sondas son asintomáticos y están causados por un solo microorganismo. Los pacientes sondados durante más de 30 días tienden a contraer más microorganismos [131].

Las mujeres tienen mayor riesgo de bacteriuria que los hombres (riesgo relativo 1,7-3,7). La colonización bacteriana perineal intensa también se ha asociado a un aumento del riesgo de bacteriuria. Algunos estudios han mostrado otros factores de riesgo relacionados con el paciente [60]:

- Enfermedad subyacente rápidamente fatal
- Edad > 50 años
- Enfermedad no quirúrgica

- Hospitalización en un servicio de ortopedia o urológico
- Inserción del catéter después del 6.º día de hospitalización
- Catéter insertado fuera de la sala de operaciones
- Diabetes Mellitus
- Creatinina > 2 mg/dl en el momento del cateterismo.

En el paciente sondado los microorganismos pueden entrar en el aparato urinario durante la inserción de la sonda, lo que ocurre en 1% en personas sanas y en el 30% en ancianos, o mientras el paciente está sondado. En este caso, los microorganismos pueden ascender por vía intraluminal, siendo más frecuente en hombres y en circuitos abiertos, o por vía extraluminal siendo más frecuente en mujeres y en circuitos cerrados [14, 22, 60].

Los organismos adquiridos intraluminales suelen ser exógenos y el resultado de la transmisión cruzada de los organismos presentes en las manos del personal sanitario. El biofilm que se forma en los catéteres urinarios es único y tiene importantes consecuencias para la prevención de las ITUAC. Este biofilm está integrado por grupos de microorganismos y matriz extracelular (principalmente materiales de polisacáridos) y se forma tanto en la superficie extraluminal como en la intraluminal de los catéteres urinarios. Normalmente, se compone de un tipo de microorganismos aunque es posible la formación de biofilms polimicrobianos [60].

Los organismos presentes en el biofilm crecen más lentamente que los organismos que se desarrollan dentro de la propia orina, y desde él pueden ascender por el catéter en 1 a 3 días. Algunos organismos del biofilm, especialmente las especies de *Proteus*, tienen la capacidad de hidrolizar la urea y aumentar el pH de la orina. Esto permite la precipitación mineral, lo que conduce a la formación de incrustaciones minerales en el catéter o de cálculos renales. Además, el biofilm constituye un entorno de protección contra los agentes antimicrobianos y las células inmunológicas [60].

La bacteriuria aumenta proporcionalmente al tiempo del sondaje, y los agentes etiológicos de la ITU varían ligeramente según se trate del sexo masculino o femenino, debido a que el reservorio en la mujer es su microbiota fecal, mientras que en el hombre es la microbiota ambiental [22]. Las *Enterobacteriaceae* son los agentes patógenos más comunes asociados a las ITU asociadas a sondas adquiridas en el hospital. Otros patógenos predominantes, especialmente en las ITU, son las especies *Candida*, *Enterococcus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Aunque la mayoría de la ITU asociadas a

sondas (80%) vesicales en catéteres de corto plazo están causadas por un solo organismo, en el 77-95% de los casos las infecciones en los catéteres de permanencia prolongada son polimicrobianas; el 10% tiene más de 5 especies de organismos [60].

Los datos brindados por el NHSN entre 2006 y 2007 muestran que el 24,8% de todas las bacterias *E.coli* aisladas de pacientes con ITUAC fueron resistentes a las fluoroquinolonas. Además, el 21,2% de los aislados de *Klebsiella pneumoniae* y el 5,5% de los aislados de *E.coli* en pacientes con ITUAC fueron resistentes a la ceftriaxona o la ceftazidima, y el 10% de todos los aislados de *Klebsiella pneumoniae* de los pacientes con ITUAC fueron resistentes a carbapenems. Muchas enterobacterias producen beta-lactamasas de espectro extendido, dando como resultado, en algunos casos, la resistencia a los antimicrobianos betalactámicos no carbapenem. La duración del cateterismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de las ITU [60].

Hay dos prioridades en el sondaje de un paciente: el sistema de sonda debe permanecer cerrada y la duración del sondaje debe ser mínima.

El uso de sistemas de recuerdo electrónico o con intervención del personal de enfermería para retirar sondas innecesarias puede reducir la duración del sondaje y el riesgo de ITU. La bolsa de drenaje siempre ha de mantenerse por debajo de la vejiga y el tubo de conexión [131].

En caso de sondaje a corto plazo, no se recomienda la profilaxis sistémica con antibióticos sistémicos [131].

1.6.4.2. ITU durante el embarazo.

Las mujeres embarazadas no parecen ser más propensas a las ITU que otras mujeres. Pero cuando una infección se produce en una mujer embarazada, es más probable que afecte a los riñones. Alrededor de 4-5% de las mujeres embarazadas desarrollan una ITU. Los científicos creen que los cambios hormonales y los cambios en la posición de las vías urinarias durante el embarazo hacen que sea más fácil para las bacterias viajar por los uréteres hacia los riñones y causar infección [31].

Las ITU son frecuentes durante el embarazo. La mayoría de las mujeres presentan bacteriuria antes del embarazo y en el 20-40% de las mujeres con bacteriuria asintomática se produce una pielonefritis durante el embarazo.

La ITU presenta una gran morbilidad para la madre y el feto. Es fundamental detectar la presencia de infección sintomática o asintomática lo más tempranamente posible y tratarla correctamente. La cistitis y la pielonefritis al ser infecciones

sintomáticas permiten un diagnóstico más precoz, pero la bacteriuria asintomática al no presentar síntomas clínicos sólo puede detectarse por medio de estudios de laboratorio. Casi todas las embarazadas con bacteriuria pueden diagnosticarse en el primer trimestre y el procedimiento diagnóstico de elección es el urocultivo, por lo que está indicado siempre hacerlo en toda mujer embarazada [132].

En una mujer embarazada asintomática, la bacteriuria se considera significativa cuando en dos muestras de orina evacuadora consecutivas crecen $\geq 10^5$ UFC/ml de la misma especie bacteriana en cultivo cuantitativo o cuando en una sola muestra obtenida por sonda crecen $\geq 10^5$ UFC/ml de un uropatógeno [133].

En una mujer embarazada con síntomas compatibles con ITU, la bacteriuria se considera significativa cuando en una muestra de orina evacuadora u obtenida por sonda crecen $\geq 10^3$ UFC/ml de un uropatógeno.

Las embarazadas deben someterse a un cribado de bacteriuria durante el primer trimestre [134].

La erradicación de la bacteriuria disminuye el riesgo de desarrollo de pielonefritis y asimismo el riesgo de parto prematuro y de recién nacido de bajo peso. Por ello, se recomienda realizar a todas las embarazadas un urocultivo (las tiras reactivas no son suficientemente sensibles) a partir de la semana 12 de gestación [135].

La bacteriuria asintomática detectada durante el embarazo debe erradicarse con un tratamiento antibiótico [134].

Antibiótico	Duración del tratamiento	Comentarios
Nitrofurantoína 100 mg	Cada 12h, 3-5 días	Evitar en caso de deficiencia de G6PD
Amoxicilina 500 mg	Cada 8h, 3-5 días	Resistencia cada vez mayor
Amoxicilina/Clavulánico 500 mg	Cada 12h, 3-5 días	
Cefalexina 500 mg	Cada 8h, 3-5 días	Resistencia cada vez mayor
Fosfomicina 3 g	Monodosis	
Trimetoprim-Sulfametoxazol	Cada 12h, 3-5 días	Evitar el uso de Trimetoprim en el 1° trimestre y a término y Sulfametoxazol en el 3° trimestre y a término

Tabla 9

Régimen de tratamiento de la bacteriuria asintomática y la cistitis durante el embarazo [136].

Para el tratamiento de la bacteriuria asintomática y la cistitis durante el embarazo debe plantearse el uso de ciclos breves de tratamiento antibiótico (3 días) [136].

La bacteriuria asintomática se trata con una pauta de 7 días basada en las pruebas de sensibilidad. Como profilaxis de las infecciones recidivantes (sintomáticas o asintomáticas) pueden utilizarse 125-250 mg/día de cefalexina o 50 mg/día de nitrofurantoína [16].

Han de obtenerse urocultivos poco después de finalizar el tratamiento de la bacteriuria asintomática y las ITU sintomáticas durante el embarazo [137].

La profilaxis poscoital ha de considerarse en las embarazadas con antecedentes de ITU frecuentes antes del comienzo del embarazo a fin de reducir el riesgo de ITU [138].

En las mujeres con pielonefritis durante el embarazo debe contemplarse un tratamiento ambulatorio con antibióticos apropiados, siempre que los síntomas sean leves y sea factible un seguimiento estrecho [139].

Antibiótico	Dosis
Ceftriaxona	1-2g IV o IM cada 24h
Aztreonam	1g IV cada 8-12h
Piperacilina-tazobactam	3,375-4,5g IV cada 6h
Cefepima	1g IV cada 12h
Imipenem-cilastatina	500mg IV cada 6h
Ampicilina + gentamicina	2g IV cada 6h + 3-5mg/kg/día IV en 3 dosis divididas

Tabla 10

Regímenes de tratamiento de la pielonefritis durante el embarazo [140].

En la pielonefritis aguda la hospitalización de la paciente embarazada tiene como objetivo manejar la infección y vigilar la presencia de posibles complicaciones obstétricas. Se aconseja realizar [132]:

- Valoración obstétrica. Exploración vaginal y Test de Bishop, monitorización de la frecuencia cardíaca fetal y dinámica uterina, ecografía para valorar el estado fetal.
- Hemograma, proteína C reactiva, función renal y electrolitos.
- Hemocultivo y urocultivo previo al tratamiento.

- Monitorización periódica de los signos vitales.
- Hidratación venosa para conseguir diuresis >30 ml/hora.
- Correcto balance hídrico.
- Iniciar inmediatamente el tratamiento antibiótico de forma empírica.
- Es conveniente realizar ecografía renal.
- Control de posibles complicaciones.

En la población de pacientes con ITU complicadas ha de contemplarse un tratamiento antibiótico prolongado (7-10 días). Cuando esté indicado, debe utilizarse una ecografía o resonancia magnética de forma preferente para evitar el riesgo de irradiación del feto [16].

1.6.4.3. ITU en mujeres postmenopáusicas.

La ITU recurrente se define como tres episodios de ITU en los 12 meses anteriores o dos episodios en los últimos 6 meses. En las mujeres postmenopáusicas la tasa de prevalencia de presentar un episodio de ITU en un año varía del 8 al 10%. De las mujeres que tienen un episodio, el 5% presentará una recurrencia en el año [141, 142].

En las mujeres de edad avanzada ingresadas en centros de asistencia a largo plazo, el sondaje urinario y el deterioro del estado funcional parecen ser los factores de riesgo más importantes asociados a ITU.
Vaginitis atrófica.
Incontinencia, cistocele y residuo posmiccional.
ITU antes de la menopausia.
Estado no secretor de antígenos de grupos sanguíneos.

Tabla 11

Factores de riesgo asociados a ITU en mujeres postmenopáusicas [143].

La flora vaginal cambia con la reducción de los estrógenos locales y circulantes durante la menopausia. Después de la menopausia, el pH vaginal sube y los *Lactobacillus* vaginales disminuyen, lo que permite que las bacterias gramnegativas crezcan y actúen como germen uropatógenos. Una revisión sistemática Cochrane

[144] concluyó que los estrógenos vaginales mejoran la atrofia vaginal y aumentan los *Lactobacillus* vaginales. Otra revisión similar [145] informó que los estrógenos son efectivos en la impresión subjetiva de curación en las mujeres con incontinencia urinaria, y que aumenta la presencia de *Lactobacillus*, disminuyendo el pH vaginal. A partir de estas pruebas los estrógenos han sido recomendados como una estrategia para la prevención de la ITU en mujeres postmenopáusicas. Se han probado diferentes métodos de administración: oral, crema vaginal, tabletas vaginales, anillo vaginal y pesarios vaginales.

Durante las últimas décadas ha habido un mayor interés en el tratamiento con estrógenos locales u orales para la prevención de la ITU y los síntomas urinarios en las mujeres postmenopáusicas. La investigación básica ha demostrado que los receptores de estrógenos están presentes en la vagina, uretra, trigono vesical y musculatura del suelo pelviano. Se considera que los mismos desempeñan una función fundamental en el mecanismo de la continencia [146, 147].

Cuanto al tratamiento de la ITU en mujeres postmenopáusicas hay que tener en cuenta dos distintos aspectos:

- El tratamiento de la cistitis aguda en mujeres postmenopáusicas es similar al de las premenopáusicas, sin embargo, el tratamiento a corto plazo no está tan bien definido como en las mujeres premenopáusicas [148].
- El tratamiento de la pielonefritis en mujeres posmenopáusicas es similar al de las premenopáusicas.
- La bacteriuria asintomática en mujeres ancianas no debe tratarse con antibióticos [133].
- Los antibióticos, las dosis y la duración del tratamiento óptimos en las mujeres ancianas parecen similares a los que se recomiendan en las posmenopáusicas más jóvenes.
- Pueden administrarse estrógenos (especialmente por vía vaginal) para prevenir las ITU, aunque los resultados son contradictorios [149].
- Otros métodos, como arándanos y lactobacilos probióticos, pueden contribuir, aunque no son suficientes para prevenir las ITU recurrentes [150].
- En caso de descartar factores de complicación, como obstrucción urinaria y vejiga neurógena, debe administrarse una profilaxis antibiótica como la que se recomienda en las mujeres premenopáusicas.

1.6.4.4. ITU en niños.

Las ITU en los niños son un problema de salud frecuente, de modo que su incidencia sólo es un poco más baja que las de infecciones de las vías respiratorias superiores y digestivas. La incidencia de ITU depende de la edad y sexo. En el primer año de vida, sobre todo en los 3 primeros meses, las ITU son más frecuentes en los niños (3,7%) que en las niñas (2%), tras lo cual se modifica la incidencia, pasando a ser del 3% en las niñas y del 1,1% en los niños [151]. Las ITU pediátricas son la causa más frecuente de fiebre de origen desconocido en los niños varones menores de 3 años. En las primeras semanas de vida, el 13,6% de los pacientes con fiebre presenta una ITU [152]. El cuadro clínico de una ITU en lactantes y niños pequeños puede variar desde fiebre a síntomas digestivos o de las vías urinarias inferiores o superiores. Rara vez la forma de presentación es un shock séptico. Los signos de una ITU pueden ser imprecisos en los niños pequeños, pero más adelante, cuando son mayores de 2 años, puede aparecer micción frecuente, disuria y dolor suprapúbico, abdominal o lumbar, con o sin fiebre [16].

Después de dos episodios de ITU en niñas y de uno en niños ha de realizarse una investigación. El objetivo es descartar la aparición inusual de obstrucción, reflujo vesicoureteral y disfunción miccional [16].

En el tratamiento de las ITU en niños no se aconsejan ciclos cortos, por lo que el tratamiento se mantiene durante 5-7 días o más. Cuando el niño está gravemente enfermo con vómitos y deshidratación, se precisa el ingreso hospitalario y se administran antibióticos parenterales inicialmente [16].

La evolución de una ITU suele ser benigna, aunque en el período neonatal puede progresar a la formación de cicatrices renales, sobre todo cuando se asocia a anomalías congénitas de las vías urinarias. Entre las secuelas diferidas relacionadas con las cicatrices renales figuran hipertensión arterial, proteinuria, lesión renal e insuficiencia renal crónica, con necesidad de tratamiento con diálisis en un número importante de adultos [153].

El riesgo de presentar una ITU durante el primer decenio de vida es del 1% en el sexo masculino y del 3% en el femenino [9]. Se ha comunicado que la tasa global de recidivas durante el período neonatal es del 25% [9, 154].

Los patógenos habituales son microorganismos gramnegativos, principalmente de origen intestinal. De ellos, *E.coli* es responsable del 90% de los episodios de ITU [155]. Los microorganismos grampositivos (especialmente enterococos y estafilococos)

representan el 5-7% de los casos. Las infecciones nosocomiales muestran un patrón más amplio de microorganismos agresivos como los géneros *Klebsiella*, *Serratia* y *Pseudomonas*. Los estreptococos de los grupos A y B son relativamente frecuentes en los neonatos [156]. Existe una tendencia creciente a aislar *Staphilococcus saprophyticus* en ITU que afectan a niños, aunque el papel de este microorganismo sigue siendo objeto de debate [157].

El ascenso retrógrado es el mecanismo más habitual de infección. La infección nosocomial y la afectación como parte de una infección sistémica son menos frecuentes [158].

Las ITU pueden clasificarse como primer episodio o recurrentes, así como en función de la gravedad.

Las ITU recurrentes pueden subdividirse en [158]:

- Infección no resuelta: concentración subterapéutica del antibiótico, incumplimiento del tratamiento, malabsorción, patógenos resistentes.
- Persistencia bacteriana: puede deberse a un foco de infección persistente en las vías urinarias. Puede ser necesaria la corrección quirúrgica o el tratamiento médico de la disfunción urinaria.
- Reinfeción: cada episodio es una nueva infección adquirida a partir de la flora periuretral, perineal o rectal.

Desde el punto de vista clínico, han de diferenciarse las formas graves y simples de ITU ya que, en cierta medida, la intensidad de los síntomas determina el grado de urgencia con el que ha de emprenderse la investigación y el tratamiento [16]:

- ITU graves: relacionadas con la presencia de fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$, sensación de estar enfermo, vómitos persistentes, deshidratación moderada o intensa y cumplimiento terapéutico deficiente.
- ITU simples: pueden manifestar febrícula únicamente, pero pueden ingerir líquidos y medicación por vía oral. El niño sólo presenta una deshidratación leve o nula y tiene un buen nivel de cumplimiento terapéutico esperado. Cuando se prevé un bajo nivel de cumplimiento, debe tratarse como una ITU grave.

El diagnóstico definitivo de infección en los niños requiere un urocultivo positivo [158, 159]. La orina ha de obtenerse en condiciones bacteriológicamente fiables cuando vaya a realizarse el cultivo de muestras de orina [160]. Un urocultivo

positivo se define como la presencia de > 100.000 UFC/ml de un patógeno [161, 162]. La presencia de piuria (> 5 leucocitos/campo) y bacteriuria en una muestra de orina reciente reforzará el diagnóstico clínico de ITU [161].

Muestra de orina obtenida por punción vesical suprapúbica	Muestra de orina obtenida por sondaje vesical	Muestra de orina obtenida de la mitad de la micción
Cualquier número de UFC/ml (al menos 10 colonias idénticas)	$\geq 1.000-50.000$ UFC/ml	$\geq 10^4$ UFC/ml con síntomas $\geq 10^5$ UFC/ml sin síntomas

Tabla 12

Criterios de ITU en los niños [16]

La presencia de otros marcadores bioquímicos en una muestra de orina resulta útil para establecer el diagnóstico de ITU [158]. Los marcadores más frecuente son los nitritos y la esterasa leucocitaria, que habitualmente se combinan en un análisis con tira reactiva.

Es poco probable que el cribado de la bacteriuria asintomática en los lactantes prevenga la formación de cicatrices pielonefríticas, ya que suelen aparecer muy al principio de la lactancia. Tan sólo una minoría de los niños con ITU padece una enfermedad urológica subyacente, si bien, cuando existe un trastorno de este tipo, puede causar una morbilidad importante. Por tanto, después de un máximo de dos episodios de ITU en una niña y de un episodio en un niño, han de efectuarse pruebas complementarias, pero no en caso de bacteriuria asintomática [163-165]. La necesidad de una gammagrafía con DTPA/MAG-3 viene determinada por los datos ecográficos, sobre todo cuando se sospecha de una lesión obstructiva.

El tratamiento de las ITU en los niños tiene cuatro objetivos principales [16]:

- Eliminación de los síntomas y erradicación de la bacteriuria en el episodio agudo,
- Prevención de la formación de cicatrices renales,
- Prevención de ITU recurrentes,
- Corrección de las lesiones urológicas asociadas.

El tratamiento de las ITU graves:

Una ITU grave precisa una reposición suficiente de líquidos por vía parenteral y un tratamiento antibiótico adecuado, preferiblemente con cefalosporinas de tercera generación. Cuando se sospecha una ITU por grampositivos a partir de la tinción Gram,

resulta útil administrar aminoglucósidos en combinación con ampicilina o amoxicilina/ácido clavulánico [166].

La antibioterapia ha de iniciarse de forma empírica, aunque debe ajustarse en función de los resultados de los cultivos lo antes posible. En los pacientes con alergia a las cefalosporinas puede utilizarse aztreonam o gentamicina. Cuando se precisan aminoglucósidos, deben controlarse las concentraciones séricas para ajustar la dosis [16].

En los niños mayores puede utilizarse una amplia gama de antibióticos, a excepción de tetraciclinas. Las fluoroquinolonas pueden producir toxicidad sobre el cartílago [167], si bien, en caso necesario, pueden emplearse como tratamiento de segunda línea de infecciones graves, ya que los acontecimientos adversos osteomusculares son de intensidad moderada y transitorios [168, 169].

Durante un período de seguridad de 24-36 horas ha de administrarse tratamiento parenteral. Cuando el niño se quede afebril y pueda tomar líquidos se le puede administrar un fármaco oral hasta completar los 10-14 días de tratamiento, que podrá seguir administrándose en régimen ambulatorio [170]. Los antibióticos orales de elección son: TMP-SMX, una cefalosporina oral o amoxicilina/ácido clavulánico. Sin embargo, la indicación de TMP está disminuyendo en las zonas con aumento de la resistencia.

En los niños menores de 3 años, que presentan dificultades para tomar medicación oral, parece aconsejable el tratamiento parenteral durante 7-10 días, con resultados similares a los obtenidos con el tratamiento oral [171].

El tratamiento de las ITU simples:

Se considera que una ITU simple es una infección de bajo riesgo en los niños. Se recomienda un tratamiento empírico oral con TMP, una cefalosporina oral o amoxicilina/ácido clavulánico, conforme al patrón local de resistencias. La duración del tratamiento de las ITU no complicadas tratadas por vía oral ha de ser de 5-7 días [172, 173]. Puede emplearse una monodosis parenteral en casos de cumplimiento dudoso y con unas vías urinarias normales [174]. Cuando la respuesta es insuficiente o se producen complicaciones, el paciente debe ser ingresado para recibir tratamiento parenteral [175].

Profilaxis:

Cuando existe un riesgo elevado de pielonefritis, por ejemplo, reflujo vesicoureteral e ITU recurrentes, se recomienda una profilaxis antibiótica en dosis baja [176, 177]. También puede utilizarse tras un episodio agudo de ITU hasta que finalice el estudio diagnóstico. Los antibióticos más eficaces son: nitrofurantoína, TMP, cefalexina y cefaclor [176].

1.6.4.5. ITU agudas no complicadas en varones jóvenes.

La bacteriuria asintomática y la infección sintomática del tracto urinario son mucho menos comunes en los hombres que en mujeres debido a la mayor longitud uretral, al ambiente periuretral más seco y a la existencia de sustancias antibacterianas en el líquido prostático.

Varones con ITU agudas no complicadas:

- Tan sólo un pequeño número de varones de 15 a 50 años de edad presenta ITU agudas no complicadas [178].
- Estos varones deben recibir, como tratamiento mínimo, un régimen antibiótico de 7 días.

Varones con ITU e infección prostática concomitante:

- La mayoría de los varones con ITU febriles presentan una infección concomitante de la próstata, determinada mediante elevaciones transitorias del PSA en suero y el volumen prostático [179].
- Ha de llevarse a cabo una evaluación urológica sistemática de los adolescentes y varones con ITU febriles, pielonefritis, infecciones recurrentes o cuando se sospeche un factor de complicación.
- Se recomienda una duración mínima del tratamiento de 2 semanas, preferentemente con una fluoroquinolona, dado que la afectación prostática es frecuente [180].

Ha sido convencional considerar todas las ITU (y, presumiblemente, la bacteriuria asintomática) en los hombres como complicadas, ya que la mayoría se producen en los niños o en los ancianos, en asociación con anomalías urológicas, como la obstrucción del tracto urinario inferior o instrumentación.

Los factores de riesgo asociados con estas infecciones incluyen relaciones sexuales con penetración anal (exposición a *E.coli* en el recto) y la falta de circuncisión

(aumento de *E.coli* en glande y prepucio) o cuya pareja sexual es colonizada por uropatógenos.

La cistitis aguda no complicada o pielonefritis en hombres adultos sanos es poco frecuente, pero generalmente es causada por el mismo espectro de uropatógenos con el mismo perfil de susceptibilidad antimicrobiana que la observada en las mujeres [23].

Para los hombres, la bacteriuria asintomática se define como el hallazgo de un recuento de $\geq 10^5$ UFC/ml en una sola muestra de orina espontánea recogida en condiciones de asepsia, en ausencia de síntomas, con una sensibilidad y especificidad del 97% [133].

No hay evidencias de buena calidad para proponer el tratamiento óptimo en las ITU del varón. Como tratamiento empírico se suele considerar de elección una fluoroquinolona, como ciprofloxacino, por su capacidad de penetrar en el tejido prostático [16, 181].

Al finalizar el tratamiento se realizará un nuevo urocultivo (1-2 semanas postratamiento). No estaría indicado seguir investigando los casos que se resuelvan satisfactoriamente y que no presentan indicios de otras anomalías [103].

El tratamiento debe durar al menos siete días en las ITU no complicadas, y dos semanas si se acompaña de fiebre [16].

1.6.4.6. ITU complicadas debidas a trastornos urológicos.

Una ITU complicada es una infección asociada a un trastorno, como anomalías estructurales o funcionales del aparato genitourinario, o a la presencia de una enfermedad subyacente, lo que aumenta el riesgo de contraer una infección o de que fracase el tratamiento [39, 182, 183].

Una amplia variedad de bacterias puede causar una ITU complicada, el espectro es mucho mayor que en las ITU no complicada y las bacterias tienen más probabilidades de ser resistentes a los antibióticos, especialmente en caso de una ITU complicada relacionada con el tratamiento. Las enterobacterias son los patógenos predominantes, siendo *E.coli* el más frecuente. Sin embargo, los cocos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa*, y grampositivos, como enterococos y estafilococos, también desempeñan un papel importante, en función de los trastornos subyacentes.

La estrategia de tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad. El tratamiento abarca tres objetivos:

- Tratamiento de la anomalía urológica.
- Tratamiento antibiótico.
- Medidas sintomáticas en caso necesario.

A menudo se necesita hospitalización. A fin de evitar la aparición de cepas resistentes, el tratamiento debe guiarse por el urocultivo siempre que sea posible [184]. Hasta ahora, no se ha demostrado que ningún fármaco o clase de fármacos sea superior en un caso en el que el microorganismo infeccioso sea sensible al fármaco administrado.

Cuando se necesita tratamiento empírico, el espectro antibacteriano del antibiótico debe incluir los patógenos más importantes. Una fluoroquinolona con excreción principalmente renal, una aminopenicilina más un inhibidor de betalactamasas, una cefalosporina del grupo 2 o 3a o, en caso de tratamiento parenteral, un aminoglucósido, son alternativas recomendadas [185].

En la mayoría de los países, *E.coli* muestra una tasa elevada de resistencia a TMP-SMX (18% en la última evaluación realizada en EEUU) [186], por lo que debe evitarse como tratamiento de primera línea. Fosfomicina trometamol sólo se encuentra autorizado para el tratamiento de cistitis no complicadas en monodosis [187]. Las aminopenicilinas, ampicilina o amoxicilina, ya no son suficientemente activas frente a *E.coli*.

En caso de fracaso del tratamiento inicial, o de una infección clínicamente grave, debe elegirse un antibiótico de espectro más amplio que también sea activo contra *Pseudomonas*, por ejemplo, una fluoroquinolona (si no se utiliza como tratamiento inicial), una acilaminopenicilina (piperacilina) más un inhibidor de betalactamasas, una cefalosporinas del grupo 3b o un carbapenem, en combinación o no con un aminoglucósido [188].

La duración del tratamiento suele ser de 7-14 días [39], aunque en ocasiones tiene que prolongarse hasta un máximo de 21 días [189].

Hasta que no se eliminen completamente los factores predisponentes, no suele ser posible la curación real sin infección recurrente. Por consiguiente, ha de realizarse un urocultivo 5-9 días después de la finalización del tratamiento, así como 4-6 semanas después [184].

Antibióticos recomendados como tratamiento empírico inicial

- Fluoroquinolonas
- Aminopenicilina + IBL
- Cefalosporina
- Aminoglucósido

Antibióticos recomendados como tratamiento empírico en caso de fracaso inicial o en los casos graves

- Fluoroquinolona (si no se utiliza como tratamiento inicial)
- Ureidopenicilina (piperacilina) + IBL
- Cefalosporina
- Carbapenem
- Tratamiento combinado: Aminoglucósido + IBL/Fluoroquinolona

Antibióticos no recomendados como tratamiento empírico

- Aminopenicilina (amoxicilina o ampicilina)
- Trimetoprim-Sulfametoxazol (sólo si se conoce la sensibilidad del patógeno)
- Fosfomicina trometamol

Tabla 13

Opciones de tratamiento antibiótico como tratamiento empírico [16]

1.7. PROFILAXIS EN INFECCIONES URINARIAS DE REPETICIÓN NO COMPLICADAS.

1.7.1. Profilaxis antimicrobiana.

La profilaxis antibiótica tiene como objetivo proteger al paciente, pero no a costa de favorecer las resistencias. Sin embargo, existen pruebas convincentes de que el uso inteligente de la profilaxis puede reducir el consumo global de antibióticos [190, 191]. Resulta esencial individualizar la elección de la profilaxis antibiótica en función de los factores de riesgo acumulados de cada paciente [192]. Los antibióticos no pueden sustituir a otras medidas basales para reducir la infección [193].

En una revisión Cochrane se concluye que la profilaxis antimicrobiana continua (una dosis diaria nocturna inferior a la terapéutica durante 6-12 meses) es eficaz en disminuir la tasa de recurrencias de la ITU durante el periodo de tratamiento. No obstante, no modifica el curso de la ITU recurrente y un 50-60% de mujeres volverán a presentar una recurrencia a los 3-4 meses de haber finalizado el tratamiento. En estos casos, se puede mantener hasta dos años o incluso durante un periodo más prolongado. Con algunos antibióticos como cotrimoxazol (no útil en nuestro medio por las elevadas resistencias) hay experiencias de incluso 5 años. Sin embargo, no hay ensayos clínicos

con duraciones superiores a un año, por lo que se desconoce cual es la duración óptima del tratamiento [135, 194].

Pauta	ITU previstas por año
TMP-SMX 40/200 mg 1v/d	0-0,2
TMP-SMX 40/200 mg 3v/sem	0,1
Trimetoprim 100 mg 1v/d	0-1,5
Nitrofurantoína 50 mg 1 v/d	0-0,6
Nitrofurantoína 100 mg 1 v/d	0-0,7
Cefaclor 250 mg 1 v/D	0,0
Cefalexina 125 mg 1 v/d	0,1
Cefalexina 250 mg 1 v/d	0,2
Norfloxacin 200 mg 1 v/d	0,0
Ciprofloxacino 125 mg 1 v/d	0,0
Fosfomicina 3g cada 10 días	0,14

Tabla 14

Pautas de profilaxis antibiótica continua para mujeres con ITUR [36]

Pauta	ITU previstas por año
TMP-SMX 40/200 mg	0,3
TMP-SMX 80/400 mg	0,0
Nitrofurantoína 50 ó 100 mg	0,1
Cefalexina 250 mg	0,03
Ciprofloxacino 125 mg	0,0
Norfloxacin 200 mg	0,0
Ofloxacin 100 mg	0,06

Tabla 15

Pautas de profilaxis antibiótica poscoital para mujeres con ITUR [36]

Pauta	Dosis
Pauta habitual <ul style="list-style-type: none"> - Nitrofurantoína - Nitrofurantoína macrocristalina - TMP-SMX - TMP - Fosfomicina trometamol 	50 mg/d 100 mg/d 40/200 mg/d o 3/sem 100 mg/d 3g/10 d
Infecciones intercurrentes <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacino - Norfloxacino - Pefloxacino 	125 mg/d 200-400 mg/d 800 mg/sem
Durante el embarazo <ul style="list-style-type: none"> - Cefalexina - Cefaclor 	125 mg/d 250 mg/d

Tabla 16

Recomendaciones de la EAU en ITUR no complicadas [16]

1.7.1.1. Trimetoprim/sulfametoxazol o cotrimoxazol.

El tratamiento de la ITU es la principal indicación de TMP en monoterapia o en combinación con una sulfamida, por ejemplo el SMX. TMP con o sin SMX también puede utilizarse en la profilaxis de cistitis recurrentes [128].

Tanto el trimetoprim como el sulfametoxazol son, individualmente, fármacos antibacterianos eficaces de la familia de los antagonistas del folato. Inicialmente desarrollada para el tratamiento de las infecciones urinarias, la asociación trimetoprim-sulfametoxazol es muy versátil y se emplea en la prevención y tratamiento de numerosas infecciones en particular la neumonía producida por *Pneumocystis carinii* [195, 196].

La tasa de resistencia de *E.coli* puede variar de un país a otro.

Por consiguiente, no se recomienda para el tratamiento empírico de la cistitis o pielonefritis aguda no complicada, cuando la tasa de resistencia en la zona supera el 10-20% [128].

En las ITU complicadas, TMP-SMX sólo debe utilizarse en función de los resultados del antibiograma [197].

TMP, especialmente en combinación con SMX, puede provocar acontecimientos adversos intensos, aunque infrecuentes, como el Síndrome de Lyell, Síndrome de Stevens-Johnson y pancitopenia.

Mecanismo de acción [198, 199]

El trimetoprim-sulfametoxazol es generalmente bactericida actuando al inhibir enzimas secuenciales que intervienen en la síntesis del ácido fólico bacteriano [200].

El sulfametoxazol, es estructuralmente parecido al ácido p-aminobutírico (PABA) inhibiendo de forma competitiva la formación de ácido fólico a partir del PABA [200].

Por su parte, el trimetoprim se une a la enzima dihidrofolato reductasa, lo que impide la formación del ácido tetrahidrofólico a partir del dihidrofolato. El ácido tetrahidrofólico (THF) es la forma activa del ácido fólico sin el cual la bacteria no puede sintetizar timidina, lo que conduce a una interferencia en la síntesis de los ácidos nucleicos y de las proteínas [200].

Al actuar mediante estos dos mecanismos diferentes, la combinación trimetoprim-sulfametoxazol es sinérgica frente a un gran número de bacterias [200].

Indicaciones tanto para tratamiento como para profilaxis en ITU: bacterias susceptibles

Las indicaciones terapéuticas en las que se basa el uso de la combinación trimetoprim-sulfametoxazol son:

- ITU: el tratamiento de ITU inferiores simples con trimetoprim-sulfametoxazol generalmente es muy eficaz cuando las bacterias son sensibles.

Se ha demostrado que esa combinación produce efecto terapéutico más favorable que sus componentes administrados separadamente, cuando los microorganismos infectantes hacen parte de la familia de las enterobacterias. El esquema de dosis única es, ocasionalmente eficaz para el tratamiento de las ITU no complicadas, pero el tratamiento por lo menos durante tres días probablemente es más eficaz [201, 202]. En la ITU no complicada, se ha usado de rutina trimetoprim-sulfametoxazol, pero estudios recientes demuestran que su susceptibilidad es baja, por tanto, se prefiere usar macrodantina, cefalosporinas de primera y segunda generaciones, amoxicilina-ácido clavulánico y, a veces, quinolonas [203].

- La bacteriuria asintomática debe ser tratada con antibióticos en los pacientes sometidos a cirugía o manipulación urológica y trasplante renal; con neutropenia o inmunodepresión; con anomalías urológicas no corregibles y episodios de infección urinaria sintomática; o con bacteriuria persistente después de intervención urológica o después de retirar la sonda urinaria. Eventualmente, el tratamiento también puede estar

indicado en las infecciones por *Proteus spp.* (riesgo de formación de cálculos de estruvita) y en los pacientes diabéticos. Las mujeres embarazadas podrían beneficiarse de un tratamiento adecuado [107], tomando en cuenta que entre el 2% y 10% de los embarazos se complican por la presencia de ITU y un 25-30% de estas mujeres desarrollan pielonefritis durante el mismo [201, 204-207].

- En el caso de las pielonefritis no complicadas, la terapia oral debería ser considerada en los pacientes con síntomas leves a moderados, que no tienen condiciones mórbidas concomitantes y que pueden tolerar la vía oral. Debido a que *E.coli* viene mostrando una resistencia cada vez más creciente a la ampicilina, amoxicilina y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, estos agentes no deberían ser usados para el tratamiento empírico de la pielonefritis [23, 201, 205, 206, 208, 209]. En estos casos, el tratamiento empírico con fluorquinolonas es de elección porque son útiles tanto en la ITU complicada como en la no complicada, siendo las más usadas son la ciprofloxacino y norfloxacino. Sin embargo, el uso de fluorquinolonas como terapia de primera línea para el tratamiento de la ITU baja no complicada debería ser desalentado, a excepción de los pacientes que no pueden tolerar sulfonamidas o trimetoprim, los que tienen una frecuencia alta de resistencia antibiótica debido a un tratamiento antibiótico reciente o los que residen en un área donde la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol es significativa [210].

Dosis [195, 211, 212]

- Prevención y tratamiento de las ITU producidas por germen sensibles

Adultos: 160 mg TMP + 800 mg SMX por vía oral cada 12 h durante 3 días. Este tratamiento se debe ampliar a 7 días en los pacientes con historia de ITU recientes, diabéticos, mujeres que utilicen diafragma o embarazadas y personas de más de 65 años.

Niños mayores de 2 meses: 7,5-8 mg/kg/día de TMP divididas en dos administraciones diarias cada 12 horas durante 7 a 14 días.

- Prevención y tratamiento de la pielonefritis no complicada

Adultos: 160 mg TMP + 800 mg SMX por vía oral cada 12 h durante 10-14 días o 8-10 mg/kg/día de TMP en 2-4 administraciones intravenosas al día.

Niños mayores de 2 meses: 7,5-8 mg/kg/día de TMP divididas en dos administraciones orales diarias cada 12 h durante 7-14 días o 6-10 mg/kg/día de TMP intravenosas divididas en 2 a 4 dosis.

- Tratamiento de las infecciones urinarias complicadas debidas a organismos susceptibles

Adultos: 160 mg TMP + 800 mg SMX por vía oral cada 12 h durante 14-21 días o 8-10 mg/kg/día de TMP en 2 a 4 administraciones al día intravenosas hasta un máximo de 960 mg/día de TMP.

Niños mayores de 2 meses: 7,5-8 mg/kg/día divididas en dos administraciones diarias via oral cada 12 h o 6-10 mg/kg/día de TMP divididas en 2 a 4 dosis intravenosas cuando se trata de infecciones moderadas o medias.

- Profilaxis de infecciones del tracto urinario

Adultos: 40-80 mg TMP + 200-400 mg SMX por vía oral una vez al día o tres veces por semana.

Niños mayores de 2 meses: 2 mg/kg/día de TMP una vez al día cada 12 h vía oral.

1.7.1.2. Nitrofurantoína.

La nitrofurantoína es un nitrofurano antibacteriano que se utiliza específicamente para el tratamiento de las infecciones urinarias por gérmenes gram negativos y por algunos gram positivos. Se presenta bajo dos formas cristalinas: macro y microcristalina, siendo esta última la más eficaz y empleándose la forma macrocristalina para aquellos pacientes que no toleran la forma microcristalina [118, 213].

La actividad antibiótica de nitrofurantoína se limita a las vías urinarias debido a sus concentraciones séricas reducidas. Es activo frente a *E.coli*, *Citrobacter* y la mayoría de las cepas de *Klebsiella* y *Enterobacter*, mientras que *Provincia* y *Serratia* suelen ser resistentes. *Proteus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter* casi siempre son resistentes. Es activo contra los cocos grampositivos, por ejemplo, enterococos y estafilococos [197].

Sólo es adecuado para el tratamiento o la profilaxis de ITU no complicadas. El tratamiento a corto plazo en esta indicación no se ha evaluado en estudios

suficientemente extensos [128]. Se ha observado una aparición escasa de resistencias a lo largo de muchos años. El tratamiento puede dar lugar a acontecimientos adversos intensos, aunque raros, como neumonía intersticial descamativa crónica con fibrosis.

Mecanismo de acción

La nitrofurantoína inhibe la acetil coenzima A bacteriana, interfiriendo con el metabolismo de los carbohidratos e impidiendo la formación de la pared celular. La actividad antibacteriana de la nitrofurantoína depende de la acidez de la orina, su actividad aumenta a pH bajo. En general, es bacteriostática, pero a altas concentraciones puede ser bactericida frente a determinados microorganismos [200].

Indicaciones tanto para tratamiento como para profilaxis en ITU: bacterias susceptibles

Un estudio reciente demostró que el tratamiento con nitrofurantoína no se asoció con un mayor riesgo de ineficacia en mujeres con infección urinaria e insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min/1,73 m²), sin embargo, se encuentra una asociación significativa entre la insuficiencia renal y los eventos adversos pulmonares que conducen a la hospitalización [214].

Evaluando mujeres con diagnóstico de ITU no complicada y urocultivo positivo asociado a leucocituria, el tratamiento con ciprofloxacino (200 mg/día) fraccionado cada 12 horas, por 3 días, se ha presentado equivalente a nitrofurantoína monohidratada en dosis de 200 mg/día fraccionada cada 12 horas por 7 días. Se demuestra también, que a dosis de 400 mg/día durante 7 días proporciona un índice de curación inferior al cotrimoxazol (160 mg de trimetoprim con 800 mg de sulfametoxazol) durante 3 días [215].

La nitrofurantoína es recomendada en el tratamiento de ITU no complicada, en dosis de 100 mg/día cada 6 horas por 7 días, una vez que tratamiento de menor duración son menos eficaces [216, 217].

Dosis [213, 215, 218]

- Tratamiento de las ITU no complicada originadas por gérmenes sensibles en pacientes con aclaramiento de creatinina > 40 ml/min:

Administración oral de nitrofurantoína microcristalina:

Adultos y adolescentes: la dosis recomendada es de 100 mg, cuatro veces al día, durante 7 días.

Niños de más de 1 año de edad: la dosis recomendada es de 1,25 a 1,75 mg/kg cada 6 horas. No deben superarse los 7 mg/kg/día.

Administración oral de nitrofurantoína macrocristalina:

Adultos y adolescentes: la dosis recomendada es de 100 mg cada 12 horas durante 7 días.

- Tratamiento crónico en pacientes con predisposición a infecciones urinarias:

Administración oral de nitrofurantoína microcristalina:

Adultos: las dosis recomendadas es de 50-100 mg en una sola a la hora de acostarse.

Niños: la dosis recomendada es de 1-2 mg/kg en una sola dosis a la hora de acostarse o 0,5-1 mg/kg cada 12 horas.

La nitrofurantoína no se debe utilizar en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min.

1.7.2. Profilaxis no antimicrobiana.

1.7.2.1. Medidas higiénico-dietéticas.

La primera pauta a dar a las pacientes con infecciones urinarias recidivantes es la adopción de una serie de recomendaciones higiénico-dietéticas sencillas [219]:

- Ingesta abundante de líquidos, que busca diluir y eliminar las bacterias que puedan alcanzar la uretra y/o vejiga;
- Limpieza anal postdefecación, siempre de delante hacia atrás;
- Micción postcoital y/o ducha vaginal;
- Corrección del estreñimiento (sobre todo en niños y adolescentes);
- Ingesta de zumo de arándanos.

Los métodos anticonceptivos con espermicidas pueden favorecer las infecciones urinarias de repetición. Por ello, en mujeres sexualmente activas y con ITU recurrente se debe valorar en primer lugar el posible uso de espermicidas y, en tal caso, recomendar cambiar el método anticonceptivo [29, 220].

En estudios controlados no se ha demostrado que aumentar la ingesta de líquidos y la frecuencia de las micciones o la micción postcoital se hayan asociado con una disminución del riesgo de ITU recurrente, por lo que la evidencia es demasiado débil

para recomendar aconsejar estos cambios de hábitos, aunque, por otra parte, es poco probable que sean perjudiciales [220, 221].

En un estudio en el que se aplica el Biofeedback con electromiografía del suelo pélvico como tratamiento complementario en enfermedades crónicas del tracto urinario inferior [222], se investigó la relación entre la infección del tracto urinario y la incontinencia urinaria. Los científicos están de acuerdo que la ITU facilita el desarrollo de la incontinencia urinaria. Esta afirmación se verifica ya que muchas mujeres con diagnóstico de ITU recurrente tienen hipermovilidad uretral, estrés o incontinencia de urgencia, urgencia miccional o cistocele subclínico [222]. BFB-EMG es una técnica básica y esencial para la reeducación del esfínter perineal. Un protocolo terapéutico BFB-EMG es muy útil como tratamiento coadyuvante para patologías inflamatorias crónicas del tracto urinario inferior, tanto infecciosas y no infecciosas [222].

1.7.2.2. Profilaxis con probióticos.

La accesibilidad a probióticos de eficacia clínica demostrada para la profilaxis de las ITU no es universal en la actualidad. Para fines de profilaxis, tan sólo han de utilizarse las cepas de *Lactobacillus* evaluadas específicamente en estudios.

No hay cepas de *Lactobacillus acidophilus* y *crispatus* CTV05 disponibles para profilaxis. Hay un producto de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *reuteri* RC-14 disponible en cápsulas de administración oral que se han utilizado por vía vaginal, pero no para la profilaxis de las ITU [223, 224].

Allí donde se encuentran comercializados, resulta razonable considerar el uso de probióticos intravaginales que contienen *L. Rhamnosus* GR-1 y *L. Reuteri* RC-14 para la prevención de la ITU recurrentes [224], estos productos pueden emplearse una o dos veces a la semana con fines de profilaxis.

Se ha demostrado una mejoría en la eliminación de *E.coli* al administrar dichas cepas de *Lactobacillus* al estimular la activación de NF-kappaB (al aumentar los niveles de TLR4 en las células vesicales) y la liberación de TNF, lo que podría favorecer el reconocimiento de los patógenos y favorecer la eliminación de la infección [225].

Merece la pena evaluar el uso diario del producto oral con cepas GR-1 y RC-14 dado que puede restablecer los lactobacilos vaginales, competir con los patógenos genitourinarios y prevenir la vaginosis bacteriana, una enfermedad que aumenta el riesgo de ITU [224].

Otros estudios realizados para evaluar la eficacia de estos probióticos en la prevención de las infecciones urinarias, como el de Beerepoot et al, en el que se compara el uso de TMP-SMX 480 mg cada 24 horas y el de cápsulas orales con 109 UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus reuteri* RC-14 dos veces al día en mujeres postmenopáusicas, no han demostrado la eficacia esperada por los agentes probióticos (se reflejó por lo menos un episodio de ITU en un 69,3% de las pacientes del grupo TMP-SMX y en un 79,1% del grupo de *Lactobacillus*, con una media de 6 y 3 respectivamente hasta la aparición de síntomas) [226]. Sin embargo, sí que pueden tener un papel coadyuvante al administrarlo con antibióticos para la destrucción de los biofilms bacterianos [227].

1.7.2.3. Profilaxis con arándanos.

A pesar de la falta de datos farmacológicos y del pequeño número de estudios clínicos no muy sólidos, hay pruebas de que los arándanos resultan útiles para reducir la tasa de ITU inferiores en las mujeres [228, 229].

En la práctica cotidiana, se recomienda el consumo diario de productos con arándanos, con un aporte mínimo de 36 mg/día de proantocianidina A (principio activo del arándano) [228, 229]. La mejor estrategia consiste en utilizar aquellos compuestos que han demostrado actividad biológica evidente en la orina.

La acción de los arándanos radica fundamentalmente en inhibir tanto la adherencia bacteriana como la formación de biofilms [230, 231].

En una revisión realizada por Wang et al. se incluyeron trece ensayos que incluían a 1616 pacientes, entre los cuales se identificaron 5 subgrupos: mujeres con ITUR, mujeres ancianas, pacientes con vejiga neurógena, mujeres embarazadas y niños. La forma, dosis, intervalo de dosificación y el contenido de PAC de los productos de arándano utilizados variaban considerablemente. Exceptuando un estudio, en el que se identificaron tasas muy bajas de infección, los productos derivados del arándano fueron efectivos en la prevención de las ITUR (RR 0,62; 95% IC 0,49 a 0,80), sobre todo en mujeres con o sin ITUR, niños, personas que consumían zumo de arándano y con más de dos tomas al día [232, 233].

En un estudio realizado por Stapleton et al. [234], en el que se estudió a 176 mujeres premenopáusicas durante 6 meses (120 tomaron zumo de arándano y 56 zumo placebo) y en el que se evaluó el tiempo hasta la aparición de infección urinaria, la presencia de uropatógenos (bacteriuria asintomática) y los efectos adversos, se

observó una disminución de las cepas de *E.coli* con fimbrias P en la orina de las pacientes que habían tomado zumo de arándanos, aunque no se consiguió una reducción estadísticamente significativa del riesgo de ITU con respecto a placebo.

1.7.2.4. Profilaxis inmunoactiva frente a las infecciones urinarias.

Se ha evaluado la administración de activadores del sistema inmunológico en forma de vacunas bacterianas, tanto mediante células inactivadas como con lisados de las mismas. El objetivo es la inducción de anticuerpos durante una inmunización activa que derivaría en el incremento de la resistencia a la colonización en áreas genitales y del tracto urinario, y en la activación de células inmunocompetentes que aumenten la producción de anticuerpos y eviten la invasión tisular [219].

En varios ensayos aleatorizados se ha documentado suficientemente bien y se ha demostrado que OM-89 (Uro-Vaxoma) es más eficaz que placebo. Por consiguiente, puede recomendarse como inmunoprofilaxis en las mujeres con ITU no complicadas recurrentes [235, 236].

En relación con otros productos inmunoterapéuticos comercializados, aún faltan estudios en fase III más extensos. En estudios fase II más pequeños se ha demostrado que StroVac y Solco-Uro-vac son eficaces cuando se administran con un ciclo de refuerzo [235, 236].

En lo que respecta a otros productos como Urostim y Urvakol no se dispone de estudios controlados [235, 236].

1.7.2.4.1. Vacunas bacterianas polivalentes.

Desde 1987 se estudió la posibilidad de administrar vacunas bacterianas polivalentes a aquellos pacientes con infecciones urinarias de repetición. Inicialmente se utilizó una vacuna parenteral con células enteras (Solco Urovac®), la cual demostró en estudios iniciales una reducción significativa en número de eventos en pacientes con ITUR y una mejoría plausible en el tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva [237]. Otros estudios demostraron un aumento en orina del componente secretor sIgA [238].

Actualmente disponemos en el mercado farmacéutico de múltiples vacunas bacterianas polivalentes individualizadas que se administran vía sublingual, como Uromune®, que parece ser una estrategia efectiva en la reducción de la frecuencia, duración, severidad y en los costes de las ITUR en el adulto [239].

Efectos en humanos

Farmacocinética y metabolismo del medicamento en humanos

Según la CHMP/VWP/164653/2005 [240], los estudios de farmacocinética, en las vacunas terapéuticas, no son necesarios, en general, ya que no proporcionan una información útil para determinar la dosis [241].

Seguridad y eficacia

Uromune® es una vacuna individualizada. Se prepara de acuerdo con una prescripción médica para un paciente. Uromune® actúa como inmunomodulador, se aplica en la mucosa oral-sublingual con el fin de estimular tanto el sistema inmunológico innato como el adquirido.

Mecanismo de acción

Desde un punto de vista muy simplista, el sistema de defensa frente a patógenos se puede estratificar en 3 niveles [242]:

- Barreras anatómicas y fisiológicas.
- Inmunidad innata.
- Inmunidad adquirida.

Las barreras anatómicas y fisiológicas proporcionan la primera línea de defensa frente a patógenos [242].

Estas barreras incluyen el tejido cutáneo intacto, los mecanismos de aclaramiento mucociliar, el pH bajo del estómago y la actividad bacteriolítica de lisozima en lágrimas, saliva y otras secreciones.

La inmunidad innata aumenta la protección que ofrecen las barreras anatómicas y fisiológicas [243]. El sistema inmune innato depende de un repertorio reducido de receptores para detectar agentes patógenos. Compensa este número limitado de receptores, llamados Receptores de Reconocimiento de Patógenos (PRRs) focalizando su acción sobre componentes microbianos que son compartidos por amplios grupos de patógenos, llamados Patrones Asociados a Patógenos (PAMPs) que no están presentes en el organismo [244]. Una de las principales características de esta inmunidad es la rapidez. Al cabo de pocos minutos de la exposición al patógeno, el sistema inmune innato genera una reacción inflamatoria de protección, además de jugar un papel central en la activación de la subsiguiente respuesta inmune adquirida [242].

Los linfocitos T y B son las principales armas de autodefensa del sistema inmune adaptativo o adquirido. Su respuesta está condicionada a la exposición a un antígeno. Muestra un gran número de receptores diferentes. Puede reconocer cualquier

antígeno. Muestra receptores para autoantígenos, por lo que debe elaborar mecanismos de tolerancia, y requiere un tiempo en generar una respuesta de protección después del primer contacto con el patógeno.

El sistema de defensa frente a los microorganismos, se puede ver, de una manera muy sencilla como un conjunto de 3 niveles:

- 1.º las barreras anatómicas y fisiológicas,
- 2.º la inmunidad innata,
- 3.º la inmunidad adquirida.

Algunos elementos son difíciles de clasificar, por ejemplo, las células NKT (“natural killer T cells”) y las células dendríticas, que pueden ser clasificadas en la cúspide de la inmunidad innata y adquirida, en lugar de ser clasificadas firmemente en un solo campo [242].

La protección inmune innata es una función realizada por células de origen hematopoyético y no hematopoyético. Las células de origen hematopoyético incluyen macrófagos, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, células asesinas naturales (“natural killer cells” –NK-) y células NKT (“natural killer T cells”). Además de estas células, la respuesta inmune innata es una propiedad de las células epiteliales de revestimiento de los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario [242]. Las moléculas de reconocimiento (PRRs) incluyen los “Toll-like receptors” (TLR) (como los Toll-Like Receptors de *Drosophila*, tabla 17), “nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat receptors” (NLRs) y “retinoic acid-inducible gene-I (RIG-)-like receptors” (RLRs) [245, 246] que reconocen a los componentes inmunomoduladores incluidos en Uromune®.

El sistema inmune innato reconoce estos Patrones Asociados a Patógenos (PAMPs) que, a pesar de que sus estructuras son distintas desde el punto de vista bioquímico, comparten las siguientes características [244]:

- Están producidos por microorganismos, no por el huésped.
- Las estructuras que reconoce el sistema inmune innato son fundamentales para la integridad, supervivencia y patogenicidad de los microorganismos.
- Son estructuras invariables compartidas por distintas clases de patógenos.

La inmunidad innata está presente en todos los organismos multicelulares, mientras que la adquirida se encuentra en organismos superiores (vertebrados). Durante de evolución, la inmunidad adquirida se desarrolló en el contexto de un sistema inmune

innato funcional. La diferenciación entre ambos tipos de inmunidad es muy simplista, ya que muchas respuestas de la inmunidad adquirida tienen lugar sobre fundamentos de inmunidad innata [244, 247].

Como mínimo hay tres grandes estrategias que el sistema inmune innato emplea para reconocer a los microorganismos invasores. La primera está relacionada con el repertorio limitado de receptores que reconocen PAMPs. El segundo es detectar el peligro inmunológico en la forma de Daño-Asociado a Patrones Moleculares (DAMPs). Los DAMPs representan consecuencias metabólicas de la infección y de la inflamación [242]. El tercero es la detección de lo propio perdido (“missing self”), moléculas que se expresan en las células sanas pero no en células infectadas o en microorganismos.

Las células inmunológicas responsables de la inmunidad innata expresan una familia de PRRs que tiene sus raíces funcionales en el receptor TOLL de *Drosophila* [242]. Estos “Toll-Like Receptors” (TLR) tienen una estructura similar al receptor de IL-1 de los mamíferos [244].

TLR	Associated Proteins	Described Agonists
TLR1	Only signaling as a dimer with TLR2	Exogenous: Tri-acylated lipopeptides (LP), phenol-soluble modulin, LP from <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Osp A LP from <i>Borrelia burgdorferi</i>
TLR2	CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD14, TLR1, TLR6, dectin-1, possibly MD-2, peptidoglycan recognition proteins (PGRPs)?	Exogenous: LP are probably principal group activating TLR2 from wide range of species, in association with TLR1 or TLR6, inc. <i>M. tuberculosis</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. pallidum</i> ; peptidoglycans (PG) from species inc. <i>Staphylococcus aureus</i> ; lipoteichoic acids, mannuronic acids, <i>Neisseria</i> porins, some rare LPS species (e.g., <i>P. gingivalis</i>), bacterial fimbriae, <i>Yersinia</i> virulence factors, CMV virions, measles haemagglutinin Exogenous: HSP60 with TLR4 Other: May have role in responses to oxidative stress
TLR3		Exogenous: Double-stranded RNA
TLR4	LBP (presents LPS to cell surface), CD14, MD-2, CD11b/CD18	Exogenous: LPSs from a wide range of Gram-negative bacteria. Also bacterial HSP60, mannuronic acid polymers, flavolipins, teichuronic acids, <i>S. pneumoniae</i> pneumolysin, bacterial fimbriae, respiratory syncytial virus coat protein Exogenous: HSP60, HSP70? (LPS contamination in some preps), surfactant protein A, hyaluronan oligosaccharides, heparan sulphate fragments, fibrinogen peptides, -defensin-2 Drugs: Taxol (mouse TLR4 only)
TLR5		Exogenous: Flagellin
TLR6	As dimer with TLR2	Exogenous: Di-acylated LP, ?PG, phenol-soluble modulin
TLR7		Drugs: Responds to imidazoquinoline anti-virals. Exogenous or endogenous activators unknown.
TLR8		Drugs: Responds to an imidazoquinoline.
TLR9		Exogenous: Bacterial DNA as CpG motifs
TLR10		Unknown

Tabla 17

TLR en humanos y agonistas [244].

Además de estos TLRs hay otros muchos PRRs (ya nombrados anteriormente). Tienen especial importancia los PRRs que favorecen la fagocitosis de los microorganismos. En los macrófagos, las proteínas de estos patógenos son procesadas y convertidas en péptidos. Estos se presentan junto con moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) en la superficie de dichas macrófagos para captar e instruir linfocitos T antígeno-específicos.

Un factor, que juega un papel muy importante en la respuesta frente a microorganismos, es la inmunidad de mucosas. Las membranas mucosas que cubren los tractos respiratorio, digestivo, genitourinario, conjuntival, ótico y los conductos de las glándulas exocrinas forman, en conjunto, una superficie de 300 m² aproximadamente.

El sistema inmunitario de mucosas realiza las siguientes funciones básicas [248]:

- Proteger de los agentes patógenos (efecto antiinfeccioso).
- Hacer de barrera a la penetración de componentes infecciosos o inmunogénicos, presentes en mucosas, hacia torrente circulatorio y/o hacia el interior del organismo (efecto barrera).
- Muestra una baja reactividad frente a antígenos inocuos presentes en la superficie mucosa (tolerancia oral o mucosa).
- Mantener de la homeostasis mucosa (función inmunorreguladora).

Las características básicas de la inmunidad de mucosas que la distinguen de la inmunidad sistémica incluyen [249]:

- Una inmunidad innata muy desarrollada.
- La existencia de unas poblaciones características de linfocitos, que difieren de los linfocitos de sangre y bazo en su origen, fenotipo, repertorio y en productos segregados.
- Colonización de mucosas y glándulas exocrinas por células originadas en los folículos linfoides (migración y asentamiento de linfocitos de mucosa, formando el llamado sistema mucoso común).
- Transporte a distancia de inmunoglobulinas poliméricas a través del epitelio (inmunoglobulinas secretoras).

En este sistema mucoso común actúan tanto el sistema inmune mucoso innato como el adquirido, con lugares de inducción (“inductive site”) de respuesta innata inmune y lugares de ejecución de esta respuesta (“effector site”) [250]. Los “inductive

sites” están constituidos por tejido linfoide asociado a mucosas (MALT: “mucosa-associated lymphoid tissue”) además de los nódulos linfáticos locales o regionales (LNs: “local o regional mucosa-draining lymph nodes”), mientras que los “effector sites” consisten en diferentes compartimentos histológicos, que incluyen la lámina propia de varias mucosas, el estroma de glándulas exocrinas y el epitelio de superficie [250].

La estimulación de la mucosa oral puede producir efecto en una mucosa distante [251] al activar los mecanismos efectores de inmunidad innata y adquirida.

La estimulación de la mucosa oral o sublingual es igual de efectiva que la nasal [252]. La eficacia y persistencia de la respuesta inmune inducida por medio de inmunización sublingual con diferentes tipos de adyuvantes sugiere que esta vía es una alternativa muy prometedora frente a inmunización a través de otras vías mucosas.

Los inmunomoduladores bacterianos contienen bacterias inactivadas, lisados bacterianos o componentes celulares de la bacteria. Producen una estimulación inespecífica del sistema inmune innato y adaptativo, afectando tanto a la respuesta celular como a la humoral, por tanto, ofrecen una nueva vía para establecer terapias antimicrobianas, ya que pueden estimular los mecanismos de defensa del organismo y prevenir de esta forma determinadas enfermedades víricas, bacterianas y fúngicas [251, 252].

1.7.2.4.2. Otros productos: Lisados bacterianos de *E. Coli*

Uro-Vaxom® se comercializa en forma de cápsulas que contienen 6 mg de lisados bacterianos liofilizados de *E. coli*, ejerciendo su función como agente inmunoestimulante. En animales, se ha observado un aumento de la resistencia a las infecciones experimentales, una estimulación de los macrófagos, de los linfocitos B y de las células inmunocompetentes a nivel de las placas de Peyer, así como un aumento de la tasa de las inmunoglobulinas en las secreciones intestinales. En humanos, Uro-Vaxom® estimula los linfocitos T, induce la producción de interferon endógeno y aumenta la tasa de las IgAs en la orina. Su dosificación por vía oral en el tratamiento preventivo de las ITU es de 1 cápsula diaria en ayunas durante 3 meses consecutivos. También puede administrarse 1 cápsula diaria en ayunas como adyuvante a las terapias antiinfecciosas de los síntomas (pero al menos durante 10 días consecutivos) en episodios agudos (Rossi 2010) [236].

Se ha demostrado su superioridad frente a placebo en la prevención de las ITU (Bauer, Rahlfs et al. 2002; Naber, Cho et al. 2009), por lo que se recomienda en las Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología para la inmunoprofilaxis en pacientes femeninas con ITUR no complicadas (Grabe, Bjerklund-Johansen et al. 2013).

1.8. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON ITU.

En las mujeres cuyos síntomas de pielonefritis no mejoran en el plazo de 3 días, o en las que se resuelven y reaparecen al cabo de 2 semanas, deben realizarse nuevos urocultivos y antibiogramas y pruebas complementarias adecuadas, como ecografía renal, TC o gammagrafía renal [16].

En las pacientes sin anomalías urológicas ha de suponerse que el microorganismo infeccioso no es sensible al fármaco utilizado originalmente y contemplarse un tratamiento adaptado alternativo a tenor de los resultados de los cultivos [16].

En las pacientes con recidiva del mismo patógeno debe reconsiderarse el diagnóstico de pielonefritis no complicada. Se precisan dar los pasos diagnósticos oportunos para descartar factores de complicación [16].

En las mujeres embarazadas han de obtenerse urocultivos poco después de finalizar el tratamiento de la bacteriuria asintomática y las ITU sintomáticas durante el embarazo [16].

En varones con ITU, debe realizarse una exploración urológica en los adolescentes, en los casos con infección recidivante y en todos los casos de pielonefritis. Esta recomendación también debe seguirse en los pacientes con prostatitis, epididimitis y orquitis [16].

En los niños, están indicadas investigaciones después de dos episodios de ITU en las niñas y de un episodio en los niños [16].

Las pruebas recomendadas son la ecografía del aparato urinario y una cistouretrografía [16].

2. RESISTENCIAS MICROBIANA.

En su conjunto las ITU pueden ser ocasionadas por un importante número de microorganismos que pertenecen filogenéticamente a estamentos biológicos muy distantes entre sí: virus, bacterias, hongos, protozoos y parásitos [59].

En calidad y cantidad podría considerarse que las ITU quizás son la patología infecciosa con mayor amplitud y variación de agentes etiológicos. No obstante, no todos poseen el mismo valor patogénico y aunque se pueden aislar de la orina, algunos de ellos por diversas razones no se consideran como auténticos uropatógenos.

Por otra parte, existe un colectivo de enfermedades especialmente proclives a la infección oportunista, lo que implica la posibilidad esporádica de aislar en la orina microbios que no han sido descritos previamente [59].

Más del 95% de los casos son producidos por un único microorganismo. Cuando los cultivos son polimicrobianos, deben descartarse errores en la muestra. Si se aíslan dos uropatógenos con un recuento mayor a 103 UFC/ml ambos microorganismos deben jerarquizarse. Si se aíslan tres o más, se descarta la muestra por contaminación. Si se aíslan dos microorganismos pero solo uno es uropatógeno, solo éste se jerarquiza [253].

2.1. CONCEPTO DE RESISTENCIAS BACTERIANA.

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por la refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico.

El problema de la resistencia y su incremento a nivel mundial está bien estudiado, siendo España un país conocido en el mundo desarrollado por la alta prevalencia de resistencia, sobre todo en especies que causan infecciones fundamentalmente extrahospitalarias: neumococo, meningococo, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter sp.*, *Salmonella sp.* o *E.coli*, siendo también uno de los países con mayor consumo de antibióticos por habitante [254]. El consumo (uso y/o abuso) de los antibióticos influye en las resistencias, no sólo de las bacterias patógenas, sino también de las saprofitas y oportunistas [255].

De acuerdo con Elliot TS, la rapidez con que surgen los microorganismos multirresistentes no es igual a la velocidad con que surgen nuevos antibióticos, por

tanto, se concibe que pronto no habrá nuevos de estos agentes para tratar a pacientes con sepsis graves [256].

Se entiende por resistencia, el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos [257].

Desde el punto de vista clínico, se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de infección es al menos cuatro veces superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM). Una concentración por debajo de la CIM califica a la bacteria de resistente y los valores intermedios de moderadamente sensibles. Los conceptos de sensibilidad y resistencia son absolutamente relativos y dependen tanto del valor de la localización de la infección como de la dosis y vías de administración del antibiótico [257].

Desde que en 1960 se introdujo el ácido nalidíxico en el tratamiento de las ITU, las quinolonas han sido fármacos de primera elección en el manejo de la mayoría de formas clínicas de ITU. Sin embargo, en poco tiempo, se han desarrollado resistencias de los uropatógenos tanto en el medio hospitalario como en la comunidad, por un lado debido a la utilización frecuente y/o continuada de estos antibióticos en patología humana, y por otro lado, por la diseminación en la comunidad de cepas resistentes a partir de animales de granja a los que se les administran antibióticos con fines terapéuticos o como promotores del crecimiento [258, 259].

La presencia de bacterias productoras de betalactamasas de amplio espectro resistentes a la mayoría de los antibióticos, excepto carbapenemes, está aumentando en la población [260].

Desde la *Asociación Europea de Urología* se hace un llamamiento especial para el uso prudente de los antibióticos en las ITU con el fin de retrasar el desarrollo de resistencias farmacológicas [260].

España es un país que se destaca por su alta prevalencia de resistencias, sobre todo en especies que causan infecciones fundamentalmente extrahospitalarias. Los mecanismos de resistencia adquiridos y transmisibles son los más importantes y consisten fundamentalmente en la producción de enzimas bacterianas que inactivan a los antibióticos o en la aparición de modificaciones que impiden la llegada del fármaco al punto diana o en la alteración del propio punto diana [261].

En el ámbito extrahospitalario las enfermedades infecciosas deben tratarse la mayoría de las veces de forma empírica por dificultad de acceso a los estudios microbiológicos o por la lentitud de los mismos, en estos casos el tratamiento debe

apoyarse en la etiología más probable del cuadro clínico, en la sensibilidad esperada de los patógenos más frecuentes y en los resultados previsibles según los patrones de sensibilidad del entorno [261].

2.2. AGENTES ETIOLÓGICOS.

Se han aislado numerosas bacterias como agentes responsables de infecciones urinarias [59].

2.2.1. Bacterias gramnegativas.

Del seno de la membrana citoplasmática nacen unas estructuras proteicas finas llamadas fimbrias cuya función es el intercambio genético y promover el fenómeno de adherencia [59]. Esta unión provoca la inhibición funcional de estas proteínas y por consiguiente alteraciones estructurales esenciales para la bacteria [59].

Los bacilos gramnegativos son el colectivo que agrupa a los principales y más numerosos agentes responsables de las infecciones urinarias [59].

- *Enterobacteriaceas*: son los gérmenes, por el momento, que con mayor incidencia y número de especies se hallan implicados como agentes uropatógenos [262]. Los determinantes de virulencia tales como la expresión de adhesinas, la síntesis de enzimas hidrolíticos (urease, IgA protease), las variaciones antigénicas somáticas/flagelares/capsulares, la producción de leucocidinas, la síntesis de enzimas hidrolizantes de antibióticos y la capacidad modificadora de la permeabilidad porínica están presentes en la gran mayoría de sus especies [59]. La velocidad de crecimiento, adaptabilidad al medio urinario y poca exigencia nutritiva son factores coadyuvantes para su capacidad invasora [59].

Escherichia coli: las cepas UROEC (uropatógenos) son las responsables de las infecciones urinarias [59]. Es habitualmente un aerobio facultativo colonizador más numeroso del intestino del hombre, se trata de un bacilo gramnegativo móvil (flagelos peritricos) o inmóvil, que se presenta aislado o en pares y es capaz de fabricar exopolisacárido en algunas ocasiones, que da un aspecto mucoso a la colonia [59]. La versatilidad en la expresión de adhesinas manosa-sensibles y manosa-resistentes que reconocen receptores celulares de todos los epitelios del aparato urinario, la producción de leucocidinas, el mosaico antigénico y la capacidad de supervivencia en condiciones de depauperación nutritiva, la hacen especialmente capaz de invadir estructuras del árbol urinario [59].

Proteus mirabilis: es el segundo bacilo gramnegativo aerobio facultativo de la flora fecal en humanos. Su movilidad por flagelos peritricos muy activos, la capacidad de expresar adhesinas MS y MR y la producción de elevadas cantidades del enzima ureasa, son las características principales de habilidad invasora, mientras que la presencia de hemolisina no parece contribuir significativamente a una mayor patogenicidad [59, 263]. Su supervivencia en orina se ve limitada porque la intensa acción hidrolítica sobre la urea produce subproductos (iones amonio) que a ciertas concentraciones son tóxicas, y por su necesidad de piridoxal en sus procesos metabólicos [59]. Cuando crece en agar-sangre, la mayoría de sus cepas se extienden de forma acusada (períodos migratorios cíclicos) por el medio de cultivo como si se tratara de olas seriadas (swarming) que dificulta o incluso impide el reconocimiento de otros microorganismos que pueden estar también presentes [59]. Es un importante agente causal de infecciones del tracto urinario especialmente en pacientes con anomalías estructurales urinarias, ya que muestra predilección por el tracto urinario superior y causa daños renales graves [264].

Klebsiella: varias especies, todas ellas inmóviles y generalmente capsuladas. *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* muestran intensa actividad fermentadora de los azúcares con producción de grandes cantidades de anhídrido carbónico [59]. En agar-sangre las colonias son blancas, convexas y brillantes. Su capacidad invasora viene determinada por la expresión de adhesinas MS y MR (tipo K3) capaces de reconocer células uroepiteliales, la producción de ureasa y, en muchas cepas, la síntesis masiva de exopolisacáridos capsulares que impiden la acción de los anticuerpos, las células fagocitarias y los antibióticos [59]. La hiperproducción de cápsula convierte a las colonias en mucosas y de consistencia viscosa (fenómeno muy aparente cuando se cultiva en medio de Cled) [59].

Citrobacter/Enterobacter/Serratia: capaces de expresar diversos tipos de adhesinas muy funcionales principalmente fimbrias de tipo MR. Poseen de forma constitutive beta-lactamasas de amplio espectro en fase represiva que afectan a penicilinas y cefalosporinas de primera generación, pero esta información genética les capacita con cierta facilidad para la modificación y síntesis de beta-lactamasas de espectro ampliado (BEA) que inactivan cefalosporinas de segunda y tercera generación [59]. *Enterobacter aerogenes* es una bacteria cada vez más aislada como parte constituyente de la flora microbiana de los catéteres urinarios permanentes [59].

- Bacilos no fermentadores: grupo de bacilos gramnegativas aerobios, cuyo habitat hídrico, alta velocidad de crecimiento, resistencia intrínseca a los antibióticos y la relativa alta oxigenación de la orina, los hacen idóneos para su asentamiento en el árbol urinario [59].

Pseudomonas: son aerobios estrictos debido a un tipo de metabolismo respiratorio que usa el oxígeno como electrón aceptor terminal [59]. Por su incidencia y virulencia la especie *Pseudomonas aeruginosa* es la más importante en el campo de las infecciones urinarias [59]. Se trata de bacilos gramnegativos, móviles por flagelos polares que pueden o no producir varios tipos de pigmentos difusibles de color azul, verde o rojo (piocianina, pioverdina, piorrubina, respectivamente) inducidos por varios medios de cultivo. La versatilidad y simplicidad en los requerimientos nutricionales son las características básicas que sin duda justifican su amplia difusión [59]. La expresión de un complejo grupo de adhesinas fimbriadas polares/perítricas o afimbriadas, capaces de adherirse incluso a superficies inertes, el variado mosaico antigénico, la numerosa presencia genética y capacidad transferible de plásmidos de resistencia a los antibióticos, la producción de bacteriocinas (piocinas) algunas de ellas con toxicidad celular y la facilidad con que impermeabiliza su pared celular por cierre porínico a los antibióticos, son las características que definen su importancia [59]. Debido a todas estas propiedades se la clasifica como una bacteria con extrema facilidad para el asentamiento nosocomial, provocando cuadros infecciosos de severidad variable [59].

Acinetobacter: son bacilos gramnegativas inmóviles, poseen la capacidad de expresar fimbrias polares y polisacáridos capsulares, ambos aptos para la adhesión a superficies inertes. Su aislamiento se halla con frecuencia relacionada con la presencia de sondas y se han observado infecciones nosocomiales por esta bacteria dependientes de las variaciones estacionales [59]. Son intrínsecamente bastante resistentes y la mayoría de las cepas de origen hospitalario son indiferentes a la acción de cefalosporinas y monobactams [59].

- *Brucella melitensis*: puede producir durante la enfermedad una invasión selectiva de las glándulas anejas masculinas (orquitis). Se trata de un cocobacilo o bacilo muy corto gramnegativo [59].

2.2.2. Bacterias grampositivas.

A diferencia de los gérmenes gramnegativos, las bacterias grampositivas poseen una gruesa capa rígida de mucopéptido recubierta en su parte externa por ácido teicoico como único componente de la pared celular que les faculta para resistir a presiones por encima de 20 atmósferas [59]. Su implicación en infecciones urinarias se halla en aumento y abarca desde casos no complicados, con patología urológica subyacente y, sobre todo, en aquellos enfermos portadores de sondas urinarias [59].

Staphylococcus: se trata de cocos grampositivos dispuestos en agrupaciones formando racimos. *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, son los agentes usualmente aislados en las ITU, sin descartar la presencia de otros estafilococos coagulasa-negativos [59]. *Staphylococcus saprophyticus* expresa unas adhesinas superficiales capaces de colonizar muy eficazmente el introito vaginal, la vía ascendente es la puerta de entrada para una ulterior invasión de estructuras del árbol urinario sano [59]. Es en general muy sensible a la acción de todos aquellos antibióticos con actividad sobre cocos grampositivos, junto con la característica de ser coagulasa-negativos, la resistencia a la novobiocina se emplea como dato diferencial para su identificación [59]. *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* poseen adhesinas de superficie capaces de adosarse a superficies inertes, por esto se encuentran comúnmente en enfermos portadores de sondas o catéteres urinarios permanentes. Ambas especies son habitualmente multisensibles, sin embargo, con asiduidad creciente se aíslan cepas super-resistentes, los denominados estafilococos meticilina-aminoglicósido-resistentes de fácil diseminación nosocomial [59].

Streptococcus: son cocos grampositivos dispuestos en cadenas. La especie más importante es *Streptococcus faecalis* (Enterococo) con una frecuencia sobre el grupo superior al 90%, posee elevada resistencia a la acción osmótica del cloruro sódico presente en la orina y se encuentra íntimamente relacionado con la presencia de sondas urinarias debido a la expresión de adhesinas superficiales (ácidos teicoicos y lipoteicoicos) capaces de adherirse a la superficie intraluminal [59]. En esta situación son gérmenes de difícil erradicación mediante la administración de antibióticos [59].

2.2.3. Anaerobios.

Varias especies de gérmenes anaerobios forman habitualmente parte de la flora de la uretra anterior [59]. Según Kumazawa y cols. [265] bacterias anaerobias no

esporuladas se aíslan en un tercio de la flora saprofita uretral. En caso de incompetencia del esfínter del cuello vesical, nada impide que estos gérmenes puedan invadir el aparato urinario.

2.2.4. *Neisseria gonorrhoeae*.

Diplococo de morfología típica (granos de café), gramnegativo y de habitat intracelular [59]. Su acción patógena se centra en la uretritis aguda supurada, habiendo desaparecido prácticamente desde la entrada en la era de los antibióticos, la afectación prostática (abscesos parenquimatosos) [59].

2.2.5. *Mycoplasma* y *Ureaplasma*.

Se les considera responsables de uretritis, prostatitis, orquiepididimitis e infertilidad masculina. Ambos son microbios de crecimiento que precisan medios especiales y varios días de incubación. La utilización de sondas génicas conserva casi la misma sensibilidad que el cultivo, pero reduce el diagnóstico de dos a cinco días a 24 horas [266]. *Ureaplasma urealyticum* es un pequeño cocobacilo gramnegativo microaerófilico, que presenta una amplia gama de formas pleomórficas dependiendo de la cepa, la edad del cultivo y el método de examen. Ha sido implicado en cuadros de uretritis subagudas y en prostatitis [59].

2.2.6. Hongos.

Los hongos son células eucariotas y por ello el material genético está separado del resto del citoplasma por una membrana nuclear aislante. La membrana citoplásmica contiene esteroides a diferencia de las bacterias. Poseen una pared celular externa a la membrana citoplásmica que no contiene peptidoglicanos sino que está compuesta exclusivamente por polisacáridos [59].

Los hongos están representados en el contexto de las ITU casi exclusivamente por el grupo de las levaduras. Dentro de las levaduras, las especies de los géneros *Candida* y *Torulopsis* conforman prácticamente el espectro etiológico. El género *Candida* ocupa aproximadamente el 90% de los aislados y la especie *Candida albicans*, por la capacidad de expresar adhesinas muy funcionales a receptores celulares y superficies inertes, supone más del 80% de los casos [59, 267].

Su incidencia se halla relacionada con antibioterapias de amplio espectro prolongadas, presencia de sondas/catéteres urinarios permanentes, estado inmunológico del paciente y la presencia de ciertas enfermedades sistémicas (diabetes) o estados fisiológicos especiales (embarazo) [59].

En general, la patogenia de *Candida* en el árbol urinario reviste poca importancia, a no ser el peligro de diseminación vascular durante maniobras invasivas concomitantes, o la expresión de adhesinas superficiales que la capacitan como agente invasor [59]. El cambio de sonda o, en especial, su retirada definitiva en casos colonizados por *Candida* conlleva usualmente la autoesterilización de la orina [59]. En caso contrario, son de difícil erradicación en el ambiente urinario porque, a excepción de Fluconazol y 5-Fluocitosina, el resto de antifúngicos no se eliminan en forma activa por vía renal [59].

2.2.7. Etiopatogenia de la ITU no complicada.

De todo el abanico de microorganismos considerados potencialmente como uropatógenos, sólo cinco especies son en la práctica responsables (99,5%) de las ITU en un aparato previamente sano: *E. Coli*, *Staphilococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp. y *Enterococo* [68, 262]. La razón estriba en que son los mejor adaptados para la invasión porque vencen con mayor asiduidad los mecanismos de defensa del huésped y son los más numerosos en el reservorio natural intestinal [59].

De los cinco agentes etiológicos, *E.coli* supone en la menor de las estadísticas cerca del 80% de los aislados. La expresión de fimbrias es una característica común en todas las modalidades clínicas de infección urinaria con excepción de la bacteriuria asintomática [59].

Staphilococcus saprophyticus es un uropatógeno relacionado con mujeres jóvenes, la actividad sexual y su higiene íntima [59]. Posee una extraordinaria capacidad para colonizar el epitelio vaginal, de donde, sin tratamiento específico es difícil de erradicar [59]. La caracterización [268] de dos hemaglutininas superficiales (Ssp-95 y Ssp-160) que promueven la adherencia a las células uroepiteliales ha constituido la demostración de su potencial virulencia sobre ciertas estructuras del aparato urinario.

La especie *Proteus mirabilis* portadora de fimbrias MR/P tiene la segunda plaza en incidencia y junto con cepas de *E. coli* MR-fimbriado son a menudo responsables de la modalidad clínica de cistitis hemorrágica y de pielonefritis agudas [269].

Dentro del grupo *Klebsiella*, la incidencia no suele superar el 5% de los casos y *Klebsiella pneumoniae* es con mucho la especie aislada más frecuente [59].

Enterococcus faecalis es un uropatógeno que se encuentra claramente en descenso y como la prevalencia de ITU no complicadas se mantiene uniforme, el vacío

dejado ha sido al parecer ocupado por *Staphilococcus saprophyticus* [59]. Es un habitante común de la flora fecal y a menudo se encuentra colonizando la vagina [59].

Las ITU no complicadas son en su mayoría (más del 95%) monomicrobianas y cuando no es así, se hallan constituidas por la asociación como máximo de dos de los anteriormente uropatógenos mencionados [59]. Las asociaciones más frecuentes son: *E. coli* + *P. mirabilis* (60%), *E. coli* + *Enterococo* (35%) y *E. coli* + *S. Saprophyticus* (5%) [59]. Cualquier otro tipo de asociaciones deben ser consideradas con extrema prudencia antes de darles valor diagnóstico, porque con facilidad se trata de contaminaciones extrínsecas de la orina, o bien, no se trata en realidad de una ITU no complicada [59].

2.2.8. Etiopatogenia de la ITU complicada.

La explicación más plausible para la intensa variación etiológica en las infecciones urinarias complicadas parece ser el uso y abuso de antibióticos de amplio espectro que reciben estos enfermos por diversas razones y en parte se eliminan por vía digestiva. La administración indiscriminada de estos antibióticos destruye la flora sensible presente en el ecosistema intestinal [59].

En enfermos con patología urológica subyacente, *E. coli* no supone más del 50% de los aislados, cifra que se reduce al menos a la mitad en caso de ser portador de sonda/catéter [59].

La presencia de cepas de *Enterobacterias* y *Pseudomona aeruginosa* productoras de beta-lactamasas plasmídicas de amplio espectro capaces de inactivar las cefalosporinas de tercera generación, monobactams e incluso carbapenemas, es un motivo de preocupación creciente [59, 270].

La incidencia de aislados polimicrobianos es significativamente mayor (25%) que en las ITU no complicadas, porcentajes que pueden ser superiores (30-40%) en presencia de sondas transitorias o, todavía mayores (superior al 50%) en presencia de sondas permanentes. El número de microorganismos implicados suele ser de dos en ausencia de sonda que rápidamente aumenta a 4-5 en relación a la sonda y al tiempo de permanencia [59].

2.3. ANÁLISIS DE LA RESISTENCIA DE LOS UROPATÓGENOS.

E.coli: se observa un alto índice de resistencias para Amoxicilina que se mantiene bastante uniforme a lo largo del tiempo y que es superior al presentado por las cepas aisladas en ITU no complicada [59, 271]. En cambio, Amoxicilina + ácido

clavulánico conserva su actividad con una casi despreciable elevación de las cepas resistentes. Cotrimoxazol que ostentaba una resistencia del 45% (año 1985) sufre en los años siguientes un considerable descenso hasta el 23%, para luego reiniciar un ascenso y situarse hasta cifras de 32% [59, 271]. La razón de este proceder puede estar en el intenso uso que se hacía en forma de jarabe en procesos respiratorios. Posteriormente, parte de las pautas fueron sustituidas por los macrólidos, lo que produjo el cese de la biopresión y una readaptación sensible de los *E. coli* constituyentes de la flora intestinal [59, 271]. El aumento de resistencias más espectacular se produce en el grupo de la fluoroquinolonas que pasan de un 0.7% hasta 17% en las cepas ambulatorias y 32% en las hospitalarias [59, 271]. Por el contrario, fosfomicina mantiene uniforme su sensibilidad quizás debido al escaso uso de este antibiótico, por lo menos hasta la introducción de su derivado trometamol-fosfomicina, de mucha mejor absorción gastrointestinal. El aumento de resistencias para gentamicina y cefalosporinas de primera generación es lento pero constante, alcanzando en 1998 el 12 y 8% en cepas ambulatorias y cerca del 20 y 12% en las hospitalarias, respectivamente [59, 271].

Proteus mirabilis: la resistencia de amoxicilina y cotrimoxazol es cuantitativamente menor que en el caso de *E. coli*, pero la tendencia a aumentar siguen curvas similares [59]. En cambio amoxicilina + ácido clavulánico y ciprofloxacino mantiene una casi completa actividad, cuya variación es por el momento despreciable [59]. La tasa de fosfomicina se mantiene en la práctica uniforme. La evolución para gentamicina y cefalosporinas de primera generación indica la existencia de una ligera elevación progresiva [59].

Klebsiella: es conocida su resistencia constitutiva a amoxicilina. Amoxicilina + ácido clavulánico y cefalosporinas de primera generación conservan intacta su efectividad inicial que es superior al 90% [59]. Cefalosporinas de tercera generación, monobactams y carbapenems conservan un índice de efectividad superior al 95% de los casos. Ello indica la ausencia durante el período de tiempo considerado de cepas multiresistentes tan preocupantes en otros centros sanitarios [59]. Las cepas con modificaciones restrictivas porínicas son en la actualidad relativamente raras [272]. Cotrimoxazol muestra un fenómeno de descenso de la resistencia parecido al observado para *E. coli*, que apoya la idea de que el retroceso es debido a un significativo menor consumo de este quimioterápico en procesos broncopulmonares [59]. Fosfomicina posee una limitada actividad sobre *Klebsiella*. No se han detectado variaciones

significativas para ciprofloxacino y gentamicina, que mantienen efectividades superiores al 95% para el primero y algo menores al 90% para el segundo [59].

Citrobacter/Enterobacter/Serratia: se detecta un progresivo y bastante uniforme aumento de resistencias para cotrimoxazol, aunque conserva todavía una efectividad superior al 80% [59]. Ligeras oscilaciones han sido observadas para gentamicina que al final mantiene la misma efectividad inicial. Aumento progresivo, aunque de muy baja intensidad, de la resistencia del grupo para ciprofloxacino [59]. Preocupante aumento que alcanza el 20% para cefalosporinas de tercera generación y el 8% para monobactams debido a la existencia de cepas con desrepresión de beta-lactamasas de amplio espectro [59].

Pseudomona aeruginosa: a excepción de ciprofloxacino que mantiene sorprendentemente casi la misma tasa de resistencia inicial y fosfomicina que después de un aumento durante 8 años ha vuelto en los dos últimos a la tasa inicial, el resto con mayor o menor intensidad muestra una tendencia progresiva al alza, preocupante para gentamicina (8 vs. 38%), moderada para piperacilina (<1 vs. 20%) y tolerable para monobactams/carbapenems (1 vs. 8/10%, respectivamente) [59]. Parece que el mecanismo de acción de casi todas las cepas de *Pseudomona aeruginosa* resistentes a los carbapenems se debe a la presencia de metalo-beta-lactamasas y a alteraciones porónicas de la membrana (defecto de Opr-D), mientras que no se detecta tal situación en las cepas resistentes a cefatzidima y sólo en un 50% de las cepas resistentes a quinolonas [59, 273, 274].

Enterococcus: son en la práctica casi los únicos responsables de ITU. Las tasas de resistencias han permanecido estables o con pocas variaciones para amoxicilina (1-2%), imipenem (2-4%), vancomicina (4-6%), nitrofurantoína (4-6%), gentamicina (40-50%) y fosfomicina (70-80%) [59]. Han sufrido moderados ascensos rifampicina (4 vs. 15%) y cotrimoxazol (15 vs. 35%) [59]. Los aumentos más espectaculares corresponden al grupo de fluoroquinolonas, de una resistencia inicial a norfloxacino cifrada entre un 8-12% se ha pasado en 1-2 años a cotas cercanas al 80%, mientras que ciprofloxacino resiste mejor la adaptación de la bacteria y se ha pasado de un 4-5% inicial a un 20-30% en la actualidad [59].

C. urealyticum: Riegel y cols. [275] en un estudio sobre 415 cepas de bacilos grampositivos agrupadas en 19 especies procedentes de múltiples orígenes, encontraron

que la única especie aislada en orina correspondía a *C. Urealyticum*. Se trata de microorganismos uniformemente resistentes a ampicilina, cefalosporinas de tercera generación (Cefotaxima, Ceftazidima), macrólidos y fosfomicina, escasamente sensibles (10%) a fluoroquinolonas y aminoglicósidos, poco sensibles (10-20%) a carbapenems, sensibles (60-80%) a nitrofuranos y cotrimoxazol y francamente sensibles (>80%) a tetraciclinas, rifampicinas y polipéptidicos (Vancomicina y Teicoplanina) [59].

Mecanismos de acción de los antibióticos.

Para conseguir destruir o inhibir a los microorganismos, los antibióticos deben atravesar la barrera superficial de la bacteria y después fijarse sobre su diana [276], es decir, sobre alguna de las estructuras o mecanismos bioquímicos que le son necesarios para multiplicarse o para sobrevivir.

Los mecanismos de acción de los antibióticos son diversos y a veces múltiples, pero todos operan en alguno de los siguientes puntos: impidiendo la síntesis de ácido nucleico, de proteínas o de la pared celular o bien alterando la membrana celular de la bacteria sobre la que actúan [261].

2.4. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA.

2.4.1. Resistencia bacteriana natural o innata.

Es una propiedad específica de las bacterias y su aparición es anterior al uso de los antibióticos, como lo demuestra el aislamiento de bacterias resistentes a los antimicrobianos, de una edad estimada de 2000 años encontradas en las profundidades de los glaciares de las regiones árticas de Canadá [277].

Además, los microorganismos que producen antibióticos son por definición resistentes.

En el caso de la resistencia natural todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos y eso les permiten tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden sobrevivir en caso que se emplee ese antibiótico [278].

Como norma general, los agentes etiológicos de las ITU complicadas expresan menos cantidad de factores de virulencia asociativos y además lo hacen con menor frecuencia respecto a los uropatógenos de las ITU no complicadas [59]. El acceso al aparato urinario está favorecido por la patología urológica subyacente que tiende a reducir los mecanismos de defensa naturales [59].

La posesión de adhesinas por la mayoría de los uropatógenos y el reconocimiento de su responsabilidad en la invasión del aparato urinario ha planteado nuevas exigencias a los antibióticos [59].

Numerosos trabajos [279-282] han demostrado in vitro la capacidad antiadherente de concentraciones subinhibitorias de los antibióticos. Los efectos producidos pueden clasificarse en acciones sobre la adhesión epitelial y sobre la expresión de fimbrias [59].

2.4.2. Resistencia bacteriana adquirida.

Constituye un problema en la clínica, se detectan pruebas de sensibilidad y se pone de manifiesto en los fracasos terapéuticos en un paciente infectado con cepas de un microorganismo en otros tiempos sensibles [278].

La aparición de la resistencia en una bacteria se produce a través de mutaciones (cambios en la secuencia de bases del cromosoma) y por la transmisión de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias.

En el primer caso, la resistencia se transmite de forma vertical de generación en generación. En el segundo, la transferencia de genes se realiza horizontalmente a través de plásmidos u otro material genético móvil como integrones y transposones; esto último no solo permite la transmisión a otras generaciones, sino también a otras especies bacterianas [277, 283]. De esta forma, una bacteria puede adquirir la resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos.

- Cromosómica [284]: por **mutación**, que se manifiesta sólo si la bacteria es seleccionada por la administración del antimicrobiano al que se hace resistente. Es infrecuente, hereditaria, permanente y espontánea. Puede aparecer en una generación (resistencia en un solo escalón), la bacteria se hace resistente bruscamente (tratamiento con rifampicina) o en varias generaciones (resistencia en varios escalones), cuando la disminución de la sensibilidad se va produciendo paulatinamente (tratamiento con macrólidos). Otro mecanismo es por **transformación de genes cromosómicos** de una bacteria a otra (resistencia de neumococo a penicilina).
- Extracromosómica [284]: mediada por plásmidos, transposones e integrones: los **plásmidos** son mediadores importantes del fenómeno de resistencia, ya que transportan genes de una bacteria a otra,

independientemente de la especie. Son causantes de resistencia transferible, que puede ser múltiple. No necesitan proceso de selección para manifestarse. Se transfieren por: a) **conjugación**, se observan en bacterias grampositivas y gramnegativas, sobre todo en *enterobacterias* y *Pseudomona aeruginosa*. En las primeras la conjugación se produce por contacto, mientras que en las segundas mediante un pili; y b) **transducción**: es menos importante que la anterior, aunque se ha observado en número elevado de bacterias. Es un mecanismo de recombinación genética realizado mediante un fago bacteriano, que pasa DNA cromosómico o plasmídico de una bacteria a otra. Los **transposones** pueden realizar la transferencia de material genético de un plásmido a otro, de DNA cromosómico a un plásmido, de un plásmido a un bacteriófago, etc. Esta transferencia de la información genética es la **transposición**. Se ha comprobado que algunos transposones pueden pasar del cromosoma de una bacteria a otra, sin ir vehiculados por un bacteriófago o plásmido. Este tipo de transposones se han descrito en bacterias grampositivas y se les llama transposones conjugativos. Los **integrones** son elementos genéticos que funcionan, de forma esporádica, como unidades recombinantes en un lugar específico de la replicación, en las largas secuencias no homólogas de DNA. Se han detectado por análisis genéticos de las secuencias de DNA contíguo a los genes de resistencia (cromosómico o plasmídico).

2.4.3. Otras denominaciones de resistencia.

- Resistencia relativa o intermedia: ocurre un incremento gradual de la CIM (concentración inhibitoria mínima) a través del tiempo. Para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados. La susceptibilidad o resistencia del germen es, en este caso, dependiente de la concentración.
- Resistencia absoluta: sucede un incremento súbito en la CIM de un cultivo durante o después de la terapia. Es inefectivo el incremento de la dosis clínica usual.
- Seudoresistencia: ocurre una resistencia in vitro pero una gran efectividad in vivo.

Se denomina tolerancia antibiótica al fenómeno en el cual la diferencia entre la MBC (concentración bactericida mínima) y la CIM es muy grande lo cual ocurre con relaciones MBC/CIM mayores de 8 lo que permite la persistencia del microorganismo.

2.4.4. Mecanismos moleculares de resistencia bacteriana.

Las bacterias han desarrollado varios mecanismos para resistir a la acción de los antibióticos [256, 277, 285].

Los mecanismos de resistencia de las bacterias son fundamentalmente tres:

- Inactivación del antibiótico por enzimas [285-288]:

La bacteria produce enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas. En los grampositivos suelen ser plasmídicas, inducibles y extracelulares y en las gramnegativas de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. También hay enzimas modificantes de aminoglucósidos y aunque no es este su principal mecanismo de resistencia, también el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos pueden ser inactivados por enzimas.

- Modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana [261]:

Las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos (betalactámicos) o alteran los sistemas de transporte (aminoglucósidos en los anaeróbios). En otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que actúe eficazmente.

- Alteración por parte de la bacteria de su punto diana [286, 287, 289]:

Impidiendo o dificultando la acción del antibiótico. Aquí podemos contemplar las alteraciones a nivel del DNA girasa (resistencia de quinolonas), del RNAr 23S (macrólidos) de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina) necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a betalactámicos).

Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas especies bacterianas, todo lo cual implica de sobremanera el estudio de las resistencias de las bacterias a los distintos antimicrobianos [261].

El caso de *E.coli* y otras enterobacterias.

E.coli se aísla casi en el 90% de los casos de ITU adquirida en la comunidad, seguido de *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterococcus* [290]. El tratamiento empírico de estas infecciones deberá instaurarse (tras la historia clínica, exploración y recogida de una muestra de orina para cultivo y sedimento) [291], basándose en las tendencias estadísticas de los gérmenes y las sensibilidades del área de influencia.

Sin embargo, es importante recordar que los inhibidores de betalactamasas actúan como inductores de cefalosporinas, aunque en cualquier caso las combinaciones de amoxicilina-ácido clavulánico y ampicilina-sulbactam representan la oportunidad de poder seguir utilizando aminopenicilinas para el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias [290, 292].

Cuando la decisión es empírica es necesario meditar la actitud terapéutica ante ITU o que tengan allí su origen, siendo necesario determinar la sensibilidad en el laboratorio para tratamiento largos o de enfermedad grave, si ha habido fracaso terapéutico, o si el paciente ha recibido tratamientos previos con quinolonas [293].

2.5. RESISTENCIA EN LOS PRINCIPALES GRUPOS DE ANTIBACTERIANOS.

<p>Enzimáticos de inactivación y detoxificación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Betalactámicos - Aminoglucósidos - Cloranfenicol
<p>Alteraciones en el lugar de acción</p> <ul style="list-style-type: none"> - Betalactámicos - Estreptomicina - Eritromicina - Clindamicina - Quinolonas - Rifampicina - Sulfonamidas - Tetraciclina - Trimetoprim
<p>Alteraciones en la penetración</p> <ul style="list-style-type: none"> - Betalactámicos - Cloranfenicol - Quinolonas - Tetraciclina - Trimetoprim
<p>“Eflujo” activo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tetraciclina - Macrólidos - Quinolonas - Betalactámicos

Tabla 18

Principales mecanismos de resistencia [284]

- Betalactámicos: la resistencia que desarrollan las bacterias frente a los betalactámicos representa un grave problema, pues es probablemente el grupo de antibióticos más utilizado. Las bacterias desarrollan al menos tres mecanismos para hacerse resistentes a ellos, que son independientes entre sí pero que pueden actuar sinérgicamente: alteración de las enzimas diana (PBPs), alteración de la membrana externa y producción de enzimas inactivantes (betalactamasas) [261].

Las PBPs son necesarias para que la bacteria forme su pared celular, y los antibióticos betalactámicos se fijan en estas enzimas impidiéndolo. Si la bacteria modifica sus PBPs de modo que no fijen antibiótico, se hará resistente; otros

mecanismos serían la hiperproducción o la adquisición de PBPs resistentes. La resistencia a meticilina en estafilococos, a betalactámicos en neumococo y enterococos y en algunas bacterias gramnegativas pueden ser debidas a alteraciones de PBPs [261].

La modificación de la membrana externa, cuando es el único mecanismo implicado no suele ser importante, pero sí cuando se asocia a la producción de betalactamasas, siendo especialmente decisiva en los gramnegativos, pues los betalactámicos entran a través de las porinas, que al modificarse o desaparecer pueden causar resistencia en *E. coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus* y gonococo [261, 294].

La producción de enzimas inactivantes es sin duda el mecanismo más importante de los betalactámicos ya que la adquisición de betalactamasas, es la causa más frecuente de resistencias [261]. Las betalactamasas plasmídicas de gramnegativos producen alto nivel de resistencia y están muy extendidas sobre todo entre las enterobacterias, algunas son de espectro ampliado y confieren resistencia a la práctica totalidad de los antibióticos betalactámicos [261]. Desde que se puso de manifiesto la importancia de las betalactamasas, se buscaron inhibidores de estas enzimas [261, 292], incluyéndose en este término diferentes compuestos químicos, entre los que se destacan ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam, sin embargo ya se ha detectado una nueva clase de betalactamasas que confiere resistencia a estos inhibidores [261].

- Aminoglucósidos: la inactivación enzimática mediada por plásmidos representa el principal mecanismo de resistencia en enterobacterias, *Pseudomonas*, estafilococos y enterococos, pero existen otros mecanismos como alteraciones en la permeabilidad de la membrana y/o mutaciones cromosómicas. Las bacterias anaerobias son resistentes de modo natural por carecer de sistemas de transporte para captar a los aminoglucósidos [261, 294, 295].

- Glucopéptidos: las micobacterias, los hongos y las bacterias gramnegativas son resistentes debido a la incapacidad de la molécula de atravesar la membrana externa y por lo tanto de llegar a la diana, siendo excepción algunas cepas de *Flavobacterium meningosepticum* y de *Neisseria gonorrhoeae* [261].

En cuanto a los enterococos existen tres fenotipos de resistencia: el *fenotipo VanA* o cepas de alto nivel de resistencia tanto a vancomicina como a teicoplanina; el *fenotipo VanB* sensibles a teicoplanina y con niveles variables a vancomicina y el *fenotipo VanC* resistente a bajo nivel sólo a vancomicina [261, 296].

- Macrólidos y Lincosamidas: estos grupos de antibióticos por ser hidrofóbicos atraviesan mal la membrana externa por lo que los bacilos gramnegativas presentan resistencia natural, aunque modificaciones en las nuevas moléculas como azitromicina parecen disminuir este hecho [261]. Existen además mecanismos de exclusión activa [261]. La resistencia por metilaciones que impiden la unión de los fármacos al ribosoma 50s está codificada por plásmidos en transposones, es cruzada y puede ser inducible (en macrólidos de 14 y 15 átomos) o constitutiva (también para los de 16 y lincosamidas) y aparece en cocos grampositivos y bacilos anaerobios grampositivos y negativos, también la producción de enzimas transferasas puede determinar resistencia de estafilococos para lincomicina y clindamicina [255, 261, 294].

- Quinolonas: la resistencia está relacionada con la diana principal de acción, la topoisomerasa II o girasa y fundamentalmente en la subunidad A del ribosoma [261]. No obstante cada vez se da más importancia a la presencia de mecanismos de expulsión que impiden alcanzar concentraciones intracelulares de antibiótico suficientes o dificultan el paso a través de la pared, recientemente se ha descrito también la presencia de plásmidos e incluso una cepa de *Klebsiella pneumoniae* con un plásmido de resistencia múltiple que incluía también quinolonas [261, 297].

- Tetraciclinas: aunque existe resistencia por modificación enzimática codificada por transposones, el mecanismo de resistencia más importante en enterobacterias es por expulsión activa y en grampositivos y en algunos gramnegativas como *Neisseria*, *Haemophilus*, *Campylobacter* y *Bacteroides*, por producción de proteínas citoplásmicas que impiden la unión de la molécula al ribosoma. En general la resistencia es cruzada para todas las tetraciclinas [261, 294].

- Cloranfenicol: la modificación enzimática (plasmídica o cromosómica) es el mecanismo de resistencia principal, aunque también se han detectado cambios en la permeabilidad de la membrana externa [255, 261].

2.6. DIAGNÓSTICO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA.

Pueden utilizarse diferentes métodos, entre los que destacan la difusión con discos y la microdilución. La difusión con disco (Kirby-Bauer) es un método cualitativo bien estandarizado que presenta las ventajas de una gran flexibilidad en la elección de los antibióticos, bajo coste y fácil realización; su principal problema es que la lectura e interpretación de los resultados es lenta, lo que en la actualidad se puede mejorar con la

utilización de sistemas de lectura digital mediante ordenador. La aparición de sistemas automatizados o semiautomatizados ha incrementado el uso de las técnicas de microdilución, cuya principal ventaja es la de ofrecer valores de MIC y su inconveniente es la obligatoriedad de adaptarse al estudio del panel de antibióticos que decide el fabricante. La elección del método en cada laboratorio depende de criterios organizativos, económicos y de necesidad de determinados valores de MIC. Con cualquiera de las técnicas, la información que se genera se traduce en categorías clínicas (sensible, intermedio o resistente) que predicen la eficacia clínica de un antimicrobiano, siguiendo criterios establecidos por diferentes comités [22].

En el antibiograma de difusión en disco es importante establecer un orden adecuado en la colocación de los antibióticos, especialmente en los betalactámicos, que permita evidenciar interacciones entre ellos características de distintos mecanismos de resistencia. Para los sistemas automáticos y semiautomáticos, se ha elaborado un consenso entre el *Grupo de Estudio de los Mecanismos de Acción y Resistencia a los Antimicrobianos* (GEMARA) y la *Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos* (MENSURA) [298], sobre las características y prestaciones generales mínimas que deben tener para realizar la lectura interpretada del antibiograma y la inferencia de los mecanismos de resistencia. A pesar de estas premisas, en ocasiones, es necesario recurrir a pruebas fenotípicas específicas para la detección de algunos mecanismos de resistencia [22].

Si se utilizan sistemas de cribado y ha sido negativo, se informará del resultado del mismo y se añadirá que no procede el cultivo y que si los síntomas persisten o recurren se debe remitir nueva muestra indicando la necesidad del cultivo [22].

Si no se utilizan sistemas de cribado o este ha sido positivo, se informará del número de polimorfonucleares y de hematíes por ml (y del rango de normalidad de los mismos) y de la presencia de células epiteliales. Opcionalmente pueden informarse otros elementos como bacterias, levaduras, etc, aunque ello puede causar confusión con los resultados del cultivo. Posteriormente se informará de los resultados del cultivo y si es el caso de la identificación de la bacteria/as y su sensibilidad a los antibióticos [22].

2.7. PREVENCIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA.

En la actualidad existen varias estrategias con el fin de minimizar la resistencia de las bacterias a la acción de los antibióticos. A continuación se enumeran las que aparecen en la literatura revisada [277, 299, 300]:

- Uso racional de los antibióticos mediante la educación a los médicos y a la población.
- Incremento en los planes de educación médica pregrado y posgrado del estudio de las enfermedades infecciosas, el uso de los agentes antimicrobianos y su prescripción basada en la evidencia.
- Establecimiento de programas de vigilancia para detectar la aparición de cepas resistentes, y mejoramiento de la calidad de los métodos de susceptibilidad para guiar la terapéutica empírica contra los patógenos que producen las enfermedades infecciosas más comunes.
- Racionalización del empleo de los antibióticos en la medicina veterinaria para la producción de alimento animal. Los efectos del origen de la resistencia bacteriana por medio de esta vía ha sido demostrada en los trabajos de Aarestrup FM y otros, al encontrar enterococos resistentes a vancomicina, tetraciclina y otros antibióticos en las heces de los cerdos, pollos y seres humanos. En los tres especímenes se hallaron el mismo gen (VAN-A) de resistencia a la vancomicina [301]. El mismo autor en otro estudio encontró cepas resistentes de *Campilobacter* y *Escherichia coli* en seres humanos, como consecuencia del uso de antibiótico en la producción de alimentos para animales y recomienda la urgencia de emplear una estrategia para la utilización prudente de estos agentes con este fin, para prevenir la ocurrencia de bacterias patógenas resistentes al fuego como *Campilobacter* [302].
- Rotación cíclica de antibióticos en las instituciones de salud para reducir la resistencia, se considera un concepto novedoso y atractivo ya que el uso de los antibióticos constituye un estímulo para la emergencia de la resistencia; sin embargo, la incorporación de otros factores potencialmente determinantes en la adquisición de resistencia en la estructura genética como bacteriófagos, plásmidos, transposones y el más reciente descubrimiento de genéticos móviles denominados integrones y cassetes de genes, ha creado cierto grado de escepticismo en el éxito de esta estrategia [303].
- Cumplimiento estricto de las medidas de prevención y control de la infección intrahospitalaria.
- Empleo cada vez más de las vacunaciones. En este sentido, en la actualidad se buscan nuevas opciones contra gérmenes de alta virulencia y multirresistencia, productor de procesos infecciosos graves en los seres humanos como el neumococo [304].

3. EL TABACO.

En la elaboración del tabaco se utiliza la hoja de *Nicotiana tabacum* de la que existen cuatro variedades: *brasiliensis*, *havanensis*, *virginica* y *purpúrea*. El tabaco recolectado se mezcla con diferentes sustancias aromatizantes, y se expone al aire o calor artificial. A la hoja obtenida se le añaden aditivos para mejorar el sabor y otras características y se trocea. Esta mezcla se envasa dentro de un cilindro de papel al que se le coloca en un extremo un filtro de celulosa y que puede, además, contener otros materiales como carbón vegetal [305, 306].

Estudios epidemiológicos han demostrado la mayor incidencia de determinadas enfermedades en personas con el hábito de fumar y en fumadores pasivos [307], y de una mayor morbimortalidad.

A partir de los años 40 se inician investigaciones para relacionar el tabaquismo con la aparición de determinadas enfermedades [308]. Desde entonces se genera una cascada de información epidemiológica y médica, que termina por considerar el consumo de tabaco como un problema de salud mundial. Como protección y promoción de la salud, la OMS insta a los gobiernos para que desarrollen programas específicos antitabaco [308].

3.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL TABAQUISMO.

El modelo teórico de la epidemia del tabaquismo, se desarrolla en cuatro fases, en base al consumo de tabaco y a la mortalidad atribuída según sexo. En una primera fase, el consumo de tabaco es bajo en los hombres (<15%) y muy bajo o inexistente entre las mujeres (<5%), por lo que la morbi-mortalidad asociada al consumo de tabaco es poco evidente. Fumar es una práctica socialmente bien aceptada y no existen restricciones al consumo por existir otras prioridades sanitarias (malnutrición, enfermedades infecciosas, etc) [309]. En la segunda fase, el consumo de tabaco aumenta rápidamente entre los varones alcanzando el 50-80% y de forma mucho más lenta en las mujeres. Al final de esta fase, el tabaco provoca el 10% de las muertes en los varones [309]. En la fase 3, se observa un descenso en el consumo entre los varones y un incremento entre las mujeres, que no alcanza los niveles máximos de los varones y que al final de la etapa comienza a disminuir. Hay un número muy elevado de ex-fumadores, de edad media-elevada y con alto nivel de conocimientos. Fumar comienza a ser socialmente inadecuado y el conocimiento de los efectos del tabaco sobre la salud están muy extendidos entre la población. Hay un gran aumento de la mortalidad (30%

en varones de 39 a 65 años, y un 5% entre las mujeres) [309]. La epidemia del tabaquismo en España se encuentra en esta fase, aunque seguramente en un estadio más avanzado en la población masculina respecto a la epidemia femenina que en nuestro país retrasó su inicio hasta finales de los años setenta [310]. En la fase 4, la prevalencia disminuye en ambos sexos y la mortalidad va descendiendo progressivamente. En esta fase se encuentran países como EEUU, Canada y Norte de Europa. Con el paso del tiempo, es de esperar, que aparezca una quinta fase caracterizada por la disminución de mortalidad atribuible al tabaquismo, tanto en hombres como en mujeres [309].

El tabaco es una de las mayores amenazas para la salud pública que ha tenido que afrontar nunca el mundo [311]. Mata a casi 6 millones de personas al año, de las cuales más de 5 millones lo consumen o lo han consumido, y más de 600.000 son personas no fumadoras expuestas al humo ambiental. Cada seis segundos aproximadamente muere una persona a causa del tabaco, lo que representa una de cada 10 defunciones de adultos [311].

Se estima que en todo el mundo existen aproximadamente 1.300 millones de fumadores lo que representa un tercio de la población mundial, considerando los mayores de 16 años. Estos fumadores no están repartidos por igual en todos los países del mundo, pues mientras en el mundo desarrollado cada vez son más las personas que están abandonando la adicción, en los países en vías de desarrollo, ésta no solo se mantiene sino que está en aumento y contribuyen con su población a representar las tres cuartas partes de todos los fumadores existentes [312].

Esta enorme cantidad de sujetos fumadores nos acercan a cifras de prevalencia mundial en torno al 29%, de los que 47% correspondería a varones y un 10% a mujeres [312].

Casi el 80% de los más de mil millones de fumadores que hay en el mundo viven en países de ingresos bajos o medios, donde mayor es la carga de morbilidad y mortalidad asociada al tabaco [311].

Los consumidores de tabaco que mueren prematuramente privan a sus familias de ingresos, aumentan el coste de la atención sanitaria y dificultan el desarrollo económico [311].

En algunos países, los niños de los hogares pobres trabajan con frecuencia en el cultivo de tabaco para aumentar los ingresos familiares. Esos niños son especialmente vulnerables a la enfermedad del tabaco verde, producida por la nicotina que absorbe la piel cuando se manipulan hojas de tabaco húmedas [311].

Debido al desfase de varios años entre el momento en que la gente empieza a consumir tabaco y la aparición de problemas de salud, la epidemia de enfermedades y muertes relacionadas con el tabaco no ha hecho más que empezar [311].

El tabaco causó cien millones de muertes en el siglo XX. Si se mantiene la tendencia actual, en el siglo XXI se registrarán hasta mil millones de muertes [311].

Si no se les pone freno, las muertes relacionadas con el tabaco aumentarán hasta más de ocho millones al año para 2030 [311]. Más del 80% de esas muertes se producirán en los países de ingresos bajos y médios [311].

Distribución mundial de los fumadores:

En el mundo existen grandes diferencias en relación a tasa de fumadores de cada país. Así mientras en Canadá, EEUU y Australia la prevalencia estaría entorno al 20%, con una clara tendencia a la baja en el curso de los últimos años, los países del sudeste de Asia mantienen cifras de alrededor del 50% para fumadores varones no encontrando en estos países reducción de fumadores sino que en algunos casos todo lo contrario [312].

En mujeres tradicionalmente la prevalencia ha sido menor exceptuando países del norte de Europa donde las tasas de fumadores entre hombres y mujeres estaban prácticamente igualadas. Se objetivan cifras claramente a la baja en sexo femenino en Gran Bretaña y los EEUU [312].

Si se tiene en cuenta que países muy poblados tienen a su vez prevalencias de fumadores muy altas no es difícil comprender que sólo 10 países como son China, India, Indonesia, Federación Rusa, Estados Unidos de América, Japón, Brasil, Bangladesh, Alemania y Turquía concentren los dos tercios de todos los fumadores mundiales [312].

Situación en España:

La situación del tabaquismo en España se recoge en la Encuesta Nacional de Salud, la última disponible corresponde a 2006 en la cual se refleja que existe una prevalencia de consumo del 27,01% de la población que se reconoce como fumadora habitual y un 2,94% como fumadores ocasionales [312].

Cuando se desglosan estos datos por tramos de edad, es interesante resaltar que en todos los segmentos los varones fuman más que las mujeres excepto en la franja de edad correspondiente a los 16-24 años en el que el sexo femenino supera al masculino [312]. Uno de los factores que pueden explicar este hecho es que probablemente las

adolescentes no quieren tener sobrepeso y utilizan el tabaco como “medida de control” [312].

Es aconsejable tener perspectiva histórica para recordar que según este mismo indicador (ENS) el porcentaje de fumadores varones en España en 1987 era del 55%, lo que significa que en los últimos 20 años la tasa de fumadores varones se ha reducido a la mitad [312].

Varones					
Total	100.00	32,16	3,68	29,14	35,02
De 16 a 24 años	100.00	25,53	6,60	5,99	61,88
De 25 a 44 años	100.00	40,19	4,48	17,45	37,87
De 45 a 64 años	100.00	34,03	2,89	40,53	22,55
De 65 y más años	100.00	14,52	0,75	56,75	27,99
Mujeres					
Total	100.00	22,10	2,23	13,49	62,18
De 16 a 24 años	100.00	31,15	3,30	6,96	58,59
De 25 a 44 años	100.00	31,90	3,32	20,14	44,64
De 45 a 64 años	100.00	20,90	1,86	14,27	62,97
De 65 y más años	100.00	2,33	0,31	4,87	92,48

Tabla 19

Porcentaje de fumadores en España según ENS. 2006 [312].

3.2. COMPONENTES QUÍMICOS DEL HUMO DE TABACO.

Las sustancias químicas contenidas en las hojas del tabaco son las precursoras de las más de 4000 sustancias que aparecerán en el humo de la combustión, el cual se

divide en dos fases: fase gaseosa y fase sólida o de partículas. La separación de las fases se realiza pasando el humo del tabaco por un filtro tipo Cambridge, formado por agujas de vidrio muy finas que retienen las partículas dejando pasar la fase gaseosa [305]. Posteriormente se identifican las sustancias con espectrometría de masas, cromatografía gaseosa, etc, cuantificando resultados incluso en ng/ml [313].

Toxicinética del humo.

La absorción de los componentes va a depender del pH y de la solubilidad, así los elementos más solubles se absorberán en vías aéreas superiores y los de baja solubilidad se absorberán a nivel alveolar. Una vez absorbidos pasan a la circulación ejerciendo su efecto en cerebro y tejidos periféricos. Muchas de estas sustancias no permanecen como tales en el organismo, sino que forman metabolitos o sustancias intermedias que reaccionan con otros componentes del propio organismo o componentes externos.

Algunos de los componentes más importantes y sus efectos tóxicos se detallan a continuación:

3.2.1. Nicotina.

Es la responsable de la adicción del tabaco. La mayoría de los cigarrillos del mercado contienen 10 mg o más de nicotina, de la cual se inhala entre 1 y 2 mg/cigarrillo [314]. Es el alcaloide más importante (90-95% del total de alcaloides). En el humo de los cigarrillos está principalmente en forma de sales ácidas (en el humo de los puros se encuentra en forma de sales básicas), por lo que su nivel de absorción bucal es mínima; de ahí la necesidad del fumador de hacer inspiraciones profundas para absorber la nicotina a nivel pulmonar, arrastrando consigo todas las sustancias tóxicas presentes en el humo. Del pulmón, a través de la circulación pulmonar, pasa a la circulación arterial, por lo que accede al cerebro muy rápidamente, en un plazo de 9-10 segundos. Posteriormente se distribuye vía sanguínea por otros tejidos, como pulmón o hígado. El 90% de la nicotina presente en la circulación sistémica está libre en el plasma lo que facilita el transporte hacia el interior de las células y su unión a receptores específicos. La metabolización ocurre mayoritariamente en el hígado a través del citocromo P-450, formándose metabolitos sin capacidad adictiva: cotinina y nicotina 1-N-óxido. La excreción de estos metabolitos, así como de la nicotina no metabolizada (entre un 5 y un 10%) se produce principalmente a través del riñón, dependiendo del pH de la orina (a pH ácido se favorece la eliminación). Otras vías de eliminación son la

saliva, el sudor, la leche materna y a través de la placenta [305, 306]. A nivel cerebral una parte de la nicotina se transforma en metabolitos intermedios (como normicotina) que pueden ser neurotóxicos, y actuar sobre los receptores colinérgicos nicotínicos en el SNC. Recientes investigaciones en ratas han demostrado que la normicotina tiene efectos estimulantes en el aparato locomotor y refuerza los efectos de la nicotina [315].

Efectos: inmediatamente después de la absorción, la nicotina va a producir una activación de las glándulas adrenales y una descarga de adrenalina que produce estimulación corporal y descarga súbita de glucosa, aumento de la presión arterial, la respiración y el ritmo cardíaco. Además, su potencial adictivo también se debe a que produce liberación de dopamina en las regiones del cerebro que controlan las sensaciones de placer y bienestar; hay que tener en cuenta que la nicotina crea tolerancia [314].

3.2.2. Monóxido de carbono.

En los cigarrillos representa entre el 1.9% y el 6.3% del humo, y en el humo de los puros está entre el 9.7 y el 12.7% [306]. Se produce en aquellas combustiones incompletas.

De forma natural, en el catabolismo de la hemoglobina se forma CO, capaz de saturar el 0.4-0.7% de la hemoglobina del cuerpo; este porcentaje puede subir hasta el 2% por el CO inhalado del medio urbano, y en fumadores puede llegar hasta el 6% [316]. Su mecanismo de acción se basa en su extraordinaria afinidad por la hemoglobina, que es hasta 270 veces superior a la del oxígeno, por lo que lo desplaza, formando carboxihemoglobina (COHb), que bloquea el transporte de oxígeno a los tejidos e impide la función respiratoria. El transporte plasmático de CO parece ser el principal factor de fijación en los tejidos, especialmente en el sistema citocromo-oxidasa mitocondrial, responsable de la sintomatología debida a la alteración de la respiración celular [317]. Otros mecanismos fisiopatológicos de toxicidad atribuibles al CO son [306]: alteración de la actividad mitocondrial y de la fosforilación oxidativa, formación de radicales libres en la fase de reoxigenación, degradación de ácidos grasos, desmielinización reversible del sistema nervioso central por peroxigenación.

3.2.3. Gases irritantes y sustancias cancerígenas.

Detienen el movimiento ciliar en las células de la mucosa bronquial, lo que impide que actúe el mecanismo de defensa del aparato respiratorio, por lo que junto a

estos gases irritantes van a entrar todas las partículas extrañas que arrastre, depositándose en los alvéolos pulmonares [305]. Los principales son: formaldehído, NO₂, acroleína, ácido cianhídrico y acetaldehído.

Entre los carcinógenos más potentes aislados del humo están los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y las nitrosaminas. Más del 90% de los HAP inhalados en el humo del tabaco son retenidos en el tracto respiratorio, actuando fundamentalmente como carcinógenos de contacto. Son sustancias que se activan metabólicamente (intervienen sobre las monooxigenasas microsomales), formando carcinógenos definitivos. Las N-nitrosaminas se forman durante la elaboración del tabaco; son también procarcinógenos, y necesitan activación metabólica, interviniendo el sistema P-450 microsomal, produciendo un carcinógeno definitivo (alquildiazonio). También las aminas aromáticas usan el sistema P-450 para su activación hepática. La β-naftilamina se activa por la acción de la glucuronidasa urinaria [306].

Un derivado de los HAP bien estudiado es el benzopireno. En algunos tejidos, por la acción de isoenzimas P-450 y epóxido hidrolasas, se transforma en metabolitos reactivos que tienden a unirse covalentemente a zonas nucleofílicas del DNA formando aductos. Si estos aductos no se reparan convenientemente mediante mecanismos de defensa del organismo, puede llevar a que en la duplicación del DNA se produzcan errores de copia, dando lugar a mutaciones puntuales que se transmitan a la descendencia celular [318].

Otros carcinógenos importantes son los numerosos derivados fenólicos presentes en la corriente principal. La mayor o menor toxicidad de estos fenoles va a depender de su interacción con otros componentes presentes en la corriente principal, así como de la susceptibilidad individual, del metabolismo, de las inhalaciones y conducta del fumador [319].

3.2.4. Radicales libres y oxidantes.

En el humo del tabaco hay presente importantes cantidades de radicales libres que se generan de la combustión, como el NO (100 mg/L). Al entrar en contacto el humo del cigarro con los alvéolos pulmonares, se van a activar los macrófagos alveolares, lo que va a dar lugar a la formación de más radicales libres de oxígeno, que contribuyen a la inflamación. La presencia de radicales libres en las vías aéreas provoca broncoconstricción o hiperreactividad de estas vías. Los más tóxicos son el anión superóxido, el H₂O₂ y el radical hidroxilo.

En los fumadores el equilibrio oxidante-antioxidante se rompe por [306]: macrófagos alveolares producen mayor cantidad de superóxido y H₂O₂; mayor grado de activación de los macrófagos productores de radicales libres; aumento de algunas enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa, pero no de la glutatión peroxidasa); incremento del contenido de ácido ascórbico en los macrófagos de los fumadores; disminución del sistema antioxidante extracelular.

En un estudio hecho con fumadores se determinaron las concentraciones plasmáticas de nitritos y nitratos (como índice de la concentración de óxido nítrico), y los cambios en las concentraciones de los mayores antioxidantes de suero (ácido ascórbico, cisteína, metionina y ácido úrico) justo después de fumar un cigarrillo. Se detectó una disminución temporal en las concentraciones de estos parámetros, que van a contribuir a la vasoconstricción coronaria que se observa después de fumar [320].

3.2.5. Metales y elementos radioactivos.

El estudio de estos metales demuestra que son cancerígenos en el hombre, pero parece ser que su principal mecanismo de acción es comutagénico, es decir, interfieren en los procesos de reparación del DNA [321].

Cadmio: un cigarrillo contiene 1-2 µg de Cd, del cual se llega a inhalar el 10%. El Cd es un irritante a nivel local (daña la mucosa nasal, el árbol respiratorio y el tubo digestivo), y es un tóxico en general; inhibe la absorción intestinal de calcio e impide su depósito en el tejido óseo; se fija a la hemoglobina y a la metalotionina, y posee acción inhibitoria de los grupos sulfhidrilos, por lo que bloquea muchos procesos enzimáticos esenciales de nuestro organismo. Es, asimismo, un inductor de la producción de metalotioninas. Se acumula en pulmones, riñón, hígado, páncreas, glándulas tiroideas, testículos y glándulas salivales. En intoxicaciones crónicas, y dado que la vida media es muy larga, los efectos producidos en el organismo por la acumulación son [322-324]: pérdida de peso, anemia con hiperglobulinemia; pigmentación amarilla en el esmalte de los dientes; aparición de proteínas de bajo peso molecular a nivel renal y posteriormente alteración glomerular; rinitis, bronquitis y enfisema pulmonar, pudiendo llegar a síndrome obstructivo pulmonar moderado; lesiones óseas por la pérdida de fosfato cálcico por el riñón; cancerígeno, principalmente de próstata; se la ha atribuido ligera acción hipertensiva.

En un estudio, comparando niveles de Cd en sangre y orina en un grupo de población, se observó que los ex-fumadores que habían dejado de fumar desde hacía

más de cinco años presentaban niveles más altos que los que nunca habían fumado [325].

Berilio: presenta como vía de entrada la inhalatoria; una parte queda retenida en el pulmón; en sangre va unido a proteínas plasmáticas y puede localizarse en ganglios linfáticos cervicales, intratorácicos y abdominales, riñón, hígado, bazo, médula ósea, músculo esquelético, miocardio, y en la piel. Se excreta principalmente por el riñón, pero una pequeña parte queda acumulada en el hígado y el pulmón. Es un competidor del magnesio, e inhibe una enzima que es magnesio dependiente (la desoxitimidincinasa), por lo que impide la síntesis del DNA. Además forma un complejo antigénico con proteínas que tienen su respuesta principal en el tejido pulmonar. El berilio es irritativo de la mucosa y es un carcinógeno en seres humanos [322-324].

Arsénico: aparece en sangre y orina y se acumula en uñas y cabello. Puede afectar a la piel, al sistema nervioso, al aparato respiratorio (con posibilidad de perforación del tabique nasal) y, puede producir afecciones cardíacas y hepáticas.

Níquel: afecta al aparato respiratorio produciendo rinitis, sinusitis, perforación del tabique nasal, asma alérgico, cáncer de etmoides, y cáncer broncopulmonar.

Cromo: a nivel del aparato respiratorio produce ulceración de la mucosa nasal, perforación del tabique nasal, faringitis, tos, asma, y favorece la aparición de cáncer pulmonar. También pasa a sangre y una parte se elimina por la orina [326].

La intensidad de los efectos tóxicos va a depender de la cantidad de cigarrillos fumados por día, del número de inhalaciones y de la profundidad de las mismas, del tipo de cigarrillo, así como de la antigüedad del hábito. Es importante considerar no sólo la conducta del fumador, sino también los diferentes patrones de la toxicinética de la nicotina y del resto de los componentes químicos [327].

3.3. TABACO Y UROTELIO.

El tabaquismo es el factor de riesgo mejor conocido del cáncer de vejiga, de modo que causa el 50-65% y el 20-30% de los casos en varones y mujeres, respectivamente. En estudios en los que pueden descartarse efectos del azar, sesgos y factores de confusión con una confianza razonable se ha comprobado una relación causal entre la exposición al tabaco y el cáncer [328]. Los supuestos componentes cancerígenos del humo del tabaco comprenden arilaminas, en particular, el potente

carcinógeno 4-aminobifenilo (4-PBA), hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), compuestos N-nitrosos, aminas heterocíclicas y diversos epóxidos [329].

Mucho interés se ha dedicado al 4-aminobifenilo, primariamente porque se encuentra en varias sustancias químicas industriales y en el humo del cigarrillo. Debido a que la acetilación de este agente inicia una vía de detoxificación, las mediciones de las velocidades de acetilación de los sustratos metabolizados de forma similar a 4-amilobifenilo, como sulfametacina o cafeína, se han correlacionado con riesgo. Lower y cols. [330] demostraron que los acetiladores lentos eran más susceptibles al desarrollo de cancer de vejiga. Se han comunicado hallazgos similares en poblaciones con exposiciones industriales [331, 332], aunque estos resultados no siempre se han confirmado en estudios que utilizan otras poblaciones, sustratos y técnicas [333, 334]. Complican los análisis la presencia de enzimas activadoras y detoxificadoras y el hecho de que los perfiles de estas enzimas difieren en el urotelio y en los hepatocitos [335].

La N-acetiltransferasa 2, una enzima acetiladora importante, es polimorfa, con seis variantes genéticas que predominan en los individuos de raza blanca. De estos seis alelos, sólo uno produce una enzima con actividad rápida y, por ende, sólo los individuos homocigóticos para los dos alelos “rápidos” serán verdaderos acetiladores rápidos. Mediante el uso de análisis genético de los glóbulos blancos, Risch y cols. [336] pudieron demostrar que en los pacientes con cancer de vejiga con exposición industrial o al tabaquismo conocido o sin ella, predominaban los genotipos de acetiladores lentos, en comparación con los controles sin cáncer de vejiga.

Okkel y cols.[337] también observaron mayor asociación de genotipos de acetiladores lentos de NAT2 con riesgo de cáncer de vejiga en fumadores.

En un análisis separado, Horn y cols. [338] observaron el papel de la enzima citocromo P450-1A2 que se sabe desmetila aminas aromáticas, y activa así carcinógenos potenciales, los autores llegaron a la conclusión de que la inducibilidad y la actividad excesiva de esta enzima en los hombres podria predisponerlos a un grado mayor de activación de carcinógenos y por ende a un riesgo mayor de cáncer de vejiga. En un estudio separado, Brockmoller y cols. [339] comunicaron que en fumadores alemanes, los alelos de CYP-1A2 metabolizadores rápidos, sobre todo en combinación con un fenotipo NAT lento, predecían la susceptibilidad al cáncer de vejiga.

Dado que se cree que los compuestos moleculares resultantes del metabolismo de las aminas aromáticas mutan el DNA en formas específicas que afectan potencialmente a todas las áreas del genoma, la determinación del patrón de mutación

que ocurre en genes conocidos en pacientes con cáncer de vejiga podría arrojar luz sobre el hecho de que el proceso maligno surgió espontáneamente o fue inducido por un carcinógeno químico propuesto [340]. Sin embargo, cuando se compararon las mutaciones de TP53 (asociación estrecha con el cáncer de vejiga) en tumores vesicales de fumadores con aquellas en los cánceres de vejiga en pacientes que nunca habían fumado, no se han observado diferencias en tipos ni los sitios de las mutaciones, aunque ocurrió una cantidad mayor de mutaciones en los fumadores [341]. Esto sugiere que el tabaquismo podría aumentar la cantidad de mutaciones en células uroteliales sin dirigir necesariamente el sitio o el tipo de la mutación que ocurre [341].

Desde el punto de vista clínico es importante reconocer que no sólo el tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga sino también el hecho de no abandonarlo una vez diagnosticado predice un resultado más ominoso, incluso en sujetos con diagnóstico de cánceres iniciales no invasores [342, 343].

En un estudio italiano [344] se evidencia una relación causal entre las ITU (y probablemente algunas infecciones genitales) con el cáncer de vejiga. En términos de población susceptible [345] las ITU podrían ser responsables del cerca de 10% de los casos de cáncer de vejiga en la población estudiada.

Dentro de la teoría de múltiples etapas de la carcinogénesis, se ha observado que la interacción entre el tabaco y las infecciones del tracto urinario es multiplicativa, lo que implica que estos dos factores actúan con diferentes mecanismos y en diferentes etapas del proceso [346]. Un análisis de la interacción de tabaco y factores ocupacionales [347] indicó un efecto aditivo entre el tabaco y la ocupación, que sugiere que los mismos carcinógenos de la vejiga son probablemente compartidos por estas dos exposiciones.

3.4. TABACO E INMUNIDAD.

Es bien sabido que los fumadores activos y los expuestos pasivamente al humo de tabaco tienen un mayor riesgo de infección bacteriana [348].

Estas infecciones pueden ser potencialmente mortales y los fumadores activos, así como los que están expuestos a las toxinas del humo de tabaco tienen un mayor riesgo. Esta importante relación entre el tabaquismo y la mala salud puede no ser universalmente aceptada [348].

Fumar puede, en teoría, aumentar el riesgo de infección por bacterias patógenas u oportunistas por tres mecanismos generales [348]:

- El tabaco induce cambios fisiológicos y estructurales en humanos.
- El tabaco incrementa la virulencia bacteriana.
- El tabaco induce la desregulación de la función inmunitaria.

Estos mecanismos no son mutuamente excluyentes y los tres pueden ocurrir simultáneamente. Por ejemplo, la exposición al humo del tabaco puede jugar un papel directo en la colonización bacteriana del tracto respiratorio al dificultar la depuración mucociliar de las bacterias [349, 350], mientras que la inducción de componentes bacterianos que ayudan en la unión de los microorganismos a las células epiteliales respiratorias [351], y con la disminución de la capacidad de las células fagocíticas respiratorias para detectar y destruir los microorganismos patógenos [352].

Varios grupos de investigación han examinado las interacciones entre los agentes infecciosos y los componentes del humo del cigarrillo. Por ejemplo, Sayers et al. han demostrado la influencia de potenciación de los bajos niveles de la nicotina sobre toxinas estafilocócicas y enterobacterias en los estudios que abordan la razón por la exposición pasiva al humo del tabaco es un factor de riesgo en el síndrome de muerte súbita del lactante [353, 354]. El mismo grupo también ha demostrado que tanto la nicotina y cotinina exhiben sinergia letal con las toxinas producidas por varios patógenos periodontales (*Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium*) en el modelo de toxicidad en embrión de pollo. Wiedeman et al. han sugerido que la exposición al humo de tabaco puede representar un riesgo para el establecimiento de un depósito crónico de *C. pneumoniae* en el epitelio respiratorio [355, 356].

- **Desregulación de la Función inmune innata:**

Diversas células innatas agonistas del receptor de tabaco han sido identificadas, lo que sugiere que el humo del tabaco es capaz de inducir la función de los neutrófilos y de los monocitos, tanto directa como indirectamente [357, 358]. De hecho, varias funciones efectoras de las células innatas presentadores de antígenos (neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas) y fagocitos se ven comprometidas por el humo del tabaco. Por ejemplo, en los neutrófilos, el humo del tabaco y/o la nicotina han demostrado que reducen las actividades antimicrobianas, incluyendo la fagocitosis (la inmersión y la absorción de las bacterias) [357, 359, 360]; la generación de un estallido respiratorio (el oxígeno combinado procesos dependientes de neutrófilos por el que

matan a las células bacterianas fagocitadas) [358, 361-363], y, en última instancia, la capacidad de matar específicamente especies bacterianas [358, 362].

- **Desregulación de la función inmune adaptativa:**

Los posibles efectos de fumar sobre la función de los linfocitos no se conocen bien. Sin embargo, mientras que los niveles de IgE están aumentados en los fumadores en comparación con los no fumadores, los niveles de IgG antibacterianos se reducen [364-368].

Esto puede representar un mecanismo subyacente clave del aumento de la susceptibilidad a la infección bacteriana en los fumadores. Además, con el fin de montar una respuesta inmune humoral de éxito, las células B requieren células T helper para proliferar y diferenciarse en células plasmáticas y para promover el cambio de clase de inmunoglobulina. Sin embargo, se ha demostrado por varios grupos que el humo de tabaco reduce la respuesta proliferativa de células en respuesta al mitógeno/antígeno [369-371], con reducciones inducidas por el tabaco similares en las respuestas proliferativas de células B también reportados [372].

II

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1. HIPÓTESIS.

En mujeres con infecciones urinarias de repetición al tabaquismo puede influir en el espectro de resistencia de los microorganismos que causan las sucesivas infecciones después de la profilaxis con antibiótico o con vacuna bacteriana.

2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

1. Investigar el espectro de resistencia en los microorganismos causantes de infecciones urinarias después de una pauta profiláctica supresiva antibiótica vía oral convencional en mujeres fumadoras y no fumadoras.

2. Investigar el espectro de resistencia en los microorganismos causantes de infecciones urinarias después de una pauta profiláctica con vacuna bacteriana sublingual en mujeres fumadoras y no fumadoras.

3. Investigar la influencia del hábito tabáquico en la eficacia en el control de las infecciones urinarias recurrentes de una pauta profiláctica supresiva antibiótica vía oral convencional.

4. Investigar la influencia del hábito tabáquico en la eficacia en el control de las infecciones urinarias recurrentes de una vacuna polibacteriana sublingual.

III
MATERIAL Y MÉTODO

1. GENERALIDADES.

Se realiza un estudio observacional multicéntrico de carácter retrospectivo. Se revisaron historiales clínicos de 855 mujeres con ITU de repetición, en número de más de 2 infecciones en los últimos 6 meses o más de 3 infecciones al año que precisan consulta médica, estudio y tratamiento.

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético y la Comisión de Investigación del Complejo Asistencial de Salamanca.

El estudio fue aceptado y calificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Los historiales clínicos de 855 mujeres que habían presentado en los últimos 6 meses como mínimo 2 episodios de ITU o 3 en los últimos 12 meses, fueron revisados. Las pacientes fueron atendidas en el Hospital Universitario de Salamanca, Hospital Virgen del Castañar (Béjar), Hospital Virgen de la Vega (Salamanca), Centro de Especialidades de Ciudad Rodrigo, Centro de Centro de Salud Capuchinos de Salamanca, Centro de Salud de Peñaranda (Salamanca), Centro de Salud San Juan de Salamanca, Centro de Salud Guijuelo (Salamanca), Centro de Salud Miguel Armijo Moreno de Salamanca, Centro de Salud Universidad Centro de Salamanca, Clínica de Atención Primaria del Edificio España de Salamanca y algunas remitidas para segunda opinión desde otras Áreas de Salud (Zamora, Orense, Cáceres).

De los historiales fueron registrados datos de anamnesis (con especial atención a tipo, frecuencia, número y tiempo de evolución del padecimiento de ITU), edad, exploración física general y urológica; exploraciones complementarias: analítica de orina, urocultivos, ecografía urológica. Cistoscopia, estudio urodinámico y UIV si se habían realizado. Se consideran factores de exclusión: Litiasis urinaria, incontinencia urinaria moderada o severa, cistocele, factores generales de inmunodepresión.

2. MATERIAL Y RECURSOS MATERIALES DISPONIBLES.

2.1. HISTORIALES CLÍNICOS:

El material de estudio consiste en 855 historiales clínicos de pacientes mujeres tratadas por ITUR entre septiembre de 2009 y enero de 2013.

De los historiales clínicos, se registraron los siguientes datos:

1) Momento cero o momento inicio: Momento o visita o contacto médico en el que a la paciente se le indica la profilaxis con antibiótico o con vacuna: Es considerado el momento de inicio del control o momento cero.

2) Tiempo de evolución del padecimiento de las ITUR: se expresa en años.

3) Fecha clave: fecha en la que termina la pauta profiláctica con antibiótico o con vacuna.

4) Urocultivos (UC) expresando el germen, sensibilidad y resistencia, registrados a lo largo del seguimiento en los puntos de control.

5) Los puntos de control se establecen, una vez que se encuentra que el caso es susceptible de ser incluido en el estudio, como sigue:

- 1. Inicio.
- 2. Mes 3.
- 3. Mes 9.
- 4. Mes 15.
- 5. Mes 21.
- 6. Mes 27.
- 7. Mes 33.
- 8. Mes 39.
- 9. Mes 45.
- 10. Mes 51.

Debido a que este es la agenda rutinaria de visitas para las pacientes con ITUR en nuestra Área de Salud.

La figura 1 muestra el cronograma de los puntos de control. Se elabora un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

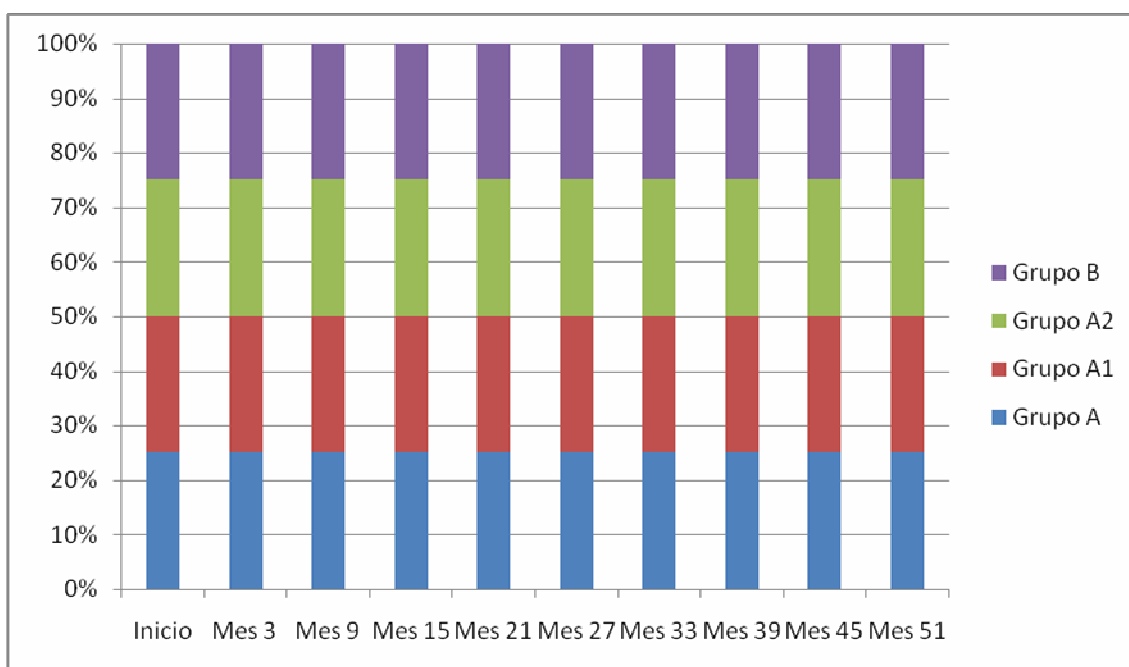


Figura 1

Cronograma de los puntos de control.

6) Clasificación de las pacientes fumadoras.

Se hizo una categorización de las pacientes fumadoras según la siguiente tabla:

Categoría de fumadora	Número de cigarrillos/día
1	≤5
2	10
3	15
4	20
5	30
6	40

Tabla 20

Categorización de las pacientes fumadoras

2.2. INSTALACIONES.

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación GRUMUR (Grupo de Investigación Urológico Renal), que es un grupo de investigación clínico asociado del IBSAL (Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca). Tiene sus raíces en la APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) fundada por el Profesor Doctor Don

Francisco Javier García Criado en el año 2008, en el seno del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación de Suelo Pelviano, que comienza a ser construida en septiembre de 2002 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

3. MÉTODO.

3.1. SELECCIÓN MUESTRAL.

La selección muestral se obtiene de las pacientes codificadas como ITUR en las que se ha realizado profilaxis con pauta antibiótica convencional o con vacuna polibacteriana.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio retrospectivo observacional. En las pacientes en las que se diagnostica ITUR, son informadas del carácter benigno pero crónico y del manejo de la enfermedad. Se les informa que los médicos que la están atendiendo llevan una larga trayectoria de estudio de esta patología con grupos de investigación multidisciplinarios (Lorenzo-Gómez, Collazos-Robles et al. 2012, Lorenzo-Gómez, Padilla-Fernández et al. 2012, Lorenzo-Gomez, Padilla-Fernandez et al. 2012).

Se les explican las grandes líneas de tratamiento: Médico, fisioterapéutico y preventivo con antibiótico o con vacuna. Se les informa de que todos los datos clínicos de los pacientes tratados en la Unidad de Suelo Pelviano son controlados y utilizados para un posible uso en estudios clínicos cumpliendo las leyes vigentes, y firman el consentimiento de aceptación de permiso para que sean utilizados dichos datos.

Posteriormente se indica el tratamiento: Si pertenecen al Grupo A, la receta se realiza en Atención Primaria o Especializada, si son del Grupo B, la receta ha de ser indicada desde Atención Especializada. En todos los casos se pautan las visitas de control.

Los tratamientos se han indicado en dos ámbitos: Asistencia sanitaria pública y privada, Atención Primaria y Atención Especializada, con el mismo protocolo de tratamiento y los mismos productos registrados en similares casas comerciales (Uromune®, Septrim®, Nitrofurantoína®).

3.3. GRUPOS DE ESTUDIO

Grupo A (n=495): pacientes con ITUR sometidas a profilaxis con antibiótico con pauta supresiva convencional: Subgrupo Aa (n=394) tratadas con trimetoprima/sulfametoxazol. Subgrupo Ab (n=102) tratadas con nitrofurantoína.

Grupo A1: (GA1) (n=417): pacientes **no fumadoras que reciben profilaxis con antibiótico** con pauta supresiva convencional por ITUR.

Grupo A2 (GA2) (n=78): pacientes **fumadoras que reciben profilaxis con antibiótico** con pauta supresiva convencional por ITUR.

Grupo B (n=360): pacientes con ITUR tratadas con vacuna bacteriana Uromune[®].

Grupo B1 (GB1) (n=263): pacientes **no fumadoras que reciben profilaxis con vacuna** bacteriana Uromune[®] por ITUR.

Grupo B2 (GB2) (n=97): pacientes **fumadoras que reciben profilaxis con vacuna** bacteriana Uromune[®] por ITUR.

Se estudian edad, diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, hábitos tóxicos, antecedentes médicos y quirúrgicos, respuesta al tratamiento. Se registran urinoanálisis, urocultivo y ecografía; cistoscopia, estudio urodinámico o CUMS/UIV si fueron realizados. Factores de exclusión: incontinencia urinaria \geq grado 2, cistocele, litiasis urinaria, vejiga neurógena.

Se analizan número de ITU previas al inicio del tratamiento; control a los 3, 9, 15 meses y después anualmente; aislamientos en los UC, sensibilidad y resistencias registrados en los puntos de control. Se llamó momento inicio al momento de la indicación de la profilaxis (antibiótica o vacuna). Se llamó fecha clave al momento de terminar la profilaxis bien antibiótica (a los 6 meses del comienzo) o con vacuna (a los 3 meses del inicio). Se llamó tiempo libre de enfermedad (TLE) al tiempo transcurrido entre la fecha clave y la aparición de la primera ITU, confirmada por UC (+), expresado en días. Se utiliza estadística descriptiva, análisis ANOVA, t de Student, test exacto de Fisher, test de correlación de Pearson, $p < 0.05$ se considera significativo.

Profilaxis en el Grupo A:

Subgrupo Aa: administración profiláctica o también llamada tratamiento supresivo antibiótico, de trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) a dosis de 40/200 mg al día, administrados vía oral, durante 6 meses según las guías vigentes [260, 373].

Subgrupo Ab: administración profiláctica o también llamada tratamiento supresivo antibiótico, de nitrofurantoína a dosis de 50 mg al día, administrados vía oral, durante 6 meses según las guías vigentes [260, 373].

Profilaxis en el Grupo B:

Administración de vacuna Uromune®. Es una vacuna bacteriana comercializada y disponible en España, que se encuentra subvencionada por el Sistema Público Sanitario (se fabrica bajo prescripción nominal por Inmunotek®, Madrid, y la comercializa Q-Pharma®, Alicante).

La vacuna consiste en 2 viales que contienen en suspensión 10^9 bacterias enteras inactivadas por mililitro. Esta vacuna admite la elección de 32 cepas para elaborar su composición. Por razones de normalización de la profilaxis administrada en este estudio, la vacuna indicada consistió en una mezcla de diferentes cepas de *Escherichia coli* (25%), *Klebsiella pneumoniae* (25%), *Proteus vulgaris* (25%) y *Enterococcus faecalis* (25%). Se considera que estos microorganismos producen la mayoría de las ITU de repetición en España (Nicolle 2005). La vía de administración es la aplicación de dos “toques” de spray en la mucosa sublingual, cada uno supone 100 μ L, con lo que la dosis conseguida es 10^8 bacterias por cada toque de spray, de forma diaria, evitando la ingesta concomitante o seguida de líquidos o sólidos. Como mínimo, la suspensión administrada hay que mantenerla sublingual 1-2 minutos, no ingiriéndola antes. Los pacientes mantienen la administración de la vacuna durante 3 meses.

3.4. VARIABLES A ESTUDIAR

Número de episodios de ITU, urocultivos con antibiograma, sensibilidad y resistencias. Se estratifican los grupos de estudio en relación a los diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, hábitos tóxicos, antecedentes médicos y quirúrgicos.

Se analizan las variables cualitativas y cuantitativas con el programa estadístico NCSS277/GESS2007.

Se utiliza estadística descriptiva e inferencial: Análisis con tabulación cruzada, test exacto de Fisher, Chi cuadrado, test de Student, test de correlación de Pearson. Se acepta $p < 0.05$ como significativo estadísticamente.

4. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS DE LAS PACIENTES

(Real Decreto 651/93).

Todas las pacientes atendidas por los especialistas que colaboran en la Unidad de Suelo Pelviano a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada, al incluir a una paciente en la base de datos con patología del suelo pelviano, firman el consentimiento informado para que se pueda usar información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.

Se analizan las ITU pre tratamiento con vacuna o con antibiótico, el tiempo de padecimiento de las ITU, y tras haberse indicado sendos tratamientos, se analizan el número de ITU y de UC (+) en el mes 3, 9 y 15 de control, y después anualmente.

Se utiliza el programa Excel spreadsheet (Microsoft, Inc. USA) y el software estadístico SPSS v.11.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA).

Análisis descriptivo del número de ITU, UC, con media e intervalo de confianza del 95% (CI).

Test t de Student para comparar el número de ITU y UC entre ambos grupos.

Anova de medidas repetidas para evaluar la evolución del número de ITU y de UC en cada grupo en los momentos 3, 9 y 15 meses y después anualmente.

Valor de p con test exacto de Fisher se utiliza para comparar el número de pacientes que no presentaron ITU ni UC (+) en los momentos 3, 9 y 15 meses y después anualmente.

La relación entre el número medio de ITU o de UC (+) y los momentos de estudio (3,9 y 15 meses) se estudió mediante análisis de regresión lineal $Y = a + bX$, en el cual Y es el número de ITU o de UC (+) y X es el tiempo (meses de evolución). El análisis de regresión se realizó con el paquete estadístico SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Para evaluar las líneas de regresión paralelas, es decir, con la misma pendiente, se utilizó el test t de Student. $P < 0.05$ se consideró significativo.

6. CONFLICTO DE INTERESES.

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: La investigadora principal y los investigadores colaboradores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por las pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica y Guía de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo GRUMUR (Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico y Renal) del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca y por APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas de Castilla y León) de la Universidad de Salamanca.

IV
RESULTADOS

1. EDAD.

No se observaron diferencias ($p=0.8152$) en la edad media del GAa (58.01 años (SD 10.03) y en GAb de 57.00 años (SD 15.02).

La figura 2 muestra la distribución de edad en GA.

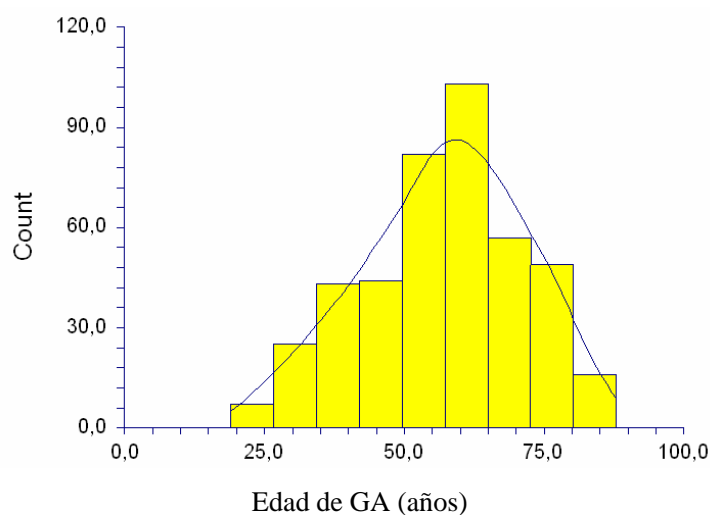


Figura 2

Distribución de edad en GA.

La media de edad en GA1 fue de 61.93 años, SD 13.42, mediana 63, rango 34-85.

La figura 3 muestra la distribución de la edad en años en GA1.

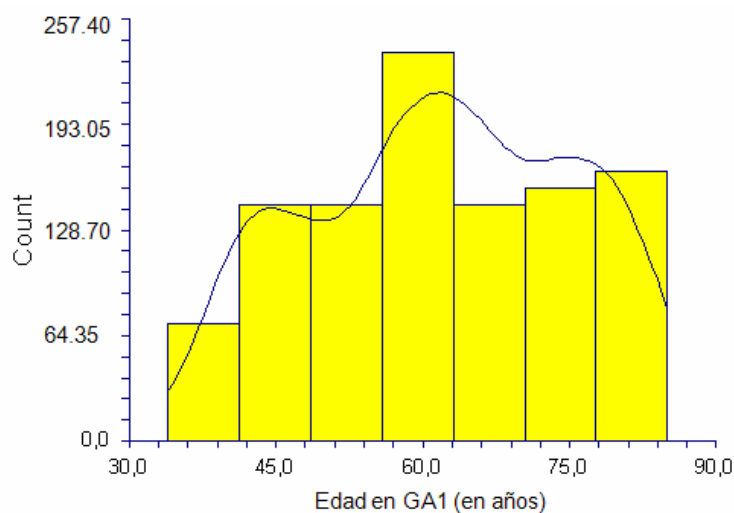


Figura 3

Distribución de la edad en años en GA1.

EDAD (años)	Media	Desviación standard	Mínimo	Máximo	Rango
GA					
GA1	61.93	13.42	34	85	51
GA2	54.68	11.03	35	81	46
GA2 cat 1	46.8	2.86	43	50	7
GA2 cat 2	51	7.27	39	64	24
GA2 cat 3	64	15.39	51	81	30
GA2 cat 4	57.33	11.00	42	71	29
GA2 cat 5	48.5	19.09	35	62	27
GA2 cat 6	67	2.01	64.3	68.7	4.4
GB	48.91	13.25	17	68	51
GB1	50.65	15.04	17	68	51
GB2	46.88	10.86	21	60	39
GB2 cat 1	49.75	10.50	35	59	24
GB2 cat 2	38.50	4.95	35	42	7
GB2 cat 3	49.50	6.76	41	57	16
GB2 cat 4	47.40	15.61	21	60	39
GB2 cat 5					
GB2 cat 6	43.00	11.31	35	51	16

Cat: categoría de fumadora.

Tabla 21

Edad de GA2

La figura 4 muestra la distribución de edad en GA2, con una media de 54.68 años, SD 11.03, rango 35-81 años.

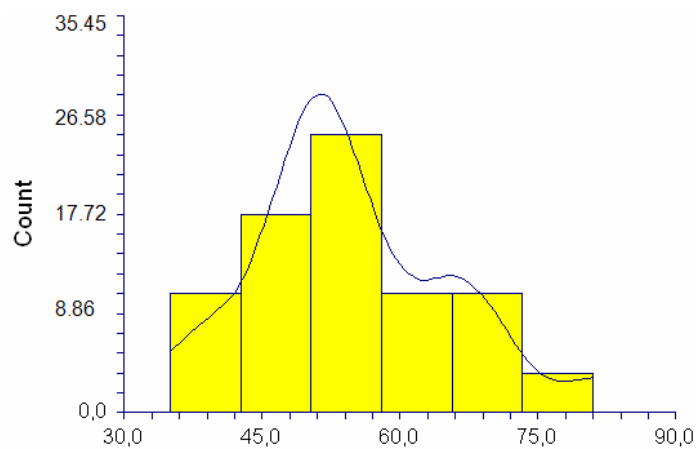


Figura 4

Distribución de edad en GA2.

La tabla 22 muestra la distribución de edades en GA2 según la categoría de fumadoras.

GA2 categoría	Promedio de edad en años	SD
1	46.8	2.86
2	51	7.27
3	64	15.39
4	57.33	11.00
5	48.5	19.09
6	67	2.01

Tabla 22

Distribución de edades en GA2 según la categoría de fumadoras.

Las pacientes de categoría de fumadoras 1, 2 y 5 tenían menor edad promedio (47.6 años) ($p=0.008$) que las de categoría 3 (65.18 años) ($p=0.013$) y 6 (67 años) ($p=0.002$), como se observa en tabla 23 y figura 5.

Edad en GA2	Media	Error standard	Mediana
General	55,62025		
Cat 1	47.6	4.4930	47
Cat 2	51.10714	1.8986	51
Cat 3	65.18182	3.0292	60
Cat 4	58.16	2.0093	56
Cat 5	50.42857	3.7973	62
Cat 6	67	5.8005	67

Tabla 23

Edad en GA2 según categorías de fumadoras.

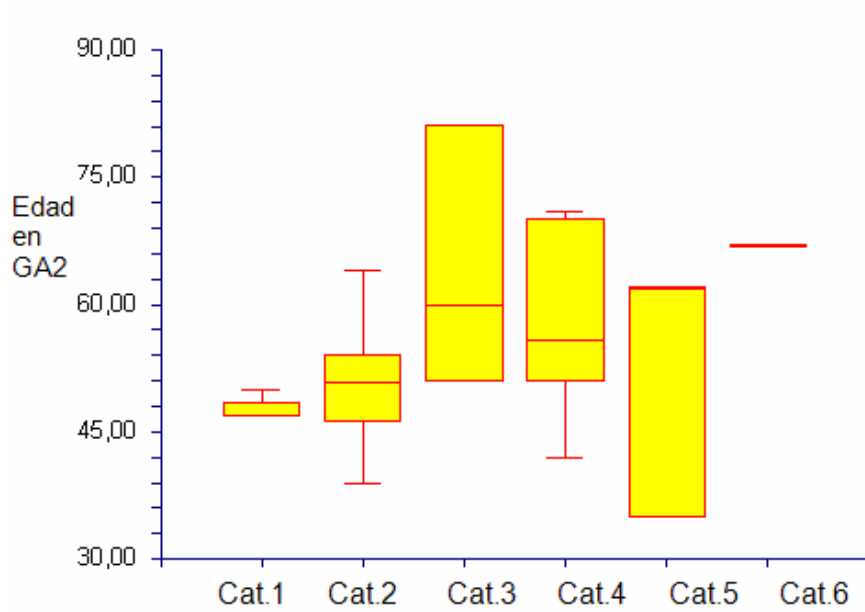


Figura 5

Edad en GA2 según categorías de fumadoras.

La media de edad en GB fue de 48.91 años, SD 13.25, mediana 51, rango 17-68.

La figura 6 muestra la distribución de la edad en GB.

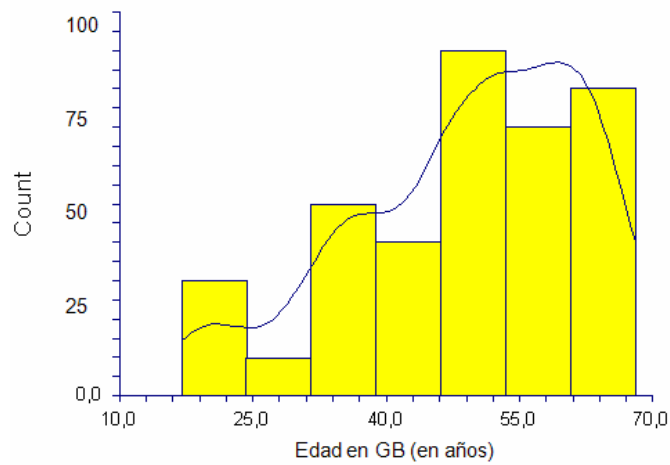


Figura 6

Distribución de la edad en GB.

La media de edad en GB1 fue de 50.65 años, SD 15.04, mediana 55, rango 17-68.

La figura 7 muestra la distribución de la edad en GB1.

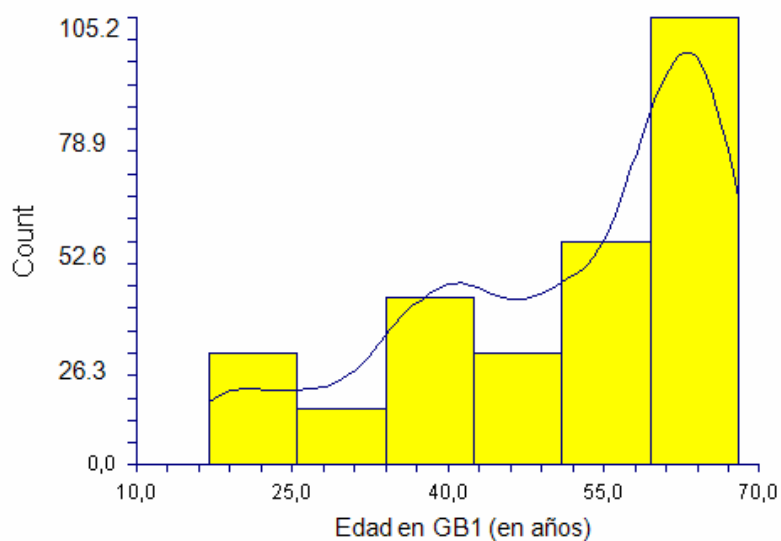


Figura 7

Distribución de la edad en GB1.

La media de edad en GB2 fue de 46.88 años, SD 10.86, mediana 50, rango 21-60.

La figura 8 muestra la distribución de edad en GB2.

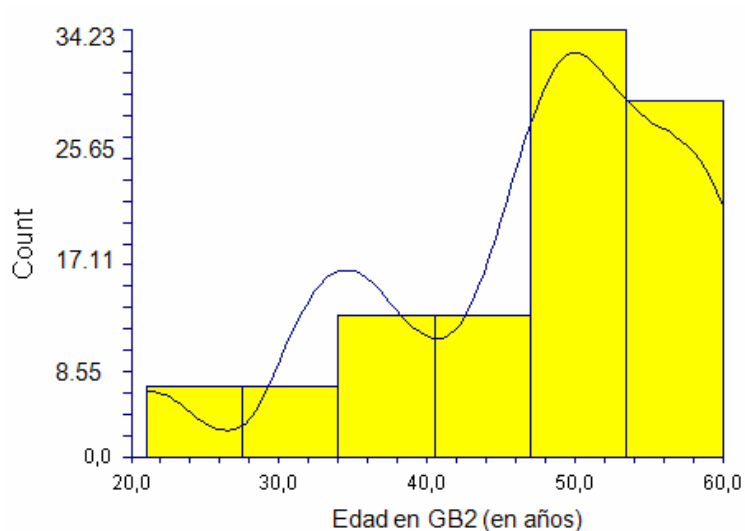


Figura 8

Distribución de edad en GB2.

No se encontraron diferencias ($p=0.2257$) entre la edad media del GA, que fue de 57.07 años (SD 14.39) y la del GB, que fue de 55.57 años (SD 18.01).

La figura 9 muestra la distribución de edades en los grupos GA y GB.

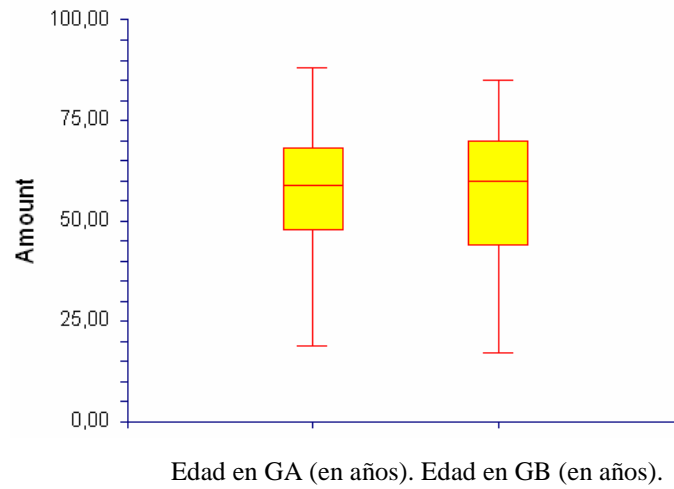


Figura 9

Distribución de edad en GA y en GB.

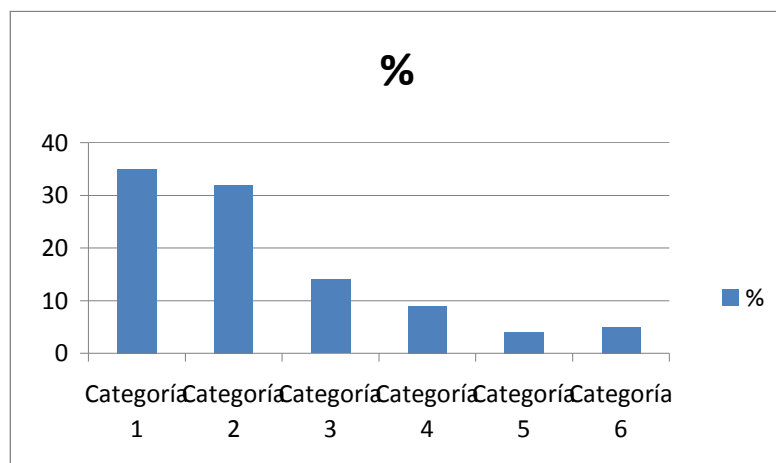
2. DISTRIBUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE CATEGORÍAS DE FUMADORAS

2.1. DISTRIBUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE CATEGORÍAS DE FUMADORAS EN GA2

Categoría de fumadoras en GA	N=78	%
1	4	35.90
2	28	32.05
3	11	14.10
4	25	8.97
5	7	3.85
6	3	5.13

Tabla 24

Resultados de la distribución de pacientes por categoría de fumadoras en GA2.



Relación entre la edad, años de tabaquismo y categoría de fumadoras en GA2.

Figura 10

Resultados de la distribución de pacientes por categoría de fumadoras en GA2.

Se encontró correlación positiva (0.9154) entre la edad y los años de hábito tabáquico en GA2 como lo muestran las figuras 11 y 12.

Pearson Product Moment Correlation		
Estadístico	Edad en GA2	Años de tabaquismo
Media	54.6818	29.6818
Correlación	0.9154	
R Server	'Herman Ole Andreas Wold' @ wold.wessa.net	

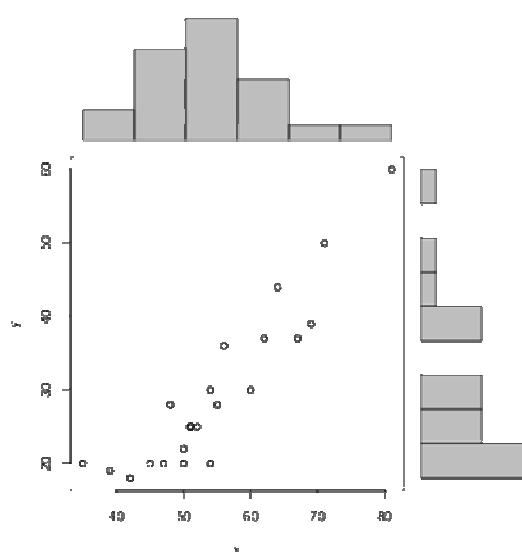


Figura 11

Correlación entre la edad (en x) y los años de hábito tabáquico (en y) en GA2.

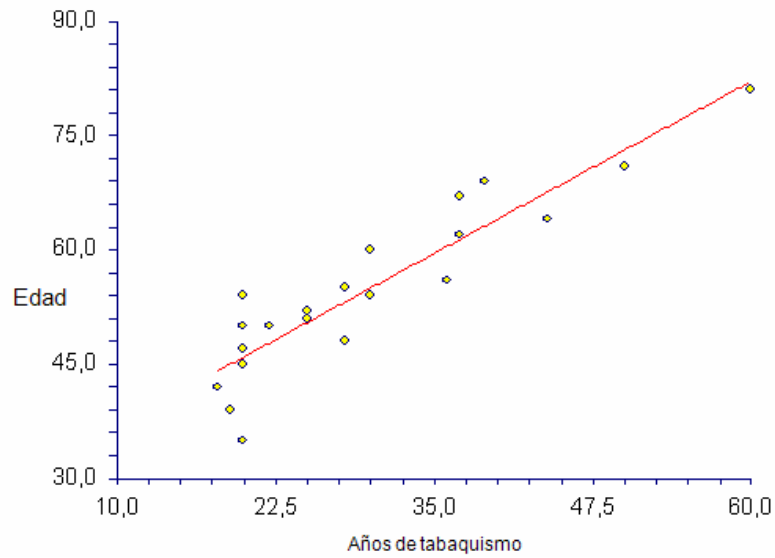


Figura 12

Correlación lineal entre la edad (en x) y los años de hábito tabáquico (en y) en GA2.

La tabla 25 y la figura 13 muestran la distribución de los años de tabaquismo según las categorías de las fumadoras en GA2.

GA2 categoría	Promedio de años fumando	SD
1	20	1.20
2	24.44	8.13
3	38.33	18.93
4	32.00	10.54
5	28.50	12.02
6	34.00	7.94

Tabla 25

Distribución de los años de tabaquismo según las categorías de las fumadoras en GA2.

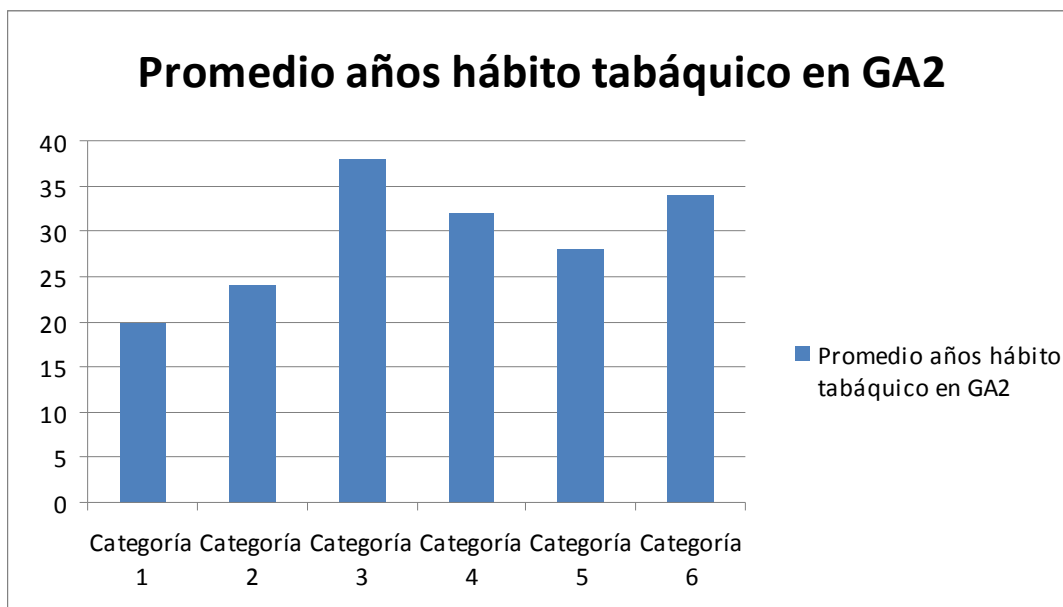


Figura 13

Distribución de los años de tabaquismo según las categorías de las fumadoras en GA2.

2.1. DISTRIBUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE CATEGORÍAS DE FUMADORAS EN GA2

No fumadoras GB1 n= 263

Sí fumadoras = GB2 n= 97

Categoría de fumadora	Número de cigarrillos/día	Distribución de fumadoras en GB (%)
1	≤5	23.52
2	10	11.76
3	15	23.52
4	20	29.41
5	30	0
6	40	11.76

Tabla 26

Categorías de fumadoras según número de cigarrillos/día consumidos.

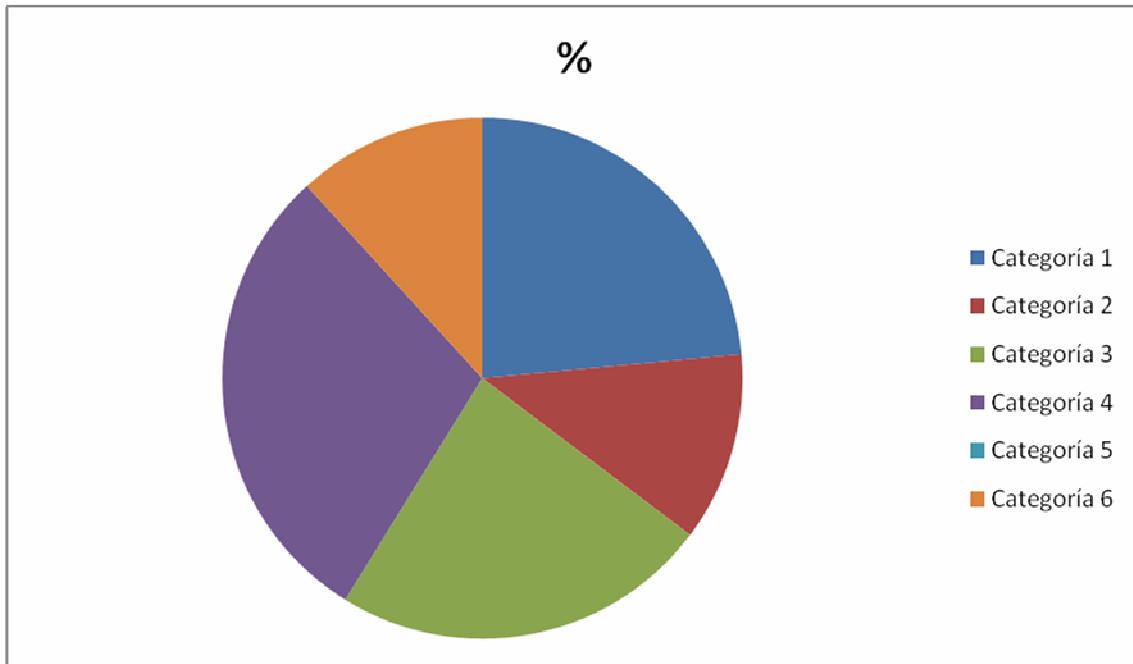


Figura 14

Distribución de categorías de fumadoras en GB.

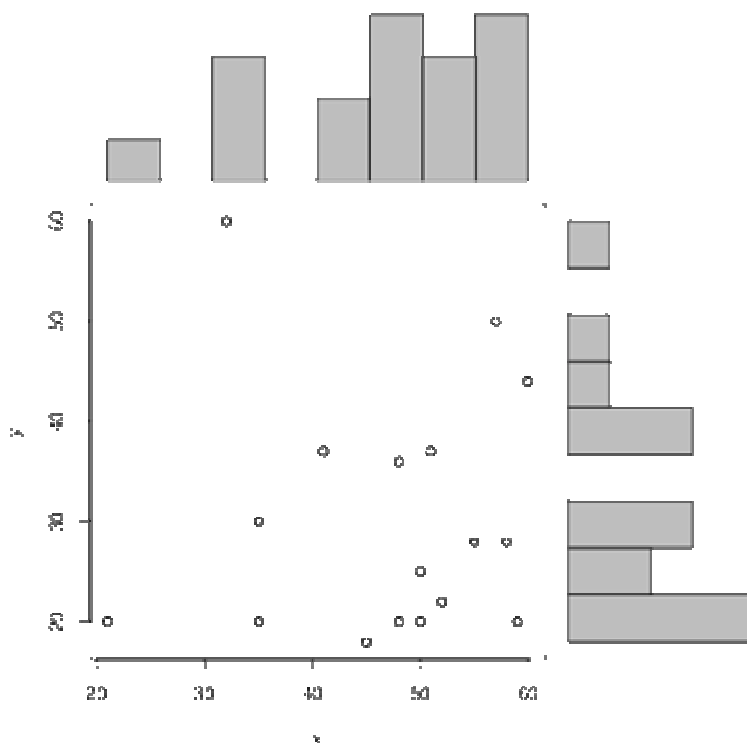
Segundos diagnósticos o antecedentes en GB2 (%)	General	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4	Categoría 6
Sí alergias	23.52	25	0	25	40	0
Sí DM	0	0	0	0	0	0
Si TTO concomitante con efecto urodinámico	17.64	25	0	25	0	50
Promedio de partos eutócicos	1.23	0.5	1	0.75	1.8	3
Sí antecedente de parto distócico	11.76	0	0	25	0	0
Sí antecedente de cirugía gineco-obstétrica	23.52	25	50%	25	20	0

TTO: tratamiento.

Tabla 27

Distribución de segundos diagnósticos y antecedentes según categoría de fumadora en GB2.

No se encontró correlación entre la edad y los años de hábito tabáquico en GB2, como lo muestran las figuras 15 y 16.



R Server: 'Herman Ole Andreas Wold' @ wold.wessa.net

Pearson Product Moment Correlation - Ungrouped Data		
Estadístico	Edad en GB2	Años de tabaquismo
Mean	46.8823	30.2941
Correlation	0.0357395617990849	

Figura 15

Correlación entre la edad (en x) y los años de hábito tabáquico (en y) en GB2.

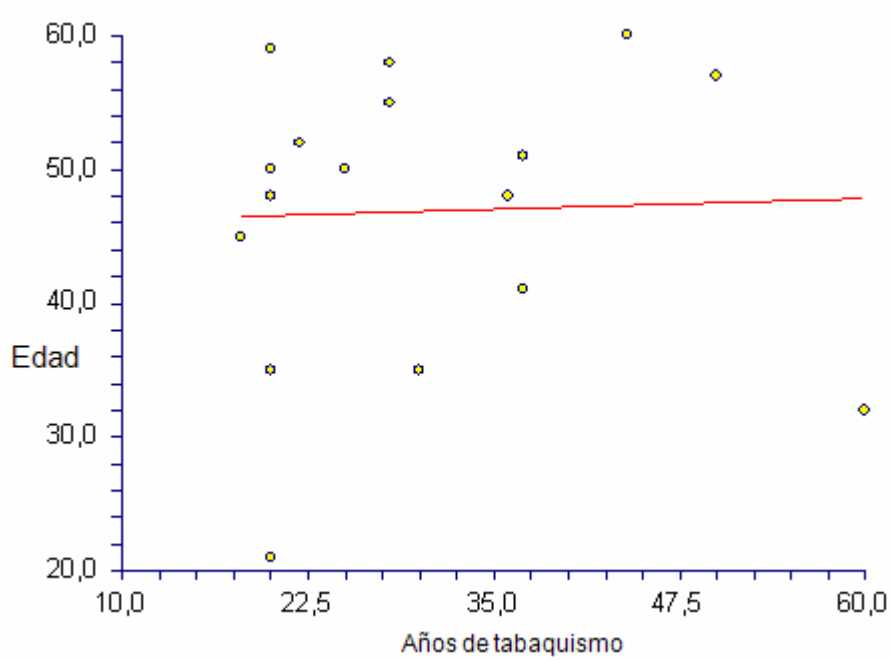


Figura 16

Correlación lineal entre la edad y los años de hábito tabáquico en GB2.

La tabla 28 y la figura 17 muestran la distribución del promedio de años de hábito tabáquico por categorías en GB2.

GB2 categoría	Promedio de años fumando	SD
1	25.50	6.14
2	19.00	8.49
3	22.50	2.89
4	28.00	12.43
6	25.50	7.78

Tabla 28

Distribución del promedio de años de hábito tabáquico por categorías en GB2

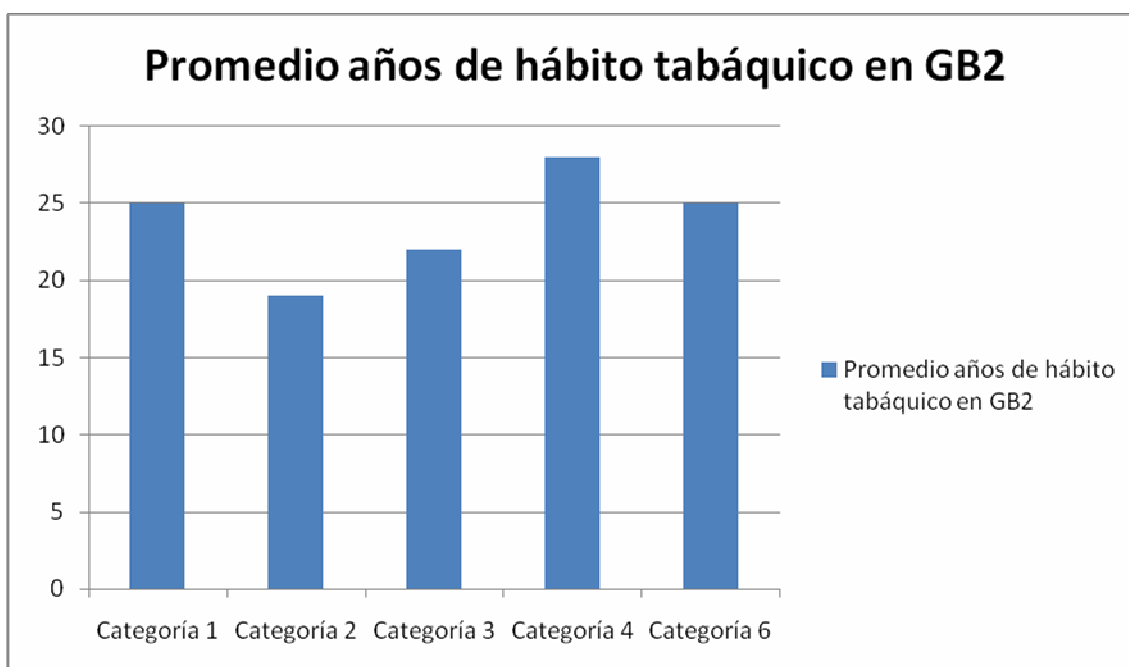


Figura 17

Distribución del promedio de años de hábito tabáquico por categorías en GB2.

La tabla 29 muestra la distribución de segundos diagnósticos y antecedentes en el grupo GA2.

Segundos diagnósticos o antecedentes en GA2	General	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4	Categoría 5	Categoría 6
Sí alergias	31.81	0	13.62	4.54	9.09	4.54	0
No alergias	68.19	4.54	22.7	9.09	22.7	4.54	4.54
Sí DM	4.54	0	4.54	0	0	0	0
No DM	95.46	4.54	31.78	13.62	31.78	9.09	4.54
Sí TTO concomitante con efecto urodinámico	50	0	22.7	9.09	13.62	0	4.54
No TTO concomitante con efecto urodinámico	50	4.54	13.62	4.54	31.78	9.09	4.54
Promedio partos eutócicos	1.63	2	1.25	1.66	2.28	1.5	0
Sí partos distócicos	4.54	0	4.54	0	0	0	0
No partos distócicos	95.46	4.54	31.78	13.62	31.78	9.09	4.54
Sí antecedentes de cirugía gineco-obstétrica	40.90	0	18.16	9.09	13.62	0	0
No antecedentes de cirugía gineco-obstétrica	59.10	4.54	18.16	4.54	18.16	9.09	4.54
% Totales	100	35.90	32.05	14.10	8.97	3.85	5.13

Tabla 29

Distribución de segundos diagnósticos y antecedentes en el grupo GA2.

Segundos diagnósticos o antecedentes en GB1 (%)	General
Sí alergias	15
Sí DM	0
Si TTO concomitante con efecto urodinámico	16.66
Promedio de partos eutócicos	1.75
Sí antecedente de parto distócico	7.69
Sí antecedente de cirugía gineco-obstétrica	55.55

TTO: tratamiento.

Tabla 30

Distribución de segundos diagnósticos y antecedentes en GB1.

El promedio de años de hábito tabáquico en GA2 fue de 29.68 años, SD 11.17, y en GB2 de 24.76 años, SD 8.03.

La figura 18 representa el promedio de años con hábito tabáquico en GA2 y GB2 por categorías de fumadoras.

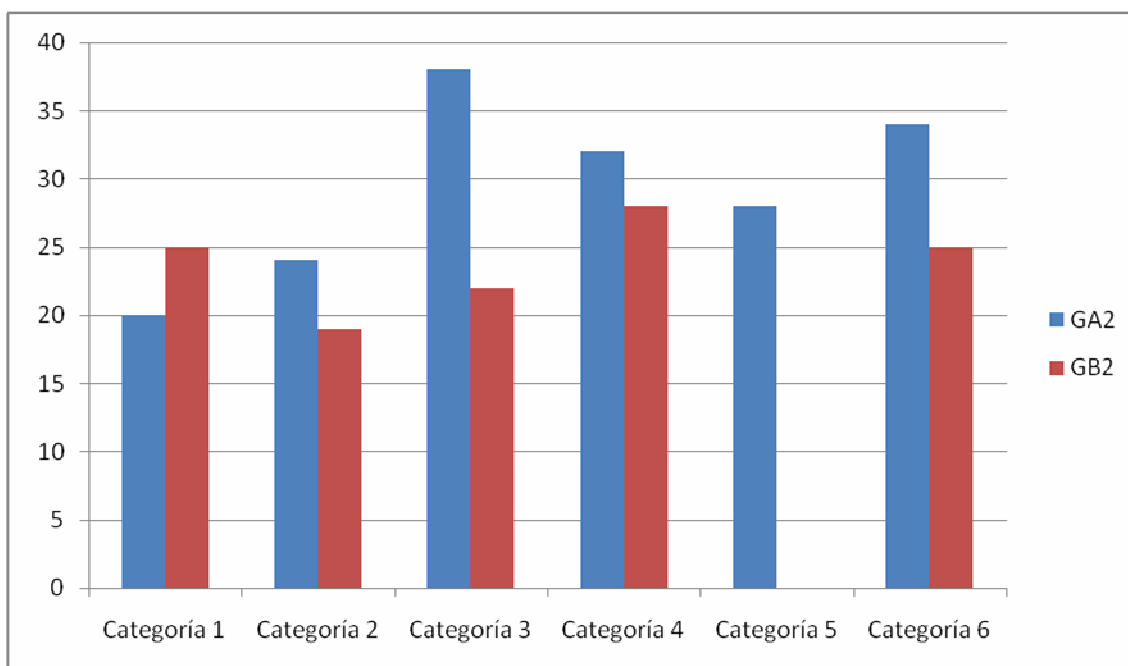


Figura 18

Promedio de años con hábito tabáquico en GA2 y GB2 por categorías de fumadoras.

No se encontró diferencia en el promedio de años con hábito tabáquico entre GA2 Y GB2 ($p=0.1339$).

3. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL PADECIMIENTO ITUR.

No se hallaron diferencias ($p=0.1201$) en el tiempo de padecimiento de las ITUR entre GAa (6.04 años, SD 4.65) y GAb (7.01 años, SD 3.89).

La figura 19 muestra la distribución del tiempo de evolución en años en GA, con una media de 6.40 años, SD 5.33.

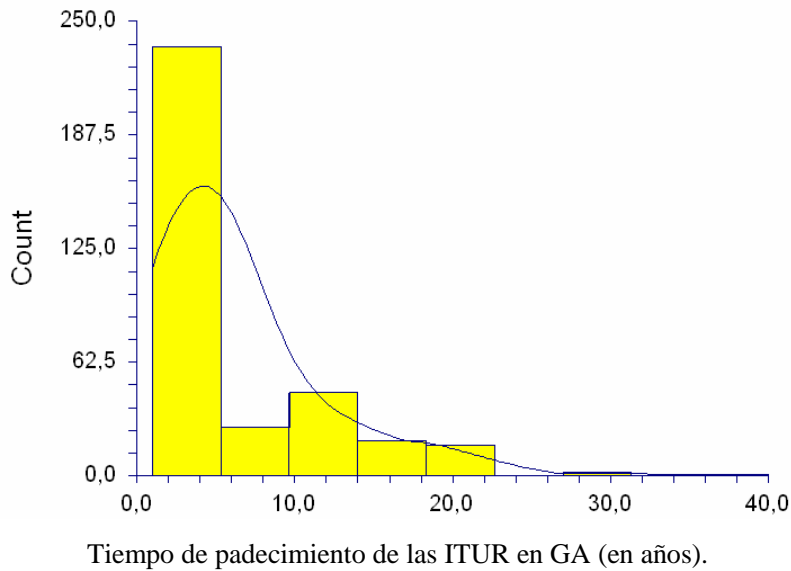


Figura 19

Distribución de los años de padecimiento de ITUR en GA.

La media de años de padecimiento ITUR en GA1 fue de 8.07 años, desviación standard 6.86, mediana 5 años, rango (1-34).

La figura 20 muestra la distribución de años de padecimiento ITUR en GA1.

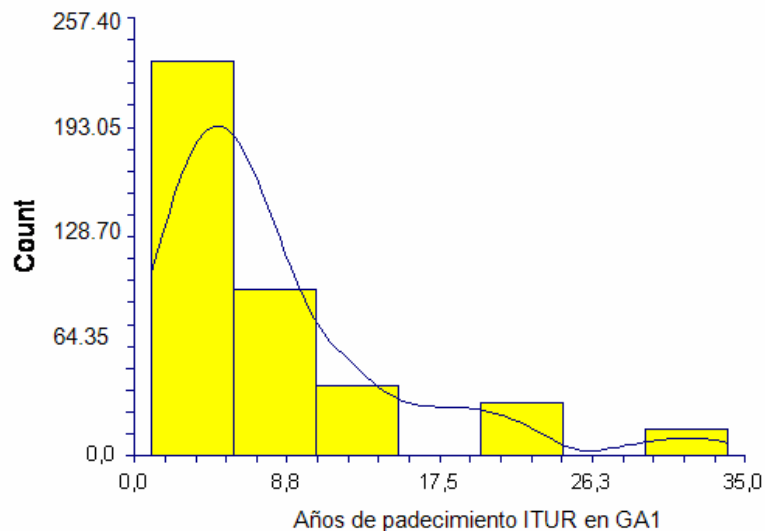


Figura 20

Distribución de años de padecimiento ITUR en GA1.

3.1. TIEMPO DESDE LA PRIMERA CONSULTA HASTA EL ANÁLISIS

El tiempo transcurrido entre la primera consulta por ITUR y la fecha del análisis (Diciembre de 2013) en GA1 fue de 1732.05 días, SD 1337.68 días, mediana 1460, rango 110-9720.

La figura 21 muestra la distribución del tiempo transcurrido entre la primera consulta por ITUR y la fecha del análisis (Diciembre de 2013) en GA1.

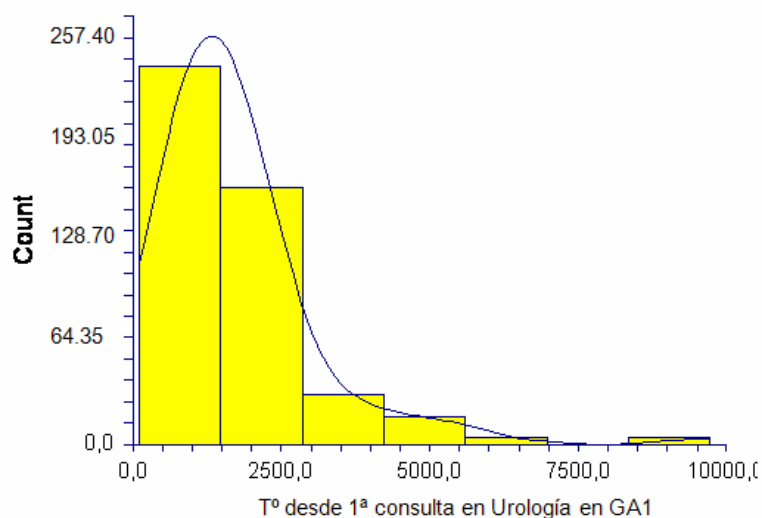


Figura 21

Distribución del tiempo transcurrido desde la primera consulta por ITUR en GA1.

La media del tiempo de evolución del padecimiento ITUR en GB1 fue de 7.92 años, SD 8.61, mediana 5, rango 1-30.

La figura 22 muestra la distribución del tiempo de evolución del padecimiento ITUR en GB1.

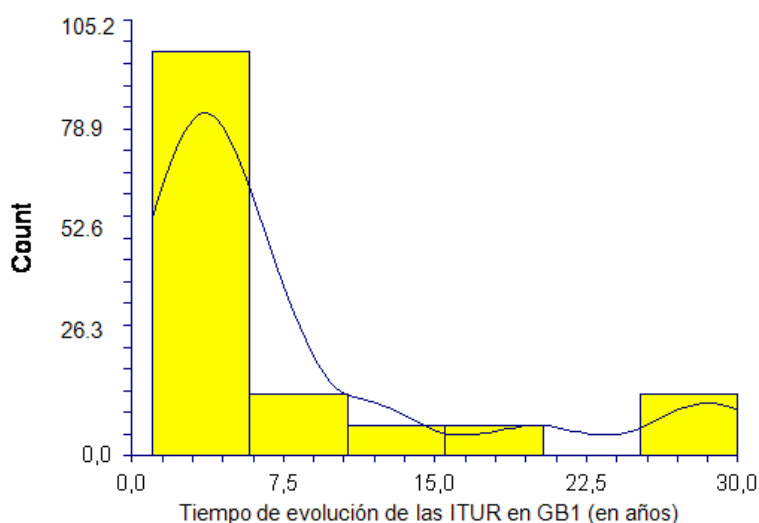


Figura 22

Distribución del tiempo de evolución del padecimiento ITUR en GB1.

La media del tiempo de seguimiento desde la finalización de la profilaxis con vacuna hasta el momento del análisis (Diciembre de 2013) en GB1 fue de 771.5 días, SD 242.01, mediana 750, rango 335-1290.

La figura 23 muestra la distribución del tiempo de seguimiento en GB1.

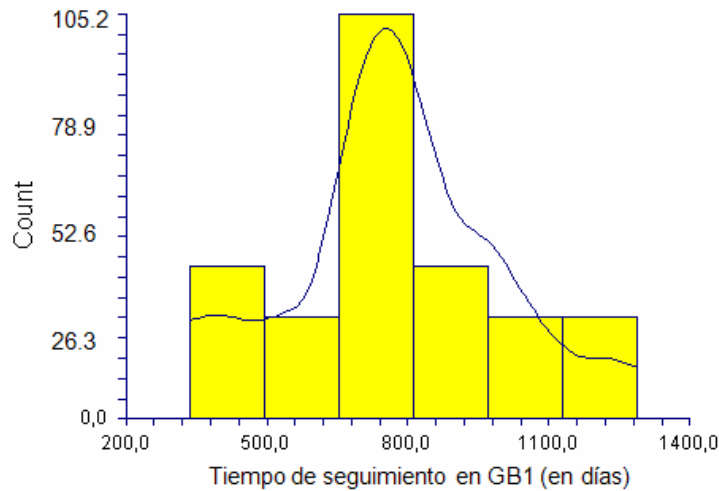


Figura 23

Distribución del tiempo de seguimiento en GB1.

La media del tiempo transcurrido entre la primera consulta por ITUR y el momento del análisis (Diciembre de 2013) en GB1 fue de 1713 días, SD 993.60, mediana 1440, rango 750-4980.

La figura 24 muestra la distribución del tiempo transcurrido entre la primera consulta por ITUR y el momento del análisis en GB1.

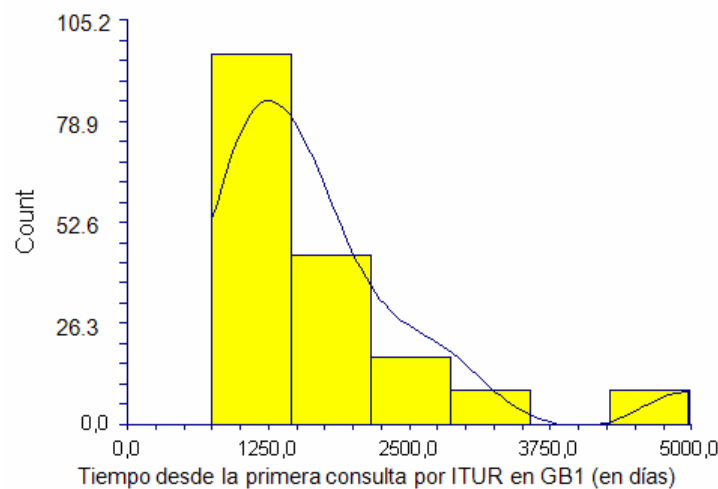


Figura 24

Distribución del tiempo transcurrido entre la primera consulta por ITUR y el momento del análisis en GB1.

La figura 25 muestra la distribución del tiempo de evolución en años en GB, con una media de 5.60 años, SD 7.01.

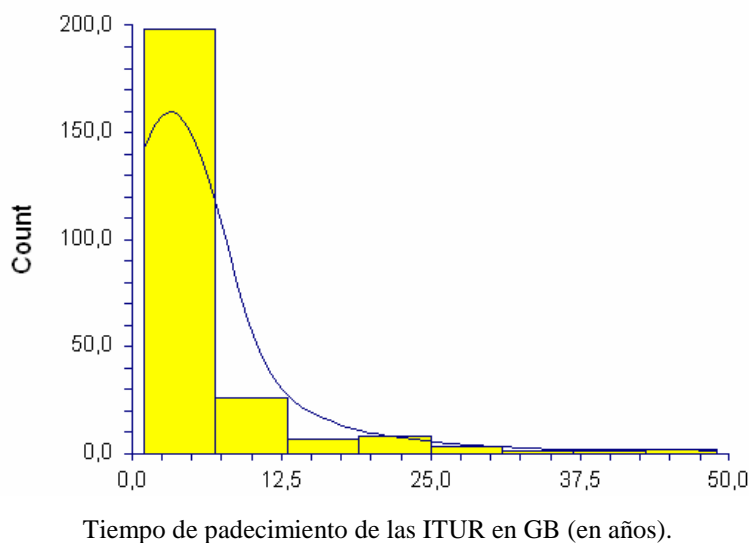


Figura 25

Distribución de los años de padecimiento de ITUR en GB.

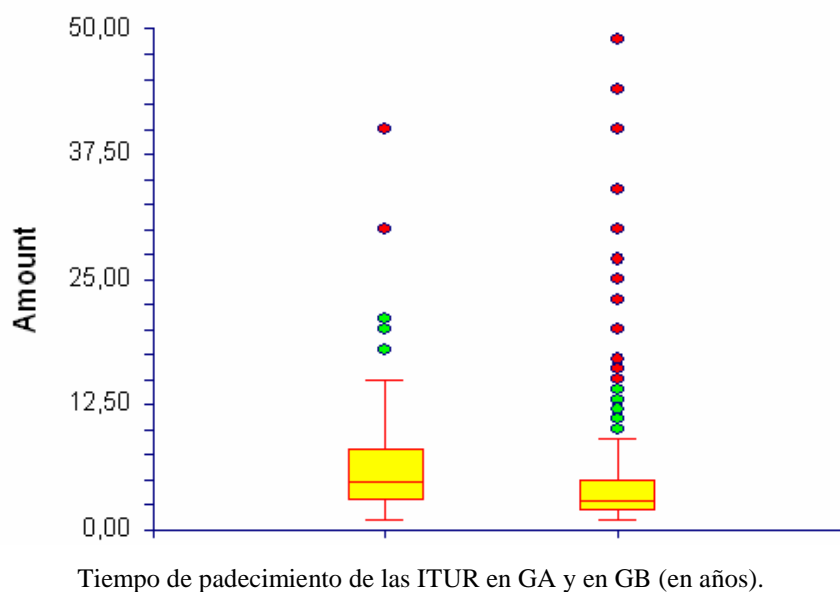


Figura 26

Distribución de los años de padecimiento de ITUR en GA y en GB.

No se observaron diferencias ($p=0.1172$) entre el tiempo de padecimiento de las ITUR en GA, que fue de 6.40 años (SD 5.33) y la del GB, que fue de 5.60 años (SD 7.01).

La tabla 31 y la figura 27 muestran la distribución del tiempo de evolución de la enfermedad expresado en años en GA2.

T ^a evol ITUR en GA2	Media	Error Standad	Mediana
General	4,254546	4,305195	
Cat 1	7	0,6251212	7
Cat 2	3,909091	0,421456	5
Cat 3	3,636364	0,4214567	4
Cat 4	4,285714	0,3050279	5
Cat 5	5	0,6989068	5
Cat 6	2	0,8070281	2

Tabla 31

Distribución del tiempo de evolución de la enfermedad expresado en años en GA2.

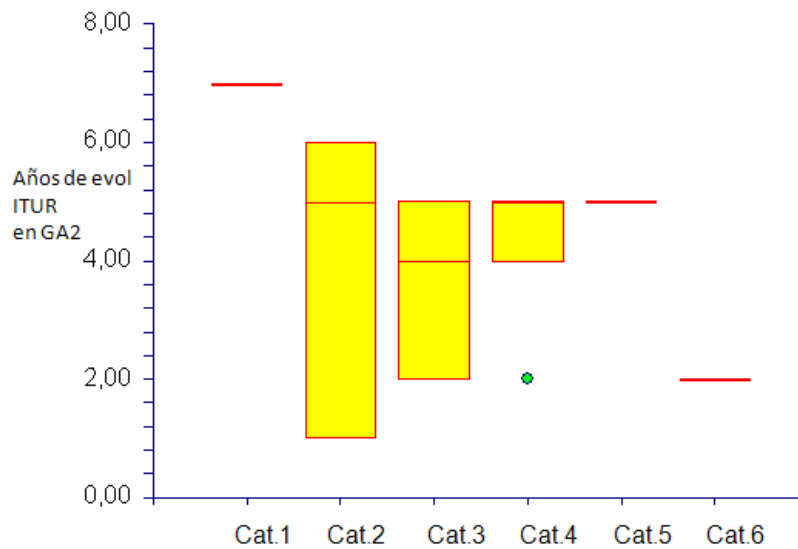


Figura 27

Distribución del tiempo de evolución de la enfermedad expresado en años en GA2.

Las pacientes de categoría 1 presentaban mayor tiempo de padecimiento de ITUR (7 años) ($p=0.018$), y las de categoría 6 menor tiempo (2 años) ($p=0.013$), como lo muestran la tabla 32 y la figura 28.

Tª evol ITUR en GA2	Media	Error Standad	Mediana
General	4,254546	4,305195	
Cat 1	7	0,6251212	7
Cat 2	3,909091	0,421456	5
Cat 3	3,636364	0,4214567	4
Cat 4	4,285714	0,3050279	5
Cat 5	5	0,6989068	5
Cat 6	2	0,8070281	2

Tabla 32

Tiempo de evolución en años de ITUR en GA2.

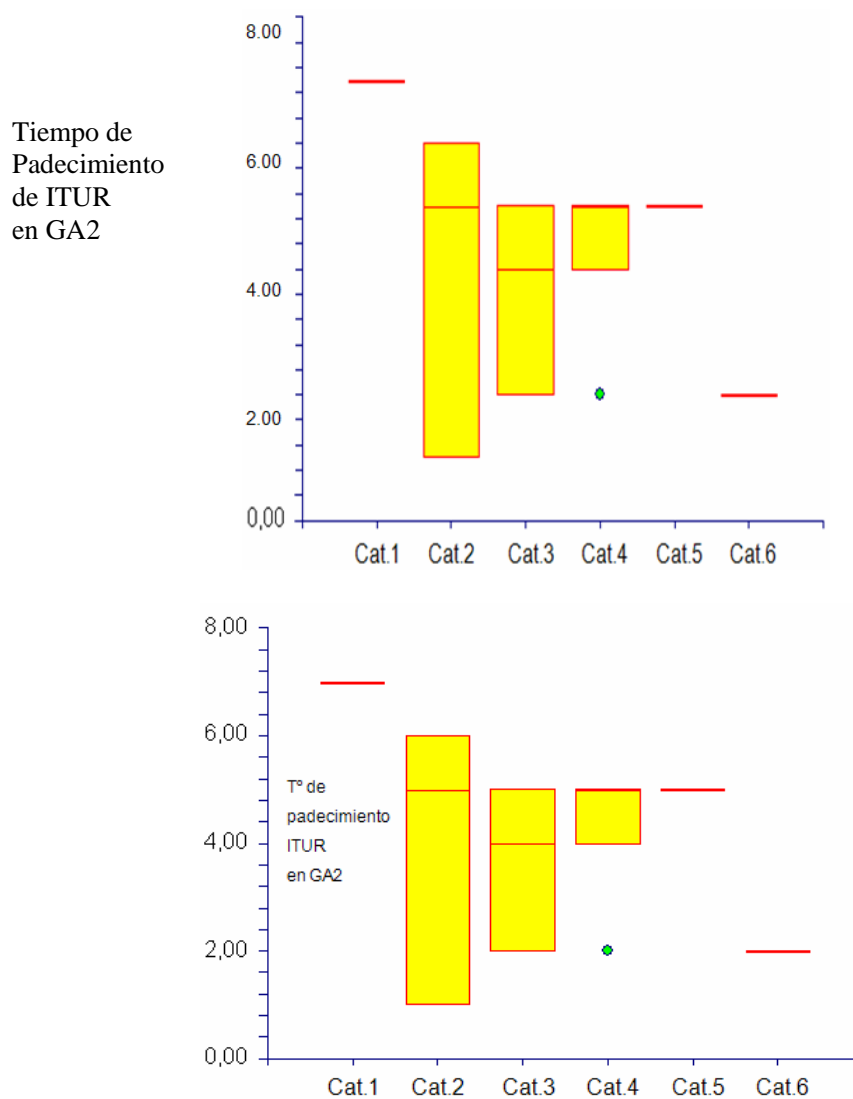


Figura 28

Tiempo de evolución en años de ITUR en GA2.

La media del tiempo de evolución del padecimiento de ITUR en GB fue de 5.86 años, SD 6.84, mediana 3.5, rango 1-30.

La figura 29 muestra la distribución del tiempo de evolución del padecimiento de ITUR en GB.

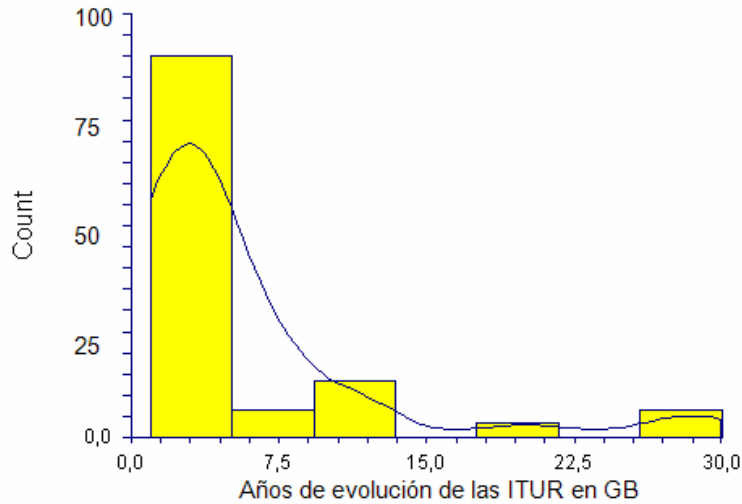


Figura 29

Distribución del tiempo de evolución del padecimiento de ITUR en GB.

La media del tiempo transcurrido desde la primera consulta por ITUR y el momento del análisis (Diciembre de 2013) en GB fue de 1644.32 días, SD 859.55, mediana 1440, rango 750-4980.

La figura 30 muestra la distribución del tiempo transcurrido desde la primera consulta por ITUR y el momento del análisis en GB.

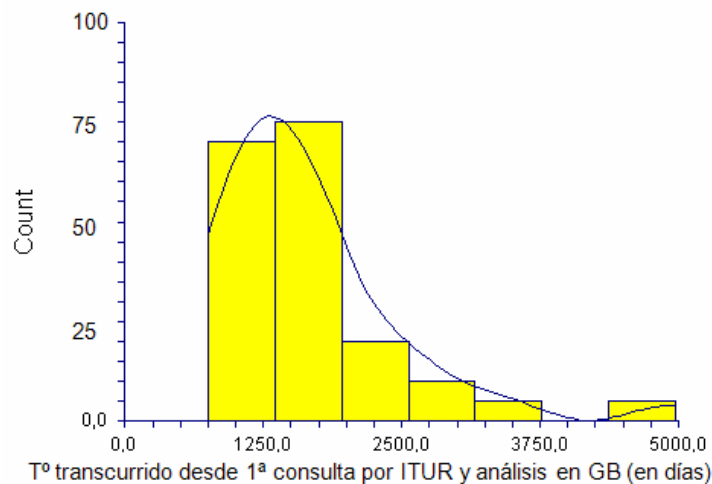


Figura 30

Distribución del tiempo transcurrido desde la primera consulta por ITUR y el momento del análisis en GB.

El tiempo medio del padecimiento de ITUR en GB2 fue de 3.55 años, SD 2.91, media 3, rango 1-10.

La figura 31 muestra la distribución del tiempo del padecimiento de ITUR en GB2.

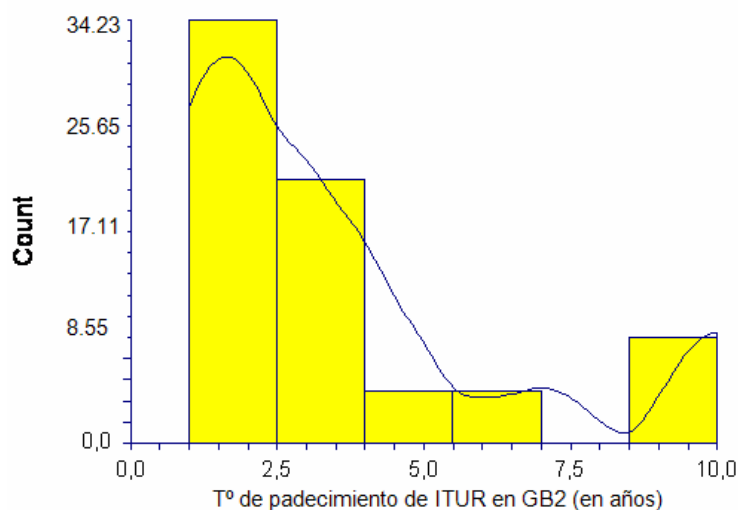


Figura 31

Distribución del tiempo del padecimiento de ITUR en GB2.

La media del tiempo transcurrido entre la primera consulta por ITUR y el momento del análisis en GB2 fue de 1563.52 días, SD 690.80, mediana 1440, rango 780-3420.

La figura 32 muestra la distribución del tiempo transcurrido entre la primera consulta por ITUR y el momento del análisis en GB2.

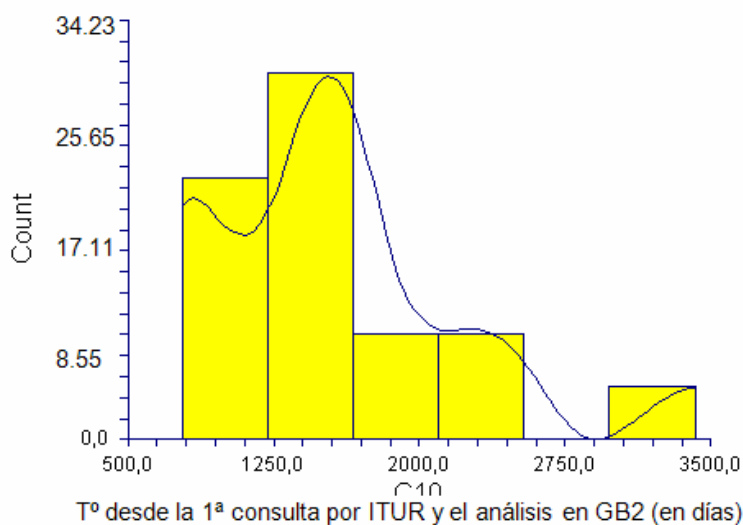


Figura 32

Distribución del tiempo transcurrido entre la primera consulta por ITUR y el momento del análisis en GB2.

Tº de evolución de ITUR (años)	Media	Desviación standard	Mínimo	Máximo	Rango
GA					
GA1	8.07	6.86	1	34	33
GA2	4.02	1.69	1	7	6
GA2 cat 1	6.6	1.14	5	8	3
GA2 cat 2	4	2.64	1	6	5
GA2 cat 3	3.66	1.52	2	5	3
GA2 cat 4	4.2	1.30	2	5	3
GA2 cat 5	5	1.04	4.03	6.08	2.05
GA2 cat 6	2	0.52	1.65	2.01	0.36
GB	5.86	6.84	1	30	29
GB1	7.92	8.61	1	30	29
GB2	3.55	2.91	1	10	9
GB2 cat 1	3.50	4.36	1	10	9
GB2 cat 2	6	1.41	5	7	2
GB2 cat 3	2.75	0.96	2	4	2
GB2 cat 4	3.90	3.61	1	10	9
GB2 cat 5					
GB2 cat 6	2.00	1.41	1	3	2

Tabla 33

Tiempo de evolución del padecimiento de ITUR en la primera consulta en años.

Tº desde 1ª consulta	Media	Desviación standard	Mínimo	Máximo	Rango
GA					
GA1	1732.05	1337.68	110	9720	9610
GA2	1484.31	1023.21	480	4680	4200
GA2 cat 1	1032	113.66	900	1200	300
GA2 cat 2	1378.12	833.25	720	3285	2565
GA2 cat 3	2280	2163.33	480	4680	4200
GA2 cat 4	1275	797.06	780	2880	2100
GA2 cat 5	1500	1103.08	720	2280	1560
GA2 cat 6	2220	120	2153	2304	151
GB	1644.32	859.55	750	4980	4230
GB1	1713	993.60	750	4980	4230
GB2	1563.52	690.80	780	3420	2640
GB2 cat 1	1567.50	255.00	1440	1950	510
GB2 cat 2	1710.00	84.85	1650	1770	120
GB2 cat 3	1837.50	1282.04	780	1575	795
GB2 cat 4	1458.00	608.42	870	2400	1530
GB2 cat 5					
GB2 cat 6	1125.00	487.90	780	1470	690

Tabla 34

Tiempo de evolución desde la primera consulta hasta la fecha de análisis (diciembre de 2013) en días.

4. TIEMPO DE SEGUIMIENTO DESDE LA FECHA CLAVE O FECHA DE TERMINACIÓN DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA O CON VACUNA Y EL MOMENTO DE ANÁLISIS (DICIEMBRE 2013).

El tiempo medio de seguimiento desde la fecha clave, o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica en GA1 fue de 803.38 días, SD 418.09 días, mediana 720 días, rango 215-1890 días.

La figura 33 muestra la distribución del tiempo medio de seguimiento en GA1.

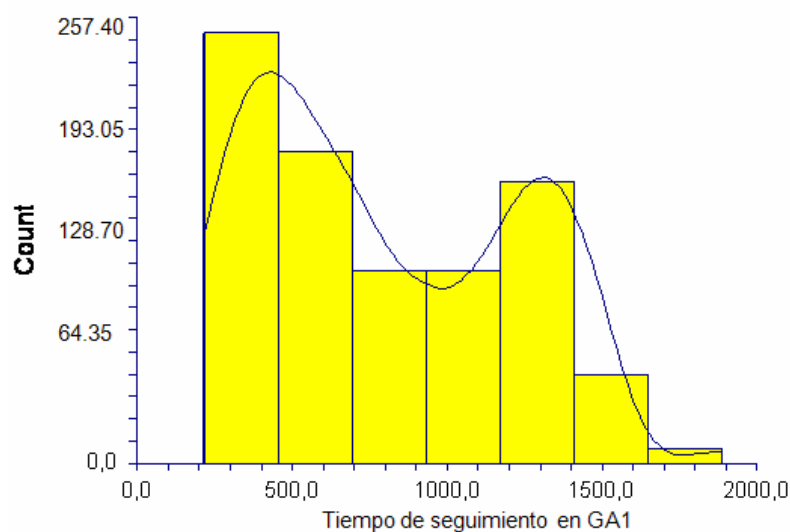


Figura 33

Distribución del tiempo medio de seguimiento en GA1.

No hubo diferencia ($p=0.5864$) en el tiempo de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica o con vacuna y el momento de análisis (Diciembre 2013) en GA, que fue de 628.66 días (SD 344.45) y la del GB, que fue de 614.93 días (SD 247.71).

No hubo diferencia ($p=0.5103$) en el tiempo de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica o con vacuna y el momento de análisis (Diciembre 2013) entre GA1 (625.02 días, SD 321.53) y GA2 (630.34 días, SD 341.21).

La media de tiempo de seguimiento desde la fecha clave, o fecha de terminación de profilaxis con vacuna y el momento de análisis (Diciembre de 2013) en GB fue de 718.51 días, SD 272.48, mediana 750 días, rango 335-1290.

La figura 34 muestra la distribución del tiempo de seguimiento desde la fecha clave hasta el momento de análisis en GB.

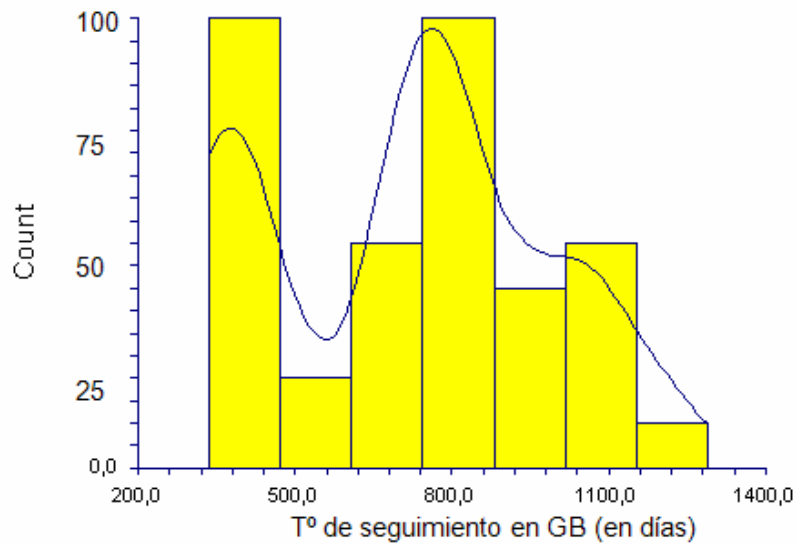


Figura 34

Distribución del tiempo de seguimiento desde la fecha clave hasta el momento de análisis en GB.

La media del tiempo de seguimiento o tiempo transcurrido entre la finalización de la profilaxis con vacuna y el momento del análisis (Diciembre de 2013) en GB2 fue de 656.17 días, SD 299.78, mediana 660, rango 335-1130.

La figura 35 muestra la distribución del tiempo de seguimiento en GB2.

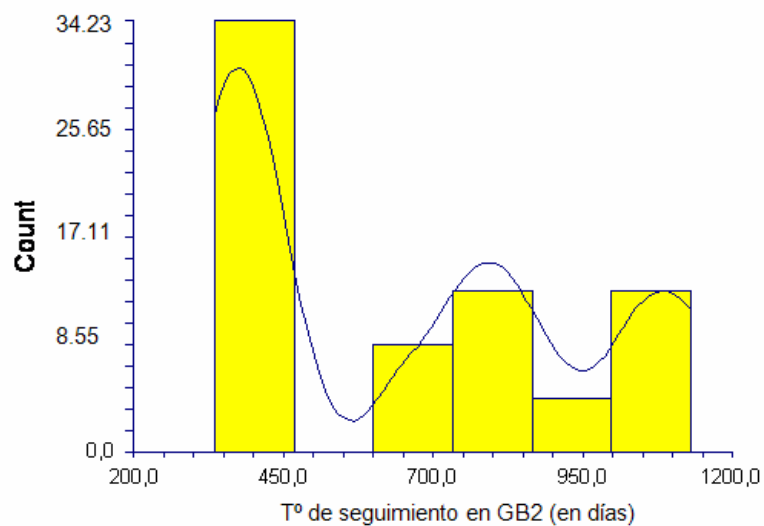
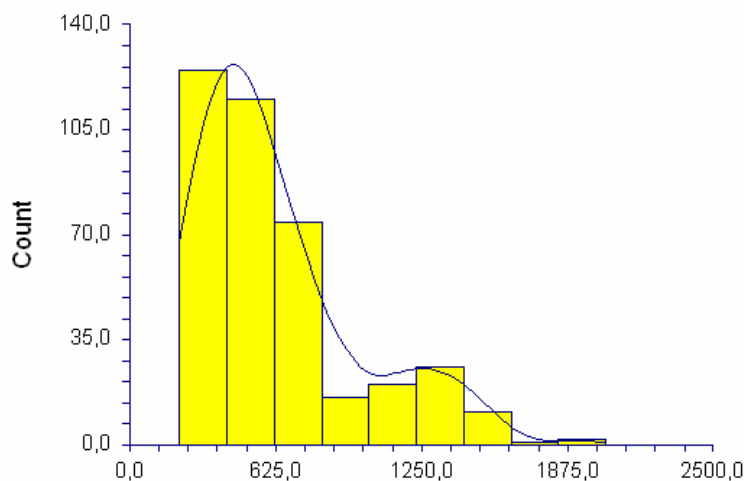


Figura 35

Distribución del tiempo de seguimiento en GB2.

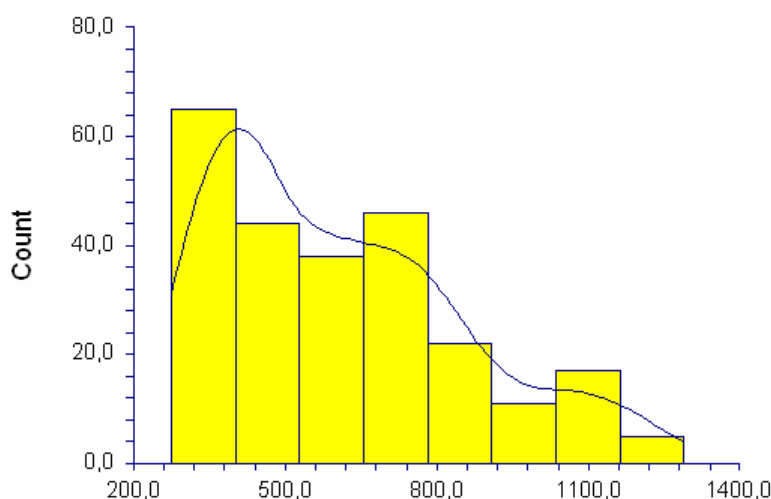
Las figuras 36, 37 y 38 muestran la distribución del tiempo de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica o con vacuna y el momento de análisis (Diciembre 2013) en GA y GB.



Tiempo de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica y el momento de análisis (Diciembre 2013) en GA (en días).

Figura 36

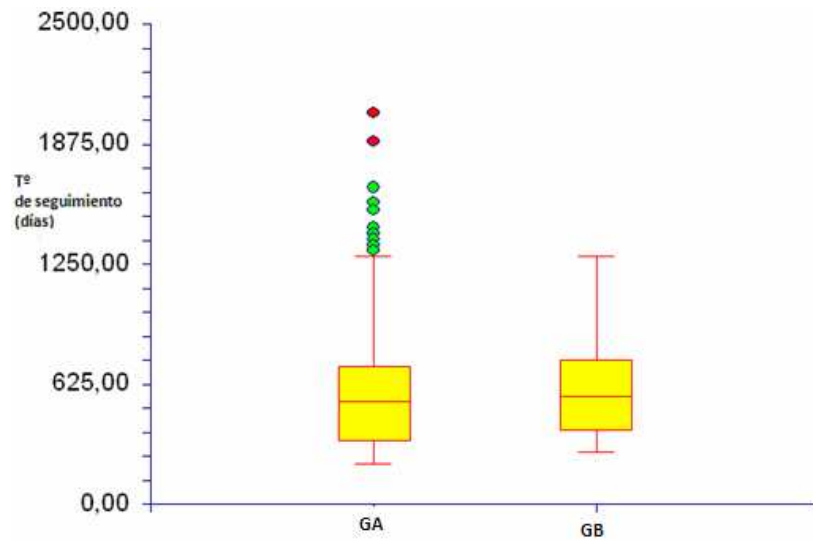
Distribución de los días de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica y el momento de análisis (Diciembre 2013) en GA.



Tiempo de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis con vacuna y el momento de análisis (Diciembre 2013) en GB (en días).

Figura 37

Distribución de los días de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis con vacuna y el momento de análisis (Diciembre 2013) en GB.



Tiempo de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica (GA) o con vacuna (GB) y el momento de análisis (Diciembre 2013) en días.

Figura 38

Distribución de los días de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica (GA) o con vacuna (GB) y el momento de análisis (Diciembre 2013).

Tº desde fecha clave hasta análisis	Media	Desviación standard	Mínimo	Máximo	Rango
GA					
GA1	803.38	418.09	215	1890	1675
GA2	679.77	265.39	335	1170	835
GA2 cat 1	756	50.80	603	1003	400
GA2 cat 2	672.5	341.36	335	1170	835
GA2 cat 3	750	238.11	570	1020	450
GA2 cat 4	640.83	182.93	335	810	475
GA2 cat 5	480	127.27	390	570	180
GA2 cat 6	1170	104.02	999	1205	206
GB	718.51	272.48	335	1290	955
GB1	771.5	242.00	335	1290	955
GB2	656.17	299.78	335	1130	795
GB2 cat 1	792.50	304.67	390	1130	740
GB2 cat 2	735.00	445.48	420	1050	630
GB2 cat 3	726.25	392.42	335	1130	795
GB2 cat 4	583.00	209.15	335	810	475
GB2 cat 5					
GB2 cat 6	347.50	17.68	335	360	25

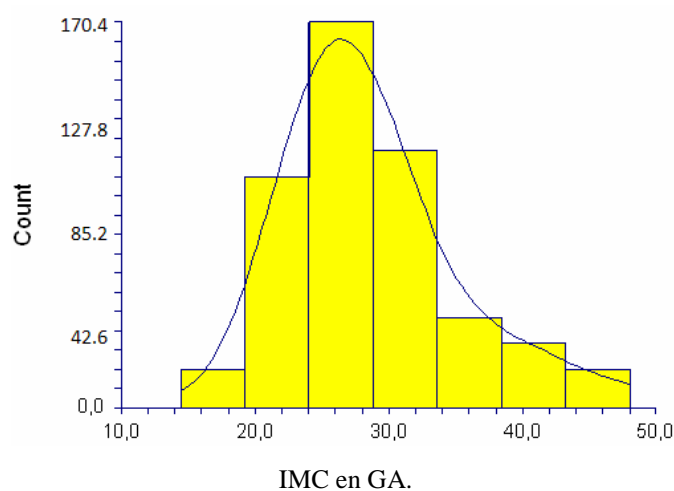
Tabla 35

Tiempo de seguimiento desde la fecha clave: la fecha en la que termina la profilaxis con antibiótico o con vacuna, y el análisis en Diciembre de 2013, medido en días.

5. ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

La media de IMC en GA fue de 28.35, SD 6.32, rango 18.75-48.04

La figura 39 muestra la distribución de IMC en GA.



IMC en GA.

Figura 39

Distribución del IMC en el GA.

No se encontró correlación entre el IMC y la edad (correlación=0.055) en GA, como se muestra en el gráfico 39.

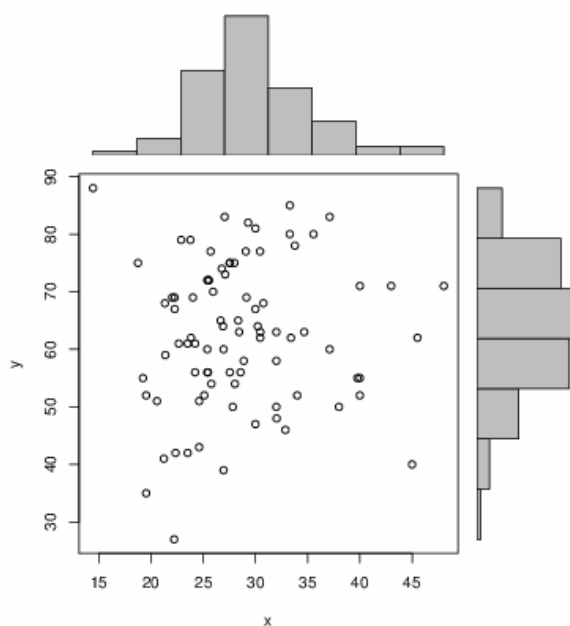


Figura 40

Correlación entre el IMC (en x) y la edad (en y) en GA (Ref: R Server. Gertrude Mary Cox@cox.wessa.net).

Expresándolo en forma de correlación lineal, la línea es ascendente: a más edad, más IMC, pero sin correlación, como lo muestra la figura 41.

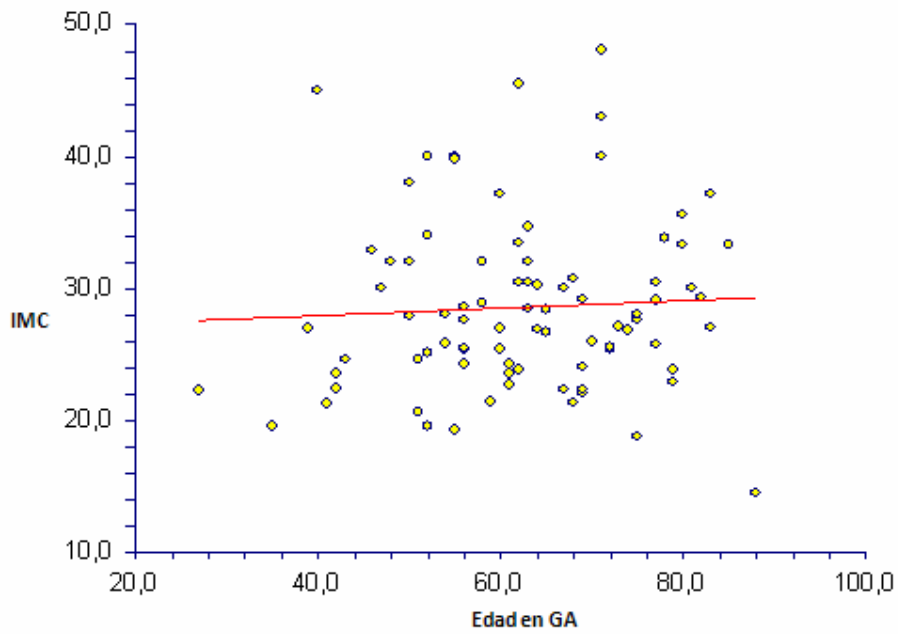


Figura 41

Correlación lineal entre la edad y el IMC en GA.

La media de IMC en GA1 fue de 28.56, SD 5.73, mediana 27.99, rango 18.75-45.

La figura 42 muestra la distribución de IMC en GA1.

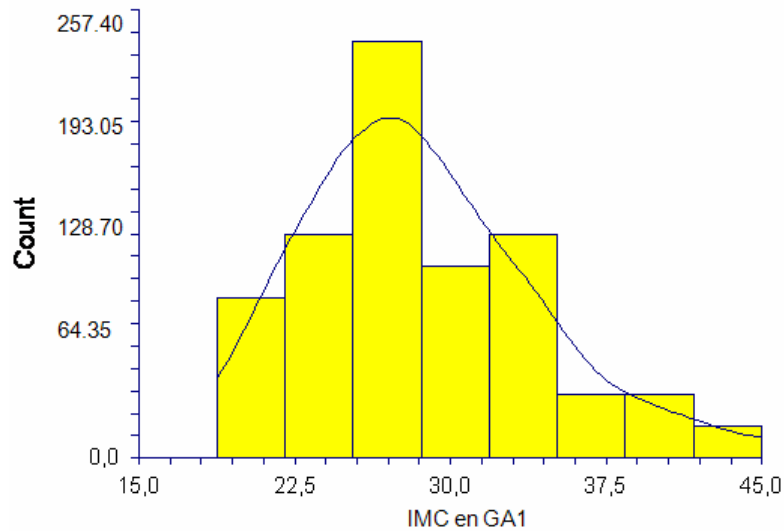


Figura 42

Distribución de IMC en GA1.

No hubo diferencia ($p=0.4960$) en el IMC en GA (28.55, SD 6.45) y GB (27.80, SD 5.88).

No hubo diferencia ($p=0.6102$) en el IMC entre GA1 (29.01, SD 5.09) y GA2 (27.06, SD 7.01).

La tabla 36 y las figuras 43 y 44 muestran la distribución de IMC en GA2, general y por categorías de fumadoras, con un promedio 28.25, SD 7.30, rango 19.53-48.04.

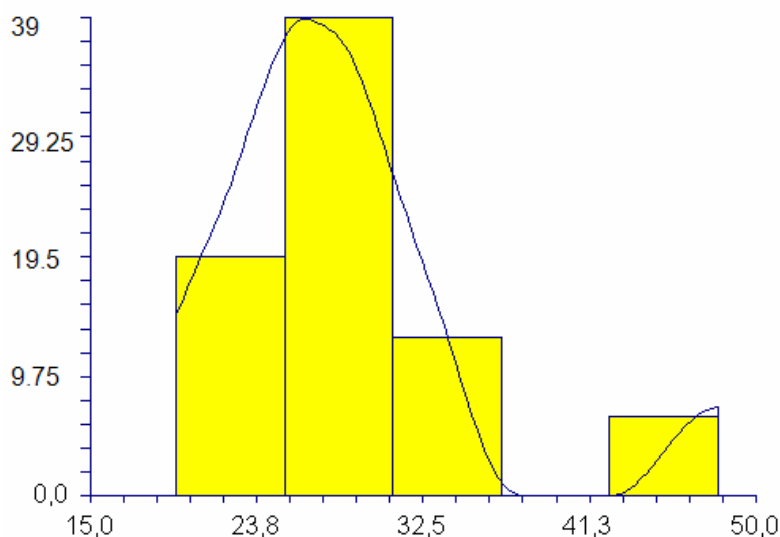


Figura 43

Distribución de IMC en GA2.

La tabla 36 y la figura 44 muestran los valores promedio de IMC en GA2 según categorías de fumadoras.

Las pacientes de la categoría 5 presentaron menor IMC ($p=0.0017$) que el resto de grupos.

IMC en GA2	Media	Error standard	Mediana
General	28,25583	1,9113	29
Cat 1	29,25	3,3105	29,41
Cat 6	29,47	3,8226	26,925
Cat 2	26,49833	2,7030	21,29
Cat 5	21,29	4,6817	23,87
Cat 4	29,5125	3,3105	27
Cat 3	28	3,8226	26,925

Tabla 36

Valores promedio de IMC en GA2 según categorías de fumadoras.

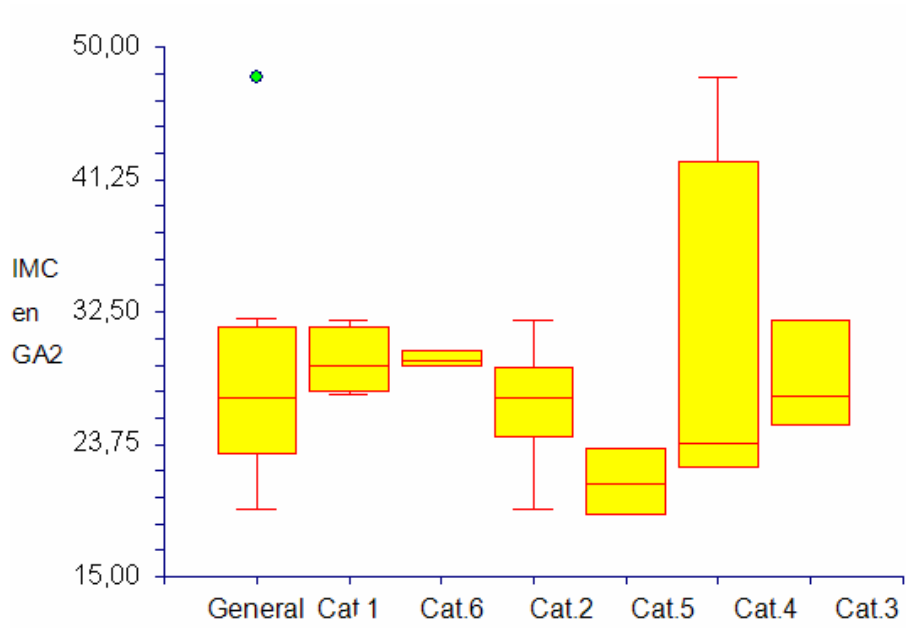


Figura 44

Valores promedio de IMC en GA2 según categorías de fumadoras.

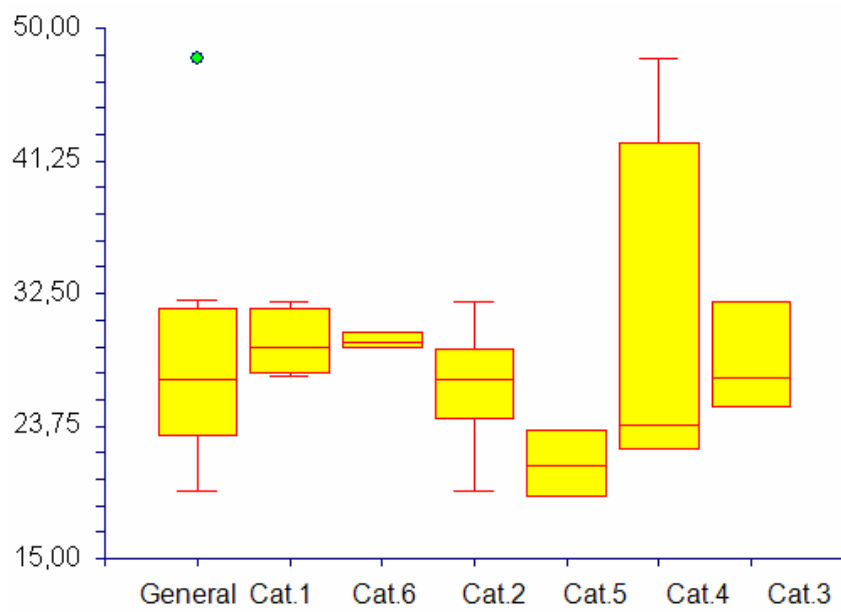


Figura 45

Distribución de IMC en GA2 por categorías de fumadoras.

La figura 46 muestra la distribución de IMC en GB.

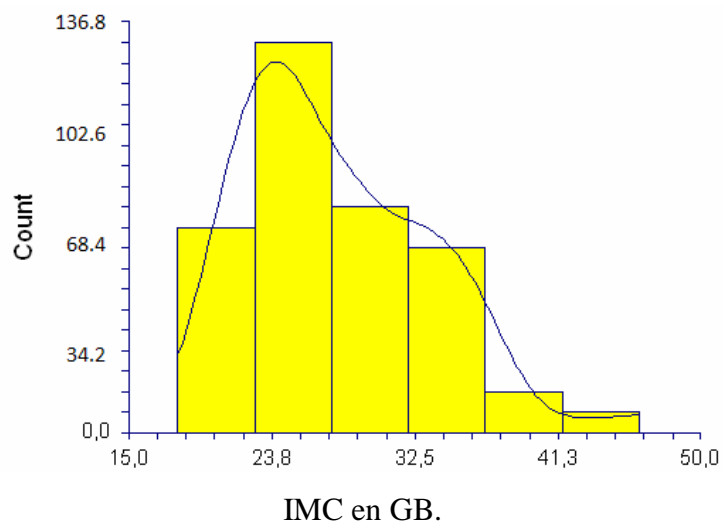


Figura 46

Distribución del IMC en el GB.

La media de IMC en GB fue de 28.62, SD 6.65, mediana 27.06, rango 21-40.

La figura 47 muestra la distribución del IMC en GB.

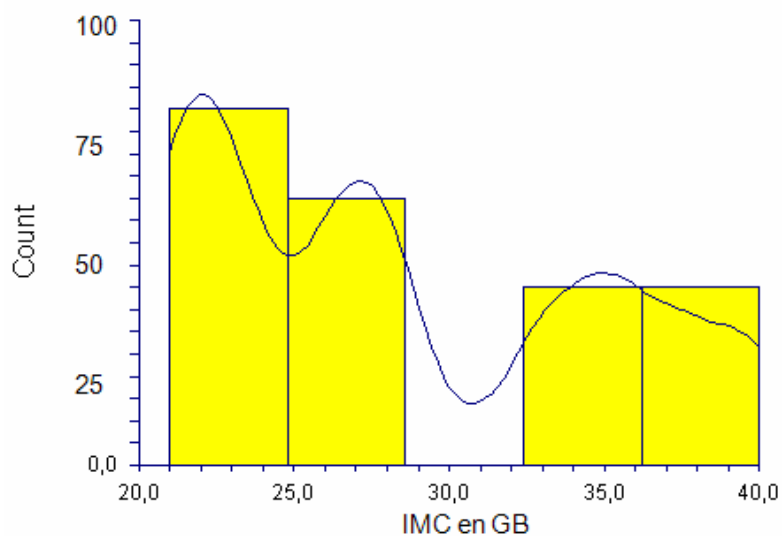


Figura 47

Distribución del IMC en GB.

No se encontró correlación entre IMC y la edad en GB (correlación= 0.08959) como lo muestra la figura 48.

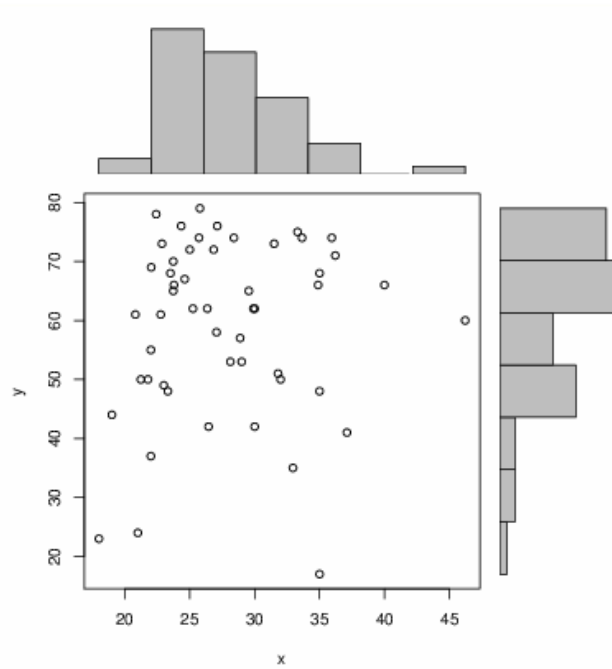


Figura 48

Correlación entre IMC (en x) y la edad (en y) en GB. (Ref: R Server. Gertrude Mary Cox@cox.wessa.net).

Expresándolo en forma de correlación lineal, la línea es ascendente: a más edad, más IMC, pero sin correlación, como lo muestra la figura 49.

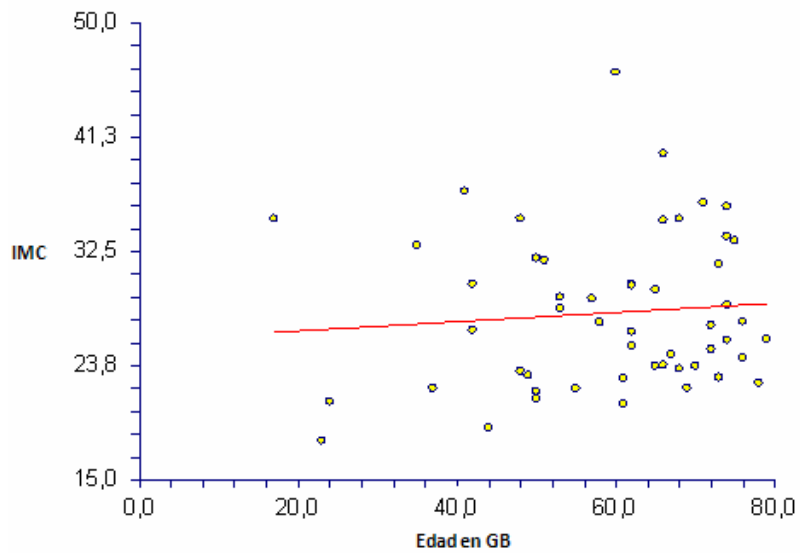


Figura 49

Correlación lineal entre la edad y el IMC en GB.

La figura 50 muestra la comparación de IMC entre GA y GB.

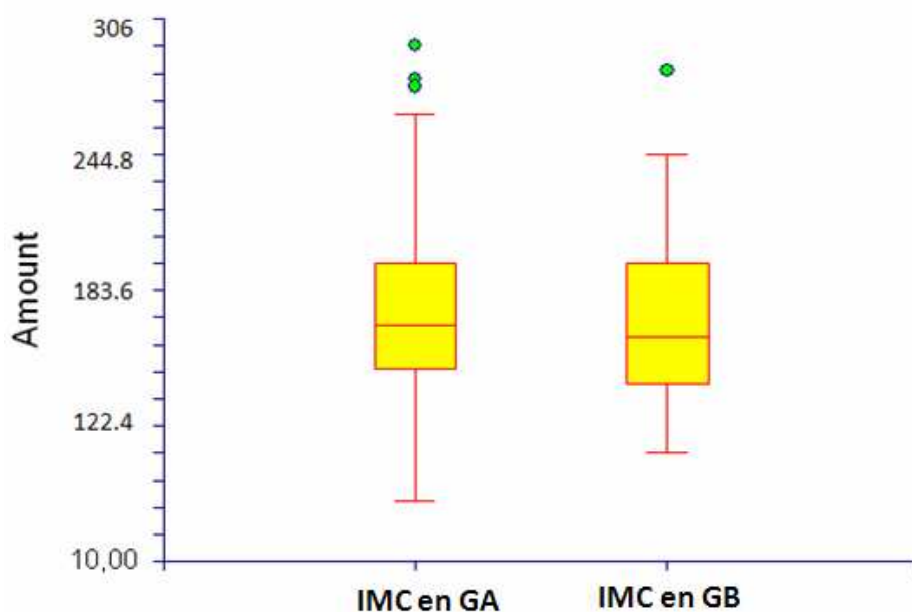


Figura 50

Distribución del IMC en GA y en GB.

La media del IMC en GB1 fue de 28.74, SD 7.44, mediana 27.24, rango 21-40.

La figura 51 muestra la distribución del IMC en GB1.

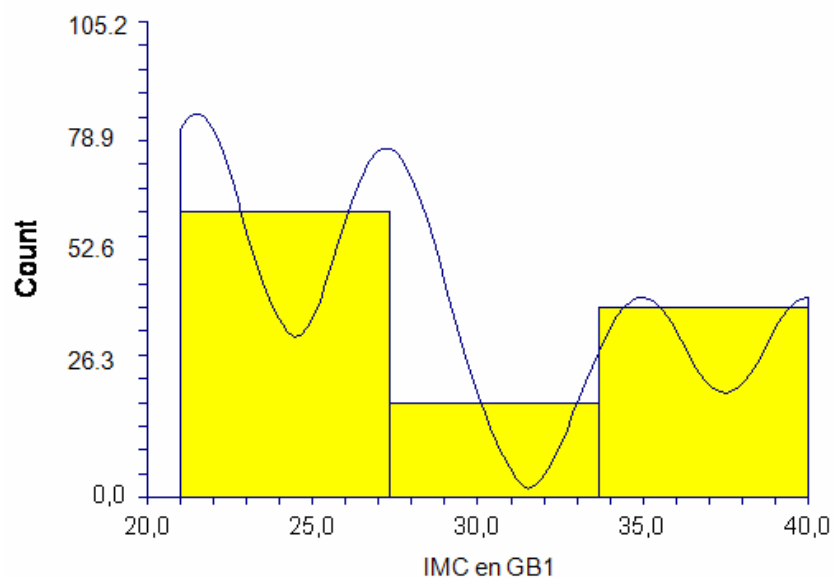


Figura 51

Distribución del IMC en GB1.

La media de IMC en GB2 fue de 28,48, SD 6,42, mediana 27,06, rango 22-37,11.

La figura 52 muestra la distribución de IMC en GB2.

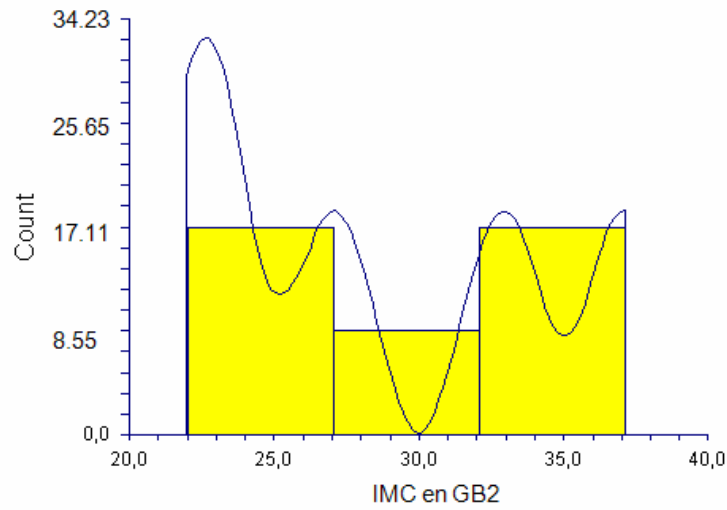


Figura 52

Distribución de IMC en GB2.

La tabla 37 expresa los promedios del IMC.

IMC	Media	Desviación standard	Mínimo	Máximo	Rango
GA	28.35	6.32	18.75	48.04	29.29
GA1	28.56	5.73	18.75	45	26.25
GA2	28.25	7.30	19.53	48.04	28.51
GA2 cat 1	29.25	2.21	27	32	5
GA2 cat 2	26.49	4.03	19.53	32	12.47
GA2 cat 3	28	3.60	25	32	7
GA2 cat 4	29.51	12.43	22.27	48.04	25.77
GA2 cat 5	21.29	3.04	19.14	23.44	4.3
GA2 cat 6	29.41	3.09	26.83	31.04	4.21
GB	28.62	6.65	21	40	19
GB1	28.34	7.44	21	40	19
GB2	28.48	6.42	22	37.11	15.11
GB2 cat 1	22.00	2.00	20	24	4.00
GB2 cat 2	25.04	5.01	18.43	26.03	7.6
GB2 cat 3	30.21	9.75	23.31	37.11	13.8
GB2 cat 4	22.94	3.16	20	27.06	7.06
GB2 cat 5					
GB2 cat 6	30.65	2.49	28	32.95	4.95

Índice de masa corporal (IMC).
Cat: categoría de fumadora.

Tabla 37

Promedios del IMC en GB2.

6. TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD

El TLE medio en GA1 fue de 25.45 días, SD 7.64 días, mediana 26.5, rango 13-40.

Distribución del TLE en GA2 según categorías de fumadoras.

El tiempo libre de enfermedad (TLE) en las categorías 2, 3 y 4 resultó inferior ($p=0.0012$, $p=0.0059$, $p=0.0001$ respectivamente) a las categorías 5 y 6 en GA2, como lo muestran la tabla 38. No se encontraron UC (+) en categoría 1.

TLE en GA2	Media	Error	Mediana
General	21.25714		
Cat 2	16.42857	1.7101	14.5
Cat 3	23	3.1993	23
Cat 4	20.90909	1.92931	20
Cat 5	34	3.6943	34
Cat 6	30	3.6943	30

UC: urocultivo

Tabla 38

Tiempo libre de enfermedad en GA2.

La media de TLE en GB fue de 397.5 días, SD 222.31, mediana 420, rango 120-630.

La media de TLE en GB1 fue de 420 días, SD 266.64, mediana 510, rango 120-630.

El TLE medio en GB2 fue de 330 días, SD 29, mediana 338, rango 310-350.

Tiempo libre de enfermedad: desde que termina la pauta profiláctica con antibiótico o con vacuna hasta la aparición de la primera ITU, medido en días.

Para GA2:

La tabla 39 muestra el TLE expresado en días en GA y en GB en relación a segundos diagnósticos y antecedentes personales.

TLE (días)	Media	Desviación standard	Mínimo	Máximo	Rango
GA					
GA1	25.45	7.64	13	40	27
GA2	21	9.28	7	34	27
GA2 cat 1					
GA2 cat 2	17.25	11.14	7	33	26
GA2 cat 3	23	2.09	21	25	4
GA2 cat 4	21	1.41	20	22	2
GA2 cat 5					
GA2 cat 6	30	2.04	28.01	31.08	3.07
GB	397.5	222.31	120	630	510
GB1	420	266.64	120	630	510
GB2	330	21.02	318	392	74
GB2 cat 1	352.17	23.09	321	392	71
GB2 cat 2	-				
GB2 cat 3	355.55	7.78	350	361	11
GB2 cat 4	326.50	7.65	318	341	23
GB2 cat 5	-				
GB2 cat 6	-				

Tabla 39

TLE expresado en días en GA y en GB en relación a segundos diagnósticos y antecedentes personales.

INFLUENCIA DEL TABAQUISMO EN LA RESISTENCIA BACTERIANA DESPUÉS DE LA PROFILAXIS FRENTE A INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA

Subgrupos	% en GA	Media del TLE en GA	% en GB	Media del TLE en GB	p
Sí alergias	32.89	23.4285	20.83	573.3333	0.001
No alergias	67.11	23.1071	79.17	279.6	0.002
No tabaquismo	84.05	25.4583	73.06	420	0.005
Sí tabaquismo	15.95	21	26.94	328	0.002
Sí DM	7.36	18.6	8	No hay casos con UC+	
No DM	92.64	24	92	389,75	0.001
Sí TEU	37.61	23.4	60.78	121	0.003
No TEU	62.39	21.375	39.22	410	0.002
Nulípara	10	22	17.24	No hay casos con UC+	
Parto eutócico 1	11	33	12.06	91	0.003
Parto eutócico 2		21.625	32.75	613,3333	0.003
Parto eutócico 3	23	25.5	24.13	570	0.001
Parto eutócico >3	16	24.75	13.79	272.5	0.002
Sí APD	6.13	15	14.28	90	0.005
No APD	93.87	25.57692	85.72	434	0.004
No ACUGP	50.10	25.0869	33.05	310	0.002
Sí ACUGP	49.90	21.4666	66.95	490	0.005
General		23.1984		359.501167	

DM: diabetes mellitus. TEU: tratamiento concomitante con efecto urodinámico. APD: antecedente de parto distócico. ACUGP: antecedente de cirugía uro – ginecológica – obstétrica – pelviana.

Tabla 40

TLE (en días) en GA y en GB.

7. UROCULTIVOS

7.1. AISLAMIENTOS DE MICROORGANISMOS EN GA PRE – PROFILAXIS

Aislamientos de microorganismos en GA pre – profilaxis: urocultivo y sensibilidad

La tabla 41 muestra los aislamientos de microorganismos en el Grupo A en los urocultivos previos a la profilaxis.

Aislamientos de microorganismos Grupo A pre – profilaxis	N	%
Corynebacterium sp	4	0.79
Enterobacter aerogenes	6	1.19
Enterococcus avium	3	0.59
Enterococcus faecium	4	0.79
Enterococcus faecalis	18	3.57
Escherichia coli	333	66.20
Klebsiella oxytoca	12	2.38
Klebsiella pneumoniae	54	10.73
Morganella morganii	4	0.79
Proteus mirabilis	39	7.75
Staphylococcus saprofiticus	5	0.99
Streptococcus agalactiae	21	4.17

Tabla 41

Aislamientos de microorganismos en GA pre – profilaxis.

Se observaron con mayor frecuencia UC (+) para E coli (66.20%), Klebsiella pneumoniae (10.73%) y Proteus mirabilis (7.75%).

La tabla 42 muestra los aislamientos de microorganismos en GA pre – profilaxis, y la sensibilidad expresada.

INFLUENCIA DEL TABAQUISMO EN LA RESISTENCIA BACTERIANA DESPUÉS DE LA PROFILAXIS FRENTE A INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA

Antimicrobianos y sensibilidad expresada en los aislamientos en GA pre – profilaxis (%)	Corynebacterium sp	Enterobacter aerogenes	Enterococcus avium	Enterococcus faecium	Enterococcus faecalis	Escherichia coli	Klebsiella oxytoca	Klebsiella pneumoniae	Morganella morganii	Proteus mirabilis	Staphylococcus saprofiticus	Streptococcus agalactiae
Ciprofloxacino		50		75		34.32	50	44.44	75	13.15	18.75	
Cotrimoxazol		66.66	100	100		46.84	83.33	83.33	100	16.66	25	15
Fosfomicina						66.66	33.33	35.18	75	8.77		20
Amoxicilina			100			7.20				9.64		
Nitrofurantoína					33.33	0.90	58.33				25	
Ampicilina					50							
Penicilina					55.55							65
Levofloxacino						1.20						
Gentamicina		66.66			38.88	20.42	33.33	46.29	100	19.29		
Amoxicilina/clavulánico						12.31	46.66	7.40		11.40		
Cefuroxima				100		3.00		18.51		3.50		
Cefuroxima axetilo						15.61	25	29.62		14.03		
Cefadroxilo						1.20						
Ertapenem						0.90	41.66	7.40				
Cefixima						3.30						
Tobramicina						1.20						
Teicoplanina	100											
Vancomicina	100					2.10						
Cefotaxima						1.20						
Piperazilina/tazobactam						0.90						
Cefalotina						15.61						
Cefepima						2.10						
Imipenem						1.20		7.40				
Amikacina						0.90		5.55				
Ác fusídico												
Ceftriaxona										3.50		
Mupirocina											31.25	

Tabla 42

Aislamientos de microorganismos en Grupo A pre - profilaxis y sensibilidad expresada.

Aislamientos de microorganismos en GA pre – profilaxis: urocultivo y resistencias

La tabla 43 muestra los aislamientos de microorganismos en Grupo A pre - profilaxis y resistencias expresadas.

Aislamiento de microorganismos Grupo A pre – profilaxis	N total (resistentes y no)	Resistencias expresadas											
		ciprofloxacino		Cotrimoxazol		amoxicilina		gentamicina		Amoxicilina/ clavulánico		tobramicina	
		N	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	333	81	24.32	72	21.62	3	0.90	12	3.60	9	2.70	12	3.60
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	54	3	5.55	3	5.55								
<i>Proteus mirabilis</i>	39	9	23.07	12	30.76								
<i>Streptococcus agalactiae</i>	21	3	14.28										

Tabla 43

Aislamientos de microorganismos en Grupo A pre - profilaxis y resistencias expresadas.

En las pacientes donde los UC pre profilaxis se expresaba resistencia a cotrimoxazol se indicó pauta profiláctica con nitrofurantoína.

07.2. AISLAMIENTOS DE MICROORGANISMOS EN GA POST – PROFILAXIS

Aislamientos de microorganismos en GA post – profilaxis: urocultivo y sensibilidad

La tabla 44 muestra los aislamientos de microorganismos en Grupo A post - profilaxis y sensibilidad expresada. Llama la atención el número de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.

Aislamientos de microorganismos Grupo A post – profilaxis Total	N	%	%	Sensibilidad expresada																					
				% Sobre todo el GA	% sobre UC (+) post- profilaxis	ciprofloxacino	Cotrimoxazol	fosfomicina	amoxicilina	nitrofurantoína	ampicilina	penicilina	levofloxacino	Genamicina	Amoxicilina/ clavulánico	cefuroxima	Cefuroxima axetilo	cefadroxilo	ertapenam	cefixima	oxacilina	tetraplanina	vancomicina	imipenem	amikacina
<i>Candida</i>	3	0.61	0.87																						
<i>Citrobacter farmeri</i>	4	0.82	1.16	4	4																				
<i>Citrobacter freundii</i>	4	0.82	1.16	4	4																				
<i>Enterobacter aerogenes</i>	5	1.02	1.46	2	3						2														
<i>Enterococcus faecium</i>	4	0.82	1.16	3	2									3											
<i>Enterococcus faecalis</i>	15	3.06	4.38	4			12	3	4	5															
<i>Escherichia coli</i>	220	44.99	64.32	25	92	128	23	104	3		4	36	19	13	24				5						
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	1.02	1.46	3	4								3												
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	39	7.97	11.40	13	10	17		5				18	3	8	10	4	3						4	4	
<i>Proteus mirabilis</i>	24	4.90	7.01	19	5	6	8					8	7	3	8										
<i>Proteus vulgaris</i>	3	0.61	0.86									4	5												
<i>Staphylococcus saprofiticus</i>	4	0.82	1.16	3	4			3																	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12	2.45	3.50				5			7			4					3	4	3					

Tabla 44

Aislamientos de microorganismos en Grupo A post - profilaxis y sensibilidad expresada.

Aislamientos de microorganismos en GA post – profilaxis: urocultivo y resistencias

La tabla 45 muestra los aislamientos de microorganismos en Grupo A post - profilaxis y resistencias expresadas.

Aislamiento de microorganismos Grupo A post – profilaxis	N	%	Resistencias expresadas											
			ciprofloxacino		cotrimoxazol		fosfomicina		gentamicina		Amoxicilina/clavulánico		tobramicina	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Enterococcus faecalis	3/15	20	3	27.27										
Escherichia coli	122/220	55.45	60	15.38	44	20	3	1.36	8	3.63			7	3.18
Klebsiella pneumoniae	10/39	25.64	6	16.66	4	10.25								
Proteus mirabilis	18/24	75	4		14	58.33								

Tabla 45

Aislamientos de microorganismos en Grupo A post - profilaxis y resistencias expresadas.

UC en GA1

UC	%	Sensibilidad	Resistencia		
General	60.09				
E coli	63.79	E coli: % de sensibilidad: 91.9	E coli: % de resistencias: 8.10		
		Nitrofurantoína, cotrimoxazol	10	Quinolonas	33
		Nitrofurantoína, cotrimoxazol, fosfomicina	30		
		Nitrofurantoína, fosfomicina, gentamicina	10	Quinolonas, cotrimoxazol	33
		Nitrofurantoína, gentamicina, cefuroxima axetil	10		
		Ciprofloxacino, fosfomicina	10	Cotrimoxazol	33
		Ciprofloxacino, fosfomicina, cotrimoxazol	10		
		Fosfomicina, cefuroxima	10		
		Amoxi/clavulánico	10		
Klebsiella oxytoca	1.72				
Klebsiella pneumoniae	5.11	Cotrimoxazol, gentamicina, fosfomicina Imipenem, amikacina	Quinolonas, cotrimoxazol		
Proteus mirabilis	5.11				
Streptococcus agalactiae	6.89	Nitrofurantoína, amoxicilina/clavulánico Cotrimoxazol, fosfomicina Amoxicilina	Quinolonas		
Enterococcus faecium	1.72	Cotrimoxazol, quinolonas, cefuroxima axetil			
Enterococcus faecalis	1.72	Amoxicilina, levofloxacino			
Enterococcus cloacae	6.89				
Enterobacterium avium	1.72	Cotrimoxazol, levofloxacino, amoxicilina			
Candida tropicalis	6.89				
Corynebacterium	1.72				

Distribución de UC, sensibilidad y resistencias en mujeres del GA1 con profilaxis con cotrimoxazol (n=334).

INFLUENCIA DEL TABAQUISMO EN LA RESISTENCIA BACTERIANA DESPUÉS DE LA PROFILAXIS FRENTE A INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA

UC	%	Sensibilidad	Resistencia		
E coli	66.10	E coli: % de sensibilidad: 92.11	E coli: % de resistencias: 7.89		
		Nitrofurantoína, cotrimoxazol	11	Quinolonas	31
		Nitrofurantoína, cotrimoxazol, fosfomicina	31		
		Nitrofurantoína, fosfomicina, gentamicina	9	Quinolonas, cotrimoxazol	34
		Nitrofurantoína, gentamicina, cefuroxima axetil	9		
		Ciprofloxacino, fosfomicina	11	Cotrimoxazol	35
		Ciprofloxacino, fosfomicina, cotrimoxazol	9		
		Fosfomicina, cefuroxima	9		
		Amoxi/clavulánico	11		
Klebsiella oxytoca	1.76				
Klebsiella pneumoniae	5.08	Cotrimoxazol, gentamicina, fosfomicina Imipenem, amikacina	Quinolonas, cotrimoxazol		
Proteus mirabilis	4.85				
Streptococcus agalactiae	6.03	Nitrofurantoína, amoxicilina/clavulánico Cotrimoxazol, fosfomicina Amoxicilina	Quinolonas		
Enterococcus faecium	1.78	Cotrimoxazol, quinolonas, cefuroxima axetil			
Enterococcus faecalis	1.74	Amoxicilina, levofloxacino			
Enterococcus cloacae	5.49				
Enterobacterium avium	1.70	Cotrimoxazol, levofloxacino, amoxicilina			
Candida tropicalis	5.42				
Corynebacterium	2.05				

Distribución de UC, sensibilidad y resistencias en mujeres del GA1 con profilaxis con nitrofurantoína (n=83).

UC	%	Sensibilidad	Resistencia		
E coli	62.93	E coli: % de sensibilidad: 90.03	E coli: % de resistencias: 9.97		
		Nitrofurantoína, cotrimoxazol	9	Quinolonas	34
		Nitrofurantoína, cotrimoxazol, fosfomicina	29		
		Nitrofurantoína, fosfomicina, gentamicina	11	Quinolonas, cotrimoxazol	34
		Nitrofurantoína, gentamicina, cefuroxima axetil	11		
		Ciprofloxacino, fosfomicina	9	Cotrimoxazol	32
		Ciprofloxacino, fosfomicina, cotrimoxazol	11		
		Fosfomicina, cefuroxima	11		
		Amoxicilina/clavulánico	9		
Klebsiella oxytoca	1.65				
Klebsiella pneumoniae	5.62	Cotrimoxazol, gentamicina, fosfomicina Imipenem, amikacina	Quinolonas, cotrimoxazol		
Proteus mirabilis	5.32				
Streptococcus agalactiae	6.92	Nitrofurantoína, amoxicilina/clavulánico Cotrimoxazol, fosfomicina Amoxicilina	Quinolonas		
Enterococcus faecium	1.65	Cotrimoxazol, quinolonas, cefuroxima axetil			
Enterococcus faecalis	1.69	Amoxicilina, levofloxacino			
Enterococcus cloacae	7.01				
Enterobacterium avium	1.82	Cotrimoxazol, levofloxacino, amoxicilina			
Candida tropicalis	3.75				
Corynebacterium	1.64				

No se encontró diferencia en el tiempo de seguimiento, o tiempo transcurrido entre la fecha clave (fecha en la que terminan la pauta profiláctica) y el momento del análisis (Diciembre de 2013) entre las diferentes categorías de GA2, como lo muestran la tabla 46 y la figura 53.

T° control evolutivo en GA2	Media	Error standard	Media	Mediana
General	684,9367		780	
Cat 1	786	104,5766	540	780
Cat 2	693,2143	44,19167	660	540
Cat 3	766,3636	70,50551	630	660
Cat 4	622,4	46,76806	390	630
Cat 5	467,1429	88,38333	1170	390
Cat 6	1170	135,0078		1170

Tabla 46

Tiempo de seguimiento en las diferentes categorías de GA2.

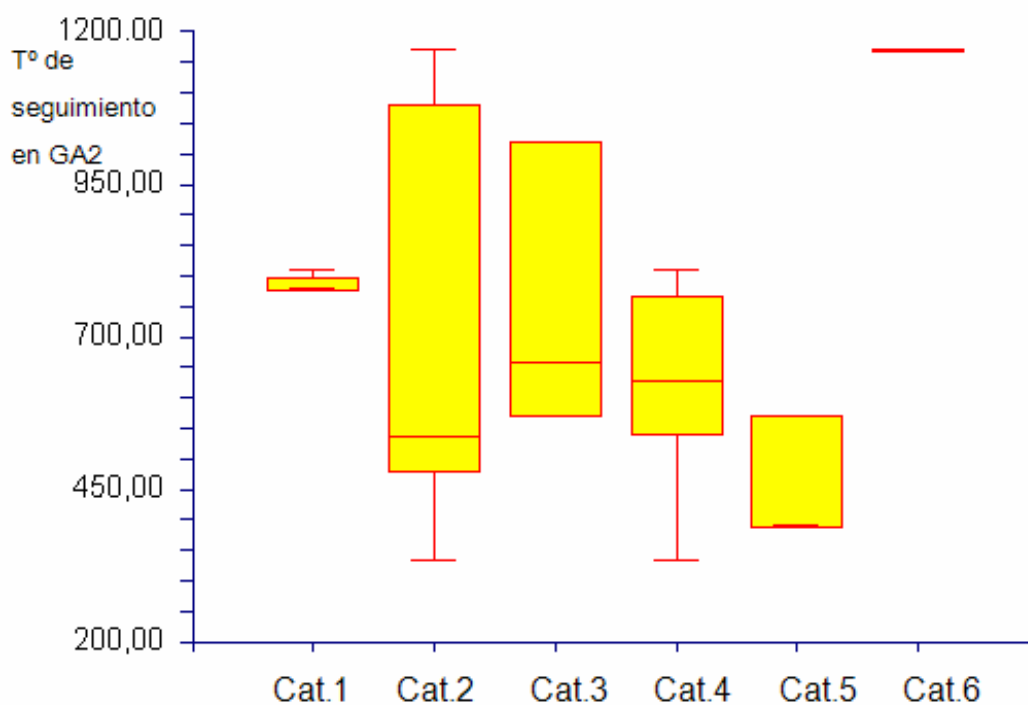


Figura 53

Tiempo de seguimiento desde la fecha clave hasta el momento del análisis en GA2.

La tabla 47 muestra los aislamientos de los UC, sensibilidad y resistencias por categorías en GA2.

UC, S y R en GA2 %	general	Ca t1	2	3	4	5	6
E coli	61.53 75% R: 16.66% a quinolonas 33.33% a quinolonas+cotrimoxazol 16.66% a amoxicilina clavulánico 16.66% a quinolonas + cotrimoxazol + amoxicilina/clavulánico 16.66% a eritromicina + fosfomicina + clindamicina		23.07 16.66% a quino 16.66% a quinolonas+cotrimoxazol	7.69 16.66% a quinolonas+cotrimoxazol	15.38 16.66% a amoxicilina clavulánico	7.69 16.66% a quinolonas + cotrimoxazol + amoxicilina/clavulánico	7.69 16.66% a eritromicina + fosfomicina + clindamicina
Klebsiella pneumoniae	6.40					6.40	
Enterococcus faecalis	6.40		6.40				
Enterobacter aerogenes	6.40		6.40				
Streptococcus agalactiae	12.81	6.40	6.40				
Staphylococcus aureus	6.40				6.40		

UC: urocultivo. S: sensibilidad. R: Resistencia.

Tabla 47

Aislamientos de los UC, sensibilidad y resistencias por categorías en GA2.

En GA2 se encontraron los siguientes hallazgos:

E coli 61.53%, con 75% resistentes:

16.66% a quinolonas

33.33% a quinolonas+cotrimoxazol

16.66% a amoxicilina clavulánico

16.66% a quinolonas+cotrimoxazol+amoxicilina/clavulánico

16.66% a eritromicina+fosfomicina+clindamicina

Hay más cepas resistentes en GA2 que en GA1 (p=0.0133).

INFLUENCIA DEL TABAQUISMO EN LA RESISTENCIA BACTERIANA DESPUÉS DE LA PROFILAXIS FRENTE A INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA

De las 78 pacientes de GA2, 16 pacientes recibieron pauta continua con nitrofurantoína (GAb) y 62 con cotrimoxazol (GAa).

La tabla 48 muestra los aislamientos de los UC, sensibilidad y resistencias en GAa.

UC, S y R en GA2 en profilaxis con cotrimoxazol %	general	Cat1	2	3	4	5	6
	52.38						
E coli	62.01 74% R: 17.02% a quinolonas 34.08% a quinolonas+cotrimoxazol 15.85% a amoxicilina clavulánico 16.02% a quinolonas + cotrimoxazol + amoxicilina/clavulánico 17.03% a eritromicina + fosfomicina + clindamicina		24.02 16.50% a quino 16.80% a quinolonas+cotrimoxazol	7.51 15.92% a quinolonas+cotrimoxazol	14.05 16.33% a amoxicilina clavulánico	8.00 17.01% a quinolonas + cotrimoxazol + amoxicilina/clavulánico	8.43 17.44% a eritromicina + fosfomicina + clindamicina
Klebsiella pneumoniae	6.30					6.30	
Enterococcus faecalis	6.70		6.70				
Enterobacter aerogenes	6.20		6.20				
Streptococcus agalactiae	13.10	6.60	6.50				
Staphylococcus aureus	5.69				5.69		

UC: urocultivo. S: sensibilidad. R: Resistencia.

Tabla 48

Aislamientos de los UC, sensibilidad y resistencias en GAa.

La tabla 49 muestra los aislamientos en los UC, sensibilidad y resistencias en mujeres del GAb.

UC, S y R en GA2 en profilaxis con nitrofurantoína %	General	Cat 1	2	3	4	5	6
E coli	60.93 76% R: 16.01% a quinolonas 32.49% a quinolonas+cotrimoxazol 17.10% a amoxicilina clavulánico 17.21% a quinolonas + cotrimoxazol + amoxicilina/clavulánico 17.19% a eritromicina + fosfomicina + clindamicina		22.91 17.01% a quino 16.02% a quinolonas+cotrimoxazol	7.92 16.00% a quinolonas+cotrimoxazol	15.99 17.03% a amoxicilina clavulánico	7.31 17.92% a quinolonas + cotrimoxazol + amoxicilina/clavulánico	6.80 16.02% a eritromicina + fosfomicina + clindamicina
Klebsiella pneumoniae	6.52					6.52	
Enterococcus faecalis	6.31		6.31				
Enterobacter aerogenes	6.59		6.59				
Streptococcus agalactiae	11.92	5.93	5.99				
Staphylococcus aureus	7.73				7.73		

UC: urocultivo. S: sensibilidad. R: Resistencia.

Tabla 49

Aislamientos en los UC, sensibilidad y resistencias en mujeres del GAb.

Dentro de cada subgrupo GA, no hubo diferencias entre pacientes tratadas con cotrimoxazol y nitrofurantoína (p=0.8724).

E coli en periodo post – profilaxis de GB resultó más sensible a cotrimoxazol (64.70%) respecto a GA (41.81%) (p=0.0001).

La tabla 50 muestra la distribución de resistencias de las E. coli en ambos tipos de pacientes de GA2.

UC, S y R en GA2 (%)	General	Cat1	2	3	4	5	6
E coli	61.53 75% R: 16.66% a quinolonas 33.33% a quinolonas+cotrimoxazol 16.66% a amoxicilina clavulánico 16.66% a quinolonas + cotrimoxazol + amoxicilina/clavulánico 16.66% a eritromicina + fosfomicina + clindamicina		23.07 R16.66% a quino R16.66% a quinolonas+cotrimoxazol	7.69 R16.66% a quinolonas+cotrimoxazol	15.38 R16.66% a amoxicilina clavulánico	7.69 R16.66% a quinolonas + cotrimoxazol + amoxicilina/clavulánico	7.69 R16.66% a eritromicina + fosfomicina + clindamicina
E coli R en grupo cotrimoxazol			R15.90	R17.00	R14.90	R15.80	R15.06
E coli resistente en grupo nitrofurantoína			R17.80	R15.00	R17.00	R17.03	R18.04

UC: urocultivo. S: sensibilidad. R: Resistencia.

Tabla 50

Distribución de resistencias de las E. coli en GA2.

Dentro de cada subgrupo GA, no hubo diferencias entre pacientes tratadas con cotrimoxazol y nitrofurantoína (p=0.8724).

07.3. AISLAMIENTOS DE MICROORGANISMOS EN GB PRE – PROFILAXIS

Aislamientos de microorganismos en GB pre – profilaxis: urocultivo y sensibilidad

La tabla 51 muestra los aislamientos de microorganismos en Grupo B pre - profilaxis y sensibilidad expresada.

Aislamientos de microorganismos	N	%	Sensibilidad expresada																
			% sobre el total de microorganismos de ciprofloxacino	cotrimoxazol	fosfomicina	amoxicilina	nitrofurantoina	ampicilina	penicilina	levofloxacino	gentamicina	Amoxicilina/clavulánico	cefuroxima	Cefuroxima axetilo	cefadroxilo	ertapenem	cefixima	ceftazidima	tobramicina
Candida	14	2.71																	
Citrobacter freundii	4	0.77	4	4															
Citrobacter koseri	4	0.77			4														
Enterobacter aerogenes	4	0.77		4	4					4									
Enterobacter cloacae	11	2.14	3	3	3														
Enterococcus faecalis	42	8.15	4			24		11	4	8									
Escherichia coli	n= 293	56.89	109	201	261	11	138				49	74	14	39	7	7	4		
		% Sobre sensibilidad de E coli		37.20	68.60	89.07	3.75	47.09				16.72	25.25	4.77	13.31	2.38	2.38	1.36	
Klebsiella oxytoca	21	4.08	7	18	10		7				7	7		4					
Klebsiella pneumoniae	35	6.80	24	32	10		7				10	7		9	4	7			
Morganella morganii	4	0.77	4	4							4								
Proteus mirabilis	35	6.80	21	25	14	3					21	7		7			3		
Pseudomonas aeruginosa	4	0.77	3															4	4
Routella planticola	8	1.54	4	7			4				4			4					
Salmonella	4	0.77		3								3							3
Staphylococcus saprofiticus	16	3.10	4	8							4	8							4
Streptococcus agalactiae	16	3.10			7	4	4	4	7										

UC: urocultivo. S: sensibilidad. R: Resistencia.

Tabla 51

Aislamientos de microorganismos en Grupo B pre - profilaxis y sensibilidad expresada.

Los gérmenes más frecuentes son E coli (56.89%), Enterococcus faecalis (8.15%), Klebsiella pneumoniae (6.8%), Proteus mirabilis (6.8%).

La E coli exhibe una proporción de sensibilidad expresada similar a la del GA: para ciprofloxacino 34.32% en GA y 37.20% en GB (p=0.8921).

Sin embargo para el cotrimoxazol, resultaron más sensibles las cepas de GA 68.60% de GA y 46.84% de GB (p=0.0001). La sensibilidad expresada para E coli a nitrofurantoína fue superior en GB (47.09%) respecto a GA (0.90%).

Como se ha dicho más arriba las pacientes que expresaban resistencia a cotrimoxazol fueron sometidas a profilaxis con nitrofurantoína. Lógicamente ninguna paciente de GA se sometió a profilaxis con un antibiótico al que alguna cepa había expresado resistencia. Esta circunstancia no se tiene en cuenta en las pacientes del GB, ya que la inmunidad innata estimulada por la vacuna polibacteriana no está en función de factores de virulencia afectados por los antimicrobianos convencionales.

Aislamientos de microorganismos en GB pre – profilaxis: urocultivo y resistencias

La tabla 52 muestra los aislamientos de microorganismos en Grupo B pre - profilaxis y resistencias expresadas.

Aislamientos de microorganismos Grupo B pre – profilaxis Total 515 Resistencias expresadas										
	N	%	Quinolonas		cotrimoxazol		Amoxicilina/ clavulánico	amoxicilina	ampicilina	piperacilina
			N	%	n	%	n	n	n	n
Candida	14	2.71								
Citrobacter freundii	4	0.77								
Citrobacter koseri	4	0.77								
Enterobacter aerogenes	4	0.77								
Enterobacter cloacae	11	2.14								
Enterococcus faecalis	42	8.15	4		4					
Escherichia coli	293	56.89	84	28.66	77	26.27	4	4		
Klebsiella oxytoca	21	4.08	7		4					
Klebsiella pneumoniae	35	6.80								
Morganella morganii	4	0.77								
Proteus mirabilis	35	6.80								
Pseudomonas aeruginosa	4	0.77								
Routella planticola	8	1.54								
Salmonella	4	0.77							4	3
Staphylococcus saprofiticus	16	3.10								
Streptococcus agalactiae	16	3.10								

Tabla 52

Aislamientos de microorganismos en Grupo B pre - profilaxis y resistencias expresadas.

No se encontró diferencia ($p=0.6102$) en las resistencias expresadas por E coli a cotrimoxazol entre GA (21.62%) y GB (26.27%) o a ciprofloxacino entre GA (24.32%) y GB (28.66%) ($p=0.4182$).

07.4. AISLAMIENTOS DE MICROORGANISMOS EN GB POST – PROFILAXIS

En 35 pacientes (9.7%) de GB aparecieron 66 UC+ en el periodo post-profilaxis.

La tabla 53 muestra los aislamientos de microorganismos en Grupo B post – profilaxis, sensibilidad y resistencias expresadas.

Aislamientos de microorganismos Grupo B post – profilaxis Total	N	%	TLE	Sensibilidad expresada										Resistencia expresada	
				ciprofloxacino	cotrimoxazol	fosfomicina	amoxicilina	nitrofurantóia	ampicilina	penicilina	gentamicina	Cefuroxima axetilo	ertapenem		Quinolonas
Enterococcus faecalis	6	9.09	Media 285.00 SD 105.78					6	6						
Escherichia coli	51	77.27	Media 372.49 SD 237.16	6	33	45	3	42			15	9	3	3	
Klebsiella oxytoca	3	4.54	Media 233.33 SD 135.77	3	3	3		3							
Staphylococcus aureus	3	4.54	Media 584.33 SD 64.93	3		3	3		3						
Streptococcus agalactiae	3	4.54	Media 180.33 SD 53.11	3						3					

Tabla 53

Aislamientos de microorganismos en Grupo B post – profilaxis, sensibilidad y resistencias expresadas.

Distribución de UC, sensibilidad y resistencias en GB1

UC, sensibilidad y resistencias en GB1 (%)	General
% ptes con UC+ en seguimiento	19 UC+
E coli	47.36 S expresada: 77.77 fosfomicina, 55.55 cotrimoxazol, 44.44 ciprofloxacino.. Otras S amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, gentamicina, nitrofurantoína R 22.22: 5.55 ciprofloxacino, 5.55 cotrimoxazol, 5.55 ciprofloxacino+cotrimoxazol, 5.55 amoxicilina/clavulánico
Klebsiella pneumoniae	10.52 S fosfomicina, cefuroxima axetil, cotrimoxazol, ertapenem
Proteus mirabilis	15.82 S gentamicina, ciprofloxacino, cotrimoxazol
Enterococcus faecalis	10.52 S amoxicilina
Staphylococcus	10.52 S tobramicina, gentamicina, cotrimoxazol R eritromicina, fosfomicina
Salmonella	5.26 S amoxicilina/clavulánico, aztreonam, cotrimoxazol R ampicilina, piperacilina

UC, sensibilidad y resistencias en GB2

UC, sensibilidad y resistencias en GB2	General 47 UC+	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4	Categoría 6
% ptes con UC+ en seguimiento					100%	
E coli	70% 61.90% R: 30.76% a quinolonas, 30.76% cotrimoxazol, 30.76% a quinolonas+cotrimoxazol, 17.69% a amoxicilina	50% S 100% amoxicilina/clavulánico, fosfomicina, cefuroxima axetil S 50% ciprofloxacino R 100% cotrimoxazol R 50% ciprofloxacino	0	0	80% S nitrofurantoína, fosfomicina, gentamicina R 25% a cotrimoxazol	
Enterococo faecalis	14.89%	25% S 100% nitrofurantoína S amoxicilina, ampicilina R 50% quinolonas	0	0	20% S nitrofurantoína, ampicilina	
Proteus mirabilis	4.25%	0	0	50% S amoxicilina, fosfomicina, cotrimoxazol		
Klebsiella pneumoniae	2.12%	0	0	50% S amoxicilina/clavulánico, ciprofloxacino, cotrimoxazol		
Candida albicans	6.36%	37.50%	0			
Candida glabrata	2.12%	12.50%	0			

S: sensible. R: resistencia.

Se observa como la E coli sigue siendo el germen más frecuente post-profilaxis tanto en GA (44.99%) como en GB (77.27%) aunque el número de aislamientos es menor en GB (51) que en GA (220) en el periodo post - profilaxis.

V
DISCUSIÓN

1. DEFINICIONES

1.1. DEFINICIÓN DE ITU

La definición de ITU está claramente establecida en el documento de consenso de la IUGA de 2010, donde se especifican los criterios microbiológicos de la definición de ITU [374].

Existe una amplia variabilidad en los criterios diagnósticos y en la utilización e interpretación de las pruebas complementarias [375].

Existe mayor riesgo de ITU en niños, mujeres embarazadas, ancianos, pacientes con lesiones de médula espinal y/o catéteres, diabéticos, esclerosis múltiple, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y en aquellos pacientes con anomalías urológicas subyacentes, como puede ser incontinencia urinaria, prolapso vesical, cistocele, residuo postevacuación, hipermovilidad del cuello vesical, asociados o no con una disminución de los estrógenos [376].

En el adulto no obstruido, las mujeres no embarazadas, la infección urinaria aguda no complicada se cree que es una enfermedad benigna, sin consecuencias médicas a largo plazo. Sin embargo, la ITU baja, aún asintomática, eleva el riesgo de pielonefritis, parto prematuro y la mortalidad fetal en mujeres embarazadas, y se asocia con alteración de la función renal y la etapa final de enfermedad renal entre los pacientes pediátricos [377, 378].

Las mujeres embarazadas no parecen ser más propensas a las infecciones urinarias que otras mujeres. Según algunos informes, alrededor de 4-5% de las mujeres embarazadas desarrollan una infección urinaria. Los cambios hormonales y los cambios en la posición de las vías urinarias durante el embarazo hacen que sea más fácil para las bacterias causar pielonefritis [379]. Se ha demostrado que en el 30% de las “cistitis no complicadas” existe afectación silente del parénquima renal, cuando han durado los síntomas de la cistitis más de siete días o ha habido otro episodio de ITU en el mes anterior [380].

Nuestros resultados demostraron que no hubo diferencia respecto al antecedente y número de parto eutócico en relación con ITUR. Sin embargo, en el presente trabajo se demostró que hay diferencia en el tiempo de padecimiento de ITUR entre las mujeres con antecedente de parto distócico y no antecedente de parto distócico.

1.2. BACTERIURIA ASINTOMÁTICA (BA)

En el año 1956 Kass demuestra que la determinación del número de microorganismos presentes en la orina vesical, constituye un método que permite discernir la presencia o ausencia de multiplicación bacteriana en el tracto urinario [381]. En los años 60 y 70, la práctica cada vez más extendida y rutinaria de la realización de urocultivos, confirmó la descripción de Kass, lo que condujo a la aceptación de lo que pasó a denominarse bacteriuria asintomática o bacteriuria encubierta [382].

Son métodos indirectos de diagnóstico rápido “las pruebas enzimáticas”, que se comercializan en tiras reactivas (Dip-sticks) e incluyen la prueba de Griess (detección de nitritos) y prueba de esterasa leucocitaria (detección de piuria). Son fáciles de realizar, rápidas y baratas. Presentan una sensibilidad muy variable, dependiendo de la población estudiada y del ámbito de atención, en general inferior al 80% y los resultados positivos deben ser confirmados o apoyarse en la historia clínica y/o combinación de otras pruebas. Y a pesar de la poca homogeneidad de los estudios, el resultado negativo de las dos pruebas permite excluir ITU con bastante fiabilidad, [22][383].

En cuanto a la cistitis aguda no complicada, si existe algún síntoma de vaginitis, es conveniente realizar una tira reactiva. Si resulta positiva, la probabilidad de bacteriuria es del 80%. Si es negativa se reduce a un 20%. Una clínica poco clara de ITU con tira reactiva negativa, obliga a replantear el diagnóstico. Ante una clínica clara de cistitis, una tira reactiva negativa no descarta presencia de bacteriuria. Por lo tanto, el análisis con tira reactiva es una alternativa razonable al análisis de orina para diagnosticar una cistitis aguda no complicada [1][384].

Una vez aceptada su existencia, se plantearon múltiples controversias sobre su importancia, su influencia en el estado de salud, su posible progresión hacia la aparición de ITU sintomáticas, la potencial existencia de un sustrato anatómico malformativo de base en el sistema urinario, su relación con la producción de cicatrices renales y, sobre todo, si los pacientes debían ser tratados o no con antibióticos [385].

La bacteriuria asintomática se acompaña de piuria en el 30% de mujeres jóvenes sanas, el 25-50% de las embarazadas, el 78% de los diabéticos y en el 90% de los ancianos. El significado clínico de la presencia de leucocituria asociado a BA es desconocido. Se diagnostica piuria cuando hay 10 leucocitos por campo a gran aumento (CGA) (x400) en el sedimento resuspendido de una alícuota de orina centrifugada o por

centilitro de orina no centrifugada. Para la exploración habitual también pueden emplearse tiras reactivas, incluida una prueba de leucocitesterasa y valoraciones de hemoglobina y nitrito [382].

En la edad adulta, la frecuencia de bacteriuria asintomática aumenta en determinados grupos, como gestantes jóvenes y mujeres diabéticas, y alcanza hasta el 40% en mujeres de 80 años y el 20% en varones de igual edad. En muchas ocasiones remite espontáneamente, mientras que en otras puede subsistir e incluso asociarse, posteriormente, a infecciones sintomáticas [386]. El papel de la diabetes y de la incontinencia urinaria en la prevalencia de BA está poco claro, puesto que no todos los estudios existentes correlacionan estas patologías.

En nuestro medio, se ha encontrado que la incontinencia urinaria e infección se encuentran asociados con alta prevalencia. Descartando el sesgo asociado al tipo de cinta utilizada, técnica o habilidad del cirujano, la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo favorece la disminución de las infecciones y mejora la calidad de vida [387].

Además, las mujeres intervenidas por incontinencia urinaria de esfuerzo que presentaban ITU asociadas preoperatoriamente, presentan mayor prevalencia en el postoperatorio de detrusor hipoactivo y cistocele subclínico que las que no padecen ITU concomitantes. La prevalencia de infección urinaria encontrada en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo fue del 30%. La corrección quirúrgica de la IUE mediante TOT fue más exitosa en mujeres sin ITU concomitantes (85%) que en las que sí tenían ITU concomitantes (79.36%), aunque esta diferencia no llegó a ser significativa [388].

En el presente estudio, las pacientes incluidas tenían ITU confirmada por UC, habitualmente realizado por su médico de Atención Primaria. No se ha llevado a cabo un screening general en población asintomática, por lo tanto, no se ha investigado el aspecto de la bacteriuria asintomática previamente a la intervención de la indicación de la profilaxis.

El diagnóstico microbiológico de la ITU debe ser practicado en todos los casos, excepto en las cistitis no complicadas de las mujeres jóvenes, que dado la predictibilidad de los agentes etiológicos que la producen y su sensibilidad antimicrobiana, basta con confirmarla mediante el estudio de los elementos formes de la orina [22].

Sin embargo, esta aseveración es difícil cumplirla cuando la paciente reclama estudio ante la recurrencia de las infecciones. Aunque en principio la propia definición de ITUR “exige” que no haya anomalías del aparato urinario subyacentes, morfológicas o funcionales [260], en realidad, no se hace un estudio detallado que descarte las mismas, sobre todo en el caso de hipermovilidad del cuello vesical, presión de cierre esfinteriano uretral disminuída o cistocele subclínico, por ejemplo. Esa investigación precisaría estudio urodinámico o cistouretrografía miccional secuencial de rutina, y esto no es el proceder habitual en nuestro medio.

1.3. BACTERIURIA SIGNIFICATIVA EN ADULTOS

La etiología de las ITU se ha mantenido igual desde que se dispone de información y varía dependiendo del tipo de infección, de la existencia o no de factores predisponentes, de los tratamientos antimicrobianos previos, y del ámbito de adquisición, es decir comunitario o nosocomial [389].

1.4. ITU RECURRENTES

Se considera ITU recurrente a aquella en la que se registran 2 episodios de ITU no complicada en los últimos 6 meses ó 3 urocultivos positivos en el año anterior [27].

Según la definición de ITUR por la Guía Europea de Urología [16], los pacientes no deben presentar subyacente ningún trastorno funcional ni estructural, es decir, todas las pacientes diagnosticadas de ITUR de forma rutinaria, incluso en estudios de investigación, no han de presentar ningún trastorno de los siguientes:

- hipermovilidad del cuello vesical
- insuficiencia esfinteriana
- trastorno trófico de mucosa vaginal
- cistocele en grado alguno.

Sin embargo esto es difícil de demostrar en todos los estudios publicados.

Es importante diferenciar una ITUR, que exige por definición, comprobación microbiológica de un germen causal, de un cuadro etiquetado como ITU, tratado empíricamente sin urocultivo.

La cistitis recurrente

Las consecuencias de una cistitis crónica pueden ser graves incluso después de eliminar la infección con un tratamiento antibiótico [390].

Se ha demostrado experimentalmente que el desarrollo de cistitis crónica durante 14 ó 28 días, utilizando el marcador sérico KC como biomarcador de cistitis crónica, previo a un tratamiento antibiótico para eliminar la infección, sensibiliza a los individuos para una ITUR con síntomas agudos severos por una cepa de bacteria uropatógena diferente. Aquellos individuos que resolvieron espontáneamente la infección estaban completamente protegidos del ataque de los uropatógenos. Estos estudios identificaron un punto de control temprano en el huésped que no solo determina el resultado de la infección aguda, sino que también determina la susceptibilidad a una cistitis recurrente. Está por determinar este mecanismo del mencionado punto de control agudo y si un biomarcador similar puede ser identificado en mujeres con ITUR. Sin embargo, sí se ha descrito un modelo experimental de cistitis recurrente que reproduce dos aspectos importantes del problema clínico: la falta de inmunidad protectora y la presencia de síntomas [390].

Se ha demostrado que el polimorfismo TLR4, que se asocia con descenso de señalización TLR4 y de la producción de citocina in vitro, desciende significativamente el riesgo de ITUR en mujeres premenopáusicas [391].

1.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DISURIA RECURRENTE

Los diagnósticos diferenciales más comunes de disuria recurrentes se enumeran a continuación [392], describiendo las características asociadas más frecuentes a los sucesivos diagnósticos:

- Pielonefritis aguda: Náuseas, fiebre, dolor en costado/ángulo costovertebral, piuria;
- Vaginitis atrófica: Mujeres posmenopáusicas, sin etiología infecciosa;
- Cáncer de vejiga: Frecuencia, urgencia, hematuria;
- Cistitis: Frecuencia, urgencia, piuria, bacteriuria, varilla de orina positivo para los nitratos;
- Herpes genital: Disuria, fiebre, dolor vulvar, vesículas agrupadas, adenopatía inguinal;
- Cistitis intersticial: Frecuencia, urgencia, síntomas de larga evolución, dolor en la vejiga o la uretra que se alivia con la micción; cultivos negativos de orina, úlceras o hemorragias identificables en cistoscopia;

- Irritación: Los síntomas relacionados con la ingesta alimentaria, una sustancia química irritante u otras exposiciones;
- Vejiga hiperactiva: Urgencia, frecuencia, y, posiblemente, incontinencia, sin disuria;
- Infecciones de transmisión sexual: El flujo vaginal, la historia de las relaciones sexuales sin protección;
- Uretritis: Los síntomas retardados o el historial de síntomas, las relaciones sexuales sin protección, prueba positiva para *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*;
- Vaginitis: Irritación externa, dispareunia, secreción vaginal, hidróxido de potasio positiva.

En nuestro estudio, todos los diagnósticos de ITU se realizaron con urocultivo positivo. Las pacientes fueron instruidas para recoger la orina previamente a comenzar un tratamiento antibiótico si fuera preciso de forma empírica. De este modo, se realizaron los urocultivos previos al tratamiento.

A pesar de la recurrente mención en los estudios de investigación en ITU a la relación demostrada de la ITUR y las relaciones sexuales, e incluso especificando que si son frecuentes, como por ejemplo aclara en la Guía Europea es mejor una pauta continua de antibiótico profiláctico que una pauta postcoital [36, 138, 393].

Se ha investigado la relación entre la frecuencia de las relaciones sexuales y la ocurrencia de ITUR. Este es un asunto controvertido, pues mientras Hooton especificaba la investigación de ITUR en mujeres de comunidad universitaria con 1, 3 y 5 días con coitos en la semana anterior, y la comparaba con una muestra de mujeres de la comunidad no universitaria; o en otro estudio más reciente se encontró que no hubo mujeres con ITUR sin antecedentes o relación con la actividad sexual.

En nuestra serie encontramos un perfil de actividad sexual femenina muy diferente a estos estudios. Se establecieron diferentes categorías según la actividad sexual: ≥ 2 coitos/semana; 1-2 coitos/mes; 0-1 coito/año. No se encontraron diferencias significativas en la calificación de actividad sexual entre GA, GB al igual que ya se comprobara en investigaciones de nuestro grupo de estudio [239].

Concuerdan estos hallazgos de la diferencia en el perfil sexual de la mujer en nuestro medio con investigaciones de nuestro entorno sobre la calidad de vida y la afectación sexual en relación a la salud [394].

Un aumento en el volumen urinario residual después de la evacuación (es decir, más de aproximadamente 50 ml) es un factor de riesgo independiente para las ITU recurrentes en las mujeres posmenopáusicas [395].

En nuestra área, se ha encontrado que corregir la incontinencia urinaria disminuye la incidencia de ITU [388].

1.6. INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA

En 1991, S. Conrad define como infecciones complicadas aquellas infecciones urinarias que conducen a severas complicaciones, sepsis urinaria, deterioro de función renal y/o cicatrización renal [396].

Una ITU se considera complicada cuando afecta a enfermos con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, instrumentación del mismo, portadores de sonda vesical, insuficiencia renal crónica, diabetes, inmunodepresión o con microorganismos multirresistentes. Estos factores condicionan la gravedad de la infección, una mayor incidencia de complicaciones y/o una mayor dificultad terapéutica [22].

En nuestra serie se ha hecho especial hincapié en el estudio de la influencia de hábitos tóxicos, segundos diagnósticos, antecedentes quirúrgicos obstétrico-ginecológicos y tratamientos concomitantes con potencial efecto en la dinámica miccional.

Es de especial relevancia el hallazgo de la relación de una mayor incidencia de ITUR en mujeres con antecedente de parto distócico, que además presenta una peor respuesta al tratamiento preventivo.

El antecedente de cirugía ginecológica-obstétrica no es obstáculo para un buen resultado en el control de ITUR.

El estatus alérgico no solo no es un inconveniente para la eficacia de la vacuna bacteriana polivalente sino que además resulta más útil en mujeres alérgicas que no alérgicas.

La bacteriuria en mujeres con diabetes mellitus (DM) es 2-4 veces superior a las que no padecen la enfermedad. La glucosuria altera la fagocitosis de los polimorfonucleares [397].

Se investigó la influencia de la DM en la respuesta al tratamiento preventivo de las ITUR, encontrando la aparición de *E. coli* resistentes más frecuentemente con el tratamiento preventivo antibiótico que con vacuna bacteriana polivalente.

La resistencia más frecuente encontrada fue contra quinolonas y cotrimoxazol en las mujeres diabéticas tratadas con antibiótico. El estudio de la DM como factor favorecedor de ITU y de las ITU como factor de descompensación de la DM puede explicar estos hallazgos.

El humo procedente de la combustión del tabaco (cigarrillos, puros, pipas), está compuesto por unas 4.000 sustancias diferentes, 69 de ellas altamente tóxicas y cancerígenas [398]. La nicotina se elimina fundamentalmente por la orina [398].

Se investigó la influencia del hábito tabáquico en la respuesta al tratamiento preventivo de las ITUR, encontrando que en las mujeres fumadoras con ITUR fue más frecuente la aparición de especies bacteriana resistentes, lo cual podría influir en una peor respuesta a los tratamientos preventivos tanto de antibióticos como con vacuna bacteriana.

Factores predisponentes a la ITU complicada

Lo más frecuente es que las bacterias accedan al tracto urinario vía ascendente. Existen unas pocas excepciones a esta regla, una de ellas es la infección renal en consumidores de drogas intravenosas: los microorganismos más frecuentes en esta situación son los que integran la flora cutánea, en especial el *Staphylococcus aureus*. Una segunda excepción son los pacientes con infecciones miliare que comienzan en otro lugar, en otro punto de entrada, y son transportadas por vía hematogena hasta los riñones. Dada la exuberancia de la vascularización renal, entre las secuelas más frecuentes están las renales [399].

En nuestra serie no se incluyó ningún ADVP ni TBC activa ni en GA ni en GB.

Los pacientes incluidos en el grupo de alto riesgo de ITU complicada requieren una evaluación rápida, específicamente diseñada para reducir la morbilidad y la mortalidad a corto y a largo plazo. El primer paso en estos pacientes es una anamnesis y una exploración física rigurosas. En segundo lugar es obligado el urocultivo, a diferencia de las ITU no complicadas, en las cuales el tratamiento empírico se comienza y a menudo se completa antes de finalizado el cultivo de la orina. Habitualmente es necesario valorar el estado general del paciente, a través del perfil hematológico y la bioquímica sérica completa. Además, es imprescindible algún estudio de imagen para descartar otras complicaciones, fundamentalmente en pacientes con malformaciones renales congénitas y en inmunodeprimidos o ancianos [400].

El uso de antibióticos para hacer frente a otros problemas complica la situación al limitar las opciones terapéuticas disponibles [400].

En nuestra serie, algunas pacientes habían presentado infecciones febriles en sus antecedentes, pero ninguna en el año anterior a ser incluidas en el estudio.

Volvemos a señalar, la ortodoxia que requiere la definición de ITUR según la guía europea de Urología vigente: han de ser ITU no complicadas, sin fiebre, sin ninguna alteración funcional o estructural del aparato urinario subyacente [260], lo cual, no siempre está corroborado con precisión.

1.7. SEPSIS DE ORIGEN UROLÓGICO

La sepsis continúa siendo una de las causas fundamentales de muerte, las secuelas de morbilidad ocasionan una importante carga asistencial, sin que ambas hayan sido sustancialmente reducidas a pesar de los avances en la terapéutica antibiótica. En los servicios de urgencias hospitalarias es crucial la orientación sindrómica inicial para la identificación del foco en los pacientes con sospecha de sepsis, la adecuada recogida de muestras microbiológicas y la elección de tratamiento antimicrobiano empírico. El perfil clínico del paciente y sus antecedentes son fundamentales en la búsqueda del foco y la etiología de la sepsis [401].

En la Conferencia de Consenso sobre sepsis celebrada en 2003 [402] se modificaron los criterios diagnósticos de SIRS y se adicionaron variables que representaban mejor la respuesta clínica a la infección. Si bien los marcadores no son infalibles y muchos de los pacientes con sepsis no muestran todas las características y por el contrario, pacientes que no tienen sepsis muestran algunas, indefectiblemente la presencia de estos marcadores debe llevar a una alta sospecha a la búsqueda sistemática de un foco infeccioso [403].

Variables que definen el concepto de sepsis [404]

Existe un espectro de gravedad en la disfunción de órganos en la sepsis, para los niveles de más gravedad. Entre los distintos sistemas de valoración de la disfunción de órganos (LODS, MODS, SOFA) el que más amplia aceptación ha logrado en adultos es el sistema SOFA [405], un sistema sencillo diseñado específicamente para la sepsis y para ser evaluado de forma repetida a lo largo de la evolución del enfermo [406]. Incluye la valoración de la función de seis órganos, con puntuaciones para cada uno de de 0 a 4, denominándose “disfunción” cuando se asignan 1 ó 2 puntos y “fallo” del

órgano cuando alcanza puntuación de 3 ó 4. De los órganos que evalúa el SOFA, el cardiovascular es el de mayor importancia pronóstica [407] lo que apoya la clasificación de la sepsis, incluyendo el shock séptico, como estadio independiente y no sólo como un órgano disfuncionante más.

2. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO ECONÓMICO

Las infecciones de tracto urinario son la segunda infección más frecuente, después de las respiratorias. Supone un gasto importante. En Europa los datos de la prevalencia de los distintos tipos de ITU y de su impacto en la calidad de vida recogen resultados similares a los publicados en USA [260].

Alrededor del 53% de todas las mujeres y del 14% de los hombres experimentarán al menos una ITU a lo largo de su vida [408].

Conduciendo a un promedio de 6.8 millones de visitas médicas ambulatorias, 1.3 millones de visitas urgentes ambulatorios y 245,000 hospitalizaciones al año, con un coste anual de alrededor de 2.4 billones de dólares sólo en Estados Unidos [409].

La *Escherichia coli* es el agente infeccioso en más del 80% de ITU no complicadas, las cuales ocurren en pacientes con un tracto urinario anatómicamente normal sin anomalías estructurales o lesiones inflamatorias [410].

3. PATOGENIA DE LAS INFECCIONES DE ORINA

3.1. FISIOPATOLOGÍA GENERAL DE LAS ITU

En condiciones normales, la orina y las vías urinarias son estériles, mientras que la uretra distal está colonizada por microbiota cutánea y vaginal: corynebacterias, estreptococos, estafilococos, lactobacilos, etc., pudiendo en ocasiones y de forma transitoria, albergar a *E. coli* u otros bacilos gramnegativos. Previamente a un episodio de ITU se produce una colonización vaginal y periuretral persistente a partir de microorganismos que provienen del colon. Desde estas localizaciones un pequeño número de bacterias ascienden a la vejiga y más excepcionalmente a la pelvis y al parénquima renal. Estas bacterias son eliminadas por el flujo y las propiedades antibacterianas de la orina y en menor medida por la presencia de IgA secretora y los escasos leucocitos polimorfonucleares presentes en la superficie vesical. Si dichas bacterias no pueden ser eliminadas, se inicia o bien una colonización (adhesión del

microorganismo al uroepitelio, su reproducción y eliminación por orina) o bien una infección (implica lesión del epitelio vesical), dependiendo presumiblemente del equilibrio entre la virulencia de la bacteria, el tamaño del inóculo, los mecanismos defensivos locales y la presencia o no de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario [22].

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. Esto se ve respaldado por la observación *in vitro* bien documentada de que las bacterias aisladas de pacientes con una ITU complicada no suelen expresar factores de virulencia. El concepto de virulencia también indica que determinadas cepas bacterianas dentro de una misma especie están equipadas exclusivamente con factores de virulencia especializados, por ejemplo, diferentes tipos de fimbrias, que facilitan el ascenso de las bacterias desde la flora fecal, el introito vaginal o la zona periuretral hasta la uretra y el interior de la vejiga o, con menos frecuencia, permiten que los microorganismos alcancen los riñones y desencadenen una inflamación sistémica [382].

3.2. FACTORES PREDISPONENTES DEL HUÉSPED

Las vías urinarias son normalmente estériles gracias a una serie de mecanismos de defensa excepto la porción más inferior de la uretra. Los principales mecanismos de defensa son el flujo de orina y el desprendimiento de células epiteliales, en las cuales las bacterias pueden estar adheridas. Las vías de acceso al aparato urinario son la vía hematógica y la vía ascendente. La primera se observa en pacientes con infecciones generalizadas graves y en pacientes inmunocomprometidos. La segunda es el mecanismo más frecuentemente observado. El sistema inmune humoral y celular tiene aquí un papel de importancia menor. No obstante, se han descrito varios factores asociados a la infección urinaria [411].

En nuestro grupo de investigación, en el origen de la formación de la Unidad de Suelo Pelviano, por parte de Urología se incluyó la indicación de ITUR para la realización de biofeedback perineal sin electroestimulación con electrodos de superficie, con objeto de mejorar la dinámica miccional y prevenir ITU por vía ascendente [412].

Aunque “tradicionalmente” se ha considerado que el sistema inmune humoral y celular tiene en el tracto urinario inferior un papel de importancia menor, ya hace tiempo que algunos estudios describían varios factores asociados a la infección urinaria [411].

La prevalencia más elevada de las ITU en mujeres es presumiblemente por su uretra corta [413].

En la bibliografía científica, es habitual que se mencione la relación positiva entre ITUR y la menor longitud de la uretra en la mujer respecto al varón [414].

Sin embargo, no hay estudios que demuestren directamente la relación entre la longitud de la uretra de mujeres que sí tienen ITUR y que no tienen ITUR.

Se invocan como factores del huésped que previenen la ITU el pH ácido, la flora vaginal normal y anticuerpos específicos cervico-vaginales [415].

La uretra y la unión ureterovesical son barreras mecánicas que previenen el ascenso de la infección. En la vejiga, los microorganismos se multiplican, colonizan la mucosa vesical e invaden la superficie. Aunque la orina apoya el crecimiento de la mayoría de los uropatógenos, la vejiga tiene varios mecanismos para prevenir la bacteriuria:

1. Una capa de mucopolisacáridos **que recubre el epitelio vesical y previene la colonización.**
2. La proteína de Tamm-Horsfall, la cual es un uromucoide que se adhiere a las fimbrias P y previene la colonización.
3. El flujo urinario y la contracción vesical que previene el estasis y la colonización.

La infección vesical supone un paso para una subsecuente migración a los riñones, donde los organismos tales como las *E. coli* fimbrias-P se adhieren a las células de los túbulos renales. Salvo los casos de uropatía obstructiva, estas cepas de *E. coli* son la causa más frecuente de pielonefritis. Cuando hay obstrucción urinaria, la adherencia bacteriana no tiene importancia. Otros factores del huésped que previenen la infección renal son la alta osmolaridad, alta concentración de amonio, los fagocitos y un flujo urinario alto [107].

Cualquier factor que contribuya al flujo retrógrado de la orina facilita el desarrollo de pielonefritis, como el reflujo de orina de vejiga a los uréteres por cierre incompleto de válvulas urétero-vesicales. Otras alteraciones neurológicas como vaciamiento incompleto de la vejiga, los efectos secundarios del embarazo sobre el

peristaltismo, la dilatación del uréter y la diabetes son también factores de riesgo importantes para la aparición de pielonefritis y diseminación al torrente sanguíneo. La presencia de un catéter uretral aumenta el riesgo de infección de las vías urinarias en un 5% cada día, porque facilita el ascenso bacteriano. La litiasis urinaria, una vez colonizada, sirve como reservorio de bacterias o bien las bacterias mismas pueden contribuir a su formación. La presencia de bacterias en el parénquima renal durante la pielonefritis induce una respuesta celular y humoral marcada. Las células inflamatorias tales como los leucocitos polimorfonucleares migran dentro del intersticio por estímulos quimiotácticos y entonces liberan radicales libres de oxígeno (O_2 , OH y H_2O_2) y enzimas lisosómicas dentro de su ambiente [416].

Aunque estos productos son esenciales para eliminar a las bacterias, también son responsables parcialmente de los efectos deletéreos en las células del huésped, incluyendo daño a tejidos y formación de cicatrices, con la resultante de modificación permanente de la función renal. Una vez que la bacteria pasa las barreras naturales, continúa su crecimiento y se liberan localmente endotoxinas, se activan los macrófagos y otras células (endoteliales, linfocitos, renales), se liberan citocinas (factor de necrosis tumoral, IL-1, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 e interferón gamma) y otros mediadores de la inflamación (leucotrienos, tromboxanos, prostaciclina, prostaglandinas y factor activador de plaquetas), y finalmente aumenta localmente la producción de óxido nítrico. A las 48 horas, los leucocitos polimorfonucleares infiltran los túbulos, hay evidencia de fagocitosis activa y ya es evidente el daño a las células tubulares, hay edema mitocondrial y la morfología de núcleos y membrana basal tubular es irregular. Diversos factores locales incluyendo hiperosmolaridad, pobre oxigenación y aporte vascular limitado, impiden la actividad natural de los mecanismos de defensas local y humoral, favoreciendo el crecimiento de bacterias y la progresión de la infección en la médula renal [417].

3.3. LA MICCIÓN NORMAL Y EL UROTELIO

Previamente a colonizar la mucosa vesical, los uropatógenos han de ascender por la uretra contra el flujo de orina, Los defectos funcionales o anatómicos que comprometan la micción normal, como la incontinencia urinaria, predisponen a las mujeres sanas postmenopáusicas a cistitis recurrentes [418].

El urotelio

Aunque la orina esté depositada en la vejiga durante mucho tiempo, para que los microbios se adhieran a la mucosa, han de evitar ser eliminados durante una micción intermitente, que esté debilitada [419].

El epitelio mucoso del tracto urinario inferior, conocido como urotelio, es una barrera crítica contra las ITU.

Se extiende desde la uretra proximal hasta la pelvis renal y consiste en una capa única epitelial pseudostratificada comprendiendo una capa de células basales y de células transicionales cubierta por una capa de células superficiales en paraguas facetadas, las cuales son grandes, planas, las células epiteliales con diferenciación completa [420].

Las células epiteliales pueden eliminar a las bacterias uropatógenas

Se ha demostrado que después de la internalización, las bacterias uropatógenas pueden residir en vesículas fusiformes llamadas Rab27b/CD63/Caveolin-1 positivas, que semejan a los lisosomas secretorios y que están también involucrados en la regulación del área de superficie de la membrana plasmática apical, sólo para ser expulsados por un mecanismo que requiere a los Toll like receptor 4 (TLR4), AMP cíclico, Rab27b, y caveolin-1 [421] [422, 423].

3.4. DEFENSA INMUNE INNATA VESICAL

La señalización de la defensa inmune innata juega un papel importante en la defensa del huésped contra patógenos Gram-negativos [424].

Por ejemplo, factores inducibles, como el complemento [425] y péptidos antimicrobianos como las catelicidinas [426] son secretados por el huésped en la orina con efectos antimicrobianos.

Entre las más conocidas respuestas innatas a los uropatógenos es el receptor de patrón de reconocimiento LPS, Toll-like receptor 4 (TLR4). Los mecanismos por los que la señal vía TLR4 controla las infecciones vesicales es complejo [390, 427-429].

Svanborg y cols demostraron que los niños con bacteriuria asintomática, que no desarrollaban infecciones ascendentes graves, presentaban con más frecuencia ciertos polimorfismos del promotor Tlr4 que se asociaban con una expresión reducida de TLR4 mientras que mantenían una señalización TLR4 normal [430, 431].

3.5. FACTORES DEPENDIENTES DEL PATÓGENO

Dado que la gran mayoría de episodios de ITU están producidos por microorganismos que provienen del colon, la flora fecal del paciente condiciona en gran medida la etiología de la ITU. En las heces de personas sanas coexisten una media de 3 clones distintos de *E. coli*, con un rango de 1 a 9. Predominan los *E. coli* de los grupos filogenéticos A (33%) y D (31%), seguidos por el B1 (19%) y B2 (17%). Sin embargo el 36% de mujeres albergan al menos un clon B2, los cuales suelen comportarse como los clones dominantes y exhiben un gran potencial virulento. Aproximadamente en el 90% de mujeres con cistitis no complicada producida por *E. coli*, el clon urinario está presente en las heces ya sea solo o acompañado de otros clones. Todo ello sugiere que la colonización fecal por *E. coli* B2 puede promover la abundancia del mismo y la pauciclinalidad y ello contribuir a las posteriores etapas de la patogénesis de la ITU [22].

4. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN URINARIA

El urocultivo no suele ser necesario en la mayoría de las mujeres con cistitis no complicada, y su solicitud no debe ser motivo de retrasar el inicio del tratamiento, ya que los microorganismos causales y su susceptibilidad a los antibióticos son normalmente predecibles. El urocultivo está indicado en casos de duda diagnóstica, fracasos de tratamiento, mujeres embarazadas, hombres, ancianos con signos clínicos de infección, infección urinaria recurrente, o en infecciones urinarias complicadas (inmunocomprometidos, alteraciones anatómicas...) [432].

5. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA

5.1. RECOMENDACIONES GENERALES SEGÚN EL ESPECTRO BACTERIANO

El principal problema que plantea al clínico es la selección del antimicrobiano para el tratamiento de las mismas, puesto que en un primer momento no se dispone de los resultados del cultivo ni del antibiograma. [389] [109].

Las ITU se tratan clásicamente con trimetoprim/sulfametoxazol o ciprofloxacino para erradicar la cepa infectantes. Se ha documentado el aumento de resistencias a estos antibióticos [433].

Después de un tratamiento primero exitoso, sucede con frecuencia una infección recurrente. Se estima que el 27% experimentarán una recurrencia dentro de los 6 meses

siguientes a la infección original y el 2.7% experimentarán una tercera infección durante este tiempo [434].

Continuamos sin conocer cuál es el reservorio de las reinfecciones, teniendo en cuenta que es la misma cepa la que se encuentra en el 25–100% de los casos de ITU recurrentes [258].

Por lo tanto, supone un reto en el manejo de las ITU el encontrar una vacuna para prevenir las ITU y aliviar esta fuente de morbilidad y gasto económico.

5.2. TRATAMIENTO DE ITU AGUDA NO COMPLICADA

En un estudio de Mc Kinnell et al. realizan un análisis exhaustivo y complejo de coste y sensibilidad microbiológica para determinar el nivel de resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol y fluorquinolonas que debería existir para justificar la utilización de nitrofurantoína como tratamiento empírico inicial en la ITU desde el punto de vista económico, teniendo en cuenta la respuesta clínica (pero se debe tener en cuenta limitaciones de un estudio de análisis de datos retrospectivo) [435]. En él se observa que la nitrofurantoína tiene un coste inferior cuando la prevalencia de resistencias de los uropatógenos a las fluoroquinolonas es superior al 12% o al TMP/SMX es superior al 17% [435].

6. PROFILAXIS EN INFECCIONES URINARIAS DE REPETICIÓN NO COMPLICADAS

6.1. PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

En la prevención de las ITUR no complicadas en mujeres, en la guía europea de Urología se recomienda la opción de profilaxis antimicrobiana siempre después de que hayan fracasado la modificación del comportamiento y medidas que no sean un tratamiento antibiótico [260].

Se ha de confirmar la erradicación previa de una ITU mediante un urocultivo negativo 1 ó 2 semanas después de finalizado el tratamiento [260].

La elección del antibiótico se ha de basar en la identificación y el patrón de susceptibilidad del microorganismo causante de la ITU y los antecedentes de las alergias del paciente [260].

Los regímenes de drogas más recomendados son la profilaxis continua con trimetoprim-sulfametoxazol 40/200 mg diarios, trimetoprim-sulfametoxazol 40/200 mg 3 veces por semana, ó nitrofurantoína 50 mg diaria [260].

La elección del antimicrobiano ha de hacerse según la política de antibióticos local. En nuestro medio, tanto el TMP/SMX como la nitrofurantoína 50 mg en dosis nocturna es una buena opción [373]. Se ha de tener en cuenta que la nitrofurantoína puede presentar efectos adversos, principalmente en pacientes a partir de los 50 años, y aunque muy infrecuentes, puede ocasionar reacciones pulmonares y alergias cutáneas. Otras opciones podrían ser pautas diarias continuas con una sola dosis de norfloxacin (200 mg) o cefalexina (125 mg), o bien fosfomicina-trometamol 3 g cada 10 días [436, 437].

La profilaxis en dosis única postcoital puede ser una buena opción cuando la ITU se relaciona con el coito. Una relación causal se puede sospechar cuando el intervalo entre el coito y la infección es de 24-48 horas de manera consistente. Las ventajas serían la utilización de menores dosis de antibióticos y menos efectos adversos. Los antibióticos recomendados son los mismos que para la profilaxis continua [436, 437].

En nuestro medio, la profilaxis postcoital se utiliza habitualmente. En nuestra serie sólo se incluyeron mujeres con profilaxis continua.

El tratamiento antibiótico iniciado por la propia paciente puede aconsejarse en mujeres con ITU poco frecuentes (≤ 2 episodios al año), con infecciones repetidas bien documentadas, que estén motivadas y con una buena relación médico-paciente. En estos casos se ha demostrado una buena correlación entre el diagnóstico de la propia paciente y el resultado microbiológico. El médico prescribe un antimicrobiano que la paciente se autoadministrará sólo en caso de aparecer los síntomas de cistitis aguda. Si éstos no desaparecen en 48 horas la paciente deberá acudir a su médico. Esta estrategia no es aconsejable si hay riesgo elevado de padecer infecciones de transmisión sexual, ya que puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento de las mismas [436, 437].

En la guía vigente conjunta de la Sociedad Castellano Leonesa de Medicina Familiar y Comunitaria y la Asociación Castellano Leonesa de Urología se especifica como primera opción para la profilaxis antibiótica continua el cotrimoxazol 40/200 mg/día [373].

Se nos planteó un gran problema metodológico al introducir en nuestro estudio 98 pacientes tratadas con nitrofurantoína.

En estudios anteriores ya se había demostrado una gran superioridad de la vacuna bacteriana polivalente frente a la profilaxis continua con cotrimoxazol [239]. En foros científicos se criticó la elevada proporción de resistencias a este último, aunque es

el antibiótico recomendado en nuestro medio como primera opción [260, 373]. Por otra parte, en nuestro grupo de trabajo multidisciplinar se indica frecuentemente la nitrofurantoína. Por lo tanto, en las pacientes que cumplieron criterios de inclusión, se añadieron a la muestra antibiótico. Esto nos obligó a un estudio detallado entre grupos de antibiótico entre sí y entre los dos grupos de antibiótico y la vacuna.

No se hallaron diferencias en la eficacia, complicaciones o resistencias entre los grupos antibiótico entre sí.

No se encontraron diferencias entre los dos subgrupos antibiótico y el grupo vacuna, resultando la eficacia de esta superior en ambos casos.

Trimetoprim/sulfametoxazol o cotrimoxazol

En la ITU no complicada, se ha usado de rutina trimetoprim-sulfametoxazol. Algunos estudios comunicaron que su susceptibilidad era baja, por tanto, recomendaban usar macrodantina, cefalosporinas de primera y segunda generaciones, amoxicilina-ácido clavulánico y, a veces, quinolonas [203].

Tanto en la Guía Europea vigente como en la regional, es el primer fármaco recomendado para profilaxis antimicrobiana en ITUR [260, 373].

Cotrimoxazol 160/80 mg dos veces al día durante 3 días o trimetoprim 200 mg durante 5 días sólo deben considerarse fármacos de primera elección en las regiones con unas tasas conocidas de resistencia de *E. coli* < 20% [107, 119].

La combinación trimetoprim-sulfametoxazol es habitualmente activa frente a los siguientes microorganismo: *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus*; *Streptococcus pneumoniae* y *S. viridans*; numerosas *enterobacteriaceas*; *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, y *Stenotrophomonas maltophilia*. Los *enterococos*, la *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, y anaerobios suelen ser resistentes o son menos susceptibles [438]. El TMP-SMX es también efectivo frente a *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocystogenes*, muchas especies de *Nocardia*, la *Yersinia enterocolitica* y la *Legionella pneumophila* [196, 439, 440].

Nitrofurantoína

La nitrofurantoína se asocia con un grado muy bajo de resistencia bacteriana en la flora fecal, cercano al 2% [441]. Este fármaco tiene la ventaja de ser eliminado en altas concentraciones por el tracto urinario durante períodos breves, lo cual lleva a

erradicar las infecciones que se están iniciando, pero no disminuyen las enterobacterias en la vagina ni en la flora fecal [441].

La única indicación de nitrofurantoína es la infección urinaria, pero actualmente se usa poco. Puede emplearse para la profilaxis de infecciones urinarias cuando se realiza cateterismo o instrumentación del tracto urinario inferior, sin embargo estudios recientes demostraron que la profilaxis diaria con nitrofurantoína cuando se realiza cateterización no reduce el riesgo de ITU posoperatoria tras reconstrucción pélvica. [442].

Son sensibles a nitrofurantoína, *E.coli*, *S. Aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria* y *S. Epidermidis*. Los *Enterobacter* and *Klebsiella* requieren dosis más altas y algunas cepas pueden ser resistentes. Se consideran susceptibles a la nitrofurantoína aquellos gérmenes que son inhibidos por concentraciones de hasta 25 µg/ml, mientras que son considerados como resistentes aquellos que requieren concentraciones de 100 µg/ml o más [200].

Resistencia antimicrobiana de los patógenos urinarios

Se ha publicado que los datos de sensibilidad publicados sobre uropatógenos pueden sobredimensionar los porcentajes de resistencias, ya que se realizan en base a infecciones en las que se solicita cultivo, correspondientes fundamentalmente a infecciones complicadas o resistentes al tratamiento [22]. Sin embargo en nuestro medio es habitual realizar un UC a las 1-2 semanas después de haber terminado el tratamiento antibiótico.

Respecto a las resistencias desarrolladas por *E. coli* (tabla 9), tanto para la nitrofurantoína como la fosfomicina, dos antibióticos de uso terapéutico específico en infecciones urinarias, las tasas de resistencia se han encontrado bajas: la nitrofurantoína con un 3.8% y pocas variaciones entre las comunidades autónomas (excepto Asturias con un 13.0%). Los porcentajes de resistencia a la fosfomicina fueron incluso inferiores (1.7%), aunque habían aumentado de forma significativa desde el 2000 (0.9%); no se observaron diferencias valorables en relación con el sexo, la edad o la distribución geográfica de los pacientes [22].

Se han descrito como factores de riesgo asociados a las infecciones comunitarias por enterobacterias productoras de BLEE: la hospitalización previa, el tratamiento antibiótico en los meses previos (incluyendo cefalosporinas de tercera y de segunda

generación, penicilina y quinolonas), la infección urinaria recurrente, la edad avanzada, la diabetes y el sexo masculino [259, 443].

El aumento de cepas resistentes a antibióticos

El aumento de bacterias Gramnegativas patógenas con multirresistencias a antibióticos representa una amenaza para la salud humana.

Se está produciendo un incremento sin precedentes de aparición de cepas resistentes y hay solo unos pocos nuevos antibióticos activos contra algunas bacterias Gramnegativas [444].

El aumento de las resistencias de las bacterias Gramnegativas se debe primeramente a los genes de resistencia a antibióticos transportados en plásmidos que se pueden diseminar eficientemente entre las poblaciones bacterianas. Las cepas bacterianas y los plásmidos pueden ser también rápidamente transportados por todo el mundo por las migraciones y viajes de los humanos. A gran escala esta diseminación no se detecta, siendo las cepas resistentes transportadas en la flora humana normal y solo son evidentes cuando son la causa de una infección endógena como una ITU [445].

6.2. PROFILAXIS NO ANTIMICROBIANA

Medidas higiénico-dietéticas

En nuestro grupo de trabajo y dentro del Grupo de Suelo Pelviano de nuestra área de salud, desde el año 2003 se estableció un protocolo de tratamiento profiláctico de las ITUR que incluía biofeedback de suelo pelviano con electrodos de superficie sin electroestimulación, en principio para las mujeres con ITUR y algún grado de incontinencia urinaria con o sin hipermovilidad del cuello vesical [446].

Años después, se ha seguido en esta línea de investigación, de la relación de las ITUR y la corrección de la incontinencia urinaria [387, 412].

Profilaxis inmunoactiva frente a las infecciones urinarias

En el contexto de la necesidad de pautas profilácticas, por la propia naturaleza de la enfermedad, dependiente de características del huésped y del patógeno, variables geográficas y temporales, la carestía del manejo de las ITU, y el gran problema de salud pública que supone la aparición de resistencias, se abren líneas de investigación para encontrar una vía profiláctica que excluya la administración de antibióticos en las pacientes con ITUR [219].

Se han propuesto numerosas vacunas frente a las ITU durante los últimos 20 años. Incluyen vacunas sistémicas y mucosas, utilizando *E. coli* uropatógenas muertas por calor o proteínas recombinantes, incluyendo adhesinas de las fimbrias y proteínas de la membrana externa [447-457].

A pesar de todos los esfuerzos, solo dos vacunas dirigidas contra un amplio array de cepas de *E. coli* uropatógena, una usando una mezcla de 10 cepas de *E. coli* uropatógena muertas por calor y otra utilizando fimbrias H recombinantes, demostraron una protección significativa en animales contra la cistitis después de un ataque por *E. coli*, la cual supone el 90% de las ITU [447-449, 453].

Aunque las vacunas elaboradas con bacterias muertas por calor mostraron resultados prometedores en la reducción de la frecuencia de las ITUR con la aplicación vaginal en mujeres sexualmente activas de edades entre 20 - 50 años en ensayos clínicos fase II [453], estas vacunas no fueron aprobadas [390].

Mobley y cols propusieron la utilización de los receptores de la adquisición de hierro que se encuentran en la membrana externa de la *E. coli* uropatógena como antígenos para una vacuna mucosa [454].

Uno de estos antígenos, el IutA, induce protección contra la infección vesical. Alteri describió la utilización de datos genómicos y proteómicos previamente establecidos para identificar seis receptores de hierro de la membrana externa asociados a patógenos: ChuA, Hma, Iha, IreA, IroN and IutA, como potenciales dianas para vacunas contra *E. coli* uropatógena. De este modo, una vacuna que incluya receptores de la adquisición del hierro múltiples puede mejorar la protección [454].

Terapia inmunoactiva

Aunque no es una vacuna en el sentido tradicional del término, Uro-Vaxom®, aprobado en algunos países, demostró ser efectivo en la profilaxis de ITU en humanos con historia de ITUR crónica, en numerosos estudios doble ciego controlados, de forma similar a la profilaxis antibiótica [235, 236, 458].

Uro-Vaxom® está compuesto por extractos bacterianos de 18 cepas de *E. coli*. Se toma una vez al día vía oral durante 3 meses. Después necesita “asistencia o refuerzo” con regímenes adicionales cada 6 - 12 meses [459, 460].

Se considera que actúa como un agente inmunoactivo.

Un estudio demostró que los ratones tratados oralmente con Uro-Vaxom® durante 10 días presentaban un aumento de la IL-6 y el interferón gamma en la vejiga

urinaria, y tras la estimulación de la vejiga con lipopolisacárido, exhibían una marcada reducción de la inflamación [259].

Los estudios sugieren que el efecto antiinflamatorio no está mediado por el sistema inmune adaptativo, si no que apuntan a la hipótesis de que el Uro-Vaxom® induce tolerancia al lipopolisacárido como mecanismo de protección de los pacientes contra las ITUR [461] [391].

Vacunas bacterianas polivalentes

Efectos en humanos. Mecanismo de acción

Para aumentar las defensas celulares, el sistema innato inmune tiene unos componentes humorales muy bien caracterizados, como son el sistema complemento, “lipopolysaccharide-binding (LPS) protein” (LPB), proteína C reactiva y otras pentraxinas, colectinas (como “mannose-binding lectin –MBL-) y péptidos antimicrobiales, incluyendo defensinas. Estas proteínas del sistema inmune innato están involucradas en la detección de estructuras microbianas (presentes en Uromune®) y en los mecanismos efectores de para facilitar la eliminación de la infección [462].

La detección de microorganismos a través de PRRs de la superficie de células da lugar a la activación de las células que los expresan. Estas células de primera línea de la inmunidad innata son macrófagos, células dendríticas, células epiteliales, mastocitos, etc. (Figura 54).

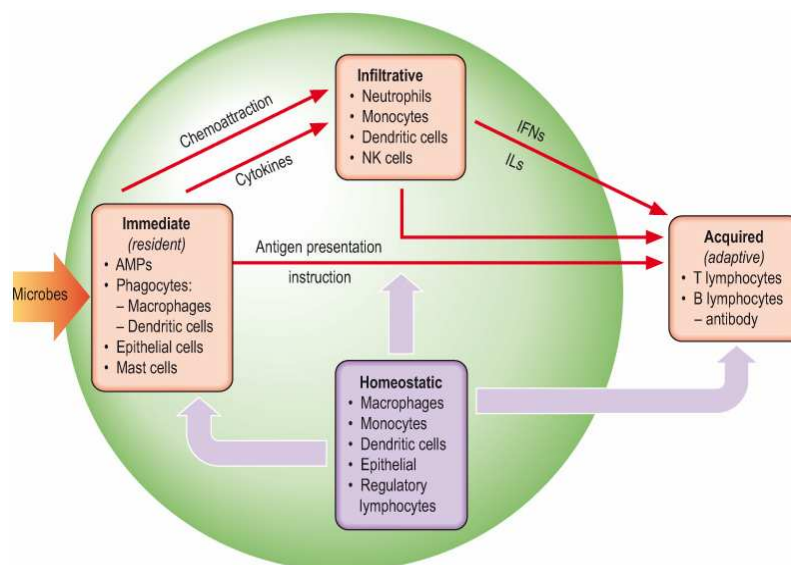


Figura 54

Espectro de la respuesta inmune innata [463].

Como puede apreciarse en el figura 54, la respuesta inmune innata frente a los microorganismos, puede describirse a grandes rasgos como antimicrobiana u homeostática. La respuesta antimicrobiana comienza con las capas protectoras antimicrobianas de péptidos y con la detección por las células inmunes que se encuentran en la superficie. A menudo, esta respuesta inmediata es suficiente para proteger al huésped, pero si esta primera capa o las defensas del huésped no son adecuadas, entonces la respuesta de primera línea a los infiltrados celulares de la respuesta inmune innata se activan cuando se acercan a la fuente de inflamación. Las células inmunológicas responsables tanto, de la respuesta inmediata, como de la retardada, estimulan la respuesta inmune y entrenan a los linfocitos por dos vías la presentación de antígenos y la coestimulación. La respuesta homeostática debida a las células inmunológicas responsables de la inmunidad innata, desregulan la respuesta inflamatoria y la antimicrobiana cuando ya no se necesitan para optimizar la utilización de recursos y el bienestar del huésped.

Experiencia durante la comercialización.

Desde el año 2010 se han comercializado más de 6000 vacunas de Uromune®.

Desde el momento de su comercialización no se había recibido ninguna notificación de reacción adversa moderada/grave en un primer estudio realizado por nuestro grupo [239].

En el último año, se han comunicado 4 casos de reacción adversa. En los 4 casos se ha tratado de reacciones cutáneas autolimitadas. Dos pacientes presentaron erupción en cara y cara anterior de tórax y ambas extremidades superiores durante aproximadamente 3 horas. Otras dos pacientes refirieron sólo sensación de prurito en la cara y parte anterior del cuello. En las 4 pacientes se suspendió la profilaxis. Ninguna de estas 4 pacientes presentaba historial de alergias a medicamentos o a otras sustancias.

6.3. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON ITUR.

La definición de ITU no complicada en adultos de la guía europea de Urología incluye la cistitis aguda y la pielonefritis en individuos por otra parte sanos. Estas ITU ocurren con más frecuencia en mujeres sin anomalías estructurales o funcionales, trastornos renales o comorbilidades que pudieran conducir a resultados de gravedad y que precisan más atención [23].

En la muestra investigada se encuentran múltiples diagnósticos secundarios que han sido analizados, en relación a la distribución similar en ambos grupos de estudio, bacterias cultivadas y resistencias desarrolladas.

No hubo diferencia en la distribución de alergias a antibióticos u otras sustancias, diabetes mellitus o tabaquismo entre ambos grupos.

En las mujeres con estatus alérgico se consiguió un buen control de la infección con vacuna bacteriana polivalente, siendo el tiempo libre de enfermedad significativamente superior incluso al encontrado en mujeres no alérgicas. La compleja interrelación inmunidad innata-adquirida en la ITUR podría dar explicación a estos hallazgos.

La aparición de *E. coli* resistentes fue más frecuente con la profilaxis antibiótica que con vacuna bacteriana polivalente. La resistencia más frecuente encontrada fue contra quinolonas y cotrimoxazol en las mujeres diabéticas con profilaxis antibiótica. La DM como factor favorecedor de ITU y de las ITU como factor de descompensación de la DM podría explicar estos hallazgos.

Diagnóstico clínico

El diagnóstico de cistitis aguda no complicada se puede realizar con alta probabilidad basándose en la historia clínica de síntomas irritativos urinarios: disuria, frecuencia y urgencia, y la ausencia de secreción vaginal o irritación, en las mujeres que no tienen otros factores de riesgo para padecer ITU complicada [149].

Sin embargo, para ser ortodoxos con los criterios de inclusión de las pacientes seleccionadas, sólo se incluyeron pacientes con ITU demostrada mediante urocultivo.

El tiempo de evolución del padecimiento alcanza 40 años en algunas pacientes, y ello nos obligó a seleccionar un periodo de tiempo corto relativamente (3 meses) para analizar los urocultivos y ver la distribución de cepas en ambos grupos estudiados.

Diagnóstico de laboratorio

El test urinario dipstick está muy extendido en nuestro medio en Atención Primaria. Es una alternativa razonable y aceptada tanto en la guía europea en los casos de cistitis aguda no complicada [464, 465] como en la guía Atención Primaria – Urología vigente a nivel regional [373]. Sin embargo, este proceder no ha sido utilizado en el presente estudio como medio diagnóstico de ITU.

Por otra parte, el urocultivo es obligatorio en los casos de sospecha de pielonefritis, síntomas que no se resuelven en 2-4 semanas después de completar el tratamiento y en las mujeres con síntomas atípicos [201, 466].

Un recuento $> 10^3$ cfu/mL de uropatógenos es un diagnóstico microbiológico en mujeres que presentan síntomas de cistitis aguda complicada [467].

Las mujeres que presentan síntomas atípicos bien en el caso de cistitis aguda no complicada, bien en el caso de pielonefritis aguda no complicada, así como aquellas en las que fracasa el tratamiento antibiótico apropiado, han de ser investigadas en mayor profundidad [260].

Seguimiento

Un urinoanálisis o urocultivo de rutina a pacientes asintomáticas no está indicado según la guía europea [468].

Sin embargo, en nuestro medio, es un proceder habitual el realizar un urocultivo de control pasados al menos 7 días tras la finalización del ciclo antibiótico de tratamiento.

Por otra parte, y aunque la presentación de este estudio es como retrospectivo, desde la constitución del grupo interdisciplinar Atención Primaria – Urología – Medicina Preventiva y Salud Pública, en septiembre de 2009, se decidieron controles evolutivos a las pacientes con ITUR al mes, 3, 6 y anualmente mediante urocultivos con antibiograma.

En mujeres cuyos síntomas no se resuelven al final del tratamiento, y aquellas en las que sí se resuelven los síntomas pero vuelven a aparecer en 2 semanas, se han de realizar urocultivos con antibiograma según la guía europea de Urología. Para indicar el tratamiento en estas situaciones, se debe suponer que el microorganismo infectante no es sensible al antibiótico utilizado en primer lugar, y se ha de indicar un nuevo tratamiento de 7 días de duración con otro antibiótico distinto [260].

Resistencias microbiana.

Los factores principales que influyen en esta progresión etiopatogénica son: la utilización masiva de antibioticoterapias de amplio espectro, en especial en los portadores de sondas urinarias, el tipo de patología urológica subyacente y el estado inmunológico del paciente. La inmunodepresión, al igual que sucede en otras patologías

infecciosas, constituye el factor más importante que agrupa el colectivo de enfermos con mayor probabilidad neo-etiológica [59].

7. RESISTENCIAS BACTERIANAS.

Desde el principio de la era antibiótica los fenómenos de resistencia a estas sustancias han sido descritos. Se ha encontrado que la prevalencia de organismos patógenos humanos resistentes a los antibióticos es cada vez mayor, pero el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos que controlen estos es mucho más lento.

Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes causan una amplia morbilidad y mortalidad. Asimismo causan un mayor coste por mayor estancia hospitalaria y complicaciones.

Los pacientes con ITU complicadas, tanto extrahospitalarias como nosocomiales, tiende a presentar una diversidad de microorganismos con una mayor prevalencia de resistencia a antibióticos y mayores tasas de fracaso del tratamiento cuando no puede corregirse la anomalía subyacente.

En cuanto a las resistencias desarrolladas por *E.coli*, tanto para la nitrofurantoína como la fosfomicina, dos antibióticos de uso terapéutico específico en ITU, las tasas que se han encontrado son bajas. Los porcentajes de resistencia a la fosfomicina fueron incluso inferiores, aunque habían aumentado de forma significativa desde el 2000 [22].

En un estudio multicéntrico realizado en Brazil y varios países europeos, incluido España, entre 2003 y 2006 en mujeres con cistitis no complicadas, se encontraron pocos problemas de resistencia en *S. Saprophyticus*, con resistencia natural a fosfomicina y resistencia adquirida únicamente a la ampicilina en un 36% y a cotrimoxazol en el 10% de las cepas. Las cepas de *Klebsiella pneumoniae* (intrínsecamente resistentes a amoxicilina) presentaban porcentajes de resistencia superiores para nitrofurantoína, fosfomicina y cefalosporinas comparado con *E.coli*. En *P.mirabilis* se encontraron niveles de resistencia inferiores frente a betalactámicos y superiores a otras familias antibióticas [22].

En nuestro estudio, en GA pre-profilaxis el microorganismo más frecuente fue *E.coli* (66.20%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (10.73%) y *Proteus mirabilis* (7.75%).

En GA post-profilaxis *E.coli* sigue siendo el microorganismo más frecuente (64.32% de los urocultivos positivos posteriores a terminar la profilaxis), seguido de *Proteus mirabilis* (7.01%) y *Enterococcus faecalis* (4.38%).

En GA1, *E.coli* supuso 63.79% de los cultivos post-profilaxis, seguido de tres microorganismos que se encuentran en el mismo porcentaje (6.89%): *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus cloacae* y *Candida tropicalis*. Esta última se la considera agente etiológico cuando se la aísla en el UC concomitante con clínica de ITU.

No se encontraron diferencias de distribución de microorganismos en GA1 después de la profilaxis con cotrimoxazol frente a nitrofurantoína ($p=0.8435$).

En GA2, *E.coli* supuso 61.53% de los UC post-profilaxis seguido de *Streptococcus agalactiae* (12.81%).

En GB pre-profilaxis el microorganismo más frecuente fue *E.coli* (56.89%), seguido de *Enterococcus faecalis* (8.15%) y *Klebsiella pneumoniae* (6.80%).

9.7% de las pacientes del grupo B presentaron UC positivo a lo largo de todo el seguimiento. Se detectaron 19 UC + en GB1 y 47 UC + en GB2, con diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.0001$).

En GB post-profilaxis *E.coli* sigue siendo el microorganismo más frecuente (77.27% de los urocultivos positivos posteriores a terminar la profilaxis), seguido de *Enterococcus faecalis* (9.09%) y seguido de tres microorganismos que se encuentran en el mismo porcentaje (4.54%): *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus agalactiae*.

En GB1, *E.coli* supuso 47.36% de los cultivos post-profilaxis, seguido de *Proteus mirabilis* (15.82%).

En GB2, *E.coli* supuso 70% de los UC post-profilaxis seguido de *Enterococcus faecalis* (14.89%), *Candida albicans* (6.36%) y *Candida glabrata* (2.12%).

En definitiva, *E.coli* es el microorganismo más prevalente en la ITU en cualquier situación, lo cual está en consonancia con aportaciones anteriores en la literatura científica, que aseguran que los bacilos gramnegativos son el colectivo que agrupa a los principales y más numerosos agentes responsables de las infecciones urinarias [59].

Etiopatogenia de la ITU no complicada.

Todas las pacientes incluidas en el estudio, cumplían criterios de ITUR según la definición de la *Guía Europea de Urología* [260]. Por lo tanto, en todos los casos se trata de ITU no complicadas.

En la membrana citoplasmática de las bacterias están localizadas unas proteínas (PBPs) que se encargan de varias funciones, que pueden ser vitales o no para la bacteria, y a las cuales se fijan los antibióticos beta-lactámicos de acuerdo a su farmacodinamia específica [59].

Desde el punto de vista terapéutico se trata de cepas que pueden calificarse de multisensibles a los antibióticos [59]. La ausencia de factores de riesgo o patologías urológicas subyacentes y las enormes concentraciones de antibiótico alcanzadas en orina son los probables motivos que han evitado el desarrollo rápido de resistencias [59].

Los grupos virulentos mantienen uniformemente sus características y parece que no es posible la existencia de cambios entre ellos. Esta propiedad no solo resulta beneficiosa para el hombre, sino que además puede permitir a nivel práctico la predicción pronóstica [59]. Se trata de cepas en general multisensibles a los antibióticos con una eficacia por encima del 95%, con la excepción de amoxicilina/ampicilina y sus esteres, cotrimoxazol y ácido pipemídico que presentan en la actualidad resistencias bastante uniformes cifradas en el 50-60% para la primera, del 30-40% para el segundo y del 25% para el tercero [59]. En un estudio [469] realizado sobre la prevalencia de cepas *E. coli* resistentes a la ampicilina en las heces de sujetos sanos, se ha demostrado la presencia de las mismas en un 60% de la población.

S. saprophyticus su incidencia se halla más elevada en los países más desarrollados. En España su frecuencia también está en ascenso y se cifra entre 7.5 y 11%. Se trata de cepas uniformemente multisensibles a los antibióticos activos sobre cocos grampositivos excepto la fosfomicina a la que muestra una resistencia uniforme superior al 80% [59].

La especie *P. mirabilis* son también cepas multisensibles y la producción de penicilinasas que hidrolizan a amoxicilina y ampicilina alcanza escasamente el 20% y la resistencia a cotrimoxazol es del orden del 10% [59].

Dentro del grupo *Klebsiella*, tampoco presenta problemas de sensibilidad que no sean los derivados de su penicilinasas constitutiva, que inutiliza a ampicilina y derivados [59].

Enterococcus faecalis la mayoría de las cepas poseen una resistencia intrínseca uniforme a penicilina G, cefalosporinas, lincomicina y aminoglicósidos [59].

Etiopatogenia de la ITU complicada.

Este vacío ecológico causado por el uso y abuso de antibióticos es sustituido por especies que se encontraban en número muy inferior pero que son intrínsecamente resistentes a los antibióticos administrados. Al no tener competencia ni oposición biológica, las cepas resistentes sufrirán un proceso de sobrecrecimiento hasta convertirse en la nueva flora aerobia dominante del intestino. En estas condiciones cuando se produzca la colonización del árbol urinario, ésta se realizará por una serie de bacterias distintas a las habitualmente encontradas y que muestran una amplia resistencia [59].

En el ambiente hospitalario las estadísticas sobre la prevalencia de los uropatógenos en infecciones urinarias complicadas sólo son vigentes a nivel local, es decir, para el propio centro sanitario emisor de los datos [59]. La sensibilidad a los antibióticos es imprevisible, aunque de forma general deben considerarse como agentes multiresistentes, lo que justifica también la práctica sistemática de un antibiograma [59].

La presencia de cepas de *Enterobacterias* y *P. aeruginosa* la presión selectiva de las distintas moléculas antibióticas es la responsable de la variación y síntesis de nuevas beta-lactamasas que surgen paralelamente a la aplicación clínica de cada nueva molécula [59, 270].

7.1. ANÁLISIS DE LA RESISTENCIA DE LOS UROPATÓGENOS.

En un primer estudio piloto que se realizó en nuestro centro se tuvieron en cuenta las resistencias y sensibilidad encontrados en los tres urocultivos previos a la inclusión en el estudio [470]. Sin embargo, en el grupo multidisciplinar multicéntrico de Suelo Pelviano de nuestra Área de Salud, desde muy pronto se protocolizó una vacuna “estandarizada” formada por cepas de cuatro especies, en la misma proporción (25%): *E.coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*, con objeto de hacer la investigación de la efectividad de la profilaxis más factible.

Para *E.coli*, la sensibilidad expresada en GA pre-profilaxis más elevada se encontró para fosfomicina (66.66%), seguida de cotrimoxazol (46.84%) y ciprofloxacino (34.32%). Es importante resaltar que la sensibilidad expresada es un concepto distinto a la sensibilidad absoluta, pues estamos registrando la sensibilidad expresada solo en los urocultivos con los antibióticos testados.

Para *E.coli*, en GB pre-profilaxis la sensibilidad expresada más elevada fue también para fosfomicina (89.07%), seguido de cotrimoxazol (68.60%) y ciprofloxacino (37.20%). Se observa que GA y GB son similares en la tendencia de sensibilidad de *E.coli* pre-profilaxis.

Para *E.coli*, en GA pre-profilaxis la resistencia expresada más alta se encontró frente a ciprofloxacino (24.32%), seguido de cotrimoxazol (21.62%) y los aminoglucósidos, gentamicina y tobramicina, (3.60%). No se encontraron diferencias en sensibilidad y resistencia expresadas entre GAa y GAb.

Para *E.coli*, en GB pre-profilaxis, la resistencia expresada más alta fue para quinolonas (28.66%), seguido de cotrimoxazol (26.27%).

Terminado el periodo de seis meses de profilaxis antibiótica, en GA1 la *E.coli* expresa una tasa de resistencias del 8.10%. Las resistencias se reparten a partes iguales en tres variantes: cotrimoxazol (33%), quinolonas (33%) y cotrimoxazol+quinolonas (33%).

Entre GA1 que han recibido profilaxis con cotrimoxazol y las que han recibido profilaxis con nitrofurantoina se encontró similar distribución de sensibilidad y resistencias.

Por el contrario, en GA2 la *E. coli* expresó hasta un 75% de resistencias, con la siguiente distribución:

16.66% a quinolonas

33.33% a quinolonas + cotrimoxazol

16.66% a amoxicilina clavulánico

16.66% a quinolonas + cotrimoxazol + amoxicilina/clavulánico

16.66% a eritromicina + fosfomicina + clindamicina

En la categoría de fumadoras 2 fue donde más resistencias se encontraron (33.32%).

Se encuentra en GB1 post-profilaxis la *E.coli* una resistencia expresada del 22.22%, mientras que en GB2 post-profilaxis hasta el 61.90% expresan resistencias: 30.76% a quinolonas, 30.76% a cotrimoxazol, 30.76% a quinolonas + cotrimoxazol, 17.69% a amoxicilina.

El espectro de resistencias expresadas en GA1 post-profilaxis difiere del encontrado en GB1 post-profilaxis en que GB1 aparece resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico.

◆Espectro de resistencias expresadas por *E.coli* en GA1 post-profilaxis (8.10%):

quinolonas 33%

cotrimoxazol 33%

quinolonas + cotrimoxazol 33%

◆Espectro de resistencias expresadas por *E.coli* en GB1 post-profilaxis (22.22%):

25 % ciprofloxacino

25% cotrimoxazol

25% ciprofloxacino + cotrimoxazol

25% amoxicilina/clavulánico

Cabe destacar que las resistencias expresadas de *E.coli* fueron ligeramente superiores en GA2 (75%) frente a GB2 (61.90%), sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, el espectro de resistencias exhibido por *E.coli* en GB2 post-profilaxis es más reducido que el que encontramos en GA2 post-profilaxis:

◆Espectro de resistencias expresadas por *E.coli* en GA2 post-profilaxis:

16.66% a quinolonas

33.33% a quinolonas + cotrimoxazol

16.66% a amoxicilina clavulánico

16.66% a quinolonas + cotrimoxazol + amoxicilina/clavulánico

16.66% a eritromicina + fosfomicina + clindamicina

◆ Espectro de resistencias expresadas por *E.coli* en GB2 post-profilaxis:

30.76% a quinolonas

30.76% cotrimoxazol

30.76% a quinolonas + cotrimoxazol

17.69% a amoxicilina.

Para *Proteus mirabilis*, en GA post-profilaxis expresa la sensibilidad más alta para ciprofloxacino (79.16%).

En GB se encontró más frecuentemente en GB1 post-profilaxis (15.82%) con sensibilidad expresada a gentamicina, ciprofloxacino y cotrimoxazol.

Para *Enterococcus faecalis*, la sensibilidad expresada más frecuente en GA post-profilaxis fue amoxicilina (80%), seguido de penicilina (33.33%).

En GA1 post-profilaxis expresó sensibilidad a amoxicilina y levofloxacino.

En GA2 apareció con más frecuencia en la categoría 2.

En GB1 post-profilaxis expresó sensibilidad a amoxicilina sin expresar resistencias, mientras que en GB2 post-profilaxis expresó sensibilidad a nitrofurantoína, amoxicilina, ampicilina, pero expresa en un 50% resistencia a quinolonas.

En GB2 post-profilaxis, apareció con más frecuencia en categorías 1 y 4 de fumadoras.

Para *Klebsiella oxytoca*, en GA post-profilaxis expresa sensibilidad más elevada frente a cotrimoxazol (80%), seguido de sensibilidad a ciprofloxacino (60%) y amoxicilina-ácido clavulánico (60%).

En GB2 post-profilaxis fue más frecuente *Klebsiella pneumoniae* (2.12%). En GA post-profilaxis este microorganismo expresa una sensibilidad para gentamicina (46.15%), seguido de fosfomicina (43.58%) y ciprofloxacino (33.33%).

En GA post-profilaxis no se aíslan *Estafilococcus aureus*, sino *Estafilococcus saprophyticus*.

En GB1 post-profilaxis los *Estafilococcus* son sensibles a tobramicina, gentamicina y cotrimoxazol y resistentes a eritromicina y fosfomicina, mientras que en GB2 post-profilaxis no se aíslan *Estafilococcus*.

En nuestro estudio, en el GA post-profilaxis, hay más cepas resistentes en GA2 que en GA1 ($p=0.00133$).

En GA1 postprofilaxis, sólo 8.10% de las *E. coli* expresaron R, con una distribución homogénea en 3 tipos:

♦ R a quinolonas: en nuestra Área de Salud se usa el ciprofloxacino de rutina en múltiples protocolos asistenciales en patología infecciosa urinaria masculina, como por ejemplo en la profilaxis pre - biopsia prostática. Sin embargo, no hay datos sobre el uso de ciprofloxacino en infecciones urinarias en mujeres. Atención Primaria tiene protocolizados como antibióticos de primera elección en ITU en mujeres a la fosfomicina, cotrimoxazol y nitrofurantoína. Las fluoroquinolonas se consideran como última opción [373].

En GA preprofilaxis *E. coli* había expresado una R a ciprofloxacino del 24.32%. Se observa que en no fumadoras, la R a ciprofloxacino disminuye (2.7% en R expresada post – profilaxis).

♦ R a quinolonas-cotrimoxazol: aparecen en *E. coli* que han expresado sensibilidad a nitrofurantoína + fosfomicina + gentamicina y a nitrofurantoína + gentamicina + cefuroxima axetil. Este hallazgo está en concordancia con la literatura publicada sobre la sensibilidad de *E. coli* a cefalosporinas de segunda generación al mismo tiempo que expresan resistencia al cotrimoxazol [290, 292].

♦ R a cotrimoxazol: supone sólo un 2.7% de la R expresadas en *E. coli* de GA1, lo cual también está en consonancia con el mantenimiento de la sensibilidad a esta combinación, o descenso de resistencias comunicado por varios autores [271, 471].

Curiosamente, no hay apenas diferencias en la S y R expresadas por *E. coli* después de la profilaxis, bien con cotrimoxazol, bien con nitrofurantoína. No tenemos registrados casos de la temida neumonitis intersticial en las mujeres tratadas con nitrofurantoína [472] en nuestra serie, si bien los casos de patología respiratoria crónica o establecida de novo durante la profilaxis, no fueron derivados a Neumología para descartar o confirmar este diagnóstico.

En GA2 post-profilaxis, 61.53% de UC + lo fueron para *E. coli*, el 75% son resistentes. La mayor resistencia en este grupo se halla para quinolonas + cotrimoxazol. Es espectro de R expresadas en *E. coli* post – profilaxis en mujeres fumadoras es mucho más variado que en las mujeres no fumadoras.

En GA2 se expresa este espectro de resistencias:

- ♦ Quinolonas (16.66%).
- ♦ Quinolonas + cotrimoxazol (33.33%).
- ♦ Amoxicilina clavulánico (16.66%).
- ♦ Quinolonas + cotrimoxazol + amoxicilina/clavulánico (16.66%).
- ♦ Eritromicina + fosfomicina + clindamicina (16.66%).

Desconocemos el mecanismo que podría explicar este aumento de la diversidad de R expresadas. Descartados sesgos atribuibles al Laboratorio de Microbiología, que proceden con el mismo protocolo de investigación de S y R en ITUR no complicadas, los hallazgos animan a investigar la influencia que algún componente del tabaco pudiera tener en la modificación o diversidad de expresión de los factores de resistencia natural o adquirida de la *E. coli*.

En el caso de la R a macrólidos, como la eritromicina, antibióticos hidrófobos, pueden influir cambios en el medio acuoso que es la orina, producidos por sustancias del tabaco, difíciles de determinar, dada la extensa variedad de sustancias derivadas del mismo que acceden a la vejiga. Llama la atención que esta variedad del espectro de R es mayor en las fumadoras de mayor categoría (categoría 6).

Se observa como la *E. coli* sigue siendo el patógeno más frecuentemente aislado en post-profilaxis, tanto en el grupo GA (44.99%) como en el grupo GB (77.27%).

E. coli en el período post-profilaxis de GB resultó más sensible a cotrimoxazol (64.70%) respecto a GA (41.81%).

En GA1 menos pacientes presentaron UC + a lo largo del seguimiento (60.09%) respecto a GA2 (100%) ($p=0.001$). Se encontró una resistencia expresada en GA1 para *E. coli* (8.10%) inferior a la encontrada en GA2 (75%) ($p=0.001$).

La figura 55 muestra la proporción de pacientes con aislamientos + en GA1 y GA2 y de las R expresadas de *E. coli* en GA1 y GA2.

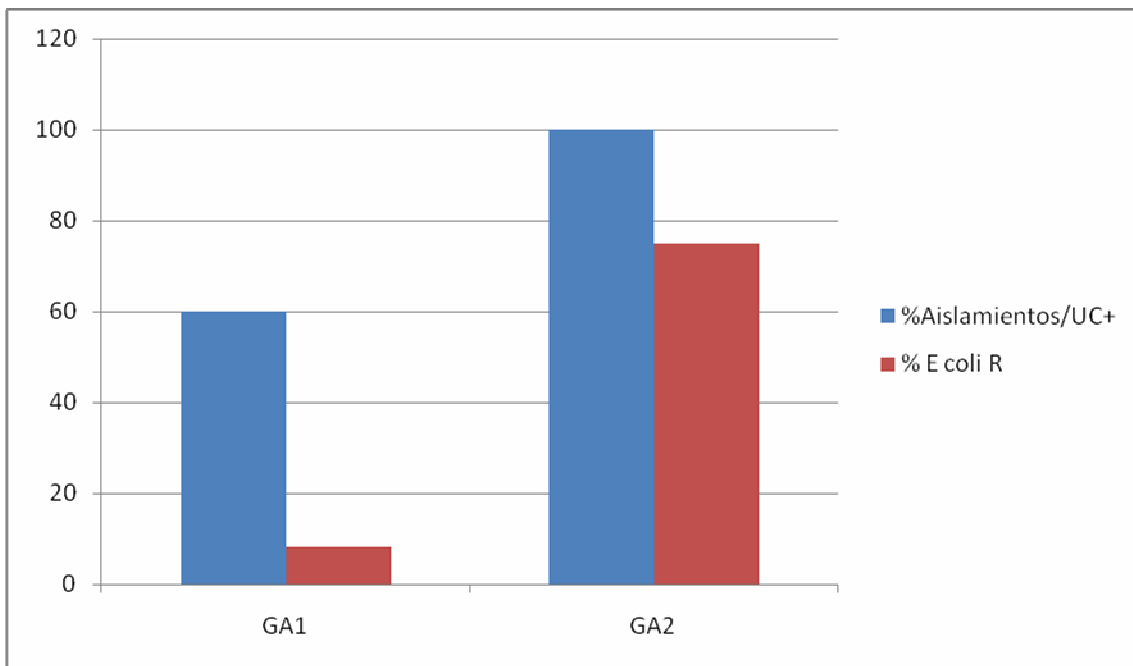


Figura 55

Proporción de pacientes con aislamientos + en GA1 y GA2 y de las R expresadas de *E. coli* en GA1 y GA2.

En GB pre – profilaxis *E. coli* expresó la S más alta para fosfomicina (89.07%) seguida por cotrimoxazol (68.60%) y nitrofurantoína (47.09%). Mientras que la R expresada más alta fue para quinolonas (28.66%) y cotrimoxazol (26.27%).

Post – profilaxis con vacuna, en las mujeres no fumadoras se encontró una R expresada de *E. coli* de 22.22%. Este hallazgo podría hacer pensar que las R en *E. coli* en GB1 (22.22%) son superiores a las R de *E. coli* post – profilaxis en GA1 (8.10%). Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo el 9.7% de pacientes de GB presentaron UC+, frente a 76.08% de pacientes de GA que presentaron UC+ a lo largo del seguimiento.

En *E. coli* en GB1 post – profilaxis, se encuentra el siguiente espectro de resistencias expresadas:

- Ciprofloxacino (5.55%).
- Cotrimoxazol (5.55%).
- Ciprofloxacino + cotrimoxazol (5.55%).
- Amoxicilina Clavulánico (5.55%).

Mientras que en *E. coli* en GB2 post – profilaxis, se encuentra el siguiente espectro de resistencias:

- Quinolonas ≈ Ciprofloxacino: 30.76%.
- Cotrimoxazol: 30.76%.
- Quinolonas ≈ Ciprofloxacino + cotrimoxazol: 30.76%.
- Amoxicilina: 17.69%.

No sólo encontramos mayor proporción de UC+ en GB2 frente a GB1 (P=0.0001), sino que además en las R expresadas también resultaron significativamente superiores (p=0.001) en GB2 respecto a GB1 (figura 56). En GB1 7.22% de pacientes presentaron UC+ a lo largo del seguimiento, encontrando una R expresada para *E. coli* en este grupo de 22.22%.

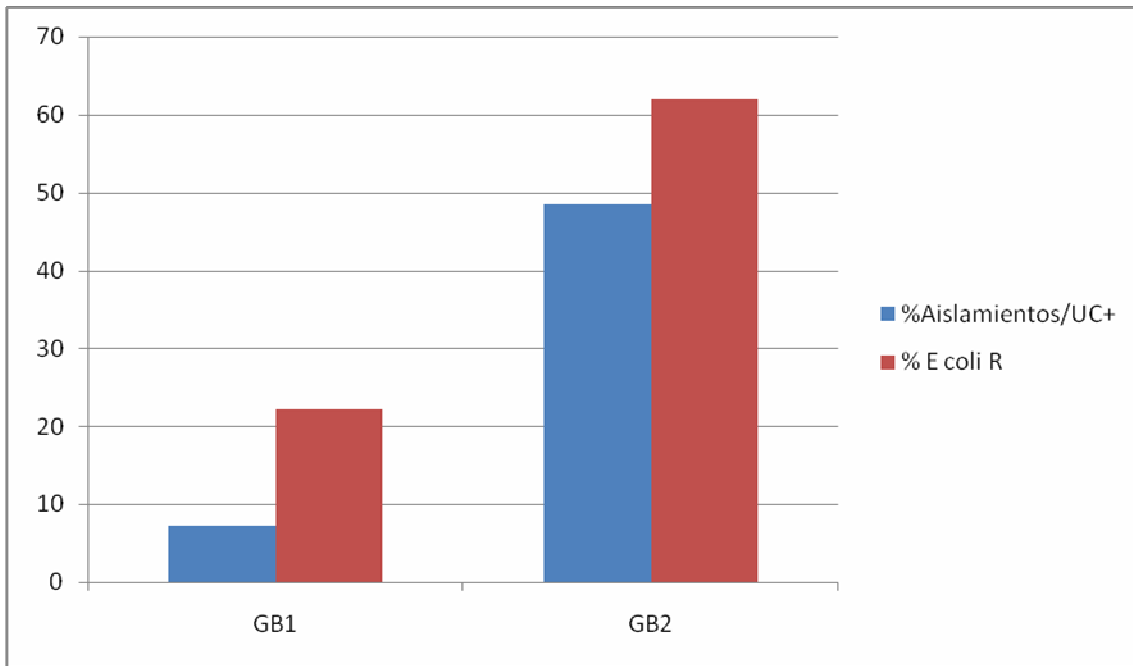


Figura 56

Proporción de pacientes con aislamientos positivos expresados en GB1 y GB2 y resistencias expresadas en E coli en GB1 y GB2.

Por categorías de fumadoras, no hubo más R en categoría 6 que en las inferiores.

Proteus mirabilis en GB2 expresa sensibilidad a fosfomicina, amoxicilina y cotrimoxazol mientras que *Klebsiella pneumonie* expresa sensibilidad a amoxicilina – clavulánico, ciprofloxacino y cotrimoxazol.

Mecanismos de acción de los antibióticos.

La resistencia a los antibióticos puede ser ya una condición inherente de los gérmenes invasores o adquirida durante el proceso infeccioso, gracias a la acción de los factores de virulencia que permiten a la bacteria la puesta en marcha de mecanismos adaptativos cuya resultante es la inactivación o impermeabilidad a los antibióticos [59].

Las experiencias sobre la capacidad antiadherente de los antibióticos han servido de base para establecer las pautas supresoras (administraciones únicas diarias de un antimicrobiano a largo plazo) [59]. El fin que se persigue es evitar las recurrencias que se producen en aquellos casos en que los mecanismos de defensa antiadherentes o antiadhesinas todavía no han sido restablecidos tras la agresión sufrida por el epitelio en la infección aguda, especialmente cuando esta es repetida [59].

***E.coli* y otras enterobacterias.**

En líneas generales más del 90% de las cepas de *E.coli* y de otras enterobacterias aisladas en ITU extrahospitalarias son sensibles a cefalosporinas de 2ª y 3ª generación, pero al menos el 50% son resistentes a amoxicilina y cotrimoxazol. Puesto que la mayor parte de las resistencias a amoxicilina lo son por producción de betalactamasa, si se añade ácido clavulánico a la amoxicilina como inhibidor de betalactamasas, el porcentaje de sensibilidad sube a un 90% [290, 292].

En cuanto a las quinolonas, la resistencia de cepas de *E. coli* aisladas en ITU ha aumentado paulatinamente, estando relacionada con la edad del paciente, llegando hasta el 50% en los mayores de 65 años que tienen recidivas de infección. Cuando la decisión es empírica es necesario meditar la actitud terapéutica ante ITU o que tengan allí su origen, siendo necesario determinar la sensibilidad en el laboratorio para tratamiento largos o de enfermedad grave, si ha habido fracaso terapéutico, o si el paciente ha recibido tratamientos previos con quinolonas [293].

Diagnóstico de la resistencia bacteriana.

El incremento, tanto en las tasas de resistencia como en la diversidad de los mecanismos que las condicionan, hace aconsejable el estudio de un número suficiente de antimicrobianos, que incluya antibióticos de interés clínico y antibióticos necesarios para una lectura interpretada del antibiograma, que permitan inferir los posibles mecanismos de resistencia. Con respecto a los antibióticos con utilidad clínica, deben incluirse aquellos específicos para la ITU y otros de utilidad general en cualquier tipo de infección, seleccionados según el tipo de microorganismo. El estudio de un número elevado de antibióticos no implica que deba transmitirse información de todos ellos [22].

8. EL TABACO.

Se observan variaciones cuantitativas de los componentes del tabaco en los diferentes tipos de cigarros, debido a características del propio cigarro, tipo de filtros, factores de producción, uso de fertilizantes, métodos analíticos, entre otros. La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha incluido algunos agentes químicos procedentes del humo del tabaco en el “Grupo I de carcinógenos humanos” [473].

En el presente estudio, no se ha hecho distinción entre los diferentes tipos de cigarrillos (negro, rubio, etc). Si bien, todas las pacientes fumaban cigarrillos y no otras variedades de tabaco (pipa, puros...).

Nicotina.

Dependiendo de la dosis de nicotina inhalada y del nivel de estimulación del sistema nervioso, la nicotina puede producir efecto sedante [314]. Se piensa que la adicción a la nicotina está mediada por sustancias, como el NO, que actúan como moduladores de la liberación de neurotransmisores. Se piensa que la activación de receptores nicotínicos puede regular la síntesis de NO. Hay una relación entre la nicotina y el NO tanto en el SNC, como en el periférico [474]. Algunos estudios ya han demostrado que a nivel neuronal la nicotina de los cigarrillos reduce la formación de neuronas en los fumadores, y la abstinencia de nicotina se acompaña de deterioro cognitivo [475].

Más del 50% de pacientes de los grupos GA2 y GB2 desearían no fumar sin embargo, sólo el 5% había buscado ayuda externa (Consulta de Atención Primaria, Unidad de Tabaquismo del Hospital Universitario de Salamanca). 22 pacientes de GA2 y 14 de GB2 habían conseguido períodos de abstinencia de hasta dos años, con recaída. Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban hábito tabáquico continuo por un período superior al año.

Monóxido de carbono.

Los efectos tóxicos producidos se deben principalmente a la hipoxia tisular y a la lesión tisular directa del propio gas. La toxicidad puede verse incrementada por numerosos factores, como disminución de la presión barométrica, incremento de la ventilación alveolar, la preexistencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, anemia, hipovolemia, un incremento de la producción de CO endógeno, etc. [476].

En nuestra serie se investigaron diagnósticos secundarios entre ellos, en GA1 el 41.58% de pacientes padecían HTA, mientras que en GA2 18.18% de los pacientes padecían HTA, de los cuales 50% pertenecían a cat 2 y 50% a cat 4.

En GB2 el 18.75% de pacientes padecían HTA, entre estos el 33%, 33% y 33% pertenecían a las categorías 1, 3 y 6 de fumadores, respectivamente. GB1 el 15.78% padecen HTA.

Gases irritantes y sustancias cancerígenas.

El estudio de la toxicidad del tabaco es muy complejo, porque no sólo se estudian los carcinógenos presentes en este humo, sino que además en el organismo se forman metabolitos que también van a ejercer su toxicidad. Es el caso del 4-

(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK, carcinogénico específico del tabaco) que forma un metabolito, 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanol, capaz también de formar aductos, y que está presente en sangre y orina de personas expuestas al humo del tabaco [477]. Investigaciones han demostrado que tanto el NNK, como N'-nitrosonornicotina, también están presentes en el jugo pancreático de los fumadores, y contribuyen a la carcinogénesis en humanos [478].

En nuestra serie, en GA1 5.94% de pacientes presentaron alguna tumoración: pólipos de cérvix uterino (2.97%), meningioma (0.99%), cáncer de colon (0.99%) y lesión espinocelular cutánea (0.99%).

En GA2 no se registró ningún caso de tumor maligno.

En GB1 se registraron 8.04% de casos de tumoraciones malignas (melanoma 1.78%; cáncer de mama 2.69%; pólipos de cérvix 3.57%).

En GB2 no se presentó ningún caso de antecedente de cáncer maligno.

8.1. TABACO Y UROTELIO.

La incidencia del cáncer de vejiga guarda relación directa con la duración del hábito de fumar y el número de cigarrillos fumados al día [329]. El riesgo de cáncer de vejiga también es mayor en quienes empiezan a fumar a una edad temprana o en quienes están expuestos a humo de tabaco ambiental durante la infancia [479].

En un metaanálisis reciente se revisaron 216 estudios observacionales sobre tabaquismo y cáncer realizados entre 1961 y 2003, en los que se presentaron estimaciones de fumadores activos o ex fumadores. Las estimaciones conjuntas del riesgo de cáncer de vejiga revelaron una asociación significativa en los fumadores activos y ex-fumadores. En un análisis de 21 estudios, el riesgo relativo global calculado para los fumadores activos fue de 2.77 (intervalo de confianza del 95%: 2.17-3.54), mientras que un análisis de 15 estudios reveló que el riesgo relativo global calculado para los ex-fumadores fue de 1.72 (IC del 95%: 1.46-2.04) [480]. Se observó una disminución inmediata del riesgo de cáncer de vejiga en los que dejaron de fumar. Esta reducción rondó el 40% en los 1-4 años siguientes a dejar de fumar y el 60% después de 25 años [481]. El fomento del abandono del tabaquismo haría que la incidencia de cáncer de vejiga disminuyera por igual en ambos sexos.

En muestra área de salud se hace un especial hincapié a nivel de formación médica continuada como de promoción de la salud en la divulgación de la relación directa entre el hábito tabáquico y la incidencia y agresividad del cáncer vesical [482].

Ante un cuadro de hematuria, macro o microscópica, máxima si no se asocia a ITU, se ha de realizar siempre una investigación etiológica.

Es aún más obligatorio si la paciente es fumadora, por el mayor riesgo de cáncer urotelial.

Como mínimo se ha de realizar una citología de orina, una ecografía urológica y si los hallazgos no son concluyentes, una prueba radiológica de imagen.

Llama la atención en nuestra serie, que tanto GA2 como GB2 no presentan ningún antecedente tumoral.

Un estudio grande, multicéntrico, de Estados Unidos [483] encontró que la interacción entre el tabaquismo y las infecciones del tracto urinario es aditivo en lugar de multiplicativo. La interacción entre tabaco e ITU y los indicadores de las teorías de la carcinogénesis tienen importantes implicaciones en la salud preventiva y pública, ya que el riesgo relativo extremadamente elevado encontrado en este estudio entre los sujetos con antecedentes de cistitis y tabaquismo, indica, y subraya, la importancia para la intervención en al menos un factor en sujetos expuestos a ambos [344].

Por otra parte, siempre se ha de tener en cuenta que el hecho de que una paciente presente una ITU demostrada, esto no descarta que además pueda padecer un cáncer urotelial, lo cual ha de sospecharse por la evolución del cuadro y sobre todo los estudios complementarios pertinentes (ecografía y citología de orina como mínimo, TAC, Uro-RMN o cistoscopia en casos seleccionados).

8.2. TABACO E INMUNIDAD.

Hay una vasta y productiva literatura de investigación del tabaco que se centra en la epidemiología, comportamiento, adicción y deshabituación. Sin embargo, a pesar de la abundancia de la evidencia epidemiológica de los profundos efectos nocivos del tabaco sobre la salud humana, los estudios que se proponen para entender los mecanismos de cómo el humo del cigarrillo induce la enfermedad son limitados [484].

Los cambios fisiológicos y estructurales inducidos por el tabaco en los seres humanos se han centrado principalmente en el sistema vascular y en el tracto respiratorio. Los efectos vasoactivos del humo del cigarrillo y la nicotina parecen variar en diferentes lechos vasculares. Por ejemplo, el tabaquismo induce vasoconstricción en las arterias periféricas [485], pero la vasodilatación en los vasos sanguíneos cerebrales [486]. En los tejidos periodontales del fumador, el tabaco no parece ejercer un efecto vasoactivo agudo (constricción o dilatación) sino que influencia la microvasculatura

[487]. Más bien, produce una supresión de la angiogénesis periodontal [488] de una manera que es rápidamente reversible con el cese del hábito tabáquico [489]. Por lo tanto, la influencia negativa de fumar sobre la función mucociliar más probablemente contribuye a un mayor riesgo de infección bacteriana mediante la reducción de la capacidad del tracto respiratorio para eliminar patógenos, mientras que la influencia vasoconstrictora o antiangiogénica del tabaco puede contribuir a una mayor susceptibilidad a la infección bacteriana por la disminución de la eficacia de las respuestas inflamatorias a bacterias patógenas.

En nuestro caso, nos interesa especialmente el estudio de la respuesta terapéutica a la vacuna bacteriana en pacientes fumadoras puesto que se aplica a nivel sublingual. A las pacientes se les investiga sobre cómo se ha de aplicar el spray a nivel sublingual (figura 57).



Figura 57

Zona sublingual de aplicación del spray de la vacuna polibacteriana [499]

Además se les advierte que aunque en el prospecto indica que tras la aplicación se espere dos minutos, para no lavarse los dientes o ingerir alimentos, por protocolo con nuestro grupo de estudio multidisciplinar en infección urinaria se les indica que durante una hora no se laven los dientes o ingieran alimentos o líquidos.

Observamos como, curiosamente, las pacientes con pauta profiláctica con vacuna, el hábito tabáquico no disminuye el efecto protector de la misma.

Algunos estudios han demostrado que la exposición al humo de cigarrillo afecta el crecimiento de bacterias que pueden facilitar cambios poblacionales en las comunidades de microorganismos que colonizan algunos tejidos humanos. Zonuz et al informaron de que el crecimiento de *Streptococcus mutans* y *S. sanguis*, dos bacterias orales comunes, fue estimulado por el humo del cigarrillo [490]. En contraste, Ertel et

al. demostró que el humo del cigarrillo inhibe el crecimiento de organismos grampositivos, por ejemplo, *S. pneumoniae* y *S. aureus*, pero tuvo poco efecto sobre las bacterias entéricas gramnegativas tales como *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas* [491]. En consonancia con esta observación, se informará de que los fumadores tienen una propensión a desarrollar una pesada colonización de gramnegativos de la cavidad oral respecto a los no fumadores. Curiosamente, las mujeres que fuman tienen un mayor riesgo de contraer vaginosis bacteriana. Pavlova y Tao mostraron que las trazas de benzo(a)pirenodiol epóxido que están presentes en las secreciones vaginales de las mujeres que fuman promueve la inducción de los bacteriófagos en los lactobacilos residentes [492]. Esto puede conducir a una reducción en las poblaciones de lactobacilos y facilitar el crecimiento excesivo de bacterias anaerobias que son asociadas con vaginosis. En general, sin embargo, estudios sobre el mecanismo para examinar la influencia directa del humo del tabaco sobre la fisiología bacteriana y su potencial patogénico se carece en la literatura.

En nuestro estudio, después de la profilaxis con antibiótico, las pacientes fumadoras presentaron un espectro de microorganismos más reducido respecto a las no fumadoras: seis especies en GA2 (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococo faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*) frente a once en GA1 (*E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus cloacae*, *Enterobacterium avium*, *Candida tropicalis*, *Corynebacterium*).

Sin embargo, después de la profilaxis con vacuna, se encuentra menos dispersión en las especies aisladas: seis en las pacientes fumadoras (*E. coli*, *Enterococo faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*) y seis en las no fumadoras (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus*, *Salmonella*).

Desregulación de la función inmune innata.

Comparando con los monocitos de no expuestos, la exposición al tabaco suprime la reactividad general a las bacterias y lipopolisacárido (LPS) [493], que se refleja en una baja regulación de los receptores de superficie de reconocimiento de patógenos (TLR-2 y Marco) [494, 495]; con capacidad fagocítica reducida, disminución de la generación de radicales libres de oxígeno y destrucción bacteriana [361, 362, 496]. Las células dendríticas, cuya función principal es la de procesar antígenos y los presentar a

las células inmunitarias adaptativas, contribuyendo así a la respuesta inmune innata y adaptativa, también son influenciados negativamente por el humo del tabaco y por los componentes del humo. Por ejemplo, exposición a la nicotina suprime la maduración de células dendríticas que, posteriormente, presentan una expresión reducida de presentación de antígenos y de moléculas co-estimuladoras (MHC de clase II, CD80 y CD86), reducción de la capacidad de captación de antígenos y reducción de la producción de células T estimulando citoquinas en respuesta a los estímulos proinflamatorios de los gramnegativos, LPS [497, 498].

Estos hallazgos son contrapuestos a los hallazgos de nuestro estudio. GB presentó una tasa de UC (+) del 9.7%, con mayor frecuencia en pacientes no fumadoras: 4.6% de GB2 y 14.8% de GB1. Investigamos factores de la respuesta inmune locales y generales que expliquen estos hallazgos, con grupos control y placebo (estudios en curso).

VI
CONCLUSIONES

1ª. El espectro de resistencia del microorganismo más frecuente causante de infecciones urinarias después de una pauta profiláctica supresiva antibiótica vía oral convencional, que es la E coli, en mujeres fumadoras es del 33.33% para quinolonas + cotrimoxazol y del 16.66% para quinolonas, amoxicilina clavulánico, quinolonas + cotrimoxazol + amoxicilina/clavulánico, eritromicina + fosfomicina + clindamicina.

2ª. El espectro de resistencia del microorganismo más frecuente causante de infecciones urinarias después de una pauta profiláctica supresiva antibiótica vía oral convencional, que es la E coli, en mujeres no fumadoras se reparte a partes iguales en tres variantes (33% cada una): cotrimoxazol, quinolonas y cotrimoxazol+quinolonas.

3ª. El espectro de resistencia del microorganismo más frecuente causante de infecciones urinarias después de una pauta profiláctica con vacuna bacteriana sublingual, que es la E coli, en mujeres fumadoras es de 30.76% a quinolonas, a cotrimoxazol, a quinolonas + cotrimoxazol y del 17.69% a amoxicilina.

4ª. El espectro de resistencia del microorganismo más frecuente causante de infecciones urinarias después de una pauta profiláctica con vacuna bacteriana sublingual, que es la E coli, en mujeres no fumadoras se reparte a partes iguales en cuatro variantes (25% cada una): ciprofloxacino, cotrimoxazol, ciprofloxacino + cotrimoxazol, amoxicilina/clavulánico.

5ª. El hábito tabáquico influencia la eficacia en el control de las infecciones urinarias recurrentes después de una pauta profiláctica supresiva antibiótica vía oral convencional, encontrando en las pacientes no fumadoras menos urocultivos positivos a lo largo del seguimiento (60.09%) respecto a las fumadoras (100%). Además en las no fumadoras la resistencia expresada por E coli (8.10%) fue inferior a la encontrada en las fumadoras (75%) de forma significativa.

6ª. El hábito tabáquico influencia la eficacia en el control de las infecciones urinarias recurrentes después de una pauta profiláctica con vacuna bacteriana polivalente, encontrando en las pacientes no fumadoras menos urocultivos positivos a lo largo del seguimiento (7.22%) respecto a las fumadoras (48.45%). Además en las no fumadoras la resistencia expresada por E coli (22.22%) fue inferior a la encontrada en las fumadoras (61.9%) de forma significativa.

VII
BIBLIOGRAFÍA

1. Grabe, M. and T. Bjerklund-Johansen, Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology Guidelines, 2013: p. 162.
2. Schappert, S.M. and E.A. Rechtsteiner, Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. Natl Health Stat Report, 2008(8): p. 1-29.
3. Cohn, E.B. and A.J. Schaeffer, Urinary tract infections in adults. ScientificWorldJournal, 2004. 4 Suppl 1: p. 76-88.
4. Howes, D. and S. Henry, Urinary Tract Infection. Female., 2005.
5. Carmona-Morena, J. and F. Alonso-Moreno, Bacteriuria asintomática en la consulta de atención primaria. Inf Ter Sist Nac Salud, 2008. 32: p. 45-51.
6. Little, P., et al., Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. BMJ, 2010. 340: p. c199.
7. Tolkoff-Rubin, N. and R. Cotran, Infección del tracto urinario, pielonefritis y nefropatía por reflujo., in El Riñón. Tratado de Nefrología. 2008, Brenner and Rector: Philadelphia. p. 1203-1238.
8. Sedor, J. and S.G. Mulholland, Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. Urol Clin North Am, 1999. 26(4): p. 821-8.
9. Foxman, B., Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med, 2002. 113 Suppl 1A: p. 5S-13S.
10. Hooton, T.M., et al., Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2010. 50(5): p. 625-63.
11. Mazzulli, T., Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. J Urol, 2002. 168(4 Pt 2): p. 1720-2.
12. Gales, A.C., et al., Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998). J Antimicrob Chemother, 2000. 45(3): p. 295-303.
13. Ruden, H., et al., Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP). Infection, 1997. 25(4): p. 199-202.
14. Maki, D.G. and P.A. Tambyah, Engineering out the risk for infection with urinary catheters. Emerg Infect Dis, 2001. 7(2): p. 342-7.
15. Patton, J.P., D.B. Nash, and E. Abrutyn, Urinary tract infection: economic considerations. Med Clin North Am, 1991. 75(2): p. 495-513.
16. Grabe, M. and T. Bjerklund-Johansen, Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology Guidelines, 2010: p. 162.

17. Bjerklund-Johansen, T., et al., Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an ESU/ESIU classification system. . *Internat J Antimicrob Agents*, 2011. 385: p. 64-70.
18. Nicolle, L., Update in Adult urinary tract infection. *Curr Infect Dis Rep*, 2011. 13(6): p. 552-560.
19. Recommended terminology of urinary-tract infection. A report by the members of the Medical Research Council Bacteriuria Committee. *Br Med J*, 1979. 2(6192): p. 717-9.
20. Écija-Peiró, J. and M. Vázquez-Martul, Bacteriuria asintomática. *Nefrología Pediátrica*, ed. V. García-Nieto, F. Santos-Rodríguez, and B. Rodríguez-Iturbe. 2006, Madrid: Aula Médica.
21. Group, N.A.-B.R., Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne. *Arch Dis Child*, 1975. 50: p. 90-102.
22. Andreu-Domingo, A., et al., Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2011. 29(1): p. 52-57.
23. Hooton, T.M. and W.E. Stamm, Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*, 1997. 11(3): p. 551-81.
24. Kass, E.H., Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med*, 1960. 105: p. 194-8.
25. Naber, K.G., et al., Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*, 2008. 54(5): p. 1164-75.
26. Andreu, A. and I. Planells, Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. . *Med Clin (Barc)*, 2008. 130: p. 481-6.
27. Foster, R., Uncomplicated urinary tract infections in women. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2008. 35: p. 235-48.
28. Epp, A., et al., Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can*, 2010. 32(11): p. 1082-101.
29. Barbosa-Cesnik, C., et al., Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2011. 52(1): p. 23-30.
30. Harrison, W., K. Holmes, and M. Belding, A prospective evaluation of recurrente urinary tract intection in women. *Clin Res*, 1974. 22: p. 125.
31. Foxman, B. and A. Schaeffer, Urinary tract infections in adults. National Institutes of Health Publication, 2011.
32. Stapleton, A.E., et al., The globoseries glycosphingolipid sialosyl galactosyl globoside is found in urinary tract tissues and is a preferred binding receptor In vitro for uropathogenic *Escherichia coli* expressing pap-encoded adhesins. *Infect Immun*, 1998. 66(8): p. 3856-61.

33. Stapleton, A., et al., Binding of uropathogenic *Escherichia coli* R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status. *J Clin Invest*, 1992. 90(3): p. 965-72.
34. Raz, R., et al., Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000. 30: p. 152-6.
35. Stern, J.A., Y.C. Hsieh, and A.J. Schaeffer, Residual urine in an elderly female population: novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *J Urol*, 2004. 171(2 Pt 1): p. 768-70.
36. Hooton, T., Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*, 2001. 17(4): p. 259-268.
37. Scholes, D., et al., Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*, 2000. 182(4): p. 1177-82.
38. Bent, S., et al., Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*, 2002. 287(20): p. 2701-10.
39. Rubin, R., et al., Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis*, 1992. 15(1): p. 216-227.
40. Kalleni, G., et al., Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet*, 1981. 2(8260-61): p. 1369-72.
41. Neal, D.E., Jr., et al., Experimental prostatitis in nonhuman primates: II. Ascending acute prostatitis. *Prostate*, 1990. 17(3): p. 233-9.
42. Naber, K.G., Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 1999. 11(3-4): p. 189-96; discussion 213-6.
43. Neal-Jr, D., Infecciones del tracto urinario complicadas. *Urol Clin N Am* 2008. 35(1): p. 13-22.
44. Neal, D.E., Jr., Host defense mechanisms in urinary tract infections. *Urol Clin North Am*, 1999. 26(4): p. 677-86, vii.
45. Osborne, C.A., J.S. Klausner, and G.E. Lees, Urinary tract infections: normal and abnormal host defense mechanisms. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1980. 9(4): p. 587-609.
46. León-Gil, C. and L. García-Castrillo-Riesgo, Documento de Consenso (SEMESSEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Emergencias*, 2007. 19: p. 260-272.
47. Bone, R.C., et al., Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med*, 1989. 17(5): p. 389-93.
48. Brun-Buisson, C., F. Doyon, and J. Carlet, Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 154(3 Pt 1): p. 617-24.

49. Centers-for-disease-control, Current trends increase in hospital discharge survey rates for septicaemia: United States, 1979-1987. *MMWR*, 1990. 39: p. 31-34.
50. Levy, M.M., et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 2003. 29(4): p. 530-8.
51. Vincent, J.L. and H.A. Korkut, Defining sepsis. *Clin Chest Med*, 2008. 29(4): p. 585-90, vii.
52. Bernard, G.R., et al., Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001. 344(10): p. 699-709.
53. Martin, G., et al., The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. . *N Engl J Med* 2003. 348(16): p. 1546-54.
54. Hotchkiss, R.S. and I.E. Karl, The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 2003. 348(2): p. 138-50.
55. Rosser, C.J., R.L. Bare, and J.W. Meredith, Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. *Am J Surg*, 1999. 177(4): p. 287-90.
56. Brun-Buisson, C., et al., EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*, 2004. 30(4): p. 580-8.
57. Bone, R.C., et al., Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992. 101(6): p. 1644-55.
58. Levy, M.M., et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003. 31(4): p. 1250-6.
59. Dalet, F. and G.d. Rio, Infecciones urinarias. *Infecciones urinarias.*, ed. F. Dalet and G.d. Rio. 1997, Barcelona: SmithKline Beecham.
60. Chenoweth, C.E. and S. Saint, Urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*, 2011. 25(1): p. 103-15.
61. Gruneberg, R., D. Leigh, and W. Brumfitt, E. coli serotypes in urinary infection: studies in domiciliary antenatal and hospital practice. *Urinary tract infection*, ed. F. O'Grady and W. Brumfitt. 1968, London: Oxford Univer. Press.
62. Rantz, L.A., Serological grouping of *Escherichia coli*. Study in urinary tract infection. *Arch Intern Med*, 1962. 109: p. 37-42.
63. Kunin, C.M., R. Deutscher, and A. Paquin, Jr., Urinary Tract Infection in School Children: An Epidemiologic, Clinical and Laboratory Study. *Medicine (Baltimore)*, 1964. 43: p. 91-130.
64. Vosti, K.L., et al., Host-Parasite Interaction in Patients with Infections Due to *Escherichia Coli*. I. The Serogrouping of *E. Coli* from Intestinal and Extraintestinal Sources. *J Clin Invest*, 1964. 43: p. 2377-85.
65. Pryles, C.V. and A. Glagovsky, Serological Characterization of *Escherichia Coli*. Study in Acute and Recurrent Urinary Tract Infections in Infants and Children. *Pediatrics*, 1965. 36: p. 219-24.

66. Lipsky, B.A., Urinary tract infections in men. *Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Ann Intern Med*, 1989. 110(2): p. 138-50.
67. Valkenburg, H.A., Epidemiology of urinary tract infections. *Eur Urol*, 1987. 13 Suppl 1: p. 5-8.
68. Dalet, F. and G.d. Rio, Etiología y características demografico-clínicas de las infecciones urinarias no complicadas. *Act. Fund. Puigvert*, 1991. 10: p. 241-254.
69. Blanco, L., Problemática de las infecciones urinarias en España. 1989: Ed. Liade.
70. Mirón-Canelo, J., Calidad de vida relacionada con la salud: un indicador de resultados y efectividad clínica. Suelo Pelviano., ed. M. Lorenzo-Gómez. 2013, Salamanca: Ratio Legis.
71. Lorenzo, S., Comentario: Estructura, proceso y resultado de la Atención Sanitaria. *Rev Calidad Asistencial*, 2001. 16(Suppl 1): p. 1.
72. Donabedian, A., Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund Q*, 1966. 44(3): p. Suppl:166-206.
73. Alonso, J., L. Prieto, and J. Antó, La versión española de SF 36 Health Survey: Cuestionario de Salud SF 36: in instrumento para la medida de resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*, 1995. 104: p. 771-76.
74. Badia, J. and J. Alonso, La medida de la salud. Guías de escala en español. 4th edition ed. 2007, Barcelona: Edittec.
75. Mirón-Canelo, J. and M. Alonso-Sardón, Medidas de frecuencia, asociación e impacto. *Rev Medicina y Seguridad en el Trabajo*, 2008. 54: p. 93-102.
76. Vilagut, G., The Spanish version of the short form 36 health survey: a decade of experience and new developments. *Gac Sanit*, 2005. 19(2): p. 135-50.
77. Stamfy, T., et al., The immunological of recurrente bacteriuria: role of cervicovaginal antibody in enterobacterial colonization of the introital mucosa. *Medicine*, 1978. 57: p. 47.
78. Fowler, J. and T. Stamey, Studies of introital colonization in women with recurrente urinary infections. The role of bacterial adherence. . *J Urol*, 1977. 117: p. 172.
79. Schaeffer, A., J. Jones, and J. Dunn, Association of in vitro Escherichia coli adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrente urinary tract infections. . *N Engl J Med*, 1981. 304: p. 1062.
80. Parsons, C., S. Mulholland, and H. Anwar, Antibacterial activity of bladder surfasse mucin duplicated by exogenous glycosaminoglycan (Heparin). . *Infect Immun*, 1979. 24: p. 552.
81. Parson, C., J. Pollen, and H. Anwar, Antibacterial activity of bladder surfasse mucin duplicated n the rabbit bladder by exogenous glycosaminoglycan (sodium pentosanpoly sulfate). . *Infect Immun* 1980. 27: p. 876.
82. Hooton, T.M., et al., A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med*, 1996. 335(7): p. 468-74.

83. Martin, J.D., et al., La infección urinaria recurrente en urología: pautas diagnósticas y terapéuticas. . Madrid.
84. Wofgang, K. and D. Joklik, ZINSSER MICROBIOLOGY. , ed. E.M. Panamericana. 1994, Buenos Aires.
85. Brock, T. and M. Madigan, MICROBIOLOGY, ed. Hispanoamericana. 1993, Mexico.
86. Davis, D. and R. Dulbeco, Tratado de Microbiología., ed. Salvat. 1994, Buenos Aires.
87. Valore, E.V., et al., Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 187(3): p. 561-8.
88. Kaewsrichan, J., K. Peeyanjarassri, and J. Kongprasertkit, Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2006. 48(1): p. 75-83.
89. Wira, C.R., et al., Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev*, 2005. 206: p. 306-35.
90. Ravel, J., et al., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108 Suppl 1: p. 4680-7.
91. Cadieux, P.A., et al., Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic Escherichia coli. *J Physiol Pharmacol*, 2009. 60 Suppl 6: p. 13-8.
92. Antonio, M.A. and S.L. Hillier, DNA fingerprinting of Lactobacillus crispatus strain CTV-05 by repetitive element sequence-based PCR analysis in a pilot study of vaginal colonization. *J Clin Microbiol*, 2003. 41(5): p. 1881-7.
93. Aroutcheva, A., et al., Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. 185(2): p. 375-9.
94. Matu, M.N., et al., In vitro inhibitory activity of human vaginal lactobacilli against pathogenic bacteria associated with bacterial vaginosis in Kenyan women. *Anaerobe*, 2010. 16(3): p. 210-5.
95. Carson, H.J., P.G. Lapoint, and G.R. Monif, Interrelationships within the bacterial flora of the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1997. 5(4): p. 303-9.
96. Matsuzaki, T. and J. Chin, Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunol Cell Biol*, 2000. 78(1): p. 67-73.
97. Rodriguez, J.M., et al., Heterologous production of bacteriocins by lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol*, 2003. 80(2): p. 101-16.
98. Zarate, G. and M.E. Nader-Macias, Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells. *Lett Appl Microbiol*, 2006. 43(2): p. 174-80.
99. Funstuck, R., et al., Pathogenic aspects of uncomplicated urinary tract infection: recente advances. . *Clin Nephrol* 1997. 47: p. 13.
100. Dalet, F., T. Segovia, and G.D. Rio, The role of E.coli adhesins in the pathogenesis of urinary infection. . *Rev Clin Esp*, 1991. 189: p. 8.

101. Brinton, C.C., Jr., Non-flagellar appendages of bacteria. *Nature*, 1959. 183(4664): p. 782-6.
102. Sabaté, M., et al., Detection of pathogenicity island markers in commensal and uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *Clin Microbiol Infect*, 2006. 12(9): p. 880-6.
103. Boletín-INFAC, Infección urinaria en el adulto. *Boletín INFAC*, 2004. 12(9): p. 41-4.
104. McIsaac, W.J., R. Moineddin, and S. Ross, Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis. *Arch Intern Med*, 2007. 167(20): p. 2201-6.
105. Grabe, M., et al., Guía clínica sobre las infecciones urológicas. *European Association of Urology Guidelines*, 2010.
106. Lavocat, M.P., et al., Imaging of pyelonephritis. *Pediatr Radiol*, 1997. 27(2): p. 159-65.
107. Stamm, W.E. and T.M. Hooton, Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*, 1993. 329(18): p. 1328-34.
108. García-Alvaréz, S. and A. Caamaño-Troitiño, Estudio de resistencias en atención primaria de las infecciones del tracto urinaria. *Cad Aten Primaria*, 2011. 18: p. 181-187.
109. Horcajada, J., L. Sorlí, and M. Montero, Tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas del tracto urinario inferior. *Tratamiento de la Pielonefritis Aguda, in Infecciones del tracto urinario.*, C. Pigrau, Editor. 2013, ERGON: Madrid. p. 57-72.
110. Costelloe, C., et al., Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010. 340: p. 2096.
111. Ortega, M., et al., Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009. 63(3): p. 568-574.
112. Gagliotti, C., et al., *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. *Euro Surveill*, 2011. 16(11).
113. Sánchez-Artola, B. Factores de riesgo de *E. coli* resistente a quinolonas en infección urinaria comunitaria *Revista Electrónica de Medicina Intensiva* 2011 [cited 2012 24 abril 2011]; REMI 1626].
114. Milo, G., et al., Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. CD004682.
115. Falagas, M.E., et al., Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*, 2009. 58(2): p. 91-102.

116. Lecomte, F. and F. Allaert, Single-dose treatment of cystitis with fosfomicin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin*, 1997. 19: p. 399-404.
117. Nicolle, L., Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J antimicrob Chemother*, 2000. 46(1): p. 35-9.
118. Gupta, K., et al., Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med*, 2007. 167(20): p. 2207-12.
119. Gupta, K. and W.E. Stamm, Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19(6): p. 554-6.
120. Rafalsky, V., I. Andreeva, and E. Rjabkova, Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(3): p. CD003597.
121. Talan, D.A., et al., Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA*, 2000. 283(12): p. 1583-90.
122. Klausner, H.A., et al., A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin*, 2007. 23(11): p. 2637-45.
123. Peterson, J., et al., A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008. 71(1): p. 17-22.
124. Cronberg, S., et al., Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with ceftibuten in acute pyelonephritis initially treated with intravenous cefuroxime. *Scand J Infect Dis*, 2001. 33(5): p. 339-43.
125. Naber, K., S. Schoenwald, and W. Hauke, [Cefpodoxime proxetil in patients with acute uncomplicated pyelonephritis. International, prospective, randomized comparative study versus ciprofloxacin in general practice.]. *Chemotherapeutic Journal*, 2001. 10: p. 29-34.
126. Stamm, W.E., M. McKevitt, and G.W. Counts, Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial. *Ann Intern Med*, 1987. 106(3): p. 341-5.
127. Gupta, K., et al., International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 2011. 52(5): p. e103-20.
128. Warren, J.W., et al., Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*, 1999. 29(4): p. 745-58.

129. Kahlmeter, G. and Eco.Sens, An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother*, 2003. 51(1): p. 69-76.
130. Zhanel, G.G., et al., Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*, 2005. 26(5): p. 380-8.
131. Tenke, P., et al., European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2008. 31 Suppl 1: p. S68-78.
132. Álvarez, G., Infección urinaria y embarazo. Diagnóstico y terapéutica. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina.*, 2006. XIII(155).
133. Nicolle, L.E., et al., Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(5): p. 643-54.
134. Smail, F. and J.C. Vazquez, Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): p. CD000490.
135. Llor, C. and A. Moragas, Tratamiento y prevención de las infecciones urinarias de repetición. *FMC*, 2011. 18: p. 146-55.
136. Vazquez, J.C. and J. Villar, Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(3): p. CD002256.
137. Hooton, T., Urinary Tract Infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. 2012.
138. Pfau, A. and T.G. Sacks, Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis*, 1992. 14(4): p. 810-4.
139. Millar, L.K., et al., Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1995. 86(4 Pt 1): p. 560-4.
140. Wing, D.A., et al., A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1998. 92(2): p. 249-53.
141. Brown, J.S., et al., Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Obstet Gynecol*, 1999. 94(1): p. 66-70.
142. Foxman, B., et al., Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol*, 2000. 10(8): p. 509-15.
143. Nicolle, L.E., Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am*, 1997. 11(3): p. 647-62.
144. Suckling, J., A. Lethaby, and R. Kennedy, Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD001500.
145. Moehrer, B., A. Hextall, and S. Jackson, Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): p. CD001405.

146. Iosif, C.S., et al., Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol*, 1981. 141(7): p. 817-20.
147. Robinson, D. and L.D. Cardozo, The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*, 2003. 62(4 Suppl 1): p. 45-51.
148. Vogel, T., et al., Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ*, 2004. 170(4): p. 469-73.
149. Raz, R. and W.E. Stamm, A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*, 1993. 329(11): p. 753-6.
150. Avorn, J., et al., Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA*, 1994. 271(10): p. 751-4.
151. Jodal, U., The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am*, 1987. 1(4): p. 713-29.
152. Lin, D., et al., Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of Age. *Pediatrics*, 2000. 105(2): p. 20.
153. Jacobson, S.H., et al., Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ*, 1989. 299(6701): p. 703-6.
154. Schulman, S.L., Voiding dysfunction in children. *Urol Clin North Am*, 2004. 31(3): p. 481-90, ix.
155. Shapiro, E.D., Infections of the urinary tract. *Pediatr Infect Dis J*, 1992. 11(2): p. 165-8.
156. Richards, M.J., et al., Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics*, 1999. 103(4): p. e39.
157. Abrahamsson, K., et al., Staphylococcus saprophyticus urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr*, 1993. 152(1): p. 69-71.
158. Ma, J.F. and L.M. Shortliffe, Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am*, 2004. 31(3): p. 517-26, ix-x.
159. Zorc, J.J., D.A. Kiddoo, and K.N. Shaw, Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev*, 2005. 18(2): p. 417-22.
160. Cavagnaro, F., [Urinary tract infection in childhood]. *Rev Chilena Infectol*, 2005. 22(2): p. 161-8.
161. Watson, A., Pediatric urinary tract infection. . *EAU Update Series 2*, 2004: p. 94-100.
162. Koch, V.H. and S.M. Zuccolotto, [Urinary tract infection: a search for evidence]. *J Pediatr (Rio J)*, 2003. 79 Suppl 1: p. S97-106.
163. Sadeleer, C.D., et al., How good is technetium-99m mercaptoacetyltriglycine indirect cystography? *Eur J Nucl Med*, 1994. 21(3): p. 223-7.

164. Piaggio, G., et al., Cystosonography and voiding cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 2003. 18(1): p. 18-22.
165. Huang, J., et al., Acute bacterial nephritis: a clinicoradiologic correlation based on computer tomography. . *Am J Med*, 1992. 93(3): p. 289-98.
166. Larcombe, J., Urinary tract infection in children. *BMJ*, 1999. 319(7218): p. 1173-5.
167. Smellie, J.M., S.P. Rigden, and N.P. Prescod, Urinary tract infection: a comparison of four methods of investigation. *Arch Dis Child*, 1995. 72(3): p. 247- 50.
168. listed, N.a., Fluoroquinolones in children: poorly defined risk of joint damage. *Prescrire Int*, 2004. 13(73): p. 184-6.
169. Grady, R., Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. 22(12): p. 1128-32.
170. Hoberman, A. and E.R. Wald, Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J*, 1997. 16(1): p. 11-7.
171. Bloomfield, P., E.M. Hodson, and J.C. Craig, Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1): p. CD003772.
172. Michael, M., et al., Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): p. CD003966.
173. Tran, D., D.G. Muchant, and S.C. Aronoff, Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients. *J Pediatr*, 2001. 139(1): p. 93-9.
174. Khan, A.J., Efficacy of single-dose therapy of urinary tract infection in infants and children: a review. *J Natl Med Assoc*, 1994. 86(9): p. 690-6.
175. Hellerstein, S., Urinary tract infections. Old and new concepts. *Pediatr Clin North Am*, 1995. 42(6): p. 1433-57.
176. Smellie, J.M., et al., Prophylactic co-trimoxazole and trimethoprim in the management of urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol*, 1988. 2(1): p. 12-7.
177. Arant, B.S., Jr., Vesicoureteral reflux and evidence-based management. *J Pediatr*, 2001. 139(5): p. 620-1.
178. Crosby, N.H., W.L. Sanders, and P.R. Uldall, Infections of the Urinary Tract in Young Men. *J R Army Med Corps*, 1964. 110: p. 176-8.
179. Ulleryd, P., Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents*, 2003. 22 Suppl 2: p. 89-93.
180. Ulleryd, P. and T. Sandberg, Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. *Scand J Infect Dis*, 2003. 35(1): p. 34-9.
181. Gupta, K., et al., International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the

- Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 2011. 52(5): p. e103-20.
182. Kumasawa, J. and T. Matsumoto, Complicated Urinary Tract Infections. *Infectiology*, 1997(1): p. 19-26.
 183. Matsumoto, T. and J. Kumazawa, Urinary Tract Infection in Geriatric Patients. *Int J Antimicrob Agents*, 1999. 11(3-4): p. 269-73.
 184. Nicolle, L.E., A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs*, 1997. 53(4): p. 583-92.
 185. Wells, W., et al., Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by an appropriate oral therapy. . *J Antimicrob Chemother*, 2004. 53(sUPPL 2): p. 67-74.
 186. Sahn, D., D. Vaughan, and C. Thornsberry, Antimicrobial resistance profiles among Escherichia (EC) urinary tract isolates in the United States: a current view, in 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 1999: San Francisco, CA, USA.
 187. Lerner, S., S. Price, and S. Kulkarni, Microbiological studies of fosfomicin trometamol against urinary isolates in vitro. . *New trends in urinary tract infections*. . 1988: Basel: Karger.
 188. Carson, C. and K.G. Naber, Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs*, 2004. 64(12): p. 1359-73.
 189. Rubin, R., et al., General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection., ed. S. Norrby. 1993, Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 294-310.
 190. Wagenlehner, F., et al., Prospective, randomized, multicentric, open, comparative study on the efficacy of a prophylactic single dose of 500 mg levofloxacin versus 1920 mg trimethoprim/ sulfamethoxazole versus a control group in patients undergoing TUR of the prostate. . *Eur Urol*, 2005. 47(4): p. 549- 56.
 191. Grabe, M., et al., Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. *Eur J Clin Microbiol*, 1987. 6(1): p. 11-7.
 192. Grabe, M., L. Shortliffe, and B.L. B, Risk factors., in *Nosocomial and health care associated infections in urology.*, K. Naber, J. Pechère, and J. Kumazawa, Editors. 2001, Health Publications Ltd: Birmingham. p. 35-57.
 193. Blumenberg, E. and E. Abrutyn, Methods for reduction of UTI. . *Curr Opin Urol* 1997. 7: p. 47-51.
 194. Epp, A. and S. Saskatoon, Recurrent Urinary Tract Infection. *Guía de práctica clínica elaborada por el Comité de Uroginecología de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá.*, 2010. 250(32 (11)): p. 1082-1090.
 195. Fox, B.C., et al., A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical

- efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med*, 1990. 89(3): p. 255-74.
196. Bozzette, S.A., et al., A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*, 1995. 332(11): p. 693-9.
 197. Vogel, F., K.-F. Bodmann, and T.e.g.o.t.P.E.S.f. Chemotherapy, [Recommendations for empiric parenteral initial therapy of bacterial infections in adults.]. *Chemotherapie Journal* 2004. 13: p. 46-105.
 198. Lashev, L.D. and R. Mihailov, Pharmacokinetics of sulphamethoxazole and trimethoprim administered intravenously and orally to Japanese quails. *J Vet Pharmacol Ther*, 1994. 17(5): p. 327-30.
 199. Sullins, A.K. and S.M. Abdel-Rahman, Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Paediatr Drugs*, 2013. 15(2): p. 93-117.
 200. Mandell, G. and W. Petri, Fármacos antimicrobianos: sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos contra infecciones de vías urinarias. . 9th ed. Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman A, eds. *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 1996, México DF: McGraw-Hill Interamericana.
 201. Fihn, S.D., Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med*, 2003. 349(3): p. 259-66.
 202. Zinner, S. and K. Mayer, Sulfonamides and trimethoprim. 6th ed. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infections Disease. 2005, New York: Churchill Livingstone.
 203. Bachman, J., et al., A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA*, 1993. 270(16): p. 1971-4.
 204. Abarzua, C. and C. Zajer, Reevaluación de la sensibilidad antimicrobiana de patógenos urinarios en el embarazo. . *Rev Chil Obstet Ginecol*, 2002. 67: p. 226-23.
 205. Faro, S. and D.E. Fenner, Urinary tract infections. *Clin Obstet Gynecol*, 1998. 41(3): p. 744-54.
 206. Kunin, C.M., Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis*, 1994. 18(1): p. 1-10; quiz 11-2.
 207. Naber, K.G., Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents*, 2001. 17(4): p. 331-41.
 208. Frimodt-Moller, N., Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19(6): p. 546-53.
 209. Wagenlehner, F.M. and K.G. Naber, Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect*, 2006. 12 Suppl 3: p. 67-80.
 210. Orenstein, R. and E.S. Wong, Urinary tract infections in adults. *Am Fam Physician*, 1999. 59(5): p. 1225-34, 1237.

211. Keating, G.M., Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*, 2013. 73(17): p. 1951-66.
212. Bitsori, M., S. Maraki, and E. Galanakis, Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol*, 2013.
213. Nickel, J.C., Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: Part 2--Modern management. *J Urol*, 2005. 173(1): p. 27-32.
214. Geerts, A.F., et al., Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013. 69(9): p. 1701-7.
215. Hooton, T.M., et al., Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA*, 1995. 273(1): p. 41-5.
216. Pelletier, L.J., et al., A comparison of macrobid (nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals) and macrodantin (nitrofurantoin macrocrystals) in the treatment of acute episodes of uncomplicated urinary tract infections. *Adv Ther*, 1992. 9: p. 32-45.
217. Iravani, A., et al., A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*, 1999. 43 Suppl A: p. 67-75.
218. Sangrador, C.O., Manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia. *Rev Pediatr Aten Primaria*, 2008. 10(2): p. 39-64.
219. Gonzalez-Chamorro, F., et al., [Urinary tract infections and their prevention]. *Actas Urol Esp*, 2012. 36(1): p. 48-53.
220. Epp, A. and A. Larochelle, Recurrent urinary tract infection. *SOGC Clinical Practice Guideline*. Vol. 32. 2010.
221. Infección urinaria en el adulto., B. INFAC., Editor. 2004. p. 41-4.
222. Lorenzo-Gomez, M., et al., Biofeedback with Pelvic Floor Electromyography as complementary treatment in women with chronic inflammatory disorders, infectious and non-infectious, of the inferior urinary tract., in *Electromyography*, M. Radja, Editor. 2012, InTech: Rijeka, Croatia.
223. Lee, S.J., et al., Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 2007. 22(9): p. 1315-20.
224. Anukam, K., et al., Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect*, 2006. 8(12-13): p. 2772-6.
225. Karlsson, M. and N. Scherbak, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 enhances NFkappaB activation in *Escherichia coli*-stimulated urinary bladder cells through TLR4. *BMC Microbiol*, 2012. 12: p. 15.

226. Beerepoot, M., G. Ter Riet, and S.E. Geerlings, Lactobacilli vs Antibiotics to Prevent Recurrent Urinary Tract Infections: An Inconclusive, Not Inferior, Outcome-Reply. *Arch Intern Med*, 2012. 172(21): p. 1690-4.
227. McMillan, A., et al., Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011. 86(1): p. 58-64.
228. Kontiokari, T., et al., Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*, 2001. 322(7302): p. 1571.
229. Stothers, L., A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol*, 2002. 9(3): p. 1558-62.
230. Gonzalez-Chamorro, F. and R. Palacios, Urinary tract infections and their prevention. *Actas Urol Esp*, 2012. 36(1): p. 48-53.
231. Gupta, K., et al., Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol*, 2007. 177(6): p. 2357-60.
232. Wang, C.H., et al., Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012. 172(13): p. 988-96.
233. Stapleton, A.E., Cranberry-containing products are associated with a protective effect against urinary tract infections. *Evid Based Med*, 2013. 18(3): p. 110-1.
234. Stapleton, A.E., et al., Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 2012. 87(2): p. 143-50.
235. Bauer, H.W., et al., Prevention of recurrent urinary tract infections with immunoactive *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled doubleblind studies. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19(6): p. 451-6.
236. Naber, K., et al., Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a metaanalysis. *Int J Antimicrob Agents*, 2009. 33(2): p. 111-9.
237. Grischke, E.M. and H. Ruttgers, Treatment of bacterial infections of the female urinary tract by immunization of the patients. *Urol Int*, 1987. 42(5): p. 338-41.
238. Nayir, A., et al., The effects of vaccination with inactivated uropathogenic bacteria in recurrent urinary tract infections of children. *Vaccine*, 1995. 13(11): p. 987-90.
239. Lorenzo-Gomez, M.F., et al., Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J*, 2012.
240. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Note for guidance on the clinical evaluation of vaccines., CHMP/VWP/164653/2005, Editor. 2005.
241. COMMITTEE-FOR-HUMAN-MEDICINAL-PRODUCTS(CHMP), European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. NOTE FOR GUIDANCE ON THE CLINICAL EVALUATION OF VACCINES, ed. European- Medicines-Agency. 2005, Londres.: European-Medicines-Agency.

242. Turvey, S.E. and D.H. Broide, Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125(2 Suppl 2): p. S24-32.
243. Janeway, C.A., Jr. and R. Medzhitov, Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 2002. 20: p. 197-216.
244. Liu, A., M. Zasloff, and R. Johnston, Innate immunity. 7th edition ed. Middleton's Allergy: Principles and Practice., ed. N. Adkinson. 2010, Philadelphia: Mosby Elsevier.
245. Lavelle, E.C., et al., The role of TLRs, NLRs, and RLRs in mucosal innate immunity and homeostasis. *Mucosal Immunol*, 2010. 3(1): p. 17-28.
246. Boele, L.C., et al., Activation of Toll-like receptors and dendritic cells by a broad range of bacterial molecules. *Cell Immunol*, 2009. 255(1-2): p. 17-25.
247. Kabelitz, D. and R. Medzhitov, Innate immunity--cross-talk with adaptive immunity through pattern recognition receptors and cytokines. *Curr Opin Immunol*, 2007. 19(1): p. 1-3.
248. Rock, F.L., et al., A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(2): p. 588-93.
249. Gay, N.J. and F.J. Keith, *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature*, 1991. 351(6325): p. 355-6.
250. Sabroe, I., et al., Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. *J Immunol*, 2003. 171(4): p. 1630-5.
251. Tlaskalova-Hogenova, H., et al., Mucosal immunity: its role in defense and allergy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002. 128(2): p. 77-89.
252. Brandtzaeg, P., et al., Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunol*, 2008. 1(1): p. 31-7.
253. Levy, G. and G. Lopardo, Informe técnico: Consenso argentino intersociedades para el manejo de la infección del tracto urinario- parte 1. . *Revista panamericana de infectología*, 2007. 9(3): p. 57-67.
254. Alos, J.I., [Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2005. 23 Suppl 4: p. 3-8.
255. Sanchez, J.G., et al., Resistencia a los antimicrobianos que no inhiben la síntesis de la pared celular. *Tratamiento antimicrobiano*. 1997, Madrid: Emisa. 35-50.
256. Elliott, T.S. and P.A. Lambert, Antibacterial resistance in the intensive care unit: mechanisms and management. *Br Med Bull*, 1999. 55(1): p. 259-76.
257. Jackson, L.C.s., L.M. Reyes, and M.H. Cordiés, Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. . *Acta Med*, 1998. 8(1): p. 13-27.
258. Horcajada, J.P., et al., Quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* strains from phylogenetic group B2 have fewer virulence factors than their susceptible counterparts. *J Clin Microbiol*, 2005. 43(6): p. 2962-4.

259. Angel Diaz, M., et al., [Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2009. 27(9): p. 503-10.
260. Grabe, M., et al., Guidelines on Urological Infections., in European Association of Urology Guidelines. 2013: ArnHem, The Netherlands. p. 110.
261. Pérez, R.D., Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 1998. 22(3): p. 57-67.
262. Kunin, C., Infecciones Urinarias: Diagnostico, Profilaxis y Tratamiento. 1982, Madrid: Medicina Panamerica Ed.
263. Mobley, H.L. and R. Belas, Swarming and pathogenicity of *Proteus mirabilis* in the urinary tract. *Trends Microbiol*, 1995. 3(7): p. 280-4.
264. Lima, A., et al., An iron-regulated outer-membrane protein of *Proteus mirabilis* is a haem receptor that plays an important role in urinary tract infection and in in vivo growth. *J Med Microbiol*, 2007. 56(Pt 12): p. 1600-7.
265. Kumazawa, J., et al., Significance of anaerobic bacteria isolated from the urinary tract. I. Clinical studies. *J Urol*, 1974. 112(2): p. 257-60.
266. Abele-Horn, M., et al., Polymerase chain reaction versus culture for detection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in the urogenital tract of adults and the respiratory tract of newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1996. 15(7): p. 595-8.
267. Odds, F., *Candida y candidosis*. 2nd edition ed. 1988, Philadelphia: WB Saunders CO.
268. Gatermann, S., et al., Identification and characterization of surface proteins from *Staphylococcus saprophyticus*. *Zentralbl Bakteriol*, 1993. 278(2-3): p. 258-74.
269. Bahrani, F.K., et al., Construction of an MR/P fimbrial mutant of *Proteus mirabilis*: role in virulence in a mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immun*, 1994. 62(8): p. 3363-71.
270. Beltran, J.M.-. and R. Canton, Betalactamasas plasmídicas de espectro ampliado. *Betalactamasas: su importancia para el clónico.*, ed. R. Gómez-Lus and J. Garau. 1992, Madrid: SKF ed.
271. Bradford, P.A., et al., TEM-28 from an *Escherichia coli* clinical isolate is a member of the His-164 family of TEM-1 extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996. 40(1): p. 260-2.
272. Martinez-Martinez, L., et al., In vivo selection of porin-deficient mutants of *Klebsiella pneumoniae* with increased resistance to cefoxitin and expanded-spectrum- cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996. 40(2): p. 342-8.
273. Senda, K., et al., Multifocal outbreaks of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum beta-lactams, including carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996. 40(2): p. 349-53.
274. Gimeno, C., et al., Relationship between outer membrane protein profiles and resistance to ceftazidime, imipenem, and ciprofloxacin in *Pseudomonas aeruginosa*

- isolates from bacteremic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1996. 15(1): p. 82-5.
275. Riegel, P., et al., Species identities and antimicrobial susceptibilities of corynebacteria isolated from various clinical sources. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1996. 15(8): p. 657-62.
276. Lomas, J.G.d., D. Navarro, and C. Gimeno, Mecanismo de acción de los antibióticos. *Tratamiento Antimicrobiano*. 1997, Madrid: Emisa.
277. Hart, C.A. and S. Kariuki, Antimicrobial resistance in developing countries. *BMJ*, 1998. 317(7159): p. 647-50.
278. Couvalin, A., El final de la edad de oro de los antibióticos. *Ther Nat* 1988. 314(3): p. 50-2.
279. Eisenstein, B., E. Beachey, and I. Ofek, Influence of sublethal concentrations of antibiotics on the expresion of the mannose-specific ligand of E.coli. *Infect. Imm.*, 1980. 28: p. 154-159.
280. Vishwanath, S., C.M. Guay, and R. Ramphal, Effects of subminimal inhibitory concentrations of antibiotics on the adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to tracheobronchial mucin. *J Antimicrob Chemother*, 1987. 19(5): p. 579-83.
281. Carlone, N., et al., Effect of fosmycin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutics agents. *Eur. urol.*, 1987. 13(Suppl. 1P): p. 86-91.
282. Kovarik, J.M., I.M. Hoepelman, and J. Verhoef, Influence of fluoroquinolones on expression and function of P fimbriae in uropathogenic *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989. 33(5): p. 684-8.
283. Guerra, B., et al., Antimicrobial resistance and spread of class 1 integrons among *Salmonella* serotypes. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000. 44(8): p. 2166-9.
284. García-Rodríguez, J. and E.G. Sánchez, Mecanismos de resistencia de las bacterias a los antimicrobianos. Valoración. *Compendio de Microbiología Médica*, ed. J. García-Rodríguez and J. Picazo. 2008, Barcelona: Elsevier España.
285. Lay, M., Bacterial resistance in the 90s. *Contemp Pediatr* 1994. 11(4): p. 72-99.
286. Harwell, J.I. and R.B. Brown, The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest*, 2000. 117(2): p. 530-41.
287. Hedberg, M. and C.E. Nord, Beta-lactam resistance in anaerobic bacteria: a review. *J Chemother*, 1996. 8(1): p. 3-16.
288. Iyobe, S., [Appearance of extended-spectrum beta-lactamases]. *Nihon Rinsho*, 1997. 55(5): p. 1219-24.
289. Mazel, D. and J. Davies, Antibiotic resistance. The big picture. *Adv Exp Med Biol*, 1998. 456: p. 1-6.
290. Pérez, G.D.R., Tratamiento de las infecciones urinarias. *Tratamiento Antimicrobiano*. 1997, Madrid: Emisa. 429-444.

291. Prieto, J., M.G.d. Potro, and M. Gómez-Lus, Guía para el uso de antibióticos en Atención Primaria. Eficacia in vivo, eficacia in vitro. 1997, Madrid-Barcelona: Doyma S.A. 83-96.
292. Gómez-Lus, R., et al., Impacto de los inhibidores de beta-lactamasas en la susceptibilidad antibiótica de los patógenos más frecuentes. Betalactamasas: su importancia para el clínico. 1992, Madrid: Smith Kline & French S.A.E. 109-127.
293. Gobernado, M., Repercusiones clínicas de la resistencia a quinolonas. Rev Esp Quimioterapia, 1997: p. 10-360.
294. Rodríguez, J.G. and E.G. Sánchez, Resistencias bacterianas y antibioticoterapia. Eficacia in vivo. Eficacia in vitro. 1997, Madrid-Barcelona: ed. Doyma SA.
295. Gómez, J. and J. Hernández-Cardona, Los aminoglucósidos: significación clínica. Tratamiento antimicrobiano. 1997, Madrid: Emisa.
296. Navarro, F., [Mechanisms of resistance to glycopeptides]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 1996. 14(5): p. 317-23.
297. Bellido, J.M., Mecanismos de resistencia a quinolonas. Enferm Infecc Microbiol Clin, 1997. 14: p. 317-323.
298. Cantón, R., et al., GrupodeConsenso de Recomendaciones para Selección de Antimicrobianos y Concentraciones en Estudio de Sensibilidad in vitro con Sistemas Automáticos y Semiautomáticos. Recomendaciones para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad in vitro con sistemas automáticos y semiautomáticos. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2007. 25: p. 394-400.
299. Turnidge, J., What can be done about resistance to antibiotics? BMJ, 1998. 317(7159): p. 645-7.
300. Jones, R.N., Can antimicrobial activity be sustained? An appraisal of orally administered drugs used for respiratory tract infections. Diagn Microbiol Infect Dis, 1997. 27(1-2): p. 21-8.
301. Aarestrup, F.M., et al., Comparison of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from humans in the community, broilers, and pigs in Denmark. Diagn Microbiol Infect Dis, 2000. 37(2): p. 127-37.
302. The effects of antibiotic usage in food animal on development of antimicrobial resistance of importance for humans in *Campilobacter* and *Escherichia coli*. Microbes Infect 1999. 1(8): p. 639-44.
303. John, J.F., Jr. and L.B. Rice, The microbial genetics of antibiotic cycling. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000. 21(1 Suppl): p. S22-31.
304. Fedson, D.S., Pneumococcal vaccination for older adults: the first 20 years. Drugs Aging, 1999. 15 Suppl 1: p. 21-30.
305. Zaragoza, J. and M. Llanos, Tabaco y salud. , ed. E.A.C. Alfa/Temas. 1980, Madrid.
306. Reina, S. and C. Jiménez, Manual de Tabaquismo. 2ª edition ed, ed. S. Masson. 2002, Barcelona.

307. Martín, S.F., Tabaquismo pasivo: qué podemos hacer? *Prev Tab* 2001. 3(4): p. 205-206.
308. Ruiz, A.M., et al., Efectos tóxicos del tabaco. *Rev.Toxicol.* , 2004. 21: p. 64-71.
309. Iglesia, B.d.l., et al., Epidemiología del tabaquismo: efectos sobre la salud, prevalencia de consumo y actitudes. Estrategias de prevención y control. *Prev Tab*, 2006. 8(Suppl. 1): p. 2-10.
310. Fernández, E., et al., Prevalencia del consumo de tabaco en España entre 1945 y 1995. Reconstrucción a partir de las Encuestas Nacionales de Salud. . *Med Clin (Barc)* 1995. 120(1): p. 14-6.
311. Salud, O.M.d.l., *Smoking statistics*. Ginebra: OMS, 2002.
312. Laparra, J., El tabaquismo en el ámbito de la Salud Pública. *Eguzkilore*, 2010. 24: p. 61-69.
313. Zha, Q., N.X. Qian, and S.C. Moldoveanu, Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in the particulate phase of cigarette smoke using a gas chromatographic-high-resolution mass spectrometric technique. *J Chromatogr Sci*, 2002. 40(7): p. 403-8.
314. Leshner, A., Nicotine addiction. Research report series. National Institute on Drug Abuse, 2001. 01(4342).
315. Green, T.A., et al., Locomotor stimulant effects of nornicotine: role of dopamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002. 74(1): p. 87-94.
316. Salas, J., Gases. Toxicología clínica., ed. L. Marruecos, S. Nogué, and J. Nolla. 1993, Barcelona: Springer-Verlag Ibérica.
317. Sancho, J., Gases Tóxicos. Toxicología médica, ed. J. Sancho. 1994, Barcelona: Ediciones Doyma S.A.
318. Figueras, J.T.i., Tabaco y cáncer: de la asociación epidemiológica a la evidencia molecular. . *Med Clin* 1999. 112: p. 589-594.
319. Smith, C.J., et al., The relative toxicity of substituted phenols reported in cigarette mainstream smoke. *Toxicol Sci*, 2002. 69(1): p. 265-78.
320. Tsuchiya, M., et al., Smoking a single cigarette rapidly reduces combined concentrations of nitrate and nitrite and concentrations of antioxidants in plasma. *Circulation*, 2002. 105(10): p. 1155-7.
321. Hartwig, A. and T. Schwerdtle, Interactions by carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications. *Toxicol Lett*, 2002. 127(1-3): p. 47-54.
322. Calabuig, J.G., Intoxicaciones por otros metales. 4th edition ed. *Medicina Legal y Toxicología*. 1991, Barcelona: Salvat Editores.
323. Sanz-Gallén, P., S.N. Xarau, and J.C. Corbella, Metales. Toxicología clínica, ed. L. Marruecos, S. Nogué, and J. Nolla. 1993, Barcelona: Springer-Verlag Ibérica.
324. Klaassen, C. and J.W. III, Efectos tóxicos de metales. . *Manual de Toxicología*, ed. S.A. McGraw-Hill Interamericana Editores. 2001, México: McGraw-Hill.

325. Olsson, I.M., et al., Cadmium in blood and urine--impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking--association of renal effects. *Environ Health Perspect*, 2002. 110(12): p. 1185-90.
326. Ariño, C.G.a., Agresiones químicas por metales. Fundación Mapfre Medicina, García Ariño C. Síntesis diagnóstica de las enfermedades profesionales producidas por metales, productos químicos y agentes vivos. Ed. Mapfre. Barcelona. 1-59. Síntesis diagnóstica de las enfermedades profesionales producidas por metales, productos químicos y agentes vivos. , ed. C.G.a. Ariño. 1996, Barcelona: Fundación Mapfre Medicina.
327. Fowler, J.S., et al., Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology*, 2003. 24(1): p. 75-82.
328. Humans., I.W.G.o.t.E.o.C.R.t., Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004. 83: p. 1-1438.
329. Brennan, P., et al., Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 casecontrol studies. . *Int J Cancer* 2000. 86(2): p. 289-94.
330. Lower, G.M., Jr., et al., N-acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer: approaches in molecular epidemiology. Preliminary results in Sweden and Denmark. *Environ Health Perspect*, 1979. 29: p. 71-9.
331. Cartwright, R.A., et al., Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: a pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer. *Lancet*, 1982. 2(8303): p. 842-5.
332. Hanke, J. and B. Krajewska, Acetylation phenotypes and bladder cancer. *J Occup Med*, 1990. 32(9): p. 917-8.
333. Horai, Y., K. Fujita, and T. Ishizaki, Genetically determined N-acetylation and oxidation capacities in Japanese patients with non-occupational urinary bladder cancer. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989. 37(6): p. 581-7.
334. Miller, M.E. and J.M. Cosgriff, Acetylator phenotype in human bladder cancer. *J Urol*, 1983. 130(1): p. 65-6.
335. Pink, J.C., et al., Correlation between N-acetyltransferase activities in uroepithelia and in vivo acetylator phenotype. *Drug Metab Dispos*, 1992. 20(4): p. 559-65.
336. Risch, A., et al., Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer. *Hum Mol Genet*, 1995. 4(2): p. 231-6.
337. Okkels, H., et al., Arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2) polymorphisms in susceptibility to bladder cancer: the influence of smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997. 6(4): p. 225-31.
338. Horn, E.P., et al., A study of gender-based cytochrome P4501A2 variability: a possible mechanism for the male excess of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995. 4(5): p. 529-33.
339. Brockmoller, J., et al., Polymorphisms in xenobiotic conjugation and disease predisposition. *Toxicol Lett*, 1998. 102-103: p. 173-83.

340. Jones, D.A., et al., Relationship between bladder morphology and long-term outcome of treatment in patients with high pressure chronic retention of urine. *Br J Urol*, 1991. 67(3): p. 280-5.
341. Spruck, C.H., 3rd, et al., Distinct pattern of p53 mutations in bladder cancer: relationship to tobacco usage. *Cancer Res*, 1993. 53(5): p. 1162-6.
342. Thompson, R.A., Jr., et al., Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *J Urol*, 1993. 149(5): p. 1010-1.
343. Fleshner, N., et al., Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*, 1999. 86(11): p. 2337-45.
344. La Vecchia, C., et al., Genital and urinary tract diseases and bladder cancer. *Cancer Res*, 1991. 51(2): p. 629-31.
345. Bruzzi, P., et al., Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol*, 1985. 122(5): p. 904-14.
346. Peto, R., *Epidemiology, multistage models, and short-term mutagenesis tests. Origins of Human Cancer.*, ed. H. Hiatt, J. Watson, and J. Winsten. 1977, NY: Cold Spring Harbor Laboratories.
347. D'Avanzo, B., et al., Cigarette smoking and bladder cancer. *Eur J Cancer*, 1990. 26(6): p. 714-8.
348. Bagaitkar, J., D. Demuth, and D. Scott, Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob Induc Dis*, 2008. 4(12).
349. Drannik, A.G., et al., Impact of cigarette smoke on clearance and inflammation after *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 170(11): p. 1164-71.
350. Gensch, E., et al., Tobacco smoke control of mucin production in lung cells requires oxygen radicals AP-1 and JNK. *J Biol Chem*, 2004. 279(37): p. 39085-93.
351. Ahmer, O.E., et al., The effect of cigarette smoke on adherence of respiratory pathogens to buccal epithelial cells. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999. 23(1): p. 27-36.
352. Hodge, S., et al., Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007. 37(6): p. 748-755.
353. Sayers, N.M. and D.B. Drucker, Animal models used to test the interactions between infectious agents and products of cigarette smoked implicated in sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 1999. 25(1-2): p. 115-23.
354. Sayers, N.M., et al., Effects of nicotine on bacterial toxins associated with cot death. *Arch Dis Child*, 1995. 73(6): p. 549-51.
355. Wiedeman, J., et al., Tobacco smoke induces persistent infection of *Chlamydia pneumoniae* in HEp-2 cells. *Microb Pathog* 2004. 37(3): p. 141-148.
356. Wiedeman, J., et al., Tobacco smoke induces a persistent, but recoverable state in *Chlamydia pneumoniae* infection of human endothelial cells. *Microb Pathog* 2005. 39(5-6): p. 197-204.

357. Palmer, R.M., et al., Mechanisms of action of environmental factors—tobacco smoking. *J Clin Periodontol*, 2005. 32 Suppl 6: p. 180-95.
358. Xu, M., et al., The influence of nicotine on granulocytic differentiation - inhibition of the oxidative burst and bacterial killing and increased matrix metalloproteinase-9 release. *BMC Cell Biol*, 2008. 9: p. 19.
359. Zappacosta, B., et al., Effect of aqueous cigarette smoke extract on the chemiluminescence kinetics of polymorphonuclear leukocytes and on their glycolytic and phagocytic activity. *Luminescence* 2001. 16(5): p. 315-319.
360. Stringer, K.A., et al., Cigarette smoke extract-induced suppression of caspase-3-like activity impairs human neutrophil phagocytosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007. 292(6): p. L1572-9.
361. Sorensen, L., et al., Effect of smoking and abstention on oxidative burst and reactivity of neutrophils and monocytes. *Surgery* 2004. 136(5): p. 1047-1053.
362. Pabst, M.J., et al., Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *J Periodontol*, 1995. 66(12): p. 1047-55.
363. Dunn, J.S., et al., Inhibition of human neutrophil reactive oxygen species production and p67phox translocation by cigarette smoke extract. *Atherosclerosis*, 2005. 179(2): p. 261-7.
364. Quinn, S.M., et al., The influence of smoking and race on adult periodontitis and serum IgG2 levels. *J Periodontol*, 1998. 69(2): p. 171-7.
365. Quinn, S., et al., Influence of smoking and race on immunoglobulin G sub-class concentrations in early-onset periodontitis patients. *Infect Immun*, 1996. 64(7): p. 2500-2505.
366. González-Quintela, A., et al., Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clin Exp Immunol*, 2008. 151(1): p. 42-50.
367. Gunsolley, J., et al., The effect of race, smoking and immunoglobulin allotypes on IgG sub-class concentrations. *J Periodontal Res*, 1997. 32(4): p. 381-387.
368. Miyake, Y., et al., Relationship between active and passive smoking and total serum IgE levels in Japanese women: base-line data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2004. 135(3): p. 221-228.
369. Thatcher, T., et al., High-dose but not low-dose mainstream cigarette smoke suppresses allergic airway inflammation by inhibiting T cell function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008. 295(3): p. 412-421.
370. J, J.C., S. Distler, and A. Kaplan, Tobacco smoke suppresses T cells but not antigen-presenting cells in the lung-associated lymph nodes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990. 102(3): p. 514-523.
371. Johnson, J., et al., Effects of mainstream and environmental tobacco smoke on the immune system in animals and humans: a review. *Crit Rev Toxicol*. 20(5): p. 369-395.

372. Sopori, M.L., et al., Cigarette smoke causes inhibition of the immune response to intratracheally administered antigens. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1989. 97(3): p. 489-99.
373. Gutiérrez-Pérez, M. and M. Lorenzo-Gómez, Infecciones urinarias., in *MANEJO DE LA PATOLOGÍA UROLÓGICA EN ATENCIÓN PRIMARIA*, M. GUTIÉRREZ-PÉREZ and J. AMÓN-SESMERO, Editors. 2013, MI Gutiérrez-Pérez: Valladolid. p. 47-105.
374. Haylen, B., et al., An International Urogynecological Association (IUGA) /International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *International Urogynecology Journal*, 2010. 21(1): p. 5-26.
375. Little, P., et al., Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ*, 2010. 340(c): p. 199.
376. Perrotta, C., et al., Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. Cd005131.
377. Foxman, B., Epidemiología de las infecciones del tracto urinario: incidencia, la morbilidad y costos económicos. *Am J Med*, 2002. 113(1): p. 5-13.
378. Hooton, T., et al., Diagnosis, prevention and treatment of catheter associated urinary tract infection in adults: 2009 International Practice Guidelines. from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2010. 50(5): p. 625-663.
379. Sharma, J., et al., Prevalence of urinary incontinence and other urological problems during pregnancy: a questionnaire based study. *Archives of Gynecology and Obstetrics.*, 2009. 279(6): p. 845-851.
380. Andreu, A., et al., Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica., ed. E. Cercenado and R. Cantón. Vol. 1. 2010, Madrid: SEIMC.
381. Kass, E., Asymptomatic Infections of the Urinary Tract. *Trans Assoc Amer Physicians*, 1956. 69: p. 59-63.
382. Grabe, M., et al., Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology Guidelines.*, 2010: p. 162.
383. Deville, W.L., et al., The urine dipstick test useful to rule out infections. A metaanalysis of the accuracy. *BMC Urol*, 2004. 4: p. 4.
384. Bombardó, D.M. and A.J. Palma, Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systemic review and meta-analysis. *BMC Family Practice*, 2011. 12: p. 111.
385. Members-of-the-Medical-Research-Council-Bacteriuria-Committee, Recommended terminology of urinary-tract infection. *Br Med J*, 1979. 2: p. 717-719.

386. Écija-Peiró, J. and M. Vázquez-Martul, Bacteriuria asintomática., in *Nefrología Pediátrica*, V. García-Nieto, F. Santos-Rodríguez, and B. Rodríguez-Iturbe, Editors. 2006, Aula Médica: Madrid. p. 521-526.
387. Lorenzo-Gómez, M., et al., Relación entre la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo y la infección del tracto urinario. *Asociación Española de Urología. Libro de abstracts, 2012(LXXVII Congreso Nacional de Urología. Vigo. 13-16 Junio 2012): p. P-306.*
388. Collazos-Robles, R., RELACIÓN ENTRE LA CORRECCIÓN QUIRÚRGICA DE LA INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO MEDIANTE CINTA SUBURETRAL TRANSOBTURATRIZ Y LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO in *Departamento de Cirugía. 2013, Universidad de Salamanca: Salamanca (España). p. 246.*
389. Andreu, A. and I. Planells, Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. *Estudio nacional multicéntrico. Med Clin, 2008(130): p. 481-6.*
390. Hannan, T., et al., Early Severe Inflammatory Responses to Uropathogenic *E. coli* Predispose to Chronic and Recurrent Urinary Tract Infection. *PLoS Pathog, 2010. 6: p. e1001042.*
391. Hawn, T., et al., Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS One. , 2009. 4(e5990).*
392. Bogart, L., S. Berry, and J. Clemens, Symptoms of Interstitial Cystitis, painful bladder 1 syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *J Urol, 2007. 177: p. 450-6.*
393. Albert, X., et al., Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD001209.*
394. Royo, F.C., *Función Sexual Femenina en Castilla y León: Rangos de Normalidad*, in *DEPARTAMENTO Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia. 2010, Universidad de Valladolid: Valladolid. p. 330.*
395. Stern, J., Y. Hsieh, and A. Schaeffer, Residual urine in an elderly female population: novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *J Urol, 2004. 171(2Pt1): p. 768-770.*
396. Conrad, S., R. Busch, and H. Huland, Complicated Urinary Tract Infectious. *Eur Urol, 1991. 19(Suppl 1): p. 16-22.*
397. Bautista-Cruz, F., M. Escalier-Palmer, and J. Frías-Salcedo, Infección urinaria en el paciente diabético. *Rev Sanid Milit Mex, 1996. 50(6): p. 231-233.*
398. Martín-Ruiz, A., et al., Efectos tóxicos del tabaco. *Revista de Toxicología, 2004. 21(2-3): p. 64-71.*
399. Neal, D., et al., Experimental prostatitis in nonhuman primates: II. Ascending acute prostatitis. *Prostate, 1990. 17: p. 233-239.*
400. Neal-Jr, D., Infecciones del tracto urinario complicadas. *Urol Clin N Am, 2008. 35(1): p. 13-22.*

401. León-Gil, C., et al., Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Emergencias.*, 2007. 19: p. 260-272.
402. Levy, M., et al., SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003. 31(4): p. 1250-6.
403. Calandra, T. and J. Cohen, The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2005. 33(7): p. 1538-48.
404. Dellinger, R. and M. Levy, Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2008. 36(1): p. 296-327.
405. Vincent, J., et al., Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Sepsis-related Organ Failure Assessment o Sequential Organ Failure Assessment. *Crit Care Med*, 1998. 26: p. 1793-1800.
406. Ferreira, F., et al., Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA*, 2001. 286: p. 1754-1758.
407. Moreno, R., et al., The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*, 1999. 25(7): p. 686-96.
408. Griebing, T.L., Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol*, 2005. 173(4): p. 1281-7.
409. Litwin, M., et al., Urologic diseases in America Project: analytical methods and principal findings. . *J Urol*, 2005. 173: p. 933-937.
410. Warren, J., *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*. . Washington, D.C.: ASM Press. 1996: p. 439.
411. Koneman, E., *DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO.*). 5^a ed. 2000, Buenos Aires-Argentina: Editorial Medica Panamericana.
412. Padilla-Fernandez, B., et al., Biofeedback With Pelvic Floor Electromyography As Complementary Treatment In Chronic Disorders Of The Inferior Urinary Tract, in *Electromyography*, M. Radja, Editor. 2012, InTech: Rijeka. Croacia.
413. Wofgang, K., D. Joklik, and H. Willett, *ZINSSER MICROBIOLOGY*. 1994, Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana.
414. Najar, M.S., C.L. Saldanha, and K.A. Banday, Approach to urinary tract infections. *Indian J Nephrol*, 2009. 19(4): p. 129-39.
415. Stamey, T.A., *Pathogenesis and treatment of urinary tract infections*. 1980.

416. Lagomarsino-Ferrari, E. Infección del tracto urinario. Manual de Pediatría. 2008 [cited 2008].
417. Davis, D., et al., Tratado de Microbiología. 3ª ed. 1994, Buenos Aires: Salvat.
418. Raz, R., et al., Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Clin Infect Dis, 2000. 30(1): p. 152-6.
419. Thomas, W.E., et al., Bacterial adhesion to target cells enhanced by shear force. Cell, 2002. 109(7): p. 913-23.
420. Wu, X.R., et al., Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. Kidney Int, 2009. 75(11): p. 1153-65.
421. Mulvey, M.A., J.D. Schilling, and S.J. Hultgren, Establishment of a persistent Escherichia coli reservoir during the acute phase of a bladder infection. Infect Immun, 2001. 69(7): p. 4572-9.
422. Bishop, B.L., et al., Cyclic AMP-regulated exocytosis of Escherichia coli from infected bladder epithelial cells. Nat Med, 2007. 13(5): p. 625-30.
423. Song, J., et al., TLR4-mediated expulsion of bacteria from infected bladder epithelial cells. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. 106(35): p. 14966-71.
424. Ragnarsdottir, B., et al., Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. Nat Rev Urol, 2011. 8(8): p. 449-68.
425. Springall, T., et al., Epithelial secretion of C3 promotes colonization of the upper urinary tract by Escherichia coli. Nat Med, 2001. 7(7): p. 801-6.
426. Chromek, M., et al., The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. Nat Med, 2006. 12(6): p. 636-41.
427. Hagberg, L., et al., Difference in susceptibility to gram-negative urinary tractinfection between C3H/HeJ and C3H/HeN mice. . Infect Immun, 1984. 46: p. 839-844.
428. Hopkins, W., et al., Lipopolysaccharideresponder and nonresponder C3H mouse strains are equally susceptible to an induced Escherichia coli urinary tract infection. Infect Immun, 1996. 64: p. 1369-1372.
429. Hopkins, W., et al., Time course and host responses to Escherichia coli urinary tract infection in genetically distinct mouse strains. . Infect Immun, 1998. 66: p. 2798-2802.
430. Ragnarsdottir, B., et al., Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. . J Infect Dis, 2007. 196: p. 475-484.
431. Ragnarsdottir, B., et al., Toll-like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection. . PLoS One, 2010. 5(e10734).
432. Hooton, T. Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. UpToDate 2011 [cited 2011].
433. Gupta, N., et al., Citrobacter bacteremia in a tertiary care hospital. Scand J Infect Dis, 2003. 35(10): p. 765-8.

434. Foxman, B., Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990. 80: p. 331-333.
435. McKinnell, J.A., et al., Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc*, 2011. 86(6): p. 480-8.
436. Llor, C. and A. Moragas, Tratamiento y prevención de las infecciones urinarias de repetición. *Form Med Contin Aten Prim*, 2011. 18(3): p. 146-55.
437. Epp, A., et al., Recurrent Urinary Tract Infection. Guía de práctica clínica elaborada por el Comité de Uroginecología de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá. *JOGC*, 2010. 250(32 (11)): p. 1082-1090.
438. Markowitz, N., E.L. Quinn, and L.D. Saravolatz, Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med*, 1992. 117(5): p. 390-8.
439. Dagan, R., et al., Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*, 1992. 11(3): p. 198-203.
440. Williams, J.W., Jr., et al., Randomized controlled trial of 3 vs 10 days of trimethoprim-sulfamethoxazole for acute maxillary sinusitis. *JAMA*, 1995. 273(13): p. 1015-21.
441. Schaeffer, A., Catheter-associated bacteriuria. *Urol Clin North Am*, 1986. 13: p. 735-747.
442. Dieter, A.A., et al., Oral antibiotics to prevent postoperative urinary tract infection: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2014. 123(1): p. 96-103.
443. Horcajada, J. and M. Fariñas, Implicaciones de las resistencias bacterianas en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2005. 23(1): p. 1-3.
444. Livermore, D., Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother.* , 2009. 64(Suppl 1): p. 29-36.
445. Hannan, T., et al., Host-Pathogen Checkpoints and Population Bottlenecks in Persistent and Intracellular Uropathogenic *E. coli* Bladder Infection. *FEMS Microbiol Rev*, 2012. 36(3): p. 616-648.
446. LORENZO-GÓMEZ, M., et al. Aplicación y aprendizaje del biofeedback perineal y de la electroestimulación vaginal en la incontinencia urinaria de esfuerzo. in VI Jornadas Nacionales de Fisioterapia. 2004. Salamanca: Universidad de Salamanca.
447. Uehling, D., et al., Vaginal immunization of monkeys against urinary tract infection with a multi-strain vaccine. *J Urol*, 1994. 151(214-216). 448. Langermann, S., et al., Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. *Science*, 1997. 276: p. 607-611.
449. Langermann, S., et al., Vaccination with FimH adhesin protects cynomolgus monkeys from colonization and infection by uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis*, 2000. 181: p. 774-778.

450. Schmidhammer, S., et al., An Escherichia colibased oral vaccine against urinary tract infections potently activates human dendritic cells. . *Urology*, 2002. 60(521-526).
451. Poggio, T., J.L. Torre, and E. Scodeller, Intranasal immunization with a recombinant truncated FimH adhesin adjuvanted with CpG oligodeoxynucleotides protects mice against uropathogenic Escherichia coli challenge. . *Can J Microbiol*, 2006. 52: p. 1093-1102.
452. FitzGerald, M. and S. Graziano, Cambios anatómicos y funcionales del tracto urinario inferior durante el embarazo. *Clínicas Urológicas de Norteamérica*, 2007. 34(1): p. 7-12.
453. Hopkins, W., et al., Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. . *J Urol.*, 2007. 177: p. 1349-1353.
454. Alteri, C., et al., Mucosal immunization with iron receptor antigens protects against urinary tract infection. . *PLoS Pathog.* , 2009. 5(e1000586).
455. Wieser, A., et al., A multiepitope subunit vaccine conveys protection against extraintestinal pathogenic Escherichia coli in mice. . *Infect Immun.* , 2010. 78: p. 3432-3442.
456. Wieser, A., et al., A novel ex vivo set-up for dynamic long-term characterization of processes on mucosal interfaces by confocal imaging and simultaneous cytokine measurements. . *Cell Microbiol.* , 2011. 13: p. 742-751.
457. Wieser, A., et al., First multi-epitope subunit vaccine against extraintestinal pathogenic Escherichia coli delivered by a bacterial type-3 secretion system (T3SS). *Int J Med Microbiol*, 2011.
458. Tammen, H., Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. . The German Urinary Tract Infection Study Group. *Br J Urol.* , 1990. 65: p. 6-9.
459. Birder, L., et al., Is the urothelium intelligent? *Neurourol Urodyn.*, 2010. 29: p. 598-602.
460. Benevolo-de-Andrade, T., et al., BCG Moreau Rio de Janeiro: an oral vaccine against tuberculosis—review. . *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005. 100: p. 459-65.
461. Beeson, P., Development of tolerance to typhoid bacterial pyrogen and its abolition by reticulo-endothelial blockade. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1946. 61: p. 248-250.
462. Turvey, S. and D. Broide, Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125: p. S24-32.
463. Liu, A., M. Zasloff, and R. Johnston, Innate Immunity. *Middleton's Allergy: Principles and Practice. 1. 7th.* Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 19-35., in *Middleton's Allergy: Principles and Practice. 1. 7th.* : Mosby Elsevier; 2010. p. 19-35., N. Adkinson, et al., Editors. 2010, Mosby Elsevier: Philadelphia. p. 19-35.
464. Bradbury, S.M., Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract*, 1988. 38(313): p. 363-5.
465. Lifshitz, E. and L. Kramer, Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med*, 2000. 160(16): p. 2537-40.

466. McEwen, L., R. Farjo, and B. Foxman, Antibiotic prescribing for cystitis: how well does it match published guidelines? *Ann Epidemiol*, 2003. 13(6): p. 479-83.
467. Kunin, C., Detection, prevention and management. 5th edition ed. *Urinary tract infections.*, ed. C. Kunin. 1997, Philadelphia, USA: Lea & Febiger.
468. Nicolle, L., La infección urinaria complicada en adultos. *J Infect Dis Med Microbiol*, 2005. 16(6): p. 349-360.
469. Shanahan, P.M., C.J. Thomson, and S.G. Amyes, Beta-lactam resistance in aerobic faecal flora from general practice patients in the UK. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1994. 13(9): p. 760-3.
470. Lorenzo-Gómez, M., et al. Recurrent Urinary Infection: Effectiveness of Bacterial Individualized Vaccine. in *International Conference on Global Health and Public Health Education*. 2011. Hong Kong. China.: School of Public Health and Primary Care. The Chinese University of Hong Kong. China.
471. Dalet, F. and G. del-Río, Patogenia de las infecciones urinarias., in *Infecciones urinarias.*, F. Dalet and G. del-Río, Editors. 1997, ENE Publicidad SA: Barcelona. p. 223-261.
472. Núñez Viejo, M.Á., et al., Nitrofurantoína y enfermedad pulmonar intersticial de rápida resolución. *Archivos de Bronconeumología*, 2009. 45(07): p. 352-355.
473. Smith, C.J., S.D. Livingston, and D.J. Doolittle, An international literature survey of "IARC Group I carcinogens" reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem Toxicol*, 1997. 35(10-11): p. 1107-30.
474. Weruaga, E., J. Aijón, and J. Alonso, Neurobiología de la nicotina y el óxido nítrico: una revisión. *Prev Tab* 2002. 4(2): p. 95-103.
475. Abrous, D.N., et al., Nicotine self-administration impairs hippocampal plasticity. *J Neurosci*, 2002. 22(9): p. 3656-62.
476. Ellenhorn, M., et al., *Respiratory Toxicology. . Second Edition ed. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*, ed. G. Ordog, S. Schonwald, and J.W.-. berger. 1997, Baltimore: Williams & Wilkins.
477. Upadhyaya, P., et al., Identification of adducts produced by the reaction of 4-(acetoxymethylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol with deoxyguanosine and DNA. *Chem Res Toxicol*, 2003. 16(2): p. 180-90.
478. Prokopczyk, B., et al., Identification of tobacco-derived compounds in human pancreatic juice. *Chem Res Toxicol*, 2002. 15(5): p. 677-85.
479. Bjerregaard, B.K., et al., Tobacco smoke and bladder cancer--in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 2006. 119(10): p. 2412-6.
480. Gandini, S., et al., Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 2008. 122(1): p. 155-64.
481. Brennan, P., et al., Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*, 2000. 86(2): p. 289-94.

482. Vielba-Dueñas, B. and E. Gutierrez-Minguez, Cáncer vesical, in Manejo de la patología urológica en Atención Primaria, G.-P. MI and A.-S. JH, Editors. 2013, Sociedad Castellano y Leonesa de Medicina de Familia y Comunitaria Asociación Castellano Leonesa de Urología: Valladolid. p. 153-165.
483. Kantor, A.F., et al., Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol*, 1984. 119(4): p. 510-5.
484. Scott, D. and X. Wang, Molecular Mechanisms of Tobacco- Induced Diseases. 2006.
485. Akishima, S., et al., Cigarette-smoke-induced vasoconstriction of peripheral arteries: evaluation by synchrotron radiation microangiography. *Circ J*, 2007. 71(3): p. 418-22.
486. Bernardi, L., et al., Autonomic and cerebrovascular abnormalities in mild COPD are worsened by chronic smoking. *Eur Respir J*, 2008. 32(6): p. 1458-65.
487. Meekin, T.N., et al., Laser Doppler flowmeter measurement of relative gingival and forehead skin blood flow in light and heavy smokers during and after smoking. *J Clin Periodontol*, 2000. 27(4): p. 236-42.
488. Rezavandi, K., et al., Expression of ICAM-1 and E-selectin in gingival tissues of smokers and non-smokers with periodontitis. *J Oral Pathol Med*, 2002. 31(1): p. 59-64.
489. Nair, P., et al., Gingival bleeding on probing increases after quitting smoking. *J Clin Periodontol*, 2003. 30(5): p. 435-7.
490. Zonuz, A.T., et al., Effect of cigarette smoke exposure on the growth of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguis*: an in vitro study. *Nicotine Tob Res*, 2008. 10(1): p. 63-7.
491. Ertel, A., R. Eng, and S.S. SM, The differential effect of cigarette smoke on the growth of bacteria found in humans. *Chest* 1991. 100(3): p. 628-630.
492. Pavlova, S.I. and L. Tao, Induction of vaginal *Lactobacillus* phages by the cigarette smoke chemical benzo[a]pyrene diol epoxide. *Mutat Res*, 2000. 466(1): p. 57-62.
493. McMaster, S.K., et al., Cigarette smoke inhibits macrophage sensing of Gramnegative bacteria and lipopolysaccharide: relative roles of nicotine and oxidant stress. *Br J Pharmacol*, 2008. 153(3): p. 536-43.
494. Versteeg, D., et al., Toll-like receptor 2 and 4 response and expression on monocytes decrease rapidly in patients undergoing arterial surgery and are related to preoperative smoking. *Shock*, 2009. 31(1): p. 21-7.
495. Baqir, M., et al., Cigarette smoke decreases MARCO expression in macrophages: Implication in *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Respir Med*, 2008.
496. King, T.J., D. Savici, and P. Campbell, Phagocytosis and killing of *Listeria monocytogenes* by alveolar macrophages: smokers versus nonsmokers. *J Infect Dis*, 1988. 158(6): p. 1309-1316.
497. Nouri-Shirazi, M., R. Tinajero, and E. Guinet, Nicotine alters the biological activities of developing mouse bone marrow-derived dendritic cells (DCs). *Immunol Lett*, 2007. 109(2): p. 155-164.

498. Robbins, C.S., et al., Cigarette smoke exposure impairs dendritic cell maturation and T cell proliferation in thoracic lymph nodes of mice. *J Immunol*, 2008. 180(10): p. 6623-8.

499. http://www.asmainfantil.com/adjuntos/fichero_316:20030825.jpg

VIII
ANEXOS

ANEXO 1

Abreviaturas utilizadas en el texto

ACUGP	antecedente de cirugía uro – ginecológica – obstétrica – pelviana.
ADV.	usuarios de drogas por vía parenteral.
APD	antecedente de parto distócico.
APFIEQ-CyL	Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas de Castilla y León.
BA	Bacteriuria asintomática.
BEA	Betalactamasas de espectro ampliado.
BFB-EMG	Biofeedback-electromiografía.
CIM	Concentración inhibitoria mínima.
Cd	Cadmio.
CMP	Comité de Evaluación de Medicamentos de uso Humano.
CGA	Campos de gran aumento.
CO	Monóxido de carbono.
COHb	Carboxihemoglobina.
CTD≈DTC	Documento Técnico Común
CUMS	Cistouretrografía miccional secuencial
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud.
DAMP	Daño-Asociado a Patrones Moleculares
DM	Diabetes mellitus.
DGS	Disialosil-galactosil-globósido.
EAU	European Association of Urology.
E. coli	Escherichia coli.
EMA	European Medicines Agency: acrónimo hasta diciembre de 2009 →
EMA	European Medicines Agency: desde diciembre de 2009, vigente actualmente.
EPINE	Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España.
ExPEC	Escherichia coli patógenos extraintestinales.
FDA	Food and Drug Administration.

GMC ó GMT	Media geométrica de la concentración o media geométrica del título de anticuerpos.
GRUMUR	Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico y Renal.
HAP	Hidrocarburos aromáticos policíclicos.
IBL	Inhibidor de beta-lactamasas.
IBSAL	Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca.
ICH	International Conference on Harmonisation
ICUD	International Consultation on Urological Diseases
ITU	Infección del tracto urinario.
ITUAC	Infección del tracto urinario asociadas a catéter.
ITUR	Infecciones del tracto urinario de repetición.
IUE	Incontinencia urinaria de esfuerzo.
LCR	Líquido cefalorraquídeo.
LN	Local o regional mucosa draining lymph nodes.
LPS	lipopolisacárido.
MALT	Mucosa asociated lymphoid tissue.
MBC	Concentración bactericida mínima.
NAT2	N-acetiltransferasa 2.
NHSN	National Healthcare Safety Network.
NKT	Natural killer T cells.
NLR	nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat receptors.
NO	Óxido nítrico.
PABA	ácido p-aminobutírico.
PAI	Islas de patogenicidad.
PAM	Presión arterial media.
PAMP	Patrones Moleculares Asociados a Patógenos.
PAS	Presión arterial sistólica.
PBP	Proteínas fijadoras de penicilina.
PRR	Receptores de Reconocimiento de Patógenos.
R	Resistencia.
RLR	retinoic acid-inducible gene-I (RIG-)-like receptors.
S	Sensibilidad.

SD	Standart desviation.
SGG	Sialosil-galactosil-globósido.
SMX	sulfametoxazol.
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
TAS	Tensión arterial sistólica.
TEU	tratamiento concomitante con efecto urodinámico.
THF	ácido tetrahidrofólico.
TLE	Tiempo libre de enfermedad.
TLR	Toll like receptor.
TMP	trimetoprim.
TNF	Factor de necrosis tumoral.
TOT	Transobturador tape.
UC	Urocultivo.
UFC	Unidad formadora de colonias.
UIV	Urografía intravenosa.
VHS	Virus del herpes simple.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.
WBC	White blood cell.

ANEXO 2

Leyenda de figuras

- Figura 1. Cronograma de los puntos de control.
- Figura 2. Distribución de edad en GA.
- Figura 3. Distribución de la edad en años en GA1.
- Figura 4. Distribución de edad en GA2.
- Figura 5. Edad en GA2 según categorías de fumadoras.
- Figura 6. Distribución de la edad en GB.
- Figura 7. Distribución de la edad en GB1.
- Figura 8. Distribución de edad en GB2.
- Figura 9. Distribución de edad en GA y en GB.
- Figura 10. Resultados de la distribución de pacientes por categoría de fumadoras en GA2.
- Figura 11. Correlación entre la edad (en x) y los años de hábito tabáquico (en y) en GA2.
- Figura 12. Correlación lineal entre la edad (en x) y los años de hábito tabáquico (en y) en GA2.
- Figura 13. Distribución de los años de tabaquismo según las categorías de las fumadoras en GA2.
- Figura 14. Distribución de categorías de fumadoras en GB.
- Figura 15. Correlación entre la edad (en x) y los años de hábito tabáquico (en y) en GB2.
- Figura 16. Correlación lineal entre la edad y los años de hábito tabáquico en GB2.
- Figura 17. Distribución del promedio de años de hábito tabáquico por categorías en GB2.
- Figura 18. Representa el promedio de años con hábito tabáquico en GA2 y GB2 por categorías de fumadoras.
- Figura 19. Distribución de los años de padecimiento de ITUR en GA.
- Figura 20. Distribución de años de padecimiento ITUR en GA1.
- Figura 21. Distribución del tiempo transcurrido desde la primera consulta por ITUR en GA1.
- Figura 22. Distribución del tiempo de evolución del padecimiento ITUR en GB1.
- Figura 23. Distribución del tiempo de seguimiento en GB1.

- Figura 24. Distribución del tiempo transcurrido entre la primera consulta por ITUR y el momento del análisis en GB1.
- Figura 25. Distribución de los años de padecimiento de ITUR en GB.
- Figura 26. Distribución de los años de padecimiento de ITUR en GA y en GB.
- Figura 27. Distribución del tiempo de evolución de la enfermedad expresado en años en GA2.
- Figura 28. Tiempo de evolución en años de ITUR en GA2.
- Figura 29. Distribución del tiempo de evolución del padecimiento de ITUR en GB.
- Figura 30. Distribución del tiempo transcurrido desde la primera consulta por ITUR y el momento del análisis en GB.
- Figura 31. Distribución del tiempo del padecimiento de ITUR en GB2.
- Figura 32. Distribución del tiempo transcurrido entre la primera consulta por ITUR y el momento del análisis en GB2.
- Figura 33. Distribución del tiempo medio de seguimiento en GA1.
- Figura 34. Distribución del tiempo de seguimiento desde la fecha clave hasta el momento de análisis en GB.
- Figura 35. Distribución del tiempo de seguimiento en GB2.
- Figura 36. Distribución de los días de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica y el momento de análisis (Diciembre 2013) en GA.
- Figura 37. Distribución de los días de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis con vacuna y el momento de análisis (Diciembre 2013) en GB.
- Figura 38. Distribución de los días de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica (GA) o con vacuna (GB) y el momento de análisis (Diciembre 2013).
- Figura 39. Distribución del IMC en el GA.
- Figura 40. Correlación entre el IMC (en x) y la edad (en y) en GA.
- Figura 41. Correlación lineal entre la edad y el IMC en GA.
- Figura 42. Distribución de IMC en GA1.
- Figura 43. Distribución de IMC en GA2.
- Figura 44. Valores promedio de IMC en GA2 según categorías de fumadoras.
- Figura 45. Distribución de IMC en GA2 por categorías de fumadoras.
- Figura 46. Distribución del IMC en el GB.
- Figura 47. Distribución del IMC en GB.

- Figura 48. Correlación entre IMC (en x) y la edad (en y) en GB.
- Figura 49. Correlación lineal entre la edad y el IMC en GB.
- Figura 50. Distribución del IMC en GA y en GB.
- Figura 51. Distribución del IMC en GB1.
- Figura 52. Distribución de IMC en GB2.
- Figura 53. Tiempo de seguimiento desde la fecha clave hasta el momento del análisis en GA2.
- Figura 54. Espectro de la respuesta inmune innata.
- Figura 55. Proporción de pacientes con aislamientos + en GA1 y GA2 y de las R expresadas de E coli en GA1 y GA2.
- Figura 56. Proporción de pacientes con aislamientos positivos expresados en GB1 y GB2 y resistencias expresadas en E coli en GB1 y GB2.
- Figura 57. Zona sublingual de aplicación del spray de la vacuna polibacteriana.

ANEXO 3

Leyenda de tablas

Tabla 1	Agentes etiológicos de ITU en un estudio multicéntrico español.
Tabla 2	Patógenos asociados con diversas condiciones clínicas.
Tabla 3	Factores de riesgo para sufrir ITUR.
Tabla 4	Factores indicativos de una posible ITU complicada.
Tabla 5:	Factores virulentos asociados a <i>E.coli</i> .
Tabla 6	Relación entre cuadros clínicos de ITU y patógenos.
Tabla 7	Recomendaciones terapéuticas según EAU.
Tabla 8	Recomendaciones terapéuticas según a EAU.
Tabla 9	Régimen de tratamiento de la bacteriuria asintomática y la cistitis durante el embarazo.
Tabla 10	Regímenes de tratamiento de la pielonefritis durante el embarazo.
Tabla 11	Factores de riesgo asociados a ITU en mujeres postmenopáusicas.
Tabla 12	Criterios de ITU en los niños.
Tabla 13	Opciones de tratamiento antibiótico como tratamiento empírico.
Tabla 14	Pautas de profilaxis antibiótica continua para mujeres con ITUR.
Tabla 15	Pautas de profilaxis antibiótica poscoital para mujeres con ITUR.
Tabla 16	Recomendaciones de la EAU en ITUR no complicadas.
Tabla 17	TLR en humanos y agonistas.
Tabla 18	Principales mecanismos de resistencia.
Tabla 19	Porcentaje de fumadores en España según ENS.
Tabla 20	Categorización de las pacientes fumadoras.
Tabla 21	Edad de GA2.
Tabla 22	Distribución de edades en GA2 según la categoría de fumadoras.
Tabla 23	Edad en GA2 según categorías de fumadoras.
Tabla 24	Resultados de la distribución de pacientes por categoría de fumadoras en GA2.
Tabla 25	Distribución de los años de tabaquismo según las categorías de las fumadoras en GA2.
Tabla 26	Categorías de fumadoras según número de cigarrillos/día consumidos.

Tabla 27	Distribución de segundos diagnósticos y antecedentes según categoría de fumadora en GB2.
Tabla 28	Distribución del promedio de años de hábito tabáquico por categorías en GB2.
Tabla 29	Distribución de segundos diagnósticos y antecedentes en el grupo GA2
Tabla 30	Distribución de segundos diagnósticos y antecedentes en GB1.
Tabla 31	Distribución del tiempo de evolución de la enfermedad expresado en años en GA2.
Tabla 32	Tiempo de evolución en años de ITUR en GA2.
Tabla 33	Tiempo de evolución del padecimiento de ITUR en la primera consulta en años.
Tabla 34	Tiempo de evolución desde la primera consulta hasta la fecha de análisis (diciembre de 2013) en días.
Tabla 35	Tiempo de seguimiento desde la fecha clave: la fecha en la que termina la profilaxis con antibiótico o con vacuna, y el análisis en Diciembre de 2013, medido en días.
Tabla 36	Valores promedio de IMC en GA2 según categorías de fumadoras.
Tabla 37:	Los promedios del IMC en GB2.
Tabla 38	Tiempo libre de enfermedad en GA2.
Tabla 39	TLE expresado en días en GA y en GB en relación a segundos diagnósticos y antecedentes personales.
Tabla 40	TLE (en días) en GA y en GB.
Tabla 41	Aislamientos de microorganismos en GA pre – profilaxis.
Tabla 42	Aislamientos de microorganismos en Grupo A pre - profilaxis y sensibilidad expresada.
Tabla 43	Aislamientos de microorganismos en Grupo A pre - profilaxis y resistencias expresadas.
Tabla 44	Aislamientos de microorganismos en Grupo A post - profilaxis y sensibilidad expresada.
Tabla 45	Aislamientos de microorganismos en Grupo A post - profilaxis y resistencias expresadas.
Tabla 46	Tiempo de seguimiento en las diferentes categorías de GA2.
Tabla 47	Aislamientos de los UC, sensibilidad y resistencias por categorías en GA2.
Tabla 48	Aislamientos de los UC, sensibilidad y resistencias en GAa.
Tabla 49	Aislamientos en los UC, sensibilidad y resistencias en mujeres del Gab.
Tabla 50	Distribución de resistencias de las E. coli en GA2.

- Tabla 51 Aislamientos de microorganismos en Grupo B pre - profilaxis y sensibilidad expresada.
- Tabla 52 Aislamientos de microorganismos en Grupo B pre - profilaxis y resistencias expresadas.
- Tabla 53 Aislamientos de microorganismos en Grupo B post – profilaxis, sensibilidad y resistencias expresadas.