

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA
URETRA DE MUJERES CON INFECCIONES
URINARIAS DE REPETICIÓN: PERFIL
CLÍNICO, CARACTERÍSTICAS DEL
SEDIMENTO, BACTERIAS Y HONGOS EN
ORINA Y VAGINA; Y SU RIESGO
ONCOGÉNICO**

D^a. Cristina Mena Ruiz

TESIS DOCTORAL

Octubre 2024

“No entiendes realmente algo a menos que seas capaz de explicárselo a tu abuela”

Albert Einstein

(1879 – 1955)

AGRADECIMIENTOS

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

A mis Directoras, Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez y Dra. María Begoña 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. Javier Montero Martín, 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 todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar por su ardua labor y rigor científico.

A mis compañeros del Curso de Doctorado del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.

A mis padres, quienes me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía; a mi hermano, Rodrigo, gracias por tu apoyo incondicional. A mis abuelos, que allí dónde están siguen a mi lado. Tíos, primos y resto de familia, por estar y porque de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas, y ellos saben lo que me ha costado llegar aquí; María, Neumotórax, Maitane, Ana Ausin, M.^a Jesús, Ana, Emma, Ismail, Moctezuma, y resto de amistades que no nombro, pero no me olvido, gracias por apoyarme, estar ahí y ser compañía de aventuras y de este camino. No puedo olvidarme del Dr. Perales, Dr. Ardela y Dr. Adot, cada uno de una forma y en un momento determinado, han hecho que hoy sea la profesional que soy. Y a todos los compañeros que me habéis ayudado a seguir en el camino, en ocasiones se ha puesto cuesta arriba y habéis estado a mi lado.

Finalmente quiero agradecer esta tesis a las pacientes, sin ellas esto no hubiera sido posible

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	15
1.1.-VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	17
1.1.1.-Descripción	17
1.1.2.-Epidemiología	17
1.1.3.-Etiopatogenia.....	19
1.1.4.-Diagnóstico	21
1.1.5.-Tratamiento	25
1.1.6.-Pronóstico.....	26
1.1.7.-Prevención.....	26
1.2.-INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO INFERIOR DE REPETICIÓN	27
1.2.1.-Definición y epidemiología.....	27
1.2.2.-Clasificación.....	28
1.2.3.-Factores de riesgo.....	30
1.2.4.-Etiología	32
1.2.5.-Patogenia	34
1.2.6.-Tratamiento	37
1.2.7.-Profilaxis	38
1.3.-SÍNDROME URETRAL FEMENINO	44
1.3.1.-Definición.....	44
1.3.2.-Epidemiología	45
1.3.3.-Etiopatogenia.....	47
1.3.4.-Tratamiento	48
1.3.5.-Pronóstico.....	49
1.4.-RELACIÓN ENTRE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO DE REPETICIÓN, EL SÍNDROME URETRAL FEMENINO Y EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	50
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
2.1. HIPÓTESIS	55
2. 2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	55
III. MATERIAL Y MÉTODO	57
3.1.-GENERALIDADES	59
3.2.-INSTALACIONES	59
3.3.-MÉTODO.....	59
3.3.1.-Diseño del estudio	59
3.3.2.-Selección muestral.....	59
3.3.3.-Grupos de estudios	60

3.3.4.-Variables estudiadas	61
3.4.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO	61
3.5.-CUESTIONES LEGALES	61
3.5.1.-Consentimientos informados (Real Decreto 651/93):	61
3.5.2.-Comité ético de investigación clínica (CEIM):	62
3.6.-CONFLICTO DE INTERÉS	62
3.7.-COSTES	63
IV. RESULTADOS	65
4.1.-Edad	67
4.2.-IMC	68
4.3.-Tiempo de seguimiento	69
4.4.-Distribución de los síntomas principales de consulta de VPH	71
4.5.-Tratamiento urológico	72
4.6.-Enfermedades concomitantes	74
4.7.-Antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos	76
4.8.-Tratamientos concomitantes	78
4.9.-Hallazgos en el uroanálisis	80
4.10.-Patógenos en urocultivo	82
4.11.-Sensibilidad de antibióticos en urocultivos	84
4.12.-Resistencia de antibióticos en urocultivos	86
4.13.-Hallazgos en el exudado vaginal	88
4.14.-Genotipos del virus de papiloma humano	89
4.15.-Pruebas complementarias realizadas	92
4.16.-Correlaciones de las variables con la identificación del virus de papiloma humano uretral	94
4.17.-Correlaciones de los tratamientos indicados en la consulta de urología	98
4.18.-Correlaciones de las enfermedades concomitantes	101
4.19.-Correlaciones de los tratamientos concomitantes.	109
4.20.-Correlaciones de los hallazgos en el uroanálisis	115
4.21.-Correlaciones de los patógenos en urinocultivo	117
4.22.-Correlaciones de los antibióticos con sensibilidad en el urinocultivo	123
4.23.-Correlaciones de los antibióticos con resistencia en el urinocultivo	131
4.24.-Correlaciones de los hallazgos en el exudado vaginal	135
4. 25.-Análisis clúster	137
4.26.-Análisis multivariante regresión logística	141
V. DISCUSIÓN	145
VI.CONCLUSIONES	159

VII. BIBLIOGRAFÍA	163
VIII. ANEXOS	171
4.1.-ANEXO 1. Listado abreviaturas utilizadas en el texto	173
4.2.-ANEXO 2. Listado de tablas utilizadas en el texto.....	174
4.3.-ANEXO 3. Listado de figuras utilizadas en el texto.	177

I. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1.-VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

1.1.1.-Descripción

Los virus del papiloma humano (VPH) constituyen un grupo de pequeños virus de ADN que causan una gran variedad de lesiones benignas y malignas en la piel y las membranas mucosas; y cuyo reservorio es exclusivamente humano. Las enfermedades reconocidas asociadas al VPH son las verrugas en distintas localizaciones: anogenitales (condiloma acuminado), en otras superficies cutáneas (verruga común y verruga plana) y en la superficie plantar del pie (verruga plantar). La infección provoca, además, lesiones intraepiteliales escamosas o neoplasias intraepiteliales cervicales y en otras localizaciones anogenitales. Se considera el agente etiológico de varios cánceres de ano, vulva, vagina, pene, orofaringe y en especial cuello uterino (causa el 10% de los cánceres en la mujer) (1).

1.1.2.-Epidemiología

Aunque las infecciones clínicas por VPH son las más relevantes para el paciente y el profesional sanitario, así como las de más fácil diagnóstico, es probable que las infecciones subclínicas y asintomáticas (latentes) sean las más frecuentes, y quizás las infecciones previas por VPH representen un grupo aún mayor (2, 3).

Las infecciones por VPH se pueden clasificar según la localización anatómica predominante de las lesiones que causan (verrugas o papilomas); así, las infecciones genitales o mucosas se distinguen de las infecciones no genitales, entre las que se encuentran las infecciones cutáneas (4).

Es probable que el contacto personal estrecho de piel a piel, sea relevante para la transmisión de la mayor parte de las verrugas cutáneas (4), estas son, predominantemente, una enfermedad de niños de edad escolar. Se adquieren mediante contactos estrechos, predominantemente en el entorno familiar. En el caso de las verrugas plantares, la transmisión por fómites a partir de superficies húmedas puede ser una importante fuente de infección.

Las infecciones genitales (o de mucosas) por VPH se transmiten, sobre todo, por vía sexual (habitualmente durante el coito, aunque también son posibles otras vías de transmisión, como contacto sexual sin penetración, contacto oral – genital o manual – genital, o con objetos sexuales) y su incidencia ha aumentado, duplicando el número de

consultas entre 2000 y 2014 de 220.000 a 465.000, manteniéndose estable desde entonces (5). Además, la infección genital por el VPH puede transmitirse a la boca y las vías respiratorias superiores, perinatalmente, de madres infectadas a recién nacidos. Siendo la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente, en el momento actual. El riesgo de adquirir nuevas infecciones por el VPH permanece significativamente alto a lo largo de toda la vida en las mujeres sexualmente activas, cada año entre el 5% y el 15% de las mujeres adquieren una nueva infección por un tipo de VPH de alto riesgo (6).

Las infecciones, tanto genitales como no genitales, se transmiten a nuevas localizaciones por autoinoculación. La evidencia de que el VPH se transmite por vía sexual incluye la observación de que la edad de inicio de este proceso es similar a la de otras ITS, así como el hecho de que la enfermedad aparece en alrededor del 66% de los contactos sexuales de pacientes con verrugas genitales (7).

Además, los pacientes con verrugas genitales suelen presentar otras ITS o antecedentes de estas infecciones (8). No obstante, con la introducción de vacuna tetravalente contra el VPH en 2006, la prevalencia ha disminuido entre 2006 y 2010, pasando de 2,9 a 1,8/100 personas-año entre las mujeres de 15-19 años, que es la cohorte con más probabilidad de haberse vacunado (9). La mayoría de las personas que mantienen relaciones sexuales se habrán expuesto al VPH genital a lo largo de su vida, se estima una incidencia de entre el 40-60% de al menos un tipo de VPH en los primeros dos años desde el inicio de las relaciones sexuales (1).

Los factores de riesgo de infección comprenden variables relacionadas con probable exposición (p. ej., edad joven del comienzo de las relaciones sexuales, mayor número de parejas sexuales recientes o a lo largo de la vida y número de parejas de las parejas sexuales), predisposición (p. ej., ausencia de circuncisión en hombres, uso de anticonceptivos orales), ausencia de medidas de prevención (p. ej., falta de uso sistemático de preservativos o de vacunación) y el consumo de tabaco (1).

La mayoría de las infecciones son transitorias, asintomáticas y se resuelven sin tratamiento en los pacientes inmunocompetentes, la mediana de duración de las infecciones de alto riesgo por el VPH en mujeres es de 8 meses y, según se ha constatado, su persistencia es del 30% después de 1 año y del 9% después de 2 años (1). En el caso de los hombres, las infecciones tienen menos probabilidad de persistir que en las mujeres, y disminuye aún más en los circuncidados. En hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH), la infección anal por el VPH tiene una alta prevalencia (hasta un 75%) (1).

INTRODUCCIÓN

Todos los tipos y manifestaciones de infección por VPH son más comunes en personas con deterioro de la inmunidad celular, como los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o los sometidos a tratamiento inmunosupresor (1).

1.1.3.-Etiopatogenia

Los VPH son papovavirus, virus pequeños de ADN sin envoltura, que se clasifican según la secuencia de nucleóticos del gen que codifica la proteína principal de la cápside. Estos virus no se pueden cultivar mediante los métodos convencionales. Se han identificado al menos 230 tipos, más de 40 de los cuales infectan la piel y mucosas genitales (3).

Por definición, un nuevo tipo debe tener más de un 10% de diferencia con respecto a cualquier tipo previamente caracterizado en las secuencias de ADN de tres genes del VPH (E6, E7 y L1). Una diferencia del 2-10% define la categoría de subtipo y una menor del 2% la de variante. Los tipos 1, 2 y 4 son los más frecuentes en las verrugas cutáneas (3).

De los tipos genitales, unos 15 se consideran de alto riesgo (entre ellos los tipos 16, 18, 31, 33 y 35), por asociarse a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y a cánceres de cuello uterino, ano, pene, vulva, vagina y orofaringe, mientras que otros se consideran de bajo riesgo (los tipos 6 y 11), ya que se relacionan mayoritariamente con verrugas genitales y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (3).

El riesgo oncogénico de los VPH varía no solo en función del tipo (VPH 16 es el de mayor oncogenicidad), sino también según las variantes de un tipo determinado. Una alta carga viral también puede contribuir al mayor riesgo, y una infección persistente es necesaria, pero no suficiente para el desarrollo de cáncer. Los posibles cofactores comprenden inicio temprano de relaciones sexuales, promiscuidad, fimosis, consumo de cigarrillos, uso prolongado de anticonceptivos hormonales, multiparidad, deficiencia de micronutrientes, inmunodeficiencia (infección por el VIH y otras infecciones tipo *Chlamydia trachomatis* y virus del herpes simple tipo 2). Prácticas sexuales seguras, la circuncisión y el uso de preservativos sirven de protección frente al VPH (3).

En los adultos, las estimaciones de la tasa de transmisión del VPH son variables (10). En un estudio, esta tasa (expresada en número de episodios por cada 100 personas-meses) fue de 3,5 del pene al cuello uterino y de 4,0 en sentido contrario (3).

El periodo de incubación se estableció experimentalmente mediante la inoculación a personas de extractos de verrugas cutáneas (8). Las verrugas aparecían a los 3-6 meses, aunque en ocasiones las lesiones crecen a las 6 semanas o incluso a los 2 años de la inoculación. El periodo de incubación es similar respecto a las verrugas genitales (8).

El VPH puede infectar cualquier tipo de epitelio escamoso. El aspecto histológico macroscópico de las lesiones varía según la localización de la infección y el tipo de virus. Las infecciones por el VPH causan enfermedad induciendo proliferación del epitelio de la piel y las membranas mucosas. En las lesiones benignas, como las verrugas y los condilomas, están implicadas todas las capas epiteliales, excepto la capa basal de los queratinocitos en replicación (1, 3).

En las lesiones precancerosas o cancerosas, la discariosis está causada por proliferación de células de la capa basal, que también presentan mitosis anómalas: la afectación de espesor total define el carcinoma in situ. La rotura de la membrana basal indica cáncer invasivo (1, 3).

El ciclo replicativo del virus depende, en gran medida, de la diferenciación epitelial. Requieren una discontinuidad de la integridad del epitelio para que la partícula viral pueda unirse a los proteoglicanos de heparán presentes en la membrana y en las células basales, tras lo cual se inicia un proceso que incluye la modificación de la conformación de cápside y las proteínas, lo que permite la entrada por endocitosis. A medida que las células basales se diferencian y se desplazan hacia la superficie del epitelio, tiene lugar la replicación y transcripción del ADN del VPH y se ensamblan las partículas virales en el núcleo (1, 3).

El epitelio de aspecto normal puede contener ADN del VPH y la presencia de ADN residual tras el tratamiento de la verruga puede dar lugar a una enfermedad recidivante. En las lesiones benignas causadas por VPH, el ADN viral se encuentra a nivel extracromosómico, en los núcleos de las células infectadas. Cuando se detecta ADN del VPH en neoplasias intraepiteliales de alto grado y cánceres, suele aparecer integrado. Sin embargo, la frecuencia de la integración viral varía con el genotipo de VPH y no parece ser necesaria para la oncogénesis (11, 12).

Otros fenómenos importantes son la hipermetilación del ADN viral y celular, la inhibición de la apoptosis y activación de la telomerasa (estos dos fenómenos conllevan inmortalidad) y la cooperación con los oncogenes celulares activados. La inestabilidad

INTRODUCCIÓN

cromosómica y las deleciones (6p, 3p, 4p, 6q, 10p y 11q) se producen cuando la lesión se convierte en una neoplasia intraepitelial de alto grado (1, 3, 13).

Las respuestas de defensa del huésped frente a la infección por VPH no se conocen con detalle, pero hay varios estudios sobre la importancia de la normalidad del sistema inmunitario para la resolución de la infección por VPH (14, 15).

Después de una infección por VPH, se desarrolla una respuesta inmunitaria humoral y celular, pero su correlación con las pruebas de laboratorio no es uniforme o constante (16, 17).

La respuesta inmunitaria a la infección por el VPH es menos intensa que la que se manifiesta en la mayor parte de las demás infecciones virales. Las proteínas virales y los viriones infecciosos se desarrollan en células superficiales, con un contacto limitado con el sistema inmunitario, y no hay lisis celular o viremia que desencadenen una respuesta inflamatoria. Además, el VPH inhibe diversos componentes de la respuesta inmunitaria, como la vía de los interferones y la expresión de citocinas inflamatorias y del CPH I. Los anticuerpos contra el VPH se desarrollan solo en un porcentaje estimado del 60% de los infectados, a menudo incluso entre 6 y 12 meses después de la infección. En cambio, la dinámica de la respuesta inmunitaria es bastante diferente tras la vacunación, con niveles de seroconversión de casi el 100% en varios meses, y con concentraciones de anticuerpos varias veces mayores que las de la infección natural. La alta eficacia profiláctica de las vacunas contra el virus del papiloma se debe a la inmunidad humoral y a la intensa producción de anticuerpos neutralizantes frente a la proteína 1 nativa, proteína de la cápside. Una vez que la infección se establece, para su remisión parece esencial la inmunidad celular (16, 17).

1.1.4.-Diagnóstico

Tanto las verrugas cutáneas como las genitales, en general, presentan un cuadro clínico fácilmente reconocible, y pueden diagnosticarse mediante anamnesis y exploración física (lesiones hiperplásicas, pediculadas con base ancha, blanda de color carne), generalmente no dan ningún síntoma. La aplicación de ácido acético al 3-5% en la mucosa o piel genital o anal produce blanqueamiento de las lesiones por el VPH y facilita la exploración con una lupa o colposcopio. Las lesiones orales también se suelen reconocer mediante anamnesis y exploración física. En las mujeres las localizaciones más frecuentes son el introito vaginal y labios menores. En vagina y cérvix son menos

frecuentes. Las verrugas intraanales suelen verse en personas que practican sexo anal penetrativo; las perianales cuando no se practica sexo anal (18, 19).

Los tipos de VPH cutáneos y mucosos son grupos diferenciados, que infectan piel o mucosas, sin embargo, el tropismo vírico no es absoluto. Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de VPH implicado, la localización anatómica y el estado inmunitario del huésped (tabla 1) (18, 19).

INTRODUCCIÓN

	Detectados con frecuencia	Detectados con menor frecuencia.
Lesiones cutáneas		
• Verrugas comunes, palmares, plantares y en mosaico	1, 2, 27,57	4, 29, 41, 60, 63, 65
• Verrugas planas	3, 10	28, 29
• Verrugas de carnicero	7	1, 2, 3, 4, 10, 28
• Carcinoma espinocelular digital y enfermedad de Bowen	16	26, 31, 33, 34, 35, 51, 52, 56, 73
• Epidermodisplasia verruciforme (EV)	3, 5, 8	9,12, 14, 15, 17, 19-25, 38-38, 47, 49,
• Carcinoma espino celular	5, 8	14, 17, 20, 47
Lesiones mucosas		
• Condilomas acuminados	6, 11	40, 42-44, 54, 61, 70, 72, 81
• Neoplasias intraepiteliales de alto grado (condilomas planos cervicouterinos, papulosis bowenoide y eritoplasia de Queyrat) y cáncer invasivo	16	18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 62, 66, 68, 73, 82
• Tumor de Buschke-Löwenstein	6, 11	
• Papilomatosis respiratoria recurrente, papilomas conjuntivales	6, 11	
• Enfermedad de Heck (hiperplasia epitelial focal)	6, 11	

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y tipos del virus del papiloma humano asociados (18, 19).

Los condilomas acuminados o verrugas anogenitales se forman en los genitales externos y el periné, perianalmente o en áreas adyacentes, como el pliegue inguinal y el monte de Venus. Las lesiones pueden extenderse a la vagina, la uretra o el conducto anal (18, 19).

El examen histopatológico mediante biopsia puede ser útil en lesión en cualquier localización anatómica atípica o que no responde al tratamiento, en las sospechosas de lesión intraepitelial escamosa de alto grado o lesiones malignas (lesiones pigmentadas,

induradas, fijas, hemorrágicas o ulceradas) o en lesiones de pacientes inmunodeprimidos (18, 19).

La introducción de métodos moleculares en el diagnóstico del VPH y la caracterización de tipos y variantes han sido de utilidad en el conocimiento de la infección, dada las limitaciones derivadas de la ausencia de sistemas de cultivos in vitro del VPH. En la aplicación de los métodos moleculares para la detección y caracterización del VPH hay que tener en cuenta la variación genética entre los diferentes tipos y variantes (18, 19).

Los métodos aplicados a la identificación de la infección deben ser diseñados de forma que sean capaces de detectar con una elevada sensibilidad el mayor número de tipos de VPH (18, 19).

La calidad, cantidad y condiciones de almacenamiento de las muestras clínicas son factores que pueden afectar a la sensibilidad de los diferentes métodos de detección del VPH (20):

1.-Métodos de detección del genoma del VPH, este método es capaz de detectar, identificar y cuantificar la presencia de múltiples tipos del VPH. Debe ser un método que se pueda realizar con facilidad, alta reproductibilidad y elevada especificidad y sensibilidad.

2.-Métodos de detección de los anticuerpos frente al VPH, no se utilizan en el diagnóstico habitual, sin embargo, son importantes en el estudio de las vacunas frente al VPH.

Las pruebas de detección del VPH sólo han sido validadas para detección del VPH del cuello uterino, se ha detectado tradicionalmente en la citología mediante pruebas de Papanicolaou, en combinación con pruebas de ADN del VPH. No hay pruebas para determinar si la persona tiene o no VPH, no han sido validadas y no se recomiendan la para la detección de infección en otras localizaciones (ano, orofaringe, ...). A diferencia de lo que ocurre con las mujeres, en los varones no hay un programa estandarizado de cribado, y en la actualidad, los métodos de detección del VPH tienen importantes limitaciones (20).

Así que la mayoría de las personas con VPH no saben que están infectadas y nunca presentan síntomas o problemas relacionados con el virus, en ocasiones lo pueden descubrir cuando presentan verrugas genitales (18, 19).

INTRODUCCIÓN

1.1.5.-Tratamiento

En la actualidad, no hay tratamientos eficaces y seguros frente a las enfermedades causadas por el VPH, las terapias que se aplican actualmente no persiguen el objetivo de eliminar el virus, sino que tratan de disminuir, o si es posible, eliminar las manifestaciones clínicas, mediante la destrucción física o química (con fármacos citotóxicos vía tópica o por inyección) de las lesiones, o en el caso de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, en la prevención de la progresión a cáncer. Muchas lesiones se resuelven de manera espontánea. Los pacientes infectados por VIH son más resistentes a los tratamientos (1, 21).

El tratamiento de las verrugas depende de su localización y de su tamaño, las preferencias del paciente y la experiencia del profesional sanitario. Ningún tratamiento ha demostrado ser más efectivo que otro, y no se recomienda el tratamiento de lesiones subclínicas. El tipo de tratamiento se debe modificar si después de tres sesiones no hay un descenso en el número de lesiones o si después de seis aplicaciones no han desaparecido (21).

El tratamiento de primera línea recomendado para las verrugas comunes y plantares es la aplicación tópica de ácido salicílico, de segunda línea para lesiones resistentes se puede usar: crioterapia, bleomicina intralesional, láser o escisión quirúrgica. El tratamiento para las verrugas genitales comprende podofilotoxina aplicada por el paciente (solución o gel aplicado dos veces al día durante 3 días, con repetición semanal durante 4 ciclos), imiquimod al 5% (crema: 3 aplicaciones por semana durante 16 semanas) o sinecatequinas (crema, extracto de té verde: 3 aplicaciones al día durante 16 semanas);, así como crioterapia con nitrógeno líquido (1 vez por semana) o ácido tricloroacético al 80-90% (1 vez por semana) aplicado por el profesional sanitario o escisión quirúrgica por electrocoagulación o láser (21).

Las verrugas en el meato y la uretra son difíciles de abordar, la estenosis y la compresión debidas al tratamiento son complicaciones potencialmente importantes, la crema 5- fluorouracilo al 5% puede aplicarse dos veces a la semana. Las lesiones orales pueden tratarse mediante técnicas físicas destructivas a nivel local (bisturí, crioterapia o láser). El tratamiento de las lesiones de cuello uterino depende de la estadificación histológica tras la colposcopia, biopsia y contexto clínico (seguimiento, criocirugía, escisión...) Las nuevas estrategias terapéuticas se dirigen a dianas moleculares virales y a la inmunomodulación (22, 23).

1.1.6.-Pronóstico

Aunque la evolución natural de la infección por el VPH no se ha caracterizado por completo, la gran mayoría de las infecciones y lesiones premalignas son autolimitadas en la mayor parte de los pacientes inmunocompetentes. No está claro si las infecciones que ya no son detectables han sido eliminadas por el sistema inmunitario o permanecen latentes en la capa basal del epitelio con capacidad de reactivación (24).

La gran mayoría de las lesiones clínicas se resuelven espontáneamente después de que el paciente haya desarrollado inmunidad celular. Se calcula que la regresión espontánea en el plazo de 1 año se produce en el 25% de las verrugas genitales y en más del 50% de las verrugas comunes en niños. La mayoría de los pacientes con infección por el VPH presentan un excelente pronóstico. Una vez que desaparece la lesión, la reinfección con el mismo tipo de VPH parece ser inhabitual, lo que indica el posible desarrollo de inmunidad específica de tipo. Es recomendable seguir al paciente durante 6 – 12 meses (24).

1.1.7.-Prevención

En la actualidad, no hay métodos de prevención eficaces para las verrugas cutáneas, salvo la evitación del contacto con las lesiones infecciosas. Para la infección genital por el VPH el uso correcto y sistemático de preservativos disminuye tanto el riesgo de infección por el VPH como el desarrollo de enfermedades asociadas al VPH. El uso de preservativo contribuye a la remisión de lesiones cervicouterinas por VPH ya existentes (25).

Otros datos epidemiológicos muestran que el uso sistemático del preservativo reduce a la mitad el riesgo de adquisición del VPH en los varones (26). Además, la circuncisión masculina puede reducir la prevalencia de la infección genital por VPH en los hombres, pero no está claro que afecte a la transmisión o remisión de estas infecciones (27).

El estudio de los compañeros sexuales ofrece una oportunidad para la orientación, el asesoramiento y la detección de la enfermedad causada por el VPH y otras ITS (28).

El elemento más importante en cuanto a la prevención son las vacunas contra el VPH. La introducción a partir de 2006 de las vacunas contra el VPH ha sido un avance en el ámbito de las enfermedades genitales causadas por el VPH. Las vacunas son capaces

INTRODUCCIÓN

de inducir títulos lo bastante elevados de anticuerpos neutralizantes, superiores a los generados tras una infección natural, para bloquear la infección por VPH (16, 20).

La protección depende por completo de estos anticuerpos y no precisa una respuesta inmunitaria celular. Además, protege tanto a hombres como a mujeres frente a las verrugas genitales. La vacunación contra el VPH carece de efectos terapéuticos contra infecciones o lesiones ya existentes, aunque puede reducir la tasa de recidiva después de un tratamiento satisfactorio (16, 20).

Dado que la protección eficaz se desarrolla solo en personas sin infección presente o pasada, es importante administrar la vacuna antes del comienzo de la actividad sexual, a fin de que su efecto beneficioso sea máximo (29).

1.2.-INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO INFERIOR DE REPETICIÓN

1.2.1.-Definición y epidemiología

La infección urinaria (ITU) es aquella respuesta inflamatoria del urotelio a la invasión bacteriana que frecuentemente se asocia con bacteriuria y piuria, con o sin presencia de síntomas (30).

La infección urinaria de repetición o recurrente (ITUr) se definen como la presencia de tres o más episodios de ITU al año o al menos dos en los últimos seis meses. Son 30 veces más frecuentes en mujeres que en varones, y es debido a que las mujeres con ITUr tiene una mayor colonización vaginal y periuretral por uropatógenos que las pacientes sin ITUr, esto depende de factores genéticos, biológicos y conductuales que se involucran en las recurrencias (uretra más corta, ancha y en íntima relación con la vagina; el embarazo; la menopausia; las relaciones sexuales) (30).

La mayoría de las ITUr son en mujeres jóvenes, sexualmente activas, sin patología urológica anatómica o funcional y suele ser debido a una compleja relación entre la cepa infectante, el uropatógeno y las células epiteliales del urotelio (30).

Aproximadamente el 60% de las mujeres padecen un episodio de ITU sintomática a lo largo de su vida, de éstas un 20 – 40% tendrán más episodios. Y del total de pacientes con más de una ITU un 25 -50 % cumplen criterios de ITUr (31, 32). Se ha demostrado que cuando un paciente desarrolla una ITU tiene una mayor probabilidad de desarrollar más ITU en el futuro, y que la probabilidad de que esto ocurra aumenta con el número de

ITU previas y disminuye en proporción inversa al tiempo transcurrido entre la primera y la segunda ITU (30).

En varones adultos la incidencia es mucho menor que en mujeres y se estima en 5-8 ITU/10.000 varones de menos de 65 años al año (33).

Es una patología muy prevalente, costosa y con gran afectación de la calidad de vida de las mujeres de todas las edades, razas y etnias, sin tener en cuenta la situación socioeconómica o nivel educativo (33). Por otra parte, el uso extensivo de antibióticos en estas infecciones ha provocado la aparición de patógenos multirresistentes, siendo un problema de máxima relevancia en la actualidad, tanto a nivel hospitalario como a nivel comunitario. Y, Además, suponen un gasto sanitario importante, en relación con los tratamientos, las pruebas complementarias y las visitas al médico (34).

1.2.2.-Clasificación

El diagnóstico de una ITU debe confirmarse mediante cultivo de orina (presencia de $\geq 10^5$ UFC (unidades formadoras de colonias) /ml de una especie bacteriana aislada en un cultivo de orina en un paciente con síntomas sugestivos de ITU, en pacientes con sonda vesical por el aislamiento de $\geq 10^3$ UFC/m) (30).

No se recomienda de forma rutinaria la realización de prueba de imagen, cistoscopia, o cualquier otra prueba diagnóstica, ya que la rentabilidad diagnóstica de dichas pruebas es baja, salvo que se sospeche ITU complicada (34). Sin embargo, si debe realizarse en casos atípicos, si se sospecha litiasis en vía urinaria, obstrucción del tracto urinario inferior, carcinoma urotelial, cistitis intersticial, embarazadas, anomalías anatómicas, historia de cirugía del tracto urinario, pacientes inmunocomprometidos, neumaturia y/o fecaluria, ... en este caso la ecografía es la prueba diagnóstica de primera línea (34).

Las ITU pueden clasificarse siguiendo diferentes criterios (30, 35):

- Atendiendo a la localización anatómica: infección del tracto urinario superior (pielonefritis, nefritis o absceso) o inferior (cistitis, uretritis o prostatitis). Pueden superponerse en un 30% de los casos.
- Atendiendo al origen del patógeno causante:
 - o Comunitaria: toda infección desarrollada en cualquier ámbito ajeno a una institución de salud.

INTRODUCCIÓN

- Infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS) - nosocomial: aquella infección relacionada con la asistencia o atención recibida en un centro asistencial (hospital, rehabilitación, centro de diálisis, ...).
- Atendiendo a su complejidad (definido por el tipo de infección y las características del paciente):
 - ITU no complicada: aquel cuadro clínico que aparece en mujeres sanas no gestantes, con tracto urinario normal y mecanismos de defensa intactos, con síntomas de vía urinaria baja (disuria, polaquiuria, ...)
 - ITU complicada: aquella ITU asociada a anomalías estructurales, anatómicas y/o funcionales del aparato genitourinario, o la presencia de una enfermedad subyacente que interfiera en los mecanismos de defensa del huésped. Durante el embarazo, manipulación urinaria reciente, portadores de catéteres urinarios permanentes, y en todos los varones.

En el caso de ITUr es necesario diferenciar entre (30, 35):

- Recidiva o recaída (20% de las ITUr): Son debidas a la persistencia o reaparición de la cepa original, en general el cuadro clínico aparece en las 2 semanas siguientes tras finalizar el tratamiento antibiótico. Se relaciona con una falta de erradicación del microorganismo causal debido a un tratamiento antibiótico corto, a la resistencia del mismo, o a la presencia de enfermedad urológica subyacente (litiasis renal, catéter urinario o prostatitis crónica), que facilitaría la persistencia de bacterias en fase quiescente y a nivel intracelular. En este caso se aconseja estudio y tratamiento a largo plazo.
- Re infección (80% de las ITUr): El cuadro clínico suele aparecer pasadas, al menos, dos semanas. En este caso suele ser causada por una cepa distinta a la original, o en ocasiones puede estar causada por la misma cepa, cuyo reservorio sería el tracto digestivo o las propias células uroepiteliales (en los “biofilms” o “pods”) (Pigrau – Serrallach 2011). Se observan fundamentalmente en: mujeres jóvenes sexualmente activas, en la menopausia y en paciente con patología urológica subyacente, especialmente por la presencia de incontinencia urinaria, sonda vesical permanente, cistocele y/o residuo postmiccional elevado secundario a obstrucción, detrusor hipotónico o a una vejiga neurógena (lesionado medular, esclerosis múltiple, diabetes mellitus, ...) y a cirugía ginecológica previa.

Esta clasificación requiere una evaluación clínica y microbiológica cuidadosa ya que cambia la evaluación y tratamiento de estas.

1.2.3.-Factores de riesgo

La infección del tracto urinario (ITU) constituye una de las patologías infecciosas más frecuentes. Los principales factores de riesgo para las ITUr son la edad del/ la paciente, las infecciones previas del tracto urinario y el tiempo transcurrido entre los episodios de ITU, las condiciones fisiológicas y anatómicas del tracto urinario y de ciertos factores genéticos (34, 36).

En la infancia afectan alrededor de un 8-10% de las niñas y 2-3% de los niños tendrán una ITU sintomática antes de los 7 años, siendo más frecuente en los varones en los 3 primeros meses de vida, posteriormente hay un incremento progresivo con predominio de niñas a partir del año de vida, con alta probabilidad de recurrencia (>30%) (37).

La mayoría de las ITUs en mujeres son no complicadas y se ha demostrado que la incidencia tiene una distribución de edad bimodal, con una mayor prevalencia de ITUr en las mujeres entre 55- 64 años, tasa 189/100.000 habitantes, seguidas de las mujeres entre 18 y 34 años, con una incidencia de 105/100.000 habitantes (38).

Clasificamos los factores de riesgo según el grupo de edad entre mujeres pre y postmenopáusicas (tabla 2) (34).

INTRODUCCIÓN

Mujeres jóvenes premenopáusicas	Mujeres postmenopáusicas
Número de relaciones sexuales o nueva pareja sexual. Sexo anal no protegido.	Antecedentes de ITU antes de la menopausia
Anticoncepción con espermicida (el nonoxinol-9 es tóxico para los lactobacilos vaginales) o diafragma vaginal	Incontinencia urinaria y prolapso de órganos pélvicos
Tratamiento antibiótico reciente	Cirugía urogenital reciente
Tratamiento con estrógenos	Residuo postmiccional: Cateterismo urinario
Factores genéticos: antecedentes maternos de historia de ITU, antígenos en el grupo sanguíneo de estatus no secretor	Factores genéticos: antígenos en el grupo sanguíneo de estatus no secretor
Factores anatómicos: distancia de la uretra al ano	Vaginitis atrófica (déficit de estrógenos)
Antecedentes de ITU previas e historia de ITU en la infancia	Mujeres institucionalizadas: deterioro del estado funcional. Diabetes Mellitus.

Tabla 2. Factores de riesgo de ITUr en mujeres pre y post menopáusicas.

En las mujeres diabéticas el riesgo de recurrencia es superior, bien como consecuencia de la presencia de glucosuria o de una vejiga neurógena subyacente. La introducción de los inhibidores del cotransportador de sodio renal de glucosa (iSGLT2), que reducen la glucosa plasmática mediante la inducción de glucosuria, se ha asociado a un ligero incremento en el número de ITUs e infecciones genitales (candidiasis), pero no

graves. Si la relación causal es evidente, el cambio del antidiabético puede solucionar el problema (39).

Las pacientes con ITUr son más susceptibles a la colonización vaginal por uropatógenos, lo cual está condicionado por factores genéticos.

Menos del 5% de las mujeres con ITUr presentan alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario (40). Las causas urológicas de ITUr son: litiasis infecciosas, riñón atrófico unilateral infectado, duplicación ureteral, uréter ectópico, cuerpos extraños en la vía urinaria, divertículo uretral, glándulas periuretrales infectadas, muñón uretral infectado posterior a nefrectomía, quiste de uraco infectado, quistes de cálices renales comunicantes infectados y absceso perivesical fistulizado a vejiga (41).

En varones se ha sugerido que se requiere una considerable virulencia de las cepas de *E. coli* para causar una ITU. Aunque casi todas las ITU en varones se consideran complicadas, un número difícil de definir de las que ocurren en los varones de entre 15 y 50 años son ITU no complicadas (34).

1.2.4.-Etiología

En contra de los que se pensaba la orina humana en condiciones normales no es estéril, posee su propia microbiota, que pueden ser comensales, mutualistas o patógenos. Si bien la microbiota urinaria es menos abundante y diversa que en otras localizaciones de nuestro organismo (microbiota intestinal, vaginal, cutánea, etc.), también se le atribuye un efecto beneficioso protector frente a determinados patógenos, a través de constituir una barrera física y contribuir al desarrollo de inmunidad (42).

La aplicación de nuevas técnicas de secuenciación genómica, que estudian el genoma microbiano o urobioma, y la utilización de medios de urocultivo no convencionales (por ejemplo, los que facilitan el crecimiento de anaerobios, bacterias de crecimiento más lento, etc), está permitiendo caracterizar de una forma más detallada la composición de la microbiota urinaria. Actualmente se puede afirmar que la microbiota urinaria la componen principalmente bacterias, pero también hongos, virus y arqueas (42, 43).

- Bacterias. Existe un amplio rango de 20-500 especies bacterianas de los filos Firmicutes, Actinobacteria, Fusobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria, Chloroflexi, Spirochaetes, Synergistetes y Fibrobacteres. Los géneros más frecuentes en adultos sanos, tanto hombre como mujeres, son *Prevotella*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Citrobacter* (42, 43).

INTRODUCCIÓN

- Hongos. La comunidad fúngica de la microbiota urinaria no ha sido tan bien caracterizada como la bacteriana en individuos sanos. No obstante, se han identificado Dothiideomycetes, Saccharomycetes (*Candida*), Eurotiomycetes, Exobasidiomycetes y Microbotryomycetes (42, 43).

- Virus. La mayoría de los virus identificados son bacteriófagos (virus que infectan bacterias), aunque también se han encontrado virus eucarióticos. Algunos ejemplos son el papilomavirus, el virus del moluscum contagioso, los poliomavirus JC y BK, algunos herpesvirus y anellovirus (42, 43).

- Arqueas. La especie *Methanobrevibacter smithii* ha sido identificada como componente de la microbiota urinaria en algunos sujetos (42, 43).

En la población general, esta microbiota urinaria sufre cambios “fisiológicos” en función de la edad y género, por ejemplo, predominan *Lactobacillus* en mujeres y *Corynebacterium* y *Streptococos* en hombres. Hay un cuerpo creciente de evidencia que relaciona la “disbiosis” (cambios en la diversidad o cantidad de microbiota urinaria normal) con algunas patologías urológicas (44).

Las ITUs pueden estar causadas por una gran variedad de patógenos, incluyendo bacterias gram negativas, bacterias gram positivas, hongos y virus, sin embargo, la mayoría de las ITUs están causadas por microorganismos que proceden de la flora intestinal, entre ellos *Escherichia Coli* es el más frecuente, el cual supone un 85% de las ITUs de la comunitarias y un 50% de las hospitalarias. La filogenia y virulencia de un microorganismo condiciona en gran medida su potencial para establecer una infección (30, 34).

No todas las cepas de *E. Coli* tienen la misma capacidad patógena, se han identificado cuatro grupos filogenéticos que se denominan A, B1, B2 y D. Las cepas *E. Coli* patogénicas extraintestinales, entre los que se encuentran los uropatógenos, derivan principalmente del grupo B2 (el 70% de los aislados) y en menor medida D. La secuencia de *E. coli* tipo ST131 (serotipo O25b:H4) merece especial atención como causa emergente de infecciones multirresistentes, incluida la ITU (30, 34).

Otros microorganismos aislados en orden de frecuencia son *Klebsiella* spp (2,3 – 6,8%), *Proteus* spp. y *Morganella* spp. (4,3 – 7,4%), *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., y *Enterobacter* spp. (2,9%), *Enterococcus* spp. (3,2%-5,5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (1,4%). Se puede decir que el 30 – 80% de las ITU están causadas por gérmenes Gram negativos y entre el 4 – 25% por Gram positivos. Las ITU complicadas suelen estar ocasionadas por un espectro bacteriológico más diverso, y tiene un perfil polimicrobiano

en el 5% de los casos, especialmente en pacientes complejos (vejiga neurógena, portadores de sonda, ...) (30, 34).

En general, se cree que las cepas uropatógenas residentes en la flora intestinal no sólo infectan el tracto urinario por casualidad, sino también por la expresión de factores de virulencia que les permite adherirse y colonizar el periné, la vagina y migrar al tracto urinario dónde establecen una respuesta inflamatoria en el urotelio (30, 34).

Los principales factores de virulencia de E.Coli se dividen en adhesinas, toxinas, sistemas de captación de hierro y mecanismos evasores de las defensas del huésped. Los mecanismos que tiene la vejiga para evitarlos son el flujo urinario, las propiedades antibacterianas de la orina (principalmente la osmolaridad, la concentración de urea, de ácidos orgánicos y el pH), la presencia de citoquinas e IgA secretoras y los escasos polimorfonucleares presentes en la superficie vesical. Si dichas bacterias en vejiga no pueden ser eliminadas por estos mecanismos, se inicia su adhesión al uroepitelio y la posterior infección (45).

Las células de los epitelios vaginal y bucal de las mujeres con ITUr demuestran in vitro más adherencia bacteriana que las células de las mujeres que nunca han experimentado infecciones urinarias. Ello sugiere que la composición de las superficies celulares de estas dos poblaciones es diferente y que estas diferencias probablemente están determinadas genéticamente (30, 34).

Sin embargo, la creencia de la necesidad de invasión externa del tracto urinario por uropatógenos está cambiando con el descubrimiento de que el tracto urinario en la mayoría de las mujeres no es estéril, existe un microbioma urinario propio. Se puede detectar tanto DNA bacteriano como bacterias enteras en muchas mujeres asintomática o sintomáticas con urocultivos estándares negativos (42, 46).

1.2.5.-Patogenia

Las ITUs son el resultado de la interacción entre el patógeno urinario y el huésped (figura 1).

a.-Colonización urogenital: La patogenia de las ITU se inicia con la colonización del introito vaginal y el meato uretral por uropatógenos que, en su mayoría, proceden del intestino (sustituyen los lactobacilos productores de H_2O_2 , que mantienen el pH vaginal ácido), o más excepcionalmente desde la vagina (inoculación directa durante la actividad sexual) y que pueden llegar a la vejiga ascendiendo por la uretra. Los mecanismos de la vejiga para evitarlos son el flujo urinario y las propiedades antibacterianas de la orina

INTRODUCCIÓN

(principalmente la osmolaridad, la concentración de urea, de ácidos orgánicos y el pH) (45).

También colabora la presencia de citoquinas, IgA secretora y péptidos antimicrobianos denominados defensinas como la Alpha y beta- defensina y la catelicidina, además de la presencia polimorfonucleares, apoptosis y exfoliación de las células de huésped. El uroepitelio contribuye además a la esterilidad del tracto urinario secretando glicoproteínas como la Tamm-Horsfall (THP), producida por las células tubulares del asa ascendente de Henle y secretada a la orina, que a concentraciones ≥ 30 $\mu\text{g/mL}$ inhibe la adherencia bacteriana al uroepitelio, la lipocalina y la lactoferrina, que limitan la presencia de hierro en el tracto urinario (45).

Si dichas bacterias en vejiga o pelvis renal no pueden ser eliminadas por estos mecanismos, se inicia su adhesión al uroepitelio y la posterior infección, dependiendo del equilibrio entre el potencial virulento de dichas bacterias, su capacidad para evadir los mecanismos defensivos del huésped, lesionar o invadir las células y tejidos del huésped y estimular la respuesta inflamatoria (45).

El tamaño del inóculo inicial, la presencia de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario y ciertos factores genéticos, aumentan el riesgo de producir dicha infección (45).

Los uropatógenos también secretan toxinas que dañan las células epiteliales del huésped. Aproximadamente el 50% producen α - hemolisina (causa lisis celular con la liberación de nutrientes y otros factores de crecimiento, como el hierro, que son utilizados por la bacteria) y su expresión se asocia con ITU sintomática. Continuamente se describen nuevos factores de virulencia en E. Coli, pero actualmente no se ha descrito ningún factor de virulencia específico que capacite a E.Coli a causar una infección en un sitio anatómico determinado (45).

b.-Adhesión de los uropatógenos: el segundo paso es la adhesión de los uropatógenos a las células uroepiteliales, a las que invaden. Es una etapa crítica en el establecimiento de la infección. La adherencia permite a los uropatógenos resistir las fuerzas del flujo de orina y desencadenar en el huésped y en la bacteria la señal que provoca la inflamación y colonización respectivamente (45).

Los principales factores de riesgo dependientes de la bacteria son la presencia de adhesina o fimbrias proteicas que se unen a receptores específicos situados en las membranas de las células uroepiteliales. Una misma cepa puede contener simultáneamente varias adhesinas. La fimbria tipo 1 es la más universal (presente en casi

la totalidad de las cepas de E.Coli y de los restantes miembros de la familia Enterobacteriaceae). Su receptor es la α -D-Manosa, presente en la membrana de las células del huésped. En las vías urinarias se unen a la proteína Tamm-Horsfall, que actúa como mecanismo de defensa, favoreciendo la eliminación de E. Coli (cuando la capa formada por la proteína Tamm Horsfall se daña quedan adheridos al epitelio un gran número de E.Coli, proceso que puede explicar la evolución a brotes de las ITUr) (45).

Entre los factores dependientes del huésped están las células uroepiteliales de las pacientes no secretoras para el grupo ABO (es decir, aquellas que expresan los antígenos de los grupos sanguíneos en los hematíes, pero no en saliva ni en las secreciones mucosas) tienen una mayor susceptibilidad para la adherencia por uropatógenos, debido a que expresan dos glicoesfingolípidos en la membrana celular con mayor avidez para los receptores de los E. coli uropatógenos, y un riesgo superior a presentar ITUr (45).

Por otro lado, los individuos de los grupos A y O que presentan anticuerpos contra el grupo B tiene mayor resistencia a la infección. Además, se ha observado que los receptores Toll, y en concreto el TLR4, podrían tener un papel protector ya que contribuyen a la inhibición de la adhesión bacteriana, a la expulsión de los uropatógenos del interior de las células uroepiteliales y a la activación de las citoquinas (45).

c.-Invasión: las infecciones urinarias generalmente se consideran infecciones extracelulares, pero E.Coli uropatógeno puede invadir y replicarse dentro de las células uroepiteliales creando lo que se ha denominado “comunidades bacterianas intracelulares” (IBC) “biofilms” o “pods”. La señal para la internalización de los E. coli y la posterior formación de IBC sería la adhesión de las fimbrias tipo 1 (fundamental en la patogenia de la infección: facilita la colonización, induce la respuesta defensiva del huésped, promueve la formación de IBC y la invasión de las células del huésped). Estos IBC pueden constituir un reservorio para los E. coli productores de las ITUr (47).

La unión de la adhesina presente en el extremo distal de la fimbria tipo 1 (fimbria H) con proteínas α -D-manosiladas activan la cascada defensiva del huésped que incluye la apoptosis y exfoliación de las células superficiales del epitelio vesical, como parte de la respuesta defensiva innata y la activación de los mediadores de respuesta inflamatoria, principalmente interleuquinas y TNF (factor de necrosis tumoral). Los E. Colis que evaden estos mecanismos de defensa invaden células más profundas y forman los IBC. La fimbria P se asocia a pielonefritis aguda (30, 34).

INTRODUCCIÓN

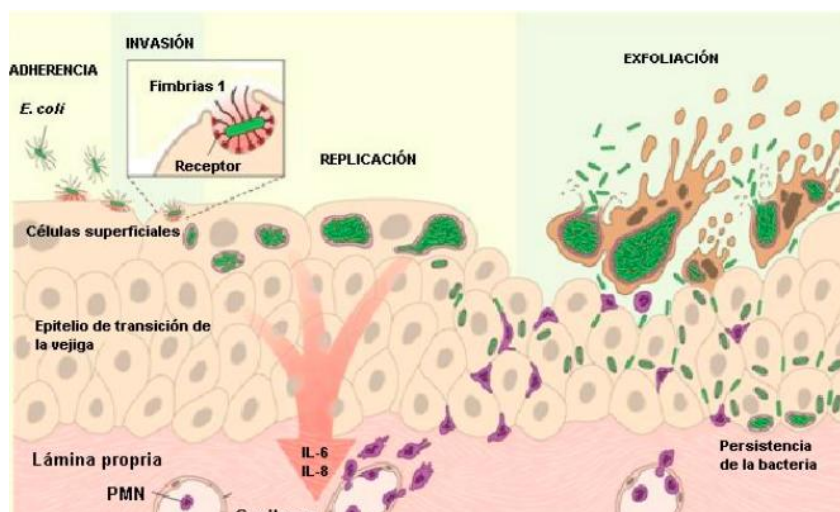


Figura. 1: Patogenia de *E. Coli* Uropatógena. C. Cerquetti. Bacilos gran- negativos. Familia Enterobacteriaceae (enterobacterias). Universidad de Buenos Aires.

Además de esta vía ascendente de infección, de forma excepcional la infección se puede producir por vía hematógena (bacteriemia), inusual en individuos sanos, limitándose a microorganismos relativamente infrecuentes, como *S. aureus* (procedente de la región bucal), *Candida*, *Salmonella* y *Mycobacterium tuberculosis*, que producen primoinfecciones en otras partes del organismo; o por vía linfática (condiciones excepcionales, infecciones intestinales graves, abscesos retroperitoneales, ...) (30, 34).

1.2.6.-Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la resolución de los síntomas y, en la mayoría de los casos, la eliminación de la bacteriuria. Si se utiliza un antibiótico adecuado esto puede lograrse en pocas horas. Se debe considerar el inicio de tratamiento antibiótico empírico en los casos de alta sospecha (34).

La primera consideración en las ITUr es el cambio en los hábitos o patrones de comportamiento en relación con la ingesta hídrica, el vaciado vesical de forma habitual y postcoital, adecuada limpieza de la zona anal tras evacuación, duchas vaginales, evitar prendas ajustadas, y en caso de residuo postmiccionales elevados, valorar el sondaje intermitente limpio (34). Si a pesar de ello aparece un episodio de ITU sintomática, el tratamiento se realizará con los mismos fármacos antimicrobianos utilizados en la infección de orina no complicada. La elección del antibiótico dependerá de (48):

- El espectro de acción de los antimicrobianos.
- El porcentaje de resistencia detectada en nuestro medio (debe de ser inferior al 20%)

- Tolerabilidad y reacciones adversas
- Interacciones con las comorbilidades del paciente (alergias, insuficiencia renal, hepática, ...)
- Posología (dosis, intervalo, vía de administración, duración del tratamiento).
- Costes y disponibilidad

Por su elevada frecuencia, el antibiótico empírico seleccionado debe estar dirigido a tratar las cepas de E. Coli. Las recomendaciones actuales para la cistitis no complicada consideran como primera línea de tratamiento: Furantoina, Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP/SMX) y Fosfomicina. Como tratamientos de segunda línea: las quinolonas como Ciprofloxacino o Levofloxacino. En tercera línea de tratamiento: Amoxicilina-clavulánico y Cefdinir (48). La duración del tratamiento en mujeres sanas, sin sospecha de complicaciones puede ser una pauta corta de 3- 5 días. En casos excepcionales (presencia de anomalía urológica, diabética, ...) se puede plantear pauta de 7 días (34).

El uso incorrecto de un antimicrobiano repercute en el fracaso terapéutico, la selección de microorganismos multirresistentes y el aumento de toxicidad (34).

1.2.7.-Profilaxis

En la profilaxis de la ITU coexisten varias estrategias según el mecanismo patogénico productor de ITU. Su objetivo fundamental no es destruir al agente patógeno, objetivo del tratamiento antibiótico, sino proteger al huésped de la infección, restaurar su flora y sus mecanismos de defensa. En la actualidad, y aunque la calidad de los estudios no siempre es adecuada, existe cada vez más evidencia de la utilidad de las alternativas no antibióticas para la prevención de las ITUr. Estudios posteriores y de mejor calidad sobre su eficacia y la práctica clínica permitirán reducir el consumo de antibióticos y frenar el desarrollo de más resistencias (49).

Antes de iniciar una estrategia preventiva, se debe erradicar al última ITU. La mayoría de los estudios aplican las medidas de prevención durante 6 – 12 meses, si hay recurrencia se puede reintroducir por un periodo más largo, siempre que no cause toxicidad (49).

a.-Cambios en los hábitos de vida: Son medidas generales para todas las personas afectadas: hidratación adecuada, micción tras el coito, no demorar la micción (evitar estar muchas horas sin vaciar la vejiga), evitar estreñimiento y ropa interior ajustada, realizar limpieza del área genital desde la uretra hasta el recto, desaconsejar el uso de cremas

INTRODUCCIÓN

espermicidas y diafragmas, ... No se ha demostrado que estas modificaciones conductuales sean eficaces, pero son sencillas y poco costosas (34).

b.-Tratamiento no farmacológico

i.-Uso de arándano rojo americano: Producido por su contenido en proantocianidinas del tipo A, su mecanismo de acción es la inhibición de la adhesividad de las fimbrias P de los uropatógenos a la pared vesical. Existen estudios con resultados contradictorios, heterogéneos, sobre su eficacia, algunos son de poca calidad, en otros varía el tipo de preparado (zumo, extracto, cápsulas, ...). la dosificación (36 mg/día vs 72 mg/día), por ello la interpretación de su eficacia es variable. Aun así, supone un elemento más que contribuye a la mejora de las pacientes, siempre y cuando se utilicen prolongadamente y junto con otras alternativas como D- manosa de liberación prolongada (50).

ii.-Uso de D- Manosa. Es un monosacárido que no se metaboliza y se elimina en orina a las 3-4 horas de su ingesta (es similar al receptor manosa sensible presente en la proteína Tamm-Horsfall). Actúa bloqueando las fimbrias tipo 1 de los uropatógenos, impidiendo la adhesión de estos a la pared vesical. Se recomienda el uso de D-Manosa de liberación prolongada 24h para asegurar la presencia de este compuesto en orina y así poder reducir de forma significativa la cifra de bacterias y el número de episodios activos de ITU. Es útil en pacientes que relacionan los episodios de ITU tras el coito, además, en pacientes embarazadas con historial de ITU se recomienda el uso de D-Manosa durante el periodo de gestación. Una dosis diaria de 2 gr. de D- manosa, es una alternativa segura, eficaz y sin contraindicaciones que evita el uso de antibióticos en numerosos pacientes (su eficacia es superior al placebo y tan efectiva como 50 mg de nitrofurantoína para prevenir ITU) (51).

iii.-Uso de probióticos: Varios estudios científicos indican que la regulación de la flora gastrointestinal y vaginal con probióticos puede prevenir las infecciones genitourinarias (52). *Lactobacillus spp.*, es la principal bacteria evaluada. Vía tópica, ejercen un papel de inhibición competitiva con los uropatógenos vaginales. Protege a la vagina frente a la colonización de uropatógenos porque interfiere en la adherencia de estos al epitelio vaginal al bloquear sus receptores por mecanismos de exclusión o desplazamiento y porque inhibe la multiplicación mediante la producción y excreción de H₂O₂, ácido láctico y bacteriocinas (53-55).

El uso de probióticos para la prevención de ITU y para restablecer la flora vaginal es una alternativa a la terapia antibiótica convencional, pero han sido realizados pocos ensayos con cepas bien caracterizadas. En una revisión de la literatura se identifican cinco ensayos randomizados con *Lactobacillus* para prevenir la IU recurrente y solo en dos de ellos se demuestra una reducción significativa de la tasa de recurrencias (53-55).

En el primero han utilizado o bien supositorios vaginales que contienen *L. rhamnosus* GR-1 y *L. fermentans* B54 ($\geq 1,0 \times 10^9$ CFU por supositorio) o factor de crecimiento de *Lactobacillus* (LGF) durante 12 meses, demostraron una reducción de las IU recurrentes del 73%, con ambos productos. Otro estudio a doble ciego utilizando óvulos vaginales de *L. crispatus* CTV-05 durante 10 semanas versus placebo, demostró una reducción de la tasa de IU recurrente en un 50% de mujeres (53-55).

Es más, en el grupo de *L. crispatus* CTV-05 las mujeres en las que se consiguió un alto nivel de colonización vaginal por dicho lactobacilo (85%) mostraron una reducción significativa del número de recurrencias comparado con las mujeres en las que no se consiguió esta colonización (53-55).

iv.-Administración de estrógenos tópicos vaginales en mujeres menopaúsicas, dónde se produce una atrofia y sequedad vaginal, una disminución o desaparición de la flora vaginal y un aumento de la colonización por uropatógenos. El descenso vaginal de estrógenos conduce a una disminución de los niveles de glucógeno, sustrato que usan los *Lactobacillus* para formar ácido láctico, peróxido de hidrógeno y péptidos antimicrobianos (bacteriocinas), que inhiben el crecimiento de los uropatógenos en la vagina y en la uretra. Por otro lado, los estrógenos también actúan en la musculatura pélvica y en la mucosa uretral, favoreciendo la continencia urinaria y el vaciado vesical. Sólo el 25- 30% de las mujeres postmenopaúsicas tienen *Lactobacillus* en la vaginal, con la terapia tópica se incrementa a un 60 -100%. Esto conlleva que la incidencia de ITUr se reduce en un 75-80% con respecto las mujeres que no usan estrógenos tópicos. Su acción no es inmediata, se requiere un tiempo para recolonizar la vagina de *Lactobacillus*. Alrededor del 6-10% de las pacientes no toleran la aplicación por irritación local. La administración por vía oral de estrógenos no demuestra una reducción de la incidencia de ITUr (49, 56).

v.-Instilaciones vesicales: la terapia se puede realizar con ácido hialurónico, condroitín sulfato, la combinación de ambos o antibióticos intravesicales, como la gentamicina. Se ha publicado la eficacia de antibióticos intravesicales en pacientes con sondaje

INTRODUCCIÓN

intermitente o permanente, pero debe de ser la última opción terapéutica en pacientes con microorganismos multirresistentes (57).

Las instilaciones con ácido hialurónico y condrotín sulfato se utilizan para reponer la capa de glucosaminoglicanos (GAG), evitando la adhesión bacteriana a las células uroepiteliales y mejorando el grosor del urotelio. El número de instilaciones es un factor importante para el éxito de esta terapia (58).

vi.-Vacunas: Se obtienen de cepas bacterianas uropatógenas inactivadas, pero con potencial capacidad antigénica, estimulando la reacción inmune del huésped, activando a los macrófagos y la producción de citoquinas, como son la interleuquina y el interferón, lo que provoca un aumento de la respuesta inflamatoria. Se produce una estimulación inespecífica del sistema inmune con una respuesta tanto celular como humoral. Además, se ha observado que la administración de vacunas por vía oral estimula la producción local de IgA secretora a nivel del tracto urinario, lo cual actuaría bloqueando la adherencia a las células uroepiteliales.

En la actualidad se están desarrollando otros tipos de vacunas antihemolisina, antifimbrias P, antirreceptores de hierro, etc., aunque la baja solubilidad de los antígenos y la gran diversidad de los factores de virulencia que actúan conjunta y simultáneamente, son obstáculos para que las vacunas ejerzan una acción protectora contra la mayoría de los agentes causantes de infecciones de orina. Hoy en día disponemos de varios extractos bacterianos:

- OM-89 (Uro-Vaxom[®]) es un inmunoestimulante oral compuesto por un extracto de 18 serotipos diferentes de *E. coli* lisados estimula la inmunidad innata incrementando las células dendríticas, los neutrófilos y la fagocitosis por macrófagos (59).

- Solco - Urovac[®] contiene 10 especies de bacterias uropatógenas muertas, incluyendo 6 serotipos diferentes de *E. coli* uropatógena, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* y *Enterococcus faecalis*. Este producto administrado en óvulos vaginales o intramuscular, estimula la producción de Ig G e Ig A en el tracto urogenital, reduciendo la capacidad de colonización de los uropatógenos (60, 61).

- MV 140[®] Contiene bacterias enteras inactivadas por calor: *E. Coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. faecalis*. Estimula las células dendríticas y citoquinas productoras de células T. La administración es sublingual (62-65).

- ExPEC4v: Formulada por cuatro bioconjugados que contienen O-antígenos de E.Coli: O12, O2; O6A, O25B. Es una dosis intramuscular y produce los anticuerpos específicos (61, 66).

En nuestro país solo se ha comercializado la fórmula MV140® (62-65), pero las actuales preparaciones de tratamiento inmuno- modulator se basan en formulas obtenidas de los resultados de la orina del paciente en el momento de la infección urinaria “autovacuna”, esto puede hacer que sea poco efectivo dado que, en la etiología de la ITUr, la microbiología varía de forma constante.

No se han descrito efectos secundarios significativos y el efecto preventivo es transitorio, por lo que sería recomendable varias administraciones. El uso de profilaxis inmunoactiva está avalado por las guías europeas desde hace años. En 1996 Lettgen demostró la eficacia de preparados de bacterias (*E coli*) lisadas en comparación al tratamiento con nitrofurantoina. Estudios posteriores prospectivos, doble ciego y en comparación con placebo han demostrado una disminución de episodios de ITU hasta de un 35% (64).

La alternativa más prometedora parece ser una vacuna basada en una combinación de varias proteínas que codifican todos o la gran mayoría de uropatógenos, y que serían identificadas mediante estudios genómicos (67).

vii.-Otros productos: La utilización de vitamina C (ácido ascórbico), por su capacidad acidificante de la orina, ha demostrado resultados contradictorios en diferentes estudios. En un estudio en pacientes lesionados medulares no demostró una disminución del pH urinario a niveles adecuados con dosis de 500 mg 4 veces/día. Otros estudios establecen que se lograría una disminución de pH con dosis entre 1 y 4 gr. Con la evidencia actual, diferentes autores consideran que no puede ser recomendado su uso para la prevención de las ITUr (68).

El hipurato de metenamina (no disponible en España), acidifica la orina a través de la formación de formaldehído, que actúa como bacteriostático, ha sido estudiado para la prevención de las ITUr. Puede considerarse su uso durante 1 semana para la prevención de ITUr en pacientes sin anomalías del tracto urinario, no se aconseja un uso más prolongado por su potencial carcinogénico (68).

Angocin® es un producto de herboristería que contiene raíz de rábano picante (*Armoracia rusticana*) y Capuchina (*Tropaeolum majus*) que producen isotiocianatos, los cuales han demostrado cierto efecto en la reducción de los episodios de ITU (68).

INTRODUCCIÓN

La acupuntura también ha demostrado cierta eficacia en este sentido. Los estudios de estos tipos de profilaxis son escasos, y se requiere una mayor evidencia para su utilización dentro de protocolos estandarizados (69).

c.-Tratamiento farmacológico

i.-Profilaxis antibiótica continua. En ocasiones, a pesar de todas las medidas previas continúa habiendo un elevado número de ITUs, provocando una importante pérdida de calidad de vida. En estas circunstancias se realiza una profilaxis antibiótica a dosis baja y continua durante un tiempo variable, según la gravedad, intensidad, número de episodios, puede durar 1, 3, 6, 12 meses o incluso si la ITU recurre se recomienda reintroducir durante 1 ó 2 años. La dosis puede ser nocturna diaria o semanal, dependiendo del antibiótico. Se ha sugerido que a dosis bajas los antibióticos actuarían, por un lado, reduciendo el número de uropatógenos del reservorio fecal (hecho no siempre demostrable) y por otro, inhibiendo la expresión de las fimbrias tipo 1 y, por tanto, la unión de los uropatógenos al epitelio vesical y consecuentemente la puesta en marcha del proceso patogénico (34). La profilaxis debe cumplir varias condiciones (34):

- Cuando se inicia no debe existir infección activa, lo idóneo es tener un urocultivo negativo.
- La dosis del fármaco debe ser la mínima dosis para que sea efectiva y así minimizar los efectos secundarios. Se recomienda tomar por la noche.
- Deben usarse fármacos con eliminación por orina para evitar la selección de cepas del tracto digestivo (se ha comprobado con trimetoprim (100 mg 1 vez/día), cefalexina (125 ó 250 mg 1 vez día. Útil en embarazo), cefaclor (250 mg 1 vez día) nitrofurantoína (50 ó 100 mg 1 vez/día) y fosfomicina- trametamol (3 gr. 7-10 días). No se recomienda el uso de fluoroquinolonas ni cefalosporinas de 2º ó 3º generación por su impacto en las resistencias y por el riesgo de desarrollar una infección por *Clostridium Difficile*). En 2016 se genera una alerta desde la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) para la nitrofurantoína, debido a los riesgos pulmonares, hepáticos, alérgicos y neurológicos; quedando restringida la duración del tratamiento a un máximo de siete días. De este modo, se limita el uso de nitrofurantoína al tratamiento de la cistitis aguda, no estando indicada en varones ni en infecciones del tracto urinario de las vías altas, bacteriemia o sepsis. La elección del antibiótico se realiza en base a la historia de resistencia bacteriana de la paciente, alergias, tolerancia, costes, etc (70).

- Si las ITU recurren al interrumpir la profilaxis, se recomienda reintroducir durante 1 o 2 años.

ii.-Profilaxis poscoital: se usa en mujeres sexualmente activas y que relacionan el episodio de ITU con la actividad sexual, reduce el consumo de antibióticos y los efectos secundarios. La profilaxis es dosis única y el antibiótico depende del antibiograma (34).

iii.-Autodiagnóstico y autotratamiento de las cistitis: Esta estrategia puede aplicarse en mujeres con ITU documentada previamente y en pacientes motivadas. Si los síntomas no se resuelven en 48 horas deberá contactar con un facultativo. No se ha de indicar si hay riesgo de ITS (infección transmisión sexual). La elección del antibiótico es la misma que para una ITU aguda esporádica no complicada.

1.3.-SÍNDROME URETRAL FEMENINO

1.3.1.-Definición

A diferencia de la patología uretral masculina, los conocimientos relativos a la uretra femenina han sido insuficientes durante mucho tiempo, probablemente debido a la brevedad de su trayecto y a lo infrecuente de su alteración. Sin embargo, esta se afecta por diversas lesiones que pueden observarse a cualquier edad (71).

El síndrome uretral femenino o uretritis es una afección mucho más infrecuente que en los varones. Rara vez afecta a la uretra de forma aislada; más bien lo hace como parte de una infección uroginecológica de transmisión sexual. La disuria, polaquiuria, urgencia, tenesmo vesical y nicturia son síntomas comunes y puede deberse a cistitis, uretritis o vulvitis. Esto supone la respuesta de la uretra a una inflamación, de cualquier etiología (71). Se debe sospechar uretritis cuando exista (71):

- Secreción purulenta o mucopurulenta por el meato uretral
- Esterasa leuccocitaria positiva en orina en ausencia de signos de ITU.
- > 10 leucocitos/campo en el sedimento urinario en ausencia de signos de ITU.
- Demostración por tinción de Gram de > 5 leucocitos polimorfonucleares/campo en el examen directo de la secreción uretral.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las uretritis están producidas por infecciones de transmisión sexual (ITS). Cómo los síntomas de infección del tracto urinario inferior son indistinguibles clínicamente de una uretritis por clamidia y gonococo, deben solicitarse las pruebas necesarias para descartar tras un urocultivo negativo. La gonococia debe excluirse también del ano y el recto, y de la faringe, en cuyo caso puede producir prurito anal y odinofagia, respectivamente (71).

La uretra femenina se explora mejor con al paciente en posición de litotomía. Debe explorarse toda el área genital, para descartar secreciones, lesiones o adenopatías, ya que hay que tener en cuenta que es frecuente encontrar otras ITS (71).

La muestra del exudado uretral se recoge mediante la compresión uretral o mediante torunda uretral. El chorro miccional elimina transitoriamente la mayor parte de las secreciones inflamatorias, por lo que la secreción, si existe, se observa más fácilmente antes de orinar. Se puede analizar la muestra mediante microscopia óptica, cultivo o técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) para detectar la presencia de los agentes patógenos típicos (para el *Mycoplasma genitalium* no se dispone de prueba comercial, porque carece de pared celular y de las macromoléculas de membrana necesarias para su visualización en la tinción de Gram). Las muestras obtenidas del interior de la uretra contienen por lo general, células del epitelio uretral y para su estudio es útil la tinción de Gram (se considera uretritis con un recuento > 5 leucocitos por campo en la tinción de Gram). También es útil estudiar la primera orina de la mañana en búsqueda de leucocituria (tiene que ser > 10 -15 leucocitos por campo) (72).

El hallazgo en la uretra distal de microorganismos presentes normalmente en la piel (p. ej., *S. epidermidis*, estreptococos α -hemolíticos, propionibacterias) o en la vagina (p. ej., *C. albicans*, lactobacilos, *E. coli*, *Gardnerella vaginalis*) no posee valor diagnóstico (73).

Atendiendo a su etiología se clasifican en Uretritis Gonocócica (UG) y Uretritis No Gonocócica (UNG), siendo éstas últimas más frecuentes en países desarrollados (73).

1.3.2.-Epidemiología

La epidemiología de la uretritis varía en función de la prevalencia geográfica de los organismos que la causan. La mayoría de los datos disponibles se refieren a las infecciones por gonococos y clamidias. Los datos de vigilancia procedentes de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en Estados Unidos revelan un

aumento de las tasas de casos de infecciones por gonococos y clamidias tanto en hombres como en mujeres (74). Las mayores tasas se observan en hombres y mujeres con edades comprendidas entre los 20 y los 24 años. Las tasas de infección por clamidias y gonococos varían en las diferentes partes de Europa, aunque en los últimos años se ha descrito un aumento de las tasas en varones, especialmente entre los hombres homosexuales (75).

Los comportamientos y prácticas sexuales tienen una gran influencia en la epidemiología de la uretritis: uretritis por *C. Trachomatis*, *N. Gonorrhoeae* o por VHS se relaciona con nuevas parejas sexuales. Adenovirus y VHS-1 se asocia con contactos oral-genital y tener relaciones homosexuales, mientras que *M. Genitalium* y *C. Trachomatis* se asocia con sexo vaginal (74).

La uretritis puede facilitar la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Entre los pacientes infectados por el VIH, la cantidad de VIH en las secreciones uretrales aumenta si el paciente posee una uretritis por clamidia o gonocócica concomitante. El tratamiento de la uretritis reduce la cantidad de virus en la uretra (76).

El periodo de incubación de una uretritis gonocócica es de menos de 2 semanas (80-90% de los pacientes presentan síntomas en ese periodo), mientras que, el periodo de la uretritis no gonocócica (UNG) es mucho más variable y generalmente más prolongado. La salida del exudado uretral purulento se correlaciona con el diagnóstico de gonococia, pero también se observa en un 4% de los casos de UNG, la secreción mucopurulenta se observa en el 50% de los pacientes con UNG (73, 77).

La secreción uretral es transparente en el 10-50% de los pacientes con UNG, principalmente los que presentan síntomas mínimos, y tan solo en el 4% de los pacientes con gonococia sintomática. Por lo tanto, el estudio microscópico siempre debe realizarse en la evaluación inicial, el diagnóstico basado en las características de la secreción sólo identifica correctamente el 73% de los casos (73, 77).

La combinación secreción uretral con disuria es más típica en paciente con uretritis gonococia (71% de los pacientes vs 28% de los pacientes con UNG). Las molestias uretrales pueden simular una cistitis tanto en los varones como en las mujeres y pueden acompañarse de polaquiuria y tenesmo vesical (73, 78).

Los síntomas de la gonococia generalmente se instauran de forma repentina, la presentación de la UNG es menos aguda y los síntomas suelen empeorar a lo largo de los días. La secreción uretral puede aparecer días antes que la disuria.

El 95% de los pacientes con uretritis gonocócica aguda que no reciben tratamiento se encuentran asintomáticos a los 6 meses del contagio (79), y el 30-70% de

INTRODUCCIÓN

los pacientes con UNG los síntomas desaparecen gradualmente a lo largo de 1 – 3 meses (77). No se sabe el porcentaje de pacientes asintomáticos que continúan infectados y siguen siendo potencialmente infecciosos. La UNG no tratada puede evolucionar hacia un estado crónico, caracterizado por molestias uretrales mínimas y una pequeña cantidad de secreción mucoide (contiene baja concentración de gonococos y PMN) (73).

1.3.3.-Etiopatogenia

La etiología puede ser infecciosa o no infecciosa, entre estas causas se encuentran el Síndrome de Stevens- Johnson, la irritación química (alcohol, ...), reacción alérgica, traumatismos o manipulaciones. La causa infecciosa es mucho más frecuente (71).

El agente etiológico específico clásico de la uretritis aguda es *Neisseria Gonorrhoeae* (75, 77). El resto de las infecciones uretrales de otras etiologías se denominan Uretritis No Gonocócica (UNG): *Chlamydia trachomatis* (11-50%), *Trichomonas vaginalis* (1-26%), *Mycoplasma genitalium* (6-50%), Virus del herpes simple. Adenovirus (2-4%), *Ureaplasma urealyticum*. (5-26%). Los agentes causales permanecen extracelulares en la capa epitelial o penetran en el epitelio (*N. Gonorrhoeae* y *C. Trachomatis*) y causan infección piógena (73). Aunque surgen de la uretritis, las clamidias y gonococos pueden diseminarse a través de tracto urogenital y causar epididimitis en hombres o cervicitis, endometritis y salpingitis en las mujeres (73, 75). En los países desarrollados las UNG son más frecuentes que la gonococia, sin embargo, en zonas en vía de desarrollo la gonococia es causante del 80% de los casos de uretritis aguda (73, 77, 78).

N. Gonorrhoeae puede afectar a la uretra femenina del mismo modo que a la masculina, y en ocasiones puede producir un síndrome uretral. Tras la expresión uretral suave, se puede obtener una secreción purulenta donde, tras la tinción de Gram, se observan los típicos diplococos gram negativos intracelulares. El cultivo y/o las NAAT serán positivos para *N. gnorrhoeae*. En cerca de tres cuartas partes de las mujeres afectadas también se aíslan gonococos del endocérvix (75, 77).

C. Trachomatis, es el microorganismo más claramente asociado con la UNG, puede aislarse en la uretra de las mujeres con disuria, poliuria y piuria. De hecho, cerca de la mitad de las mujeres en las que se aísla *C. trachomatis* de la uretra presentan síntomas de afectación de la vía urinaria (73). La disuria es un síntoma frecuente en las mujeres infectadas por tricomonas. El parásito se recupera de la uretra y de las glándulas periuretrales en más del 90% de las mujeres que padecen tricomoniasis y se asocia con

piuria. La disuria también puede deberse a irritación vulvar, como la que acompaña a la candidiasis vaginal, en cuyo caso la disuria a menudo es percibida por la paciente como una molestia externa (71).

En las mujeres sexualmente activas, antes de instaurar otro tipo de tratamientos debe descartarse la presencia de una infección por uropatógenos tales como gonococos, clamidias o tricomonas (71).

El 83% de las mujeres y el 44% de los varones con una primoinfección genital por virus herpes simple (VHS) presentan disuria, algunos varones pueden presentar una secreción mucoide, desproporcionadamente leve en comparación con el grado de disuria que padecen. El VHS se aísla en la uretra del 80% de las mujeres y el 30% de los varones con una primoinfección. Sin embargo, en la mayor parte de dichos casos, el diagnóstico de infección por el VHS resulta obvio por la presencia de las lesiones genitales. La afectación uretral es menos frecuente en las recurrencias de la enfermedad, y la disuria aparece tan solo en el 27% de las mujeres y en el 9% de los varones (80).

No existe dudas de que la uretritis se transmite por contacto sexual, es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en los momentos de mayor actividad sexual y en los grupos con mayor prevalencia de otras ITS. Con frecuencia se contrae tras mantener relaciones sexuales con una pareja nueva y casi nunca se observa en pacientes vírgenes, a no ser que forme parte de algún trastorno sistémico. Los agentes etiológicos de las uretritis se aíslan con mayor frecuencia en las mujeres y en las parejas masculinas de los pacientes homosexuales infectados, quienes suelen ser portadores asintomáticos de los agentes causales. En los pacientes con uretritis es importante realizar una detección selectiva para descartar otras ITS (28, 71).

1.3.4.-Tratamiento

Debido a que etiología de la uretritis aguda en el momento del diagnóstico es desconocida, se sugiere tratamiento empírico con (28, 73):

- Ceftriaxona 500 mg IM (dosis única) + Doxiciclina 100 mg/ 12 horas durante 7 días VO o Azitromicina 1 gr VO en dosis única. Actualmente se recomienda la pauta larga con Doxiciclina, por el alto porcentaje de resistencias que están apareciendo de *C. Trachomatis* y *M. Genitalium*
- En pacientes alérgicos a la penicilina: estreptomina 2 gr. IM en dosis única o Azitromicina 2 gr VO en dosis única.

INTRODUCCIÓN

- En casos sospechosos de infección por *M. Genitalium*, la pauta es la siguiente:

- Azitromicina 1 gr VO 1º día + Azitromicina 500mg cada 24 horas del 2º al 5º día.

- Moxifloxacino 400 mg VO cada 24 horas durante 7 días.

Es frecuente que los síntomas de la UNG desaparezcan antes de que el paciente haya terminado el tratamiento. Se debe advertir a los pacientes que deben finalizar el tratamiento, ya que las recidivas pueden ser más frecuentes si se interrumpe de manera prematura. Para diferenciar de manera fiable una recidiva de una reinfección y para proteger a las parejas sexuales, los pacientes que siguen tratamiento por una uretritis deben evitar mantener relaciones sexuales o deberían utilizar preservativos hasta que ambos miembros de la pareja hayan finalizado la medicación y se encuentren asintomáticos. Los contactos sexuales (de los 60 días precedentes) de los pacientes con uretritis de transmisión sexual deberían ser evaluados y tratados simultáneamente, sin olvidar la declaración de estas infecciones (obligatorio para *N. Gonorrhoeae* y *C. Trachomatis*). El seguimiento sólo es necesario en mujeres embarazadas o si persisten los signos (28, 73).

1.3.5.-Pronóstico

Algunos pacientes con uretritis gonocócica aguda que reciben tratamiento con una sola dosis de monoterapia experimentan una mejoría importante, seguida a los días de una recurrencia de los síntomas, generalmente con una secreción mucoide o mucupulenta acompañada en ocasiones de disuria leve. En otros pacientes, los síntomas nunca terminan de desaparecer y tras una mejoría inicial rápida se estabilizan con una intensidad inferior, este síndrome es conocido como uretritis posgonocócica (UPG) (81).

La UPG es una manifestación de una infección uretral doble. La prevalencia de los gonococos y los agentes patógenos causantes de la UNG es muy elevada en las poblaciones sexualmente activas, y muchas mujeres asintomáticas son portadoras de ambos tipos de microorganismos. El tratamiento de la gonococia erradica los síntomas relacionados con la gonococia, pero, generalmente, no elimina los agentes de la UNG. Tras cumplir el periodo de la incubación de la UNG, el paciente sufre una recurrencia o persistencia de los síntomas más leves (81).

Las complicaciones de la uretritis incluyen la infección gonocócica diseminada (0,5%- 3%) y artritis reactiva (Síndrome de Reiter). La infección por *N. Gonorrhoeae*, *C.*

Trachomatis y M. Genitalium aumentan el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica e infertilidad. M. Genitalium está asociado con cervicitis, parto pretérmino y aborto (73, 77).

1.4.-RELACIÓN ENTRE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO DE REPETICIÓN, EL SÍNDROME URETRAL FEMENINO Y EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La uretritis, como síndrome encuadrado dentro de las infecciones de transmisión sexual, es un problema de salud pública que va en aumento, debido fundamentalmente, al cambio de los hábitos sexuales. En la actualidad se considera que por los menos 25 gémenes son capaces de producir una ITS, desarrollando más de 50 síndromes diferentes. Es difícil estimar la incidencia real de las ITS debido a la disparidad que existe en la obtención de datos epidemiológico, pero parece existir una pandemia con 350 millones de personas afectadas cada año, según datos de la OMS. Algunos factores como la edad, la sintomatología y los comportamientos sexuales de riesgo pueden orientar hacia el diagnóstico clínico y microbiológico de la uretritis (71, 77).

Tanto la infección del tracto urinario como la uretritis son una enfermedad inflamatoria del urotelio que puede ser causada por una infección más raramente por un traumatismo, alergia, irritantes, etc. La mayor parte de las uretritis infecciosas son ITS asociadas con relaciones sexuales vaginales, anales u orales, con parejas sexuales múltiples y comportamientos sexuales de alto riesgo. Los microorganismos de dudosa etiología como productores de uretritis, como puede ser el VPH, deben valorarse individualmente, no descartando su posible implicación en la etiología. Las infecciones del tracto urinario (ITU) son la segunda infección más frecuente después de las respiratorias (30).

Debido a la superposición de los síntomas en muchas ocasiones, no se puede diferenciar clínicamente entre UG, UNG o ITU, podríamos tener en cuenta el tiempo de incubación, la aparición de síntomas en uretritis ocurre generalmente entre 4 días y 2 semanas después del contacto con una pareja infectada (la UG tiene un periodo de incubación más corto, de 2 a 7 días, que la UNG (15 días, aproximadamente). La historia clínica es esencial para ayudar a diferenciar la etiología: en las mujeres un 50% de las uretritis cursan de forma asintomática. Cuando hay síntomas estos pueden simular una ITU: disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, ... Una piuria (> 10 leucocitos por campo) con cultivo de orina negativo, en una mujer sexualmente activa, obliga a descartar una

INTRODUCCIÓN

uretritis. Además, los síntomas de una ITU o uretritis complicada son similares: fiebre, dolor en hipogastrio, etc (30).

La exploración física se debe centrar en la búsqueda de lesiones genitales y/o dérmicas compatibles con ITS, existencia o no de secreciones, flujo, adenopatías, etc (30).

Los criterios para el diagnóstico clínico de uretritis incluyen la evidencia de la secreción uretral junto con la observación de diplococos Gram-negativos intraleucocitarios en una tinción de Gram (en mujeres hay que realizar una triple toma: endocervical, rectal y uretral), nos da el diagnóstico de presunción de UG o la presencia de 5 o más leucocitos polimorfonucleares/campo en el frotis de la secreción uretral o leucocituria (>10 leucocitos/campo en un sedimento de la orina de la primera parte de la micción. El cultivo de orina es negativo para patógenos entéricos. En las mujeres se debe valorar cuidadosamente el aislamiento de algún microorganismo en la muestra de exudado uretral, ya que salvo en el caso de aislamiento de microorganismos reconocidos como productores de uretritis, en muchos casos no se detectó ningún microorganismo en asociación con la sintomatología ni con los factores de riesgo, pudiendo ser debido a otro tipo de infección, como por ejemplo una ITU. El hecho de que en muchos casos la infección inicial sea asintomática o simplemente esté asociada a síntomas locales molestos, pero no preocupantes, junto con los aspectos íntimos de la enfermedad, hacen que con frecuencia la persona afectada no busque la atención médica oportuna (30).

Por todo ello en mujeres es difícil diferenciar entre uretritis, vaginitis o ITU. Estos cuadros clínicos, generalmente, se presentan como un cuadro agudo, en mujeres sanas. En los tres casos la actividad sexual, múltiples parejas, promiscuidad sexual o un sistema inmune deprimido, supone un factor de riesgo para su presentación. La educación sexual, junto con diagnóstico y tratamiento precoz, disminuye la transmisión y las complicaciones, nuestros esfuerzos deben centrarse en la prevención (30).

La alta prevalencia de la infección genital por el VPH en adultos jóvenes sexualmente activos es la primera causa de ITS, es un problema importante, ya que no existen tratamientos antivíricos eficaces. Junto con las repercusiones en la salud pública de la infección por el VPH se ponen de manifiesto por el elevado número de primeras visitas a las consultas médicas para requerir tratamiento de condilomas acuminados, y por la frecuencia de consecuencias tales como citologías vaginales anómalas y neoplasias cervicouterinas. Además se desconoce la prevalencia e influencia que puede tener la presencia del virus del papiloma humano en la persistencia de los síntomas y la

inflamación subyacente en la uretritis y la propensión a la recurrencia de las infecciones del tracto urinario en mujeres (30).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

En mujeres con infecciones urinarias de repetición, la presencia del virus del papiloma humano en la uretra podría asociarse a un perfil clínico determinado, a unas características del sedimento, y presencia de bacterias y hongos en orina y vagina. Así cómo tener establecido un riesgo oncogénico demostrado para el cérvix uterino.

2. 2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Describir el perfil clínico de las mujeres que presentan infecciones urinarias de repetición y tienen VPH uretral.
2. Identificar características del sedimento urinario, las bacterias presentes en la orina y los hongos vaginales, que se asocian al VPH uretral.
3. Averiguar la caracterización del riesgo oncogénico descrito para el cérvix uterino en los VPH presentes en la uretra femenina.

III. MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL Y MÉTODO

3.1.-GENERALIDADES

Estudio multicéntrico prospectivo no concurrente observacional de 138 mujeres >18 años, con ITUR más síndrome uretral en las que se investigó el virus del papiloma humano (VPH).

3.2.-INSTALACIONES

Estudio realizado por el Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico Renal (GRUMUR) del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontoestomatología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, con vínculos con la Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León (APFIEQ-CyL).

La recolección de datos se llevó a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, construida para la realización de este proyecto doctoral.

El grupo de investigación tiene su sede en el despacho de Urología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. Avda. Alfonso X el Sabio, s/n 37007, Salamanca. España.

3.3.-MÉTODO

3.3.1.-Diseño del estudio

Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo no concurrente observacional para evaluar los diferentes genotipos del Virus del Papiloma Humano, los factores relacionados con la etiopatogenia del síndrome uretral femenino y su manejo clínico.

3.3.2.-Selección muestral

138 mujeres con ITUR más síndrome uretral en las que se investigó el virus del papiloma humano (VPH) por los médicos del grupo de investigación Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico Renal (GRUMUR) del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

Criterios de inclusión: mujeres mayores de 18 años que presenten criterios de ITUR más síndrome uretral, que aceptaron ser incluidas en el estudio, y firmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: sexo varón, menores de 18 años, no firmar el consentimiento informado.

Forma de selección: en la práctica clínica habitual, las mujeres que consultan con criterios de inclusión fueron informadas de la existencia del estudio y al cumplir criterios y aceptar, se las incluyó en el mismo.

Periodo de estudio: El estudio abarcó historiales clínicos desde el 01/08/2006 hasta el 31/08/2019. El estudio se inició tras la aprobación del protocolo por el CEIM correspondiente. Elaboración del cuaderno de recogida de datos: Febrero-junio 2022, recogida y análisis de los datos: julio-octubre 2022. Redacción de conclusiones: noviembre-diciembre 2022.

Las pacientes fueron atendidas en el Hospital Universitario de Salamanca (37.007 Salamanca, España); Hospital Virgen de la Vega (37.007. Salamanca, España), Hospital Virgen del Castañar (Béjar. 37.700. Salamanca. España), Centro de Salud Periurbana Sur (37.708. Salamanca. España); Centro de Salud de Peñaranda de Bracamonte (Peñaranda de Bracamonte. 37.300. Salamanca. España), Centro de Salud Periurbana Norte (Villares de la Reina. 37.184. Salamanca. España); Centro de Salud de Ciudad Rodrigo (Ciudad Rodrigo. 37.500. Salamanca. España), Centro de Salud de Pizarrales (37.006. Salamanca. España); Centro de Salud de Capuchinos (37.000. Salamanca. España), Centro de Salud Universidad Centro (37.001. Salamanca. España); Centro de Salud de Guijuelo (Guijuelo. 37.770. Salamanca. España), Centro de Salud de Alba de Tormes (Alba de Tormes. 37.800. Salamanca. España), Centro de Salud María Auxiliadora (Béjar. 37.700. Salamanca. España); Centro de Salud de Ledesma (Ledesma. 37.100. Salamanca. España).

A partir de la información contenida en los historiales clínicos, se realizaron los cuadernos de recogida de datos. Y se elaboró un documento electrónico Excel de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos fueron analizados con un paquete estadístico SPSS v25.

3.3.3.-Grupos de estudios

Se distinguieron dos grupos:

- Grupo NHPV (no human papilloma virus) (n=72): Pacientes que consultan por ITUR más síndrome uretral que no presentan VPH uretral.
- Grupo HPV (human papilloma virus) (n=66): Pacientes que consultan por ITUR más síndrome uretral que presentan VPH uretral.

MATERIAL Y MÉTODO

3.3.4.-Variables estudiadas

- 1) Edad
- 2) Variables antropométricas: Peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) según la fórmula:
$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$$
- 3) Tiempo de seguimiento en días desde el establecimiento del diagnóstico de ITUR en NHPV y de ITUR más uretritis vírica por VPH en HPV.
- 4) Síntoma principal o síntomas guía
- 5) Tratamiento o manejo indicado.
- 6) Condiciones médicas o enfermedades concomitantes o diagnósticos secundarios.
- 7) Antecedentes quirúrgico y ginecológico-obstétricos.
- 8) Tratamientos concomitantes
- 9) Hallazgos en el uroanálisis
- 10) Patógenos en urocultivo.
- 11) Sensibilidad expresada de antibióticos en urocultivos.
- 12) Resistencia expresada de antibióticos en urocultivos
- 13) Hallazgos en el exudado vaginal.
- 14) Genotipos del Virus de Papiloma Humano.
- 15) Pruebas complementarias realizadas.

3.4.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi2, test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman, análisis multivariante de cluster y de regresión logística. El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática SPSS V25, IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp. Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.

3.5.-CUESTIONES LEGALES

3.5.1.-Consentimientos informados (Real Decreto 651/93):

Los profesionales colaboradores rellenaron un cuaderno de recogida de datos por paciente. En dicho cuaderno no constaron datos personales o que pudiesen permitir el reconocimiento del sujeto, respetando la legislación vigente sobre la protección de datos de carácter personal. Todas las personas que intervinieron en la investigación cumplieron las normas y legislación vigente de buena práctica clínica. Todas las pacientes atendidas por los especialistas que colaboran con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, fueron informadas de que en algún momento podría ser utilizada la 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. Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España. La documentación del estudio se ha manejado cumpliendo las leyes vigentes, incluida la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, publicada en BOE número 159, de 04/07/2007, con referencia BOE-A-2007-12945, y última actualización del 06/09/2022. Todas las pacientes fueron tratadas conforme a las normas de buena praxis clínica y seguridad del paciente (82).

3.5.2.-Comité ético de investigación clínica (CEIM):

El protocolo de estudio “El virus del papiloma humano en la uretra de mujeres con infecciones urinarias de repetición: perfil clínico, características del sedimento, bacterias y hongos en orina y vagina; y su riesgo oncogénico” fue evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca, código PI 2022 02 932.

3.6.-CONFLICTO DE INTERÉS

El estudio se llevó a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica (82) y las Guías de la Asociación Europea de Urología.

3.7.-COSTES

Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico Renal (GRUMUR) del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontoestomatología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León), a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

IV. RESULTADOS

RESULTADOS

El tamaño muestral ha sido de 138 mujeres con ITUR y síndrome uretral investigadas por Virus de Papiloma Humano (VPH). Grupos: NHPV=72: pacientes sin diagnóstico de VPH, HPV=66: pacientes con diagnóstico de HPV.

4.1.-Edad

La edad media fue 44.13 años, SD 16.16, mediana 41.00, rango 22-73 (figura 2).

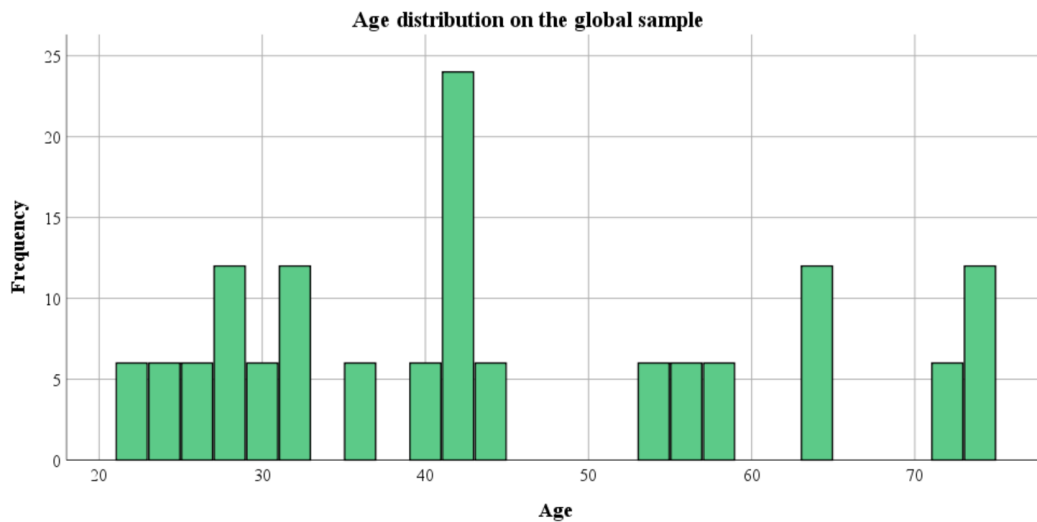


Figura 2. Edad en la totalidad de los individuos.

La tabla 3 y la figura 3 muestran la edad en NHPV y HPV. La edad fue menor en el grupo HPV ($p=0.001^*$).

Group	Edad mean	Sd	Median	Range
NHPV	48,75	17,578	42,00	22-73
HPV	39,09	12,800	32,00	24-63

Tabla 3. Edad en NHPV y HPV

*Test U de Mann-Whitney

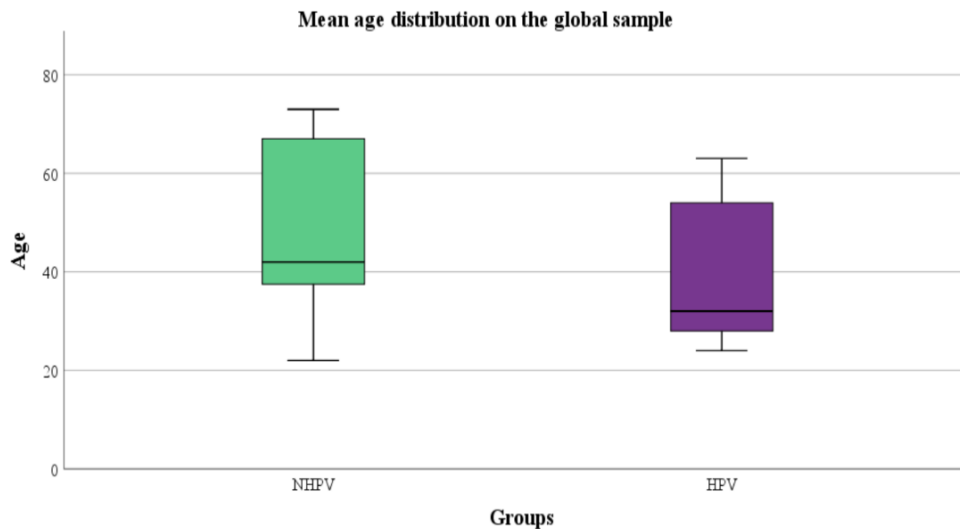


Figura 3. Media de la edad en NHPV y HPV.

4.2.-IMC

El IMC medio fue 22.64 kg/m², SD 1.41, mediana 22.65, rango 19.15-24.38 (figura 4).

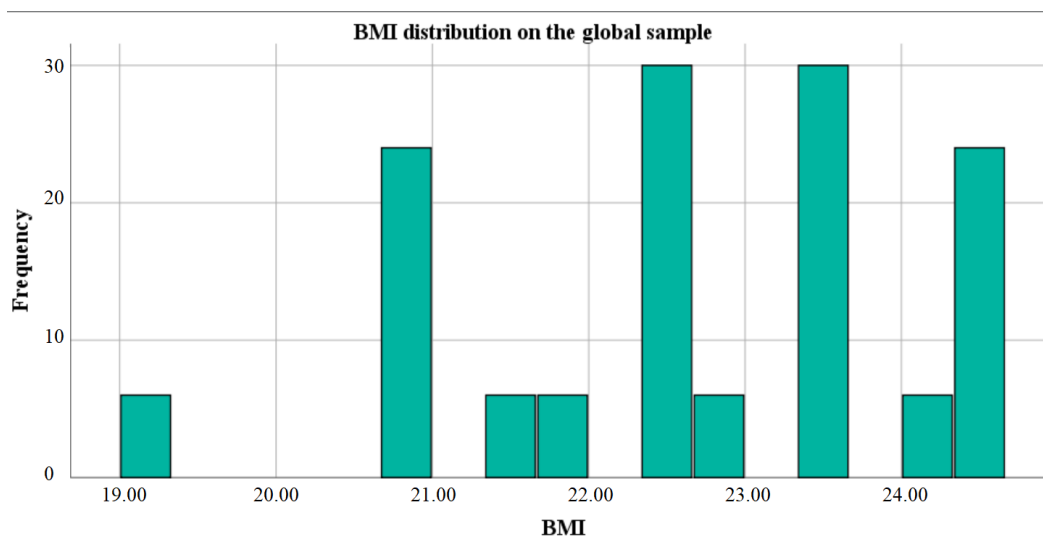


Figura 4. IMC en la totalidad de los individuos.

La tabla 4 y la figura 5 muestran el IMC en NHPV y HPV. No hubo diferencias ($p=0.189^*$).

Group	BMI mean	Sd	Median	Range
NHPV	22.54	1.25	22.61	20.82-24.38
HPV	22.76	1.58	23.43	19.15-24.38

Tabla 4. IMC en NHPV y HPV.

*Test U de Mann-Whitney

RESULTADOS

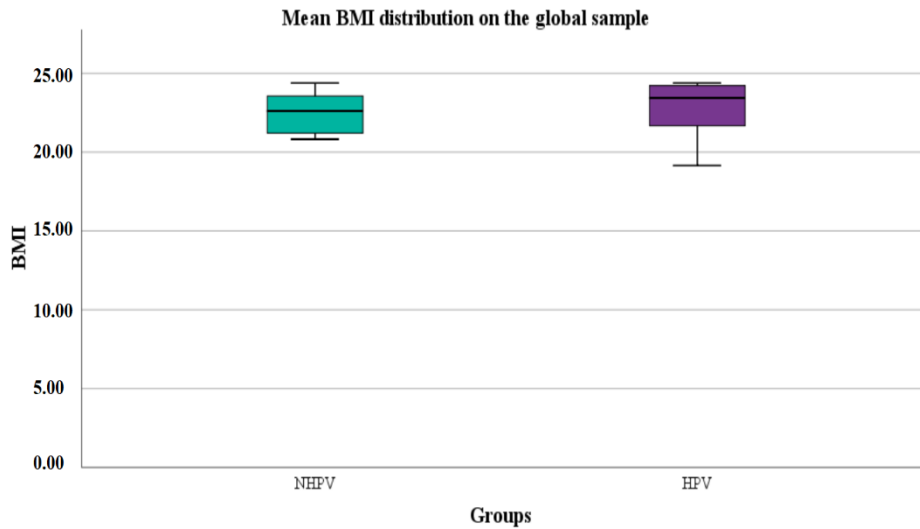


Figura 5. Media del IMC en NHPV y HPV.

4.3.-Tiempo de seguimiento

La media del tiempo de seguimiento 1957.35 días, SD 1532. 61, mediana 1712,00, rango 28-5421 (figura 6).

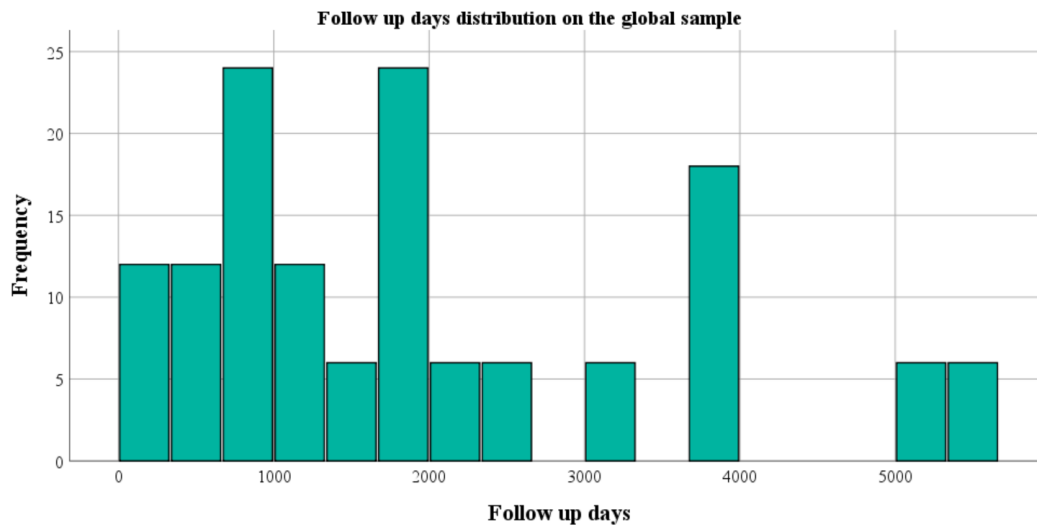


Figura 6. Tiempo de seguimiento en la totalidad de los individuos.

La tabla 5 y la figura 7 muestran el tiempo de seguimiento en NHPV y HPV. Fue menor en el grupo NHPV ($p=0.0017^*$).

Group	Time mean	Sd	Median	Range
NHPV	1337.08	1160.37	959.00	28-3929
HPV	2634.00	1609.017	2079.00	485-5421

Tabla 5. Tiempo de seguimiento en NHPV y HPV.

*Test U de Mann-Whitney

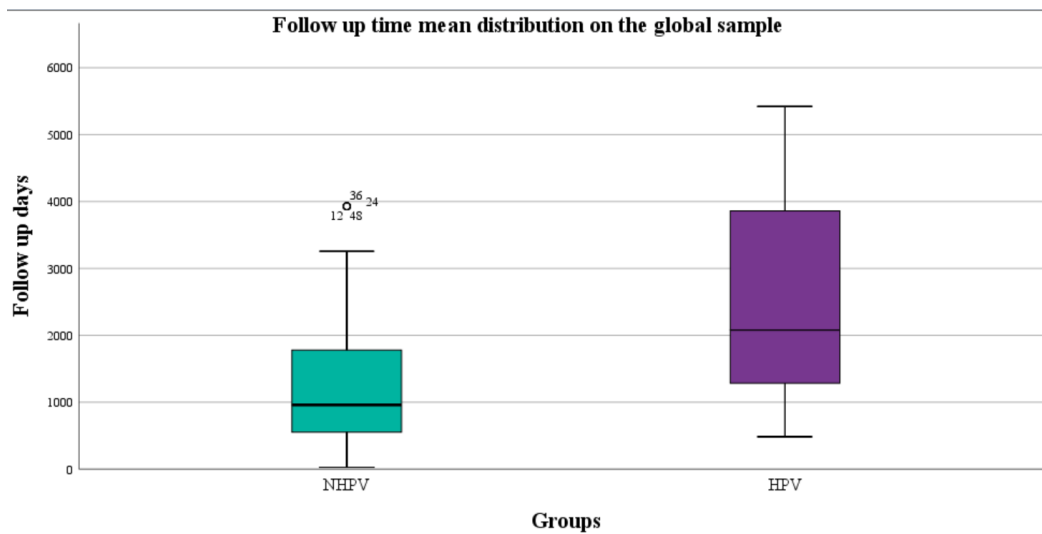


Figura 7. Media del tiempo de seguimiento en NHPV y HPV.

RESULTADOS

4.4.-Distribución de los síntomas principales de consulta de VPH

La tabla 6 y la figura 8 muestran la distribución de los síntomas principales de consulta del virus de papiloma en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total, n=138	
Symptoms	n	%	n	%	n	%
UTIr	48	66.67	36	54.55	84	60.87
Urethral pain	30	41.67	24	36.36	54	39.13
Dysuria	18	25.00	18	27.27	36	26.09
Dyspareunia	0	0.00	6	9.09	6	4.35
Other symptoms: hematuria, high urinary frequency, urinary urgency	30	41.67	24	36.36	54	39.13
Wart	6	8.33	42	63.64	48	34.78

Tabla 6. Distribución de los síntomas principales de consulta del virus de papiloma en los grupos NHPV y HPV.

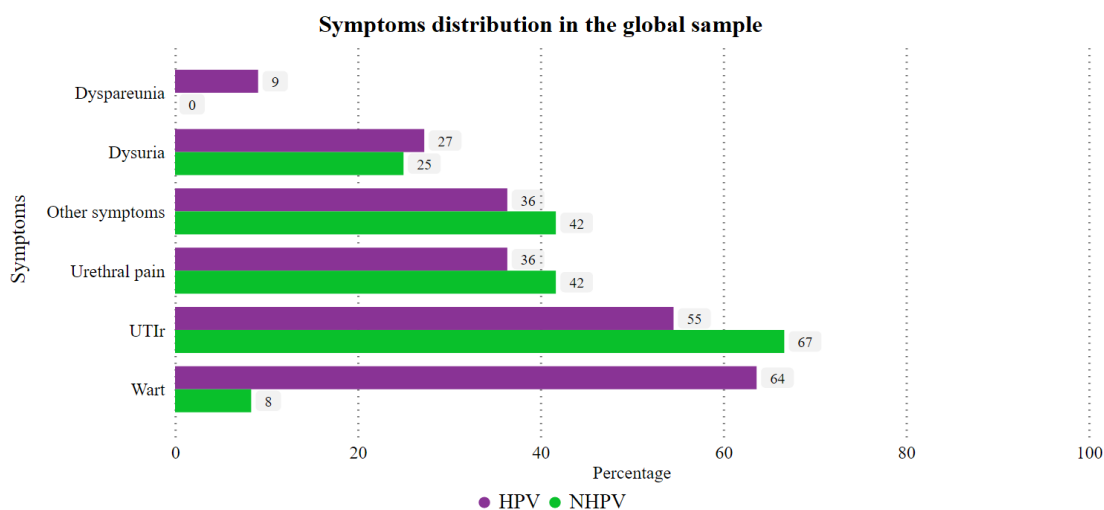


Figura 8. Distribución de los síntomas de sospecha del virus de papiloma en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 7 muestra la comparación de los síntomas de sospecha del virus de papiloma en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total, n=138		
Symptoms	n	%	n	%	n	%	p-valor
UTIr	48	66.67	36	54.55	84	60.87	0.1649
Urethral pain	30	41.67	24	36.36	54	39.13	0.6014
Dysuria	18	25.00	18	27.27	36	26.09	0.8468
Other symptoms	30	41.67	24	36.36	54	39.13	0.6014
Wart in vaginal introitus	6	8.33	42	63.64	48	34.78	0.0001

Tabla 7. Comparación de los síntomas de sospecha del virus de papiloma en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 8 muestra la distribución porcentual de los síntomas de sospecha del virus de papiloma en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72	HPV n=66	Total, n=138
Symptoms	%	%	%
UTIr	66.67	54.55	60.87
Urethral pain	41.67	36.36	39.13
Dysuria	25.00	27.27	26.09
Dyspareunia	0.00	9.09	4.35
Other symptoms	41.67	36.36	39.13
Wart	8.33	63.64	34.78

Tabla 8. Distribución porcentual de los síntomas de sospecha del virus de papiloma en los grupos NHPV y HPV.

4.5.-Tratamiento urológico

La tabla 9 y figura 9 muestran la distribución de los tratamientos urológicos en los grupos NHPV y HPV.

RESULTADOS

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total	
Urological treatment	n	%	n	%	n	%
Followup	30	41.67	12	18.18	42	30.43
Antibiotic	12	16.67	18	27.27	30	21.74
Vaccine	6	8.33	30	45.45	36	26.09
Other_treatments	18	25.00	30	45.45	48	34.78
Surgical: exploration under anesthesia, electrocoagulation, transurethral resection of the bladder-biopsy	18	25.00	6	9.09	24	17.39
None	18	25.00	6	9.09	24	17.39

Tabla 9. Distribución de los tratamientos urológicos en los grupos NHPV y HPV.

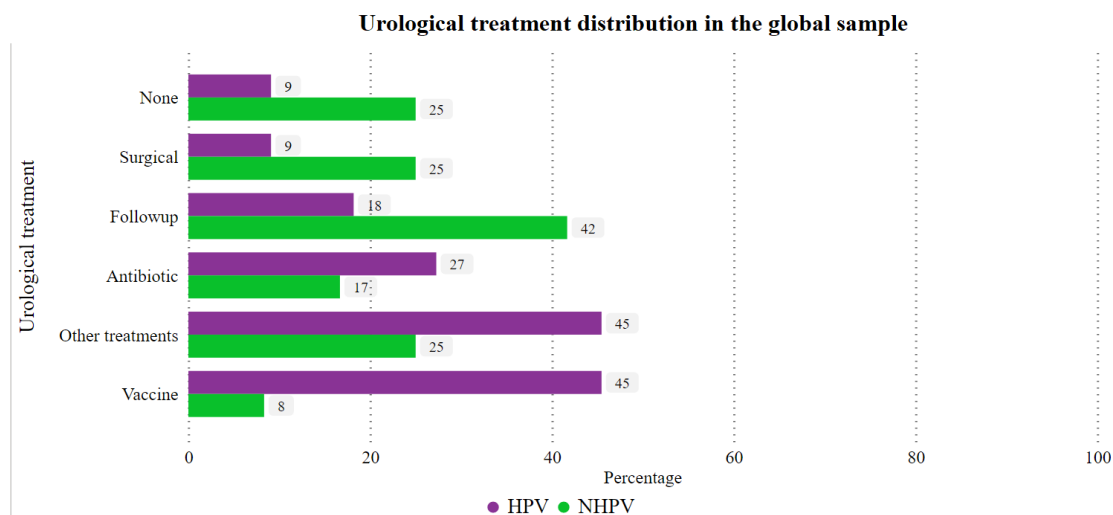


Figura 9. Distribución de los tratamientos urológicos en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 10 muestra la comparación de los tratamientos urológicos en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total		P-valor
Urological treatment	n	%	n	%	n	%	
Followup	30	41.67	12	18.18	42	30.43	0.0031
Antibiotic	12	16.67	18	27.27	30	21.74	0.1515
Vaccine	6	8.33	30	45.45	36	26.09	0.0001
Other treatments	18	25.00	30	45.45	48	34.78	0.0131
Surgical	18	25.00	6	9.09	24	17.39	0.0231
None	18	25.00	6	9.09	24	17.39	0.0231

Tabla 10. Comparación de los tratamientos urológicos en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 11 muestra la distribución porcentual de los tratamientos urológicos en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72	HPV n=66	Total
Urological treatment	%	%	%
Followup	41.67	18.18	30.43
Antibiotic	16.67	27.27	21.74
Vaccine	8.33	45.45	26.09
Other_treatments	25.00	45.45	34.78
Surgical	25.00	9.09	17.39
None	25.00	9.09	17.39

Tabla 11. Distribución porcentual de los tratamientos urológicos en los grupos NHPV y HPV.

4.6.-Enfermedades concomitantes

La tabla 12 y la figura 10 muestran la distribución de las condiciones médicas en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total	
Medical Conditions	n	%	n	%	n	%
Ischemic_heart_disease	0	0.00	6	9.09	6	4.35
HT	12	16.67	6	9.09	18	13.04
DM2	12	16.67	0	0.00	12	8.70
Hypothyroidism	12	16.67	6	9.09	18	13.04
Hyperthyroidism	6	8.33	6	9.09	12	8.70
Anxiety	24	33.33	0	0.00	24	17.39
Depression	12	16.67	12	18.18	24	17.39
Headache	18	25.00	0	0.00	18	13.04
UI	46	63.89	12	18.18	58	42,03
Overactive_bladder	6	8.33	0	0.00	6	4.35
Neurogenic_bladder	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Smoker	6	8.33	6	9.09	12	8.70

Tabla 12. Distribución de las condiciones médicas en los grupos NHPV y HPV.

RESULTADOS

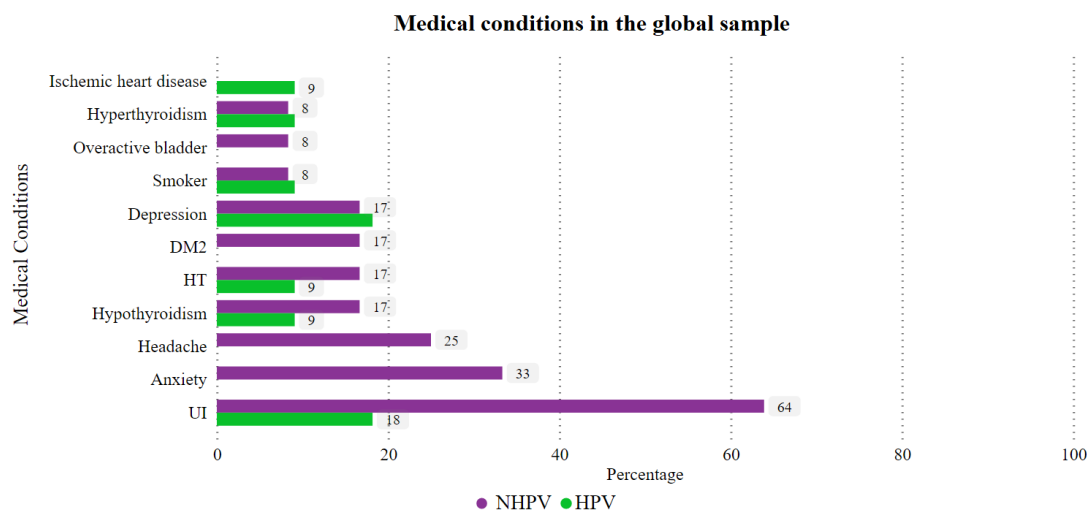


Figura 10. Distribución de las condiciones médicas en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 13 muestra la comparación de las condiciones médicas en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total		p-valor
Medical Conditions	n	%	n	%	n	%	
HT	12	16.67	6	9.09	18	13.04	0.2143
Hypothyroidism	12	16.67	6	9.09	18	13.04	0.2143
Hyperthyroidism	6	8.33	6	9.09	12	8.70	1.0000
Depression	12	16.67	12	18.18	24	17.39	0.8263
UI	46	63.89	12	18.18	58	42.03	0.0001
Smoker	6	8.33	6	9.09	12	8.70	1.0000

Tabla 13. Comparación de las condiciones médicas en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 14 muestra la Distribución porcentual de las condiciones médicas en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72	HPV n=66	Total
Medical Conditions	%	%	%
Ischemic_heart_disease	0.00	9.09	4.35
HT	16.67	9.09	13.04
DM2	16.67	0.00	8.70
Hypothyroidism	16.67	9.09	13.04
Hyperthyroidism	8.33	9.09	8.70
Anxiety	33.33	0.00	17.39
Depression	16.67	18.18	17.39
Headache	25.00	0.00	13.04
UI	63.89	18.18	42.03
Overactive_bladder	8.33	0.00	4.35
Neurogenic_bladder	0.00	0.00	0.00
Smoker	8.33	9.09	8.70

Tabla 14. Distribución porcentual de las condiciones médicas en los grupos NHPV y HPV.

4.7.-Antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos

La tabla 15 y figura 11 muestran la distribución de los antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total	
Surgical and obstetrics-gynaecology background	n	%	n	%	n	%
Abdominal surgical	18	25.00	30	45.45	48	34.78
Pelvic surgical	12	16.67	24	36.36	36	26.09
Other surgical	30	41.67	24	36.36	54	39.13
None surgical	30	41.67	12	18.18	42	30.43
Dystocic	0	0.00	12	18.18	12	8.70
Curettage	0	0.00	6	9.09	6	4.35
Hysterectomy	6	8.33	0	0.00	6	4.35

Tabla 15. Distribución de los antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos en los grupos NHPV y HPV.

RESULTADOS

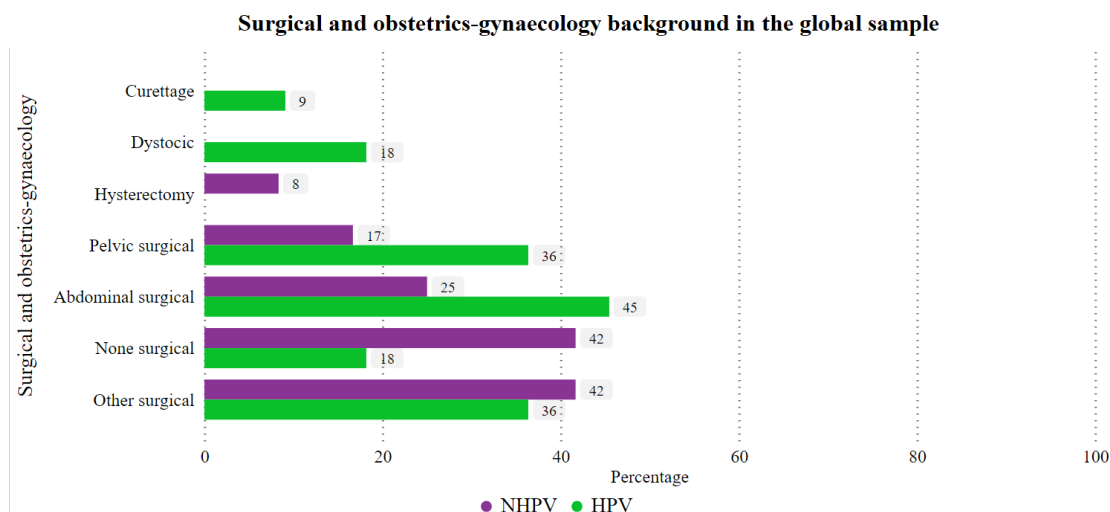


Figura 11. Distribución de los antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 16 muestra la comparación de los antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total		P- valor
Surgical and obstetrics-gynaecology background	n	%	n	%	n	%	
Abdominal_surgical	18	25.00	30	45.45	48	34.78	0.0131
Pelvic surgical	12	16.67	24	36.36	36	26.09	0.0114
Other surgical	30	41.67	24	36.36	54	39.13	0.6014
None surgical	30	41.67	12	18.18	42	30.43	0.0031

Tabla 16. Comparación de los antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 17 muestra la distribución porcentual de los antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72	HPV n=66	Total
Surgical and obstetrics-gynaecology background	%	%	%
Abdominal surgical	25.00	45.45	34.78
Pelvic surgical	16.67	36.36	26.09
Other surgical	41.67	36.36	39.13
None surgical	41.67	18.18	30.43
Dystocic	0.00	18.18	8.70
Curettage	0.00	9.09	4.35
Hysterectomy	8.33	0.00	4.35

Tabla 17. Distribución porcentual de los antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos en los grupos NHPV y HPV.

4.8.-Tratamientos concomitantes

La tabla 18 y figura 12 muestran la distribución de los tratamientos concomitantes en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total	
Concomitant treatments	n	%	n	%	n	%
AIIRAs	11	15.28	12	18.18	23	16.67
Bblocker	6	8.33	6	9.09	12	8.70
Hypolipemiant	12	16.67	12	18.18	24	17.39
Metformin	12	16.67	6	9.09	18	13.04
Insulin	6	8.33	6	9.09	12	8.70
Euthyrox	12	16.67	6	9.09	18	13.04
Omeprazole	30	41.67	24	36.36	54	39.13
First step analgesic	18	25.00	12	18.18	30	21.74
Second step analgesic	1	1.39	6	9.09	7	5.07
BZD	11	15.28	15	22.73	26	18.84
Estatin	11	15.28	9	13.64	20	14.49
Mirabegron	0	0.00	12	18.18	12	8.70
Non treatment	24	33.33	24	36.36	48	34.78

Tabla 18. Distribución de los tratamientos concomitantes en los grupos NHPV y HPV.

RESULTADOS

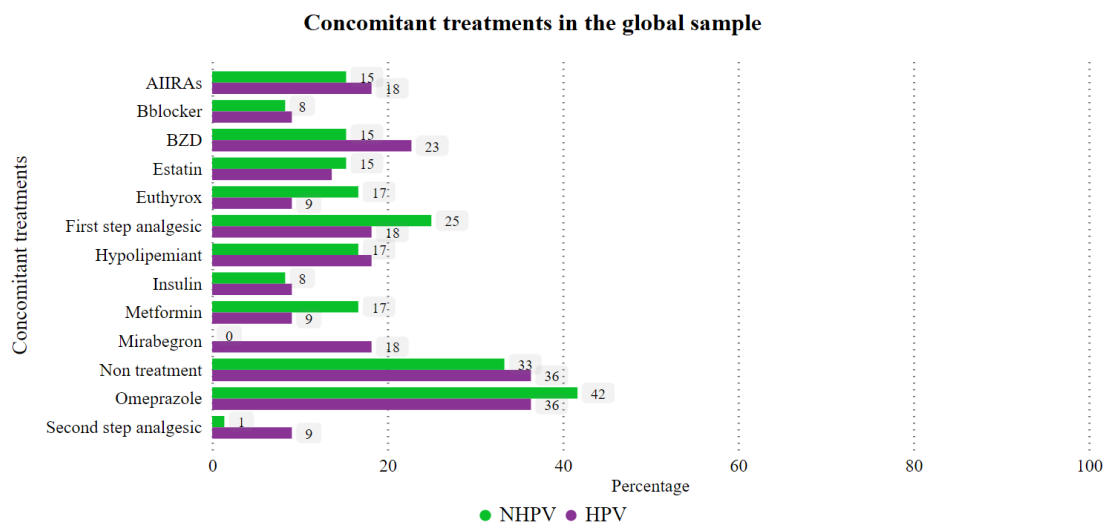


Figura 12. Distribución de los tratamientos concomitantes en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 19 y figura 12 muestran la comparación de los tratamientos concomitantes en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total		p-valor
Concomitant treatments	n	%	n	%	n	%	
AIIRAs	11	15.28	12	18.18	23	16.67	0.6561
Bblocker	6	8.33	6	9.09	12	8.70	1.0000
Hypolipemiant	12	16.67	12	18.18	24	17.39	0.8263
Metformin	12	16.67	6	9.09	18	13.04	0.2143
Insulin	6	8.33	6	9.09	12	8.70	1.0000
Euthyrox	12	16.67	6	9.09	18	13.04	0.2143
Omeprazole	30	41.67	24	36.36	54	39.13	0.6014
First step analgesic	18	25.00	12	18.18	30	21.74	0.4100
Second step analgesic	1	1.39	6	9.09	7	5.07	0.0543
BZD	11	15.28	15	22.73	26	18.84	0.2840
Estatin	11	15.28	9	13.64	20	14.49	0.8136
Non treatment	24	33.33	24	36.36	48	34.78	0.7241

Tabla 19. Comparación de los tratamientos concomitantes en los grupos NHPV y HPV

La tabla 20 muestra la distribución porcentual de los tratamientos concomitantes en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72	HPV n=66	Total
Concomitant treatments	%	%	%
AIIRAs	15.28	18.18	16.67
Bblocker	8.33	9.09	8.70
Hypolipemiant	16.67	18.18	17.39
Metformin	16.67	9.09	13.04
Insulin	8.33	9.09	8.70
Euthyrox	16.67	9.09	13.04
Omeprazole	41.67	36.36	39.13
First step analgesic	25.00	18.18	21.74
Second step analgesic	1.39	9.09	5.07
BZD	15.28	22.73	18.84
Estatin	15.28	13.64	14.49
Mirabegron	0.00	18.18	8.70
Non treatment	33.33	36.36	34.78

Tabla 20. Distribución porcentual de los tratamientos concomitantes en los grupos NHPV y HPV.

4.9.-Hallazgos en el uroanálisis

La tabla 21 y la figura 13 muestran la distribución de los hallazgos en el uroanálisis en los grupos NHPV y HPV.

Grupos	NHPV n=72		HPV n=66		Total	
Hallazgos en el uroanálisis	n	%	n	%	n	%
Esterasa leucocitaria	6	8.33	0	0.00	6	4.35
Hemoglobina	6	8.33	12	18.18	18	13.04
Leucocitos	6	8.33	18	27.27	24	17.39
Cuerpos cetónicos	6	8.33	6	9.09	12	8.70

Tabla 21. Distribución de los hallazgos en el uroanálisis en los grupos NHPV y HPV.

RESULTADOS

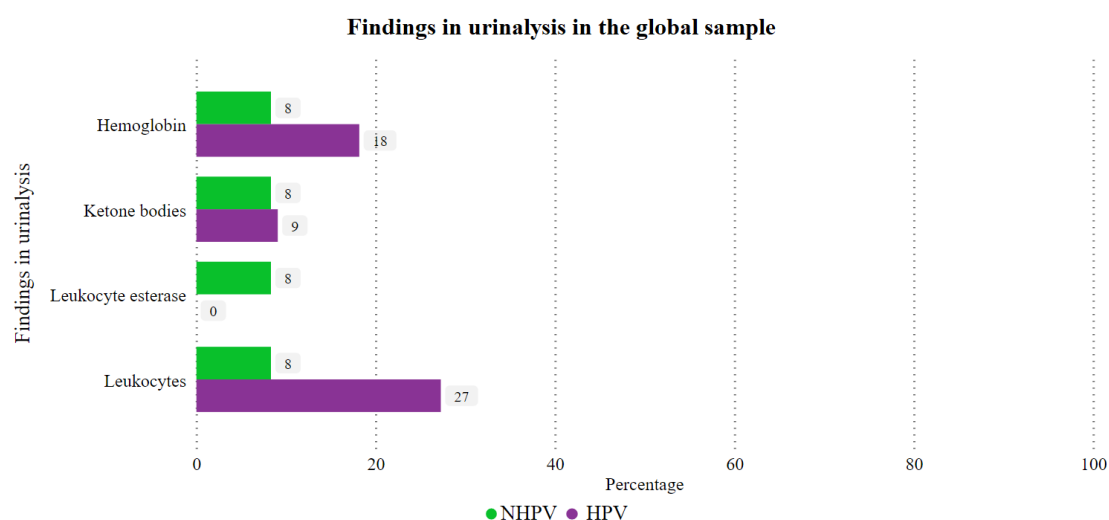


Figura 13. Distribución de los hallazgos en el uroanálisis en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 22 muestra la comparación de los hallazgos en el uroanálisis en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total		p-valor
Findings in urinalysis	n	%	n	%	n	%	
Hemoglobin	6	8.33	12	18.18	18	13.04	0.1278
Leukocytes	6	8.33	18	27.27	24	17.39	0.0061
Ketone bodies	6	8.33	6	9.09	12	8.70	1.0000

Tabla 22. Comparación de los hallazgos en el uroanálisis en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 23 muestra la distribución porcentual de los hallazgos en el uroanálisis en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72	HPV n=66	Total
Findings in urinalysis	%	%	%
Leukocyte esterase	8.33	0.00	4.35
Hemoglobin	8.33	18.18	13.04
Leukocytes	8.33	27.27	17.39
Ketone bodies	8.33	9.09	8.70

Tabla 23. Distribución porcentual de los hallazgos en el uroanálisis en los grupos NHPV y HPV.

4.10.-Patógenos en urocultivo

La tabla 24 y la figura 14 muestran la distribución de los patógenos en el urinocultivo en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total	
Pathogens in urine culture	n	%	n	%	n	%
Citrobacter koseri	0	0.00	6	9.09	6	4.35
Enterobacter aerogenes	0	0.00	6	9.09	6	4.35
Enterococcus faecalis	6	8.33	24	36.36	30	21.74
Enterococcus faecium	6	8.33	0	0.00	6	4.35
Escherichia coli	12	16.67	54	81.82	66	47.83
Enterobacter cloacae	0	0.00	12	18.18	12	8.70
Klebsiella pneumoniae	12	16.67	30	45.45	42	30.43
Morganella morganii	6	8.33	0	0.00	6	4.35
Streptococcus agalactiae	0	0.00	12	18.18	12	8.70
Proteus mirabilis	6	8.33	0	0.00	6	4.35
Staphylococcus epidermidis	0	0.00	6	9.09	6	4.35
Streptococcus oralis	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Staphylococcus saprophyticus	0	0.00	6	9.09	6	4.35

Tabla 24. Distribución de los patógenos en el urinocultivo en los grupos NHPV y HPV.

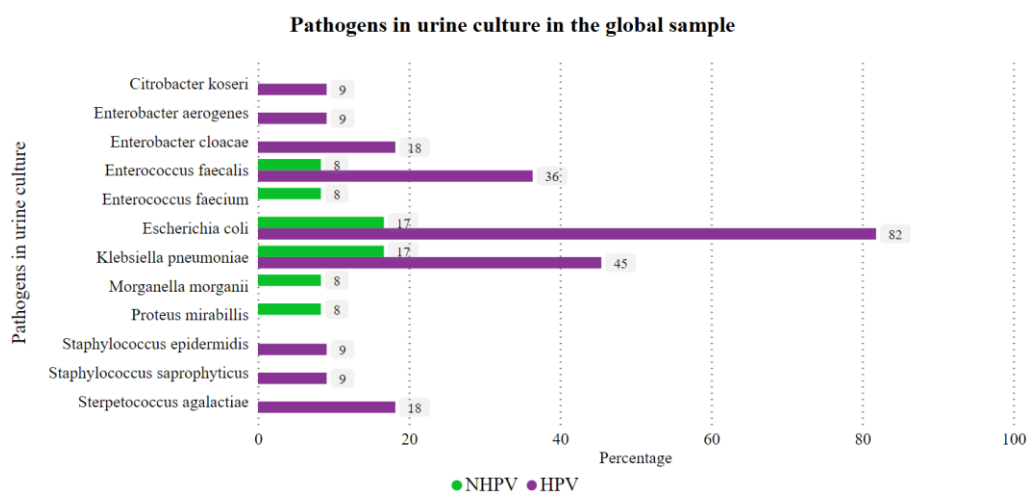


Figura 14. Distribución de los patógenos en el urinocultivo en los grupos NHPV y HPV.

RESULTADOS

La tabla 25 muestra la comparación de los patógenos en el urinocultivo en los grupos NHPV y HPV.

Grupos	NHPV n=72		HPV n=66		Total		p-valor
Pathogens in urine culture	n	%	n	%	n	%	
Enterococcus faecalis	6	8.33	24	36.36	30	21.74	0.0001
Escherichia coli	12	16.67	54	81.82	66	47.83	0.0001
Klebsiella pneumoniae	12	16.67	30	45.45	42	30.43	0.0004

Tabla 25. Comparación de los patógenos en el urinocultivo en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 26 muestra la distribución porcentual de los patógenos en el urinocultivo en los grupos NHPV y HPV.

Grupos	NHPV n=72	HPV n=66	Total
Pathogens in urine culture			
Citrobacter koseri	0.00	9.09	4.35
Enterobacter aerogenes	0.00	9.09	4.35
Enterococcus faecalis	8.33	36.36	21.74
Enterococcus faecium	8.33	0.00	4.35
Escherichia coli	16.67	81.82	47.83
Enterobacter cloacae	0.00	18.18	8.70
Klebsiella pneumoniae	16.67	45.45	30.43
Morganella morganii	8.33	0.00	4.35
Streptococcus agalactiae	0.00	18.18	8.70
Proteus mirabilis	8.33	0.00	4.35
Staphylococcus epidermidis	0.00	9.09	4.35
Streptococcus oralis	0.00	0.00	0.00
Staphylococcus saprophyticus	0.00	9.09	4.35

Tabla 26. Distribución porcentual de los patógenos en el urinocultivo en los grupos NHPV y HPV.

4.11.-Sensibilidad de antibióticos en urocultivos

La tabla 27 y la figura 15 muestran la distribución de la sensibilidad de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total	
Sensitivity of antibiotics in urine cultures	n	%	n	%	n	%
Ampicillin	6	8.33	0	0.00	6	4.35
Amoxicillin	12	16.67	42	63.64	54	39.13
Amoxicilin_Acidclavulanic	0	0.00	18	27.27	18	13.04
Cefotaxime	0	0.00	12	18.18	12	8.70
Cefadroxil	0	0.00	6	9.09	6	4.35
Cefuroxima	12	16.67	30	45.45	42	30.43
Cloxacilin	0	0.00	12	18.18	12	8.70
Ciprofloxacin	18	25.00	24	36.36	42	30.43
Phosphomycin	12	16.67	60	90.91	72	52.17
Gentamycin	12	16.67	18	27.27	30	21.74
Levofloxacino	0	0.00	6	9.09	6	4.35
Linezolid	6	8.33	0	0.00	6	4.35
Nitrofuranthine	18	25.00	60	90.91	78	56.52
Trimetropim_Sulfametoxazole	18	25.00	54	81.82	72	52.17
Teicoplanine	6	8.33	0	0.00	6	4.35
Vancomycin	6	8.33	0	0.00	6	4.35

Tabla 27. Distribución de la sensibilidad de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

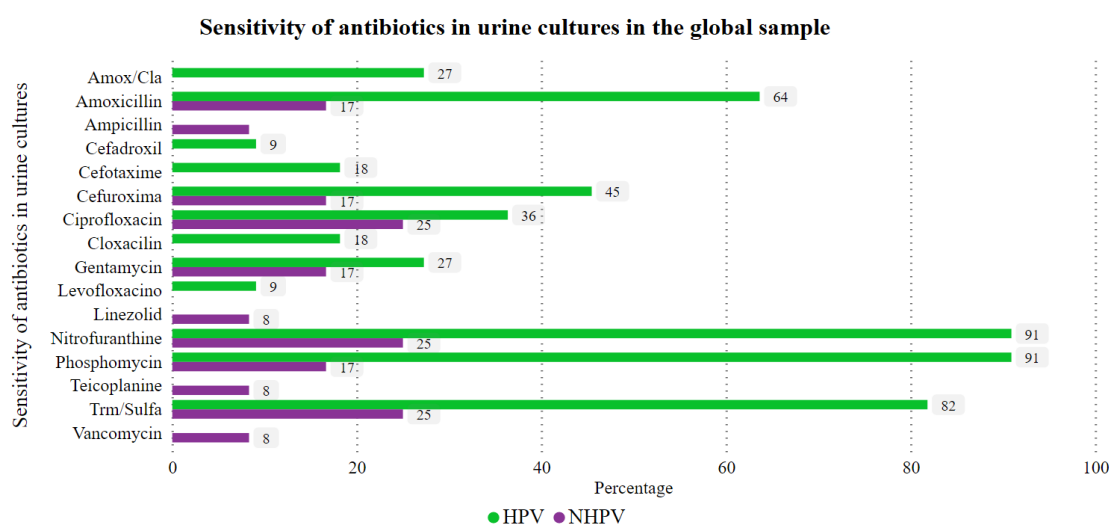


Figura 15. Distribución de la sensibilidad de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

RESULTADOS

La tabla 28 muestra la comparación de la sensibilidad de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total		p-valor
Sensitivity of antibiotics in urine cultures	n	%	n	%	n	%	
Amoxicillin	12	16.6 7	42	63.6 4	54	39.1 3	0.0001
Cefuroxima	12	16.6 7	30	45.4 5	42	30.4 3	0.0004
Ciprofloxacin	18	25.0 0	24	36.3 6	42	30.4 3	0.1948
Phosphomycin	12	16.6 7	60	90.9 1	72	52.1 7	0.0001
Gentamycin	12	16.6 7	18	27.2 7	30	21.7 4	0.1515
Nitrofuranthine	18	25.0 0	60	90.9 1	78	56.5 2	0.0001
Trimetropim_Sulfa metoxazole	18	25.0 0	54	81.8 2	72	52.1 7	0.0001

Tabla 28. Comparación de la sensibilidad de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 29 muestra la distribución porcentual de la sensibilidad de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72	HPV n=66	Total
Sensitivity of antibiotics in urine cultures			
Ampicillin	8.33	0.00	4.35
Amoxicillin	16.67	63.64	39.13
Amoxicilin_Acidclavulanic	0.00	27.27	13.04
Cefotaxime	0.00	18.18	8.70
Cefadroxil	0.00	9.09	4.35
Cefuroxima	16.67	45.45	30.43
Cloxacilin	0.00	18.18	8.70
Ciprofloxacin	25.00	36.36	30.43
Phosphomycin	16.67	90.91	52.17
Gentamycin	16.67	27.27	21.74
Levofloxacino	0.00	9.09	4.35
Linezolid	8.33	0.00	4.35
Nitrofuranthine	25.00	90.91	56.52
Trimetropim_Sulfametoxazole	25.00	81.82	52.17
Teicoplanine	8.33	0.00	4.35
Vancomycin	8.33	0.00	4.35

Tabla 29. Distribución porcentual de la sensibilidad de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

4.12.-Resistencia de antibióticos en urocultivos

La tabla 30 y la figura 16 muestran la distribución de la resistencia de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total	
Antibiotic resistance in urine cultures	n	%	n	%	n	%
Amoxicillin	6	8.33	24	36.36	30	21.74
Amoxicilinacidclavulanic	6	8.33	24	36.36	30	21.74
Cefadroxil	0	0.00	6	9.09	6	4.35
Cefuroxima	0	0.00	6	9.09	6	4.35
Cotrimoxazole	0	0.00	30	45.45	30	21.74
Phosphomycin	0	0.00	12	18.18	12	8.70
Nitrofuranthine	0	0.00	12	18.18	12	8.70
Quinolones	12	16.67	6	9.09	18	13.04

Tabla 30. Distribución de la resistencia de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

RESULTADOS

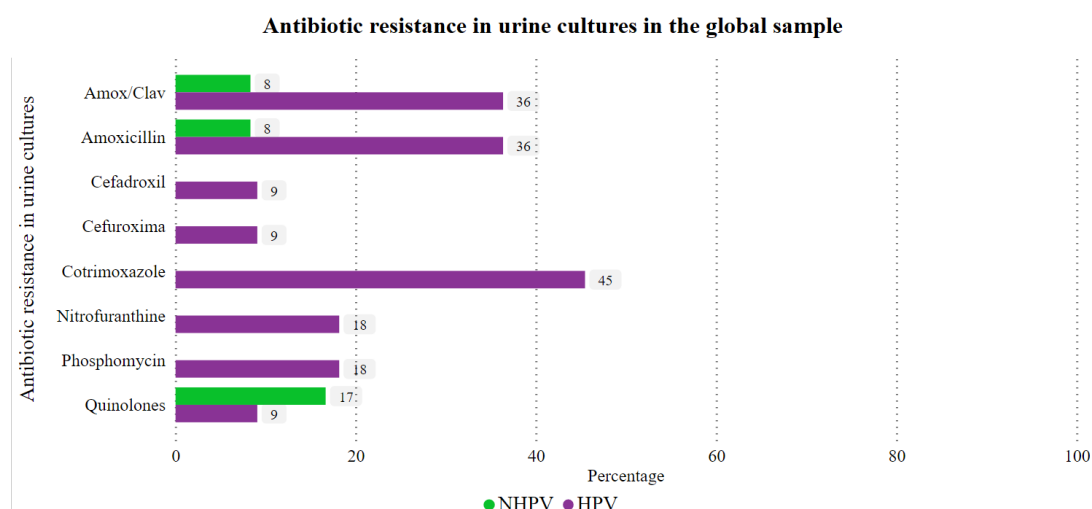


Figura 16. Distribución de la resistencia de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 31 muestra la comparación de la resistencia de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total		p-valor
Antibiotic Resistance in Urine Cultures	n	%	n	%	n	%	
Amoxicillin	6	8.33	24	36.36	30	21.74	0.0001
Amoxicillinacidclavulanic	6	8.33	24	36.36	30	21.74	0.0001
Quinolones	12	16.67	6	9.09	18	13.04	0.2143

Tabla 31: Comparación de la resistencia de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 32 muestra la distribución porcentual de la resistencia de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72	HPV n=66	Total
Antibiotic Resistance in Urine Cultures			
Amoxicillin	8.33	36.36	21.74
Amoxicillinacidclavulanic	8.33	36.36	21.74
Cefadroxil	0.00	9.09	4.35
Cefuroxima	0.00	9.09	4.35
Cotrimoxazole	0.00	45.45	21.74
Phosphomycin	0.00	18.18	8.70
Nitrofuranthine	0.00	18.18	8.70
Quinolones	16.67	9.09	13.04

Tabla 32. Distribución porcentual de la resistencia de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

4.13.-Hallazgos en el exudado vaginal

La tabla 33 y la figura 17 muestran la distribución de los hallazgos en el exudado vaginal en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total	
Vaginal discharge	n	%	n	%	n	%
Usual flora	18	25.00	6	9.09	24	17.39
Candida albicans	12	16.67	24	36.36	36	26.09
Candida glabrata	6	8.33	6	9.09	12	8.70
Clue cells	0	0.00	6	9.09	6	4.35

Tabla 33. Distribución de los hallazgos en el exudado vaginal en los grupos NHPV y HPV.

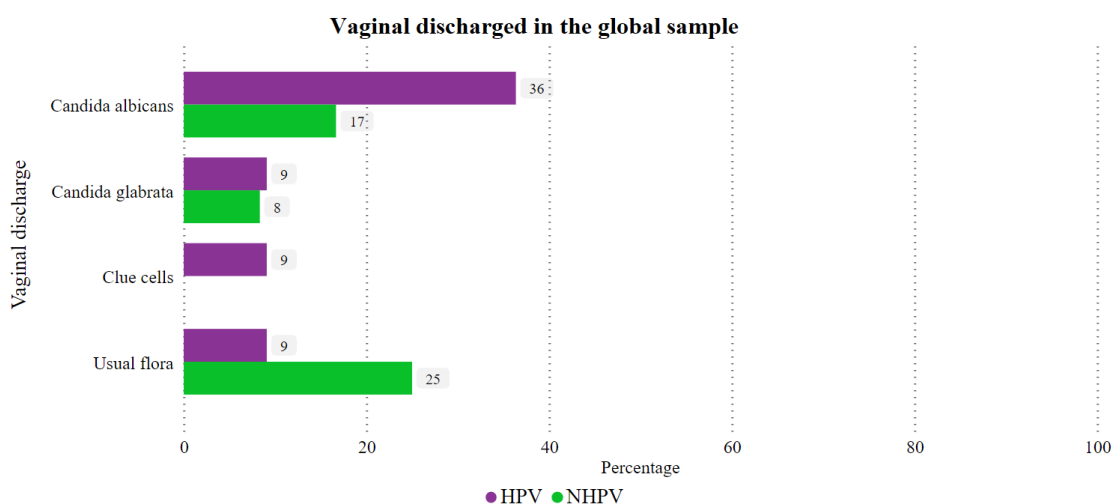


Figura 17. Distribución de los hallazgos en el exudado vaginal en los grupos NHPV y HPV.

La tabla 34 muestra la comparación de los hallazgos en el exudado vaginal en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total		p-valor
Vaginal discharge	n	%	n	%	n	%	
Usual flora	18	25.00	6	9.09	24	17.39	0.0231
Candida albicans	12	16.67	24	36.36	36	26.09	0.0114
Candida glabrata	6	8.33	6	9.09	12	8.70	1.0000

Tabla 34. Comparación de los hallazgos en el exudado vaginal en los grupos NHPV y HPV.

RESULTADOS

La tabla 35 muestra la distribución porcentual de los hallazgos en el exudado vaginal en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72	HPV n=66	Total
Vaginal discharge			
Usual flora	25.00	9.09	17.39
Candida albicans	16.67	36.36	26.09
Candida glabrata	8.33	9.09	8.70
Clue cells	0.00	9.09	4.35

Tabla 35. Distribución porcentual de los hallazgos en el exudado vaginal en los grupos NHPV y HPV.

4.14.-Genotipos del virus de papiloma humano

La tabla 36 y la figura 18 muestran la distribución de los genotipos del virus de papiloma humano en el grupo HPV.

Group	HPV n=66	
Genotypes	n	%
G6	6	9.09
G31	6	9.09
G35	18	27.27
G42	18	27.27
G51	12	18.18
G52	6	9.09
G53	12	18.18
G61	6	9.09
G66	18	27.27
G70	6	9.09
G82	6	9.09
G89	12	18.18

Tabla 36. Distribución de los genotipos del virus de papiloma humano en el grupo HPV.

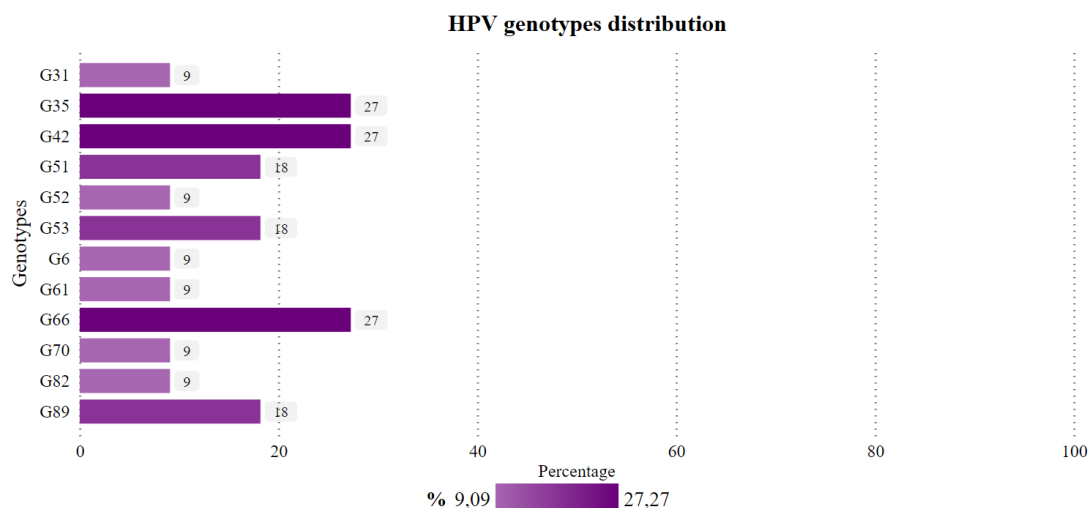


Figura 18. Distribución de los genotipos del virus de papiloma humano en el grupo HPV.

La tabla 37 muestra la comparación de los genotipos del virus de papiloma humano en el grupo HPV.

Group	HPV n=66					p-valor
Genotypes	n	%		n	%	
G6	6	9.09	G31	6	9.09	1.0000
G6	6	9.09	G35	18	27.27	0.0119
G6	6	9.09	G42	18	27.27	0.0119
G6	6	9.09	G51	12	18.18	0.2039
G6	6	9.09	G52	6	9.09	1.0000
G6	6	9.09	G53	12	18.18	0.2039
G6	6	9.09	G61	6	9.09	1.0000
G6	6	9.09	G66	18	27.27	0.0119
G6	6	9.09	G70	6	9.09	1.0000
G6	6	9.09	G82	6	9.09	1.0000
G6	6	9.09	G89	12	18.18	0.2039
G31	6	9.09	G35	18	27.27	0.0119
G31	6	9.09	G42	18	27.27	0.0119
G31	6	9.09	G51	12	18.18	0.2039
G31	6	9.09	G52	6	9.09	1.0000
G31	6	9.09	G53	12	18.18	0.2039
G31	6	9.09	G61	6	9.09	1.0000
G31	6	9.09	G66	18	27.27	0.0119
G31	6	9.09	G70	6	9.09	1.0000
G31	6	9.09	G82	6	9.09	1.0000
G31	6	9.09	G89	12	18.18	0.2039
G35	18	27.27	G42	18	27.27	1.0000
G35	18	27.27	G51	12	18.18	0.2990
G35	18	27.27	G52	6	9.09	0.0119
G35	18	27.27	G53	12	18.18	0.2990
G35	18	27.27	G61	6	9.09	0.0119

RESULTADOS

G35	18	27.27	G66	18	27.27	1.0000
G35	18	27.27	G70	6	9.09	0.0119
G35	18	27.27	G82	6	9.09	0.0119
G35	18	27.27	G89	12	18.18	0.2990
G42	18	27.27	G51	12	18.18	0.2990
G42	18	27.27	G52	6	9.09	0.0119
G42	18	27.27	G53	12	18.18	0.2990
G42	18	27.27	G61	6	9.09	0.0119
G42	18	27.27	G66	18	27.27	1.0000
G42	18	27.27	G70	6	9.09	0.0119
G42	18	27.27	G82	6	9.09	0.0119
G42	18	27.27	G89	12	18.18	0.2990
G51	12	18.18	G52	6	9.09	0.2039
G51	12	18.18	G53	12	18.18	1.0000
G51	12	18.18	G61	6	9.09	0.2039
G51	12	18.18	G66	18	27.27	0.2990
G51	12	18.18	G70	6	9.09	0.2039
G51	12	18.18	G82	6	9.09	0.2039
G51	12	18.18	G89	12	18.18	1.0000
G52	6	9.09	G53	12	18.18	0.2039
G52	6	9.09	G61	6	9.09	1.0000
G52	6	9.09	G66	18	27.27	0.2990
G52	6	9.09	G70	6	9.09	1.00000
G52	6	9.09	G82	6	9.09	1.00000
G52	6	9.09	G89	12	18.18	0.2039
G53	12	18.18	G61	6	9.09	0.2039
G53	12	18.18	G66	18	27.27	0.2990
G53	12	18.18	G70	6	9.09	0.2039
G53	12	18.18	G82	6	9.09	0.2039
G53	12	18.18	G89	12	18.18	1.0000
G61	6	9.09	G66	18	27.27	0.0119
G61	6	9.09	G70	6	9.09	1.0000
G61	6	9.09	G82	6	9.09	1.0000
G61	6	9.09	G89	12	18.18	0.2039
G66	18	27.27	G70	6	9.09	0.0119
G66	18	27.27	G82	6	9.09	0.0119
G66	18	27.27	G89	12	18.18	0.2990
G70	6	9.09	G82	6	9.09	1.0000
G70	6	9.09	G89	12	18.18	0.2039
G82	6	9.09	G89	12	18.18	0.2039

Tabla 37. Comparación de los genotipos del virus de papiloma humano en el grupo HPV.

La tabla 38 muestra la distribución porcentual de los genotipos del virus de papiloma humano en el grupo HPV.

Group	HPV n=66
Genotypes	%
G6	9.09
G31	9.09
G35	27.27
G42	27.27
G51	18.18
G52	9.09
G53	18.18
G61	9.09
G66	27.27
G70	9.09
G82	9.09
G89	18.18

Tabla 38. Distribución porcentual de los genotipos del virus de papiloma humano en el grupo HPV.

4.15.-Pruebas complementarias realizadas

La tabla 39 y la figura 19 muestran la distribución de las pruebas complementarias realizadas en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total	
Complementary studies	n	%	n	%	n	%
Cystoscopy	30	41.67	6	9.09	36	26.09
Biopsy	12	16.67	6	9.09	18	13.04
Ultrasound	12	16.67	42	63.64	54	39.13
VCUG *	12	16.67	12	18.18	24	17.39
X-RAY	12	16.67	6	9.09	18	13.04
TAC	0	0.00	6	9.09	6	4.35

Tabla 39. Distribución de las pruebas complementarias realizadas en los grupos NHPV y HPV.*VCUG: Voiding cystourethrogram (cistouretrograma de evacuación).

RESULTADOS

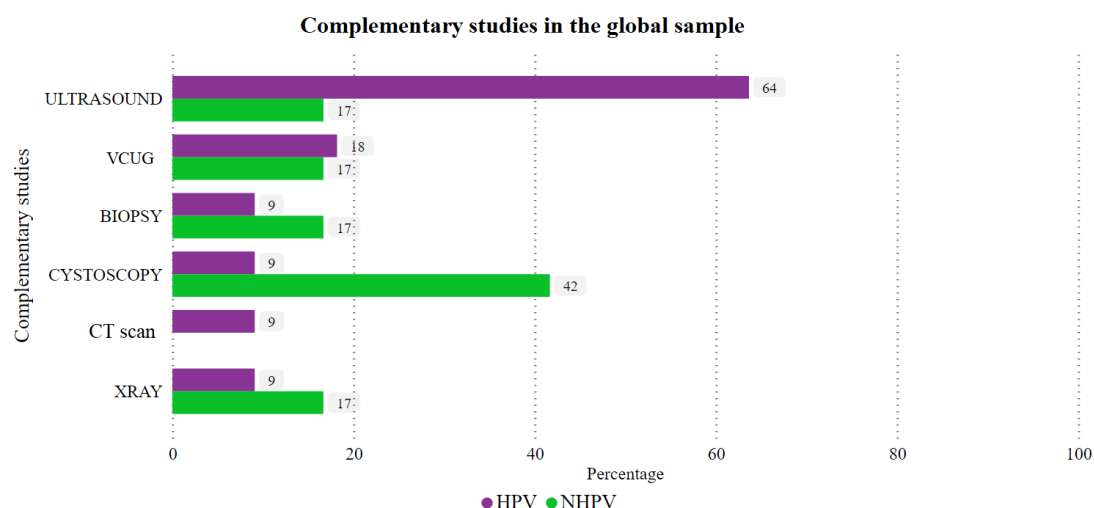


Figura 19. Distribución de las pruebas complementarias realizadas en los grupos

La tabla 40 muestra la comparación de las pruebas complementarias realizadas en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72		HPV n=66		Total		p-valor
Complementary studies	n	%	n	%	n	%	
Cystoscopy	30	41.67	6	9.09	36	26.09	0.0001
Biopsy	12	16.67	6	9.09	18	13.04	0.2143
Ultrasound	12	16.67	42	63.64	54	39.13	0.0001
VCUG	12	16.67	12	18.18	24	17.39	0.8263
X-RAY	12	16.67	6	9.09	18	13.04	0.2143

Tabla 40. Comparación de las pruebas complementarias realizadas en los grupos NHPV y HPV. *VCUG: Voiding cystourethrogram (cistouretrograma de evacuación).

La tabla 41 muestra la distribución porcentual de las pruebas complementarias realizadas en los grupos NHPV y HPV.

Groups	NHPV n=72	HPV n=66	Total
Complementary studies			
Cystoscopy	41.67	9.09	26.09
Biopsy	16.67	9.09	13.04
Ultrasound	16.67	63.64	39.13
VCUG	16.67	18.18	17.39
X-RAY	16.67	9.09	13.04
TAC	0.00	9.09	4.35

Tabla 41. Distribución porcentual de las pruebas complementarias realizadas en los grupos NHPV y HPV. *VCUG: Voiding cystourethrogram (cistouretrograma de evacuación).

4.16.-Correlaciones de las variables con la identificación del virus de papiloma humano uretral

La figura 20 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la edad. La tendencia fue negativa, a menor edad, mayor fue la presencia del virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,276, $p=0,001$.

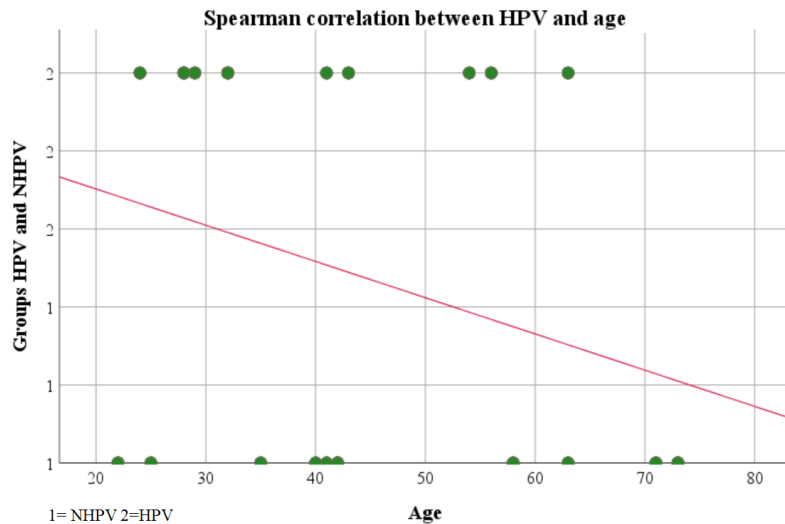


Figura 20. Relación entre la edad y el VPH.

La figura 21 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el índice de masa corporal. La tendencia fue positiva, a mayor IMC, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,112, $p=0,190$.

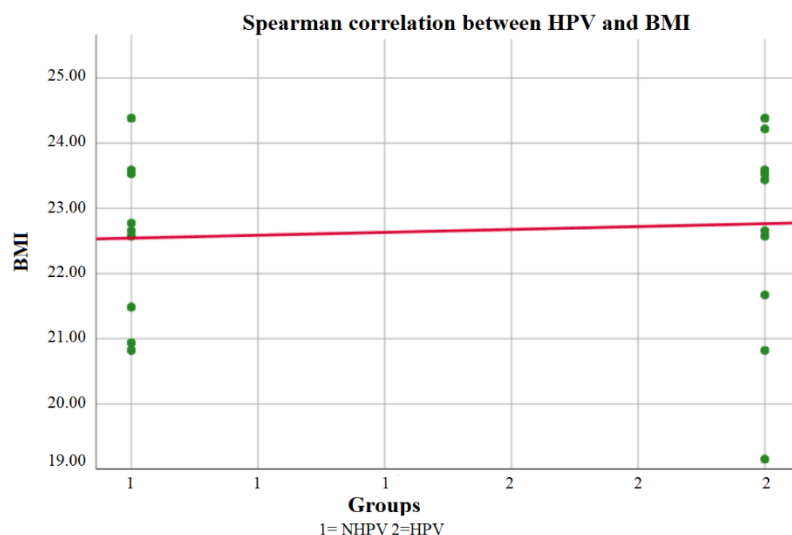


Figura 21: Relación entre el IMC y el VPH.

RESULTADOS

La figura 22 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el tiempo de seguimiento. La tendencia fue positiva, a mayor tiempo de seguimiento, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,446, $p=0,0002$

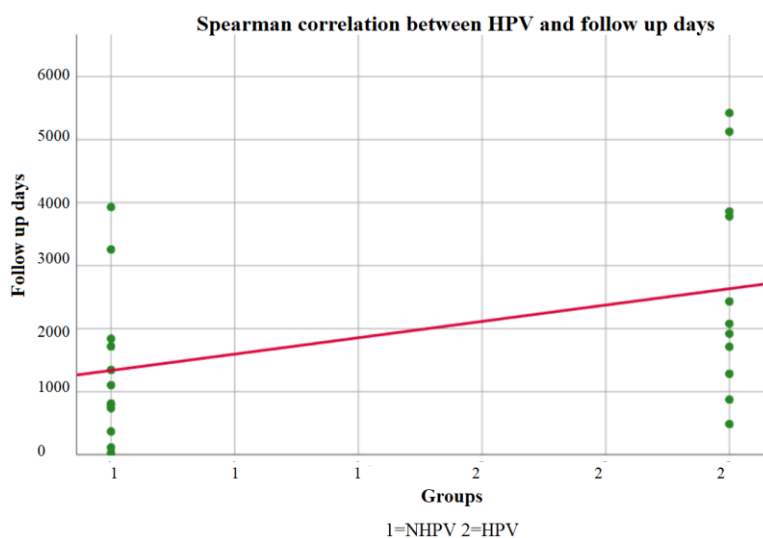


Figura 22. Relación entre el tiempo de seguimiento y el VPH.

La figura 23 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la identificación de urinocultivos positivos en mujeres con ITUR como diagnóstico basal. La tendencia fue negativa, a menor identificación de urinocultivos positivos, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,124, $p=0,147$.

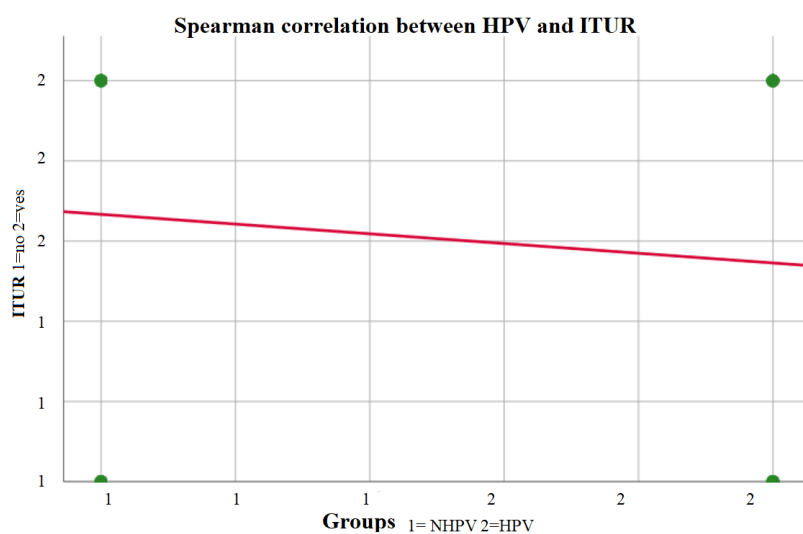


Figura 23. Relación entre la ITUR y el VPH.

La figura 24 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el dolor uretral. La tendencia fue negativa, a menor dolor uretral, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,054, $p=0,527$

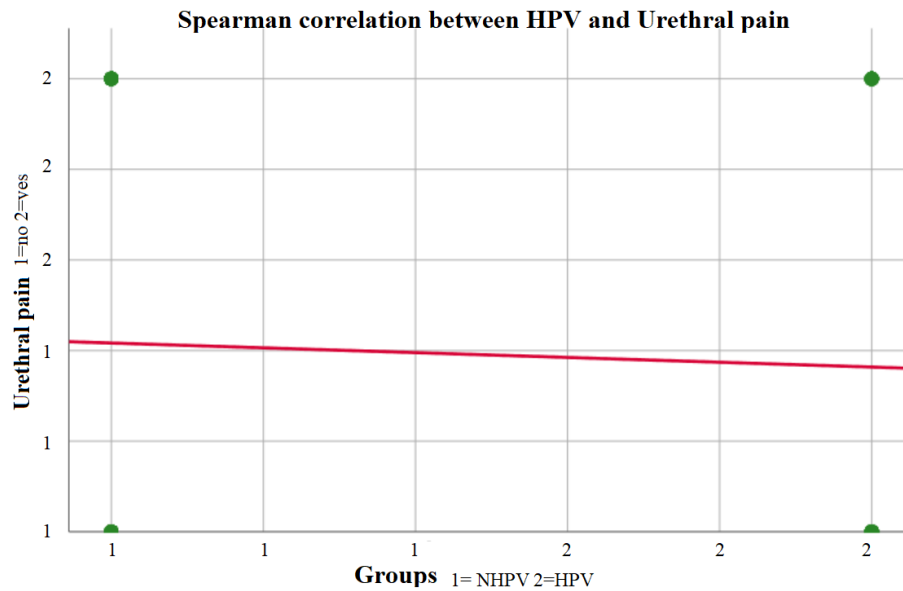


Figura 24. Relación entre el dolor uretral y el VPH.

La figura 25 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la disuria. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de disuria, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,026, $p=0,763$

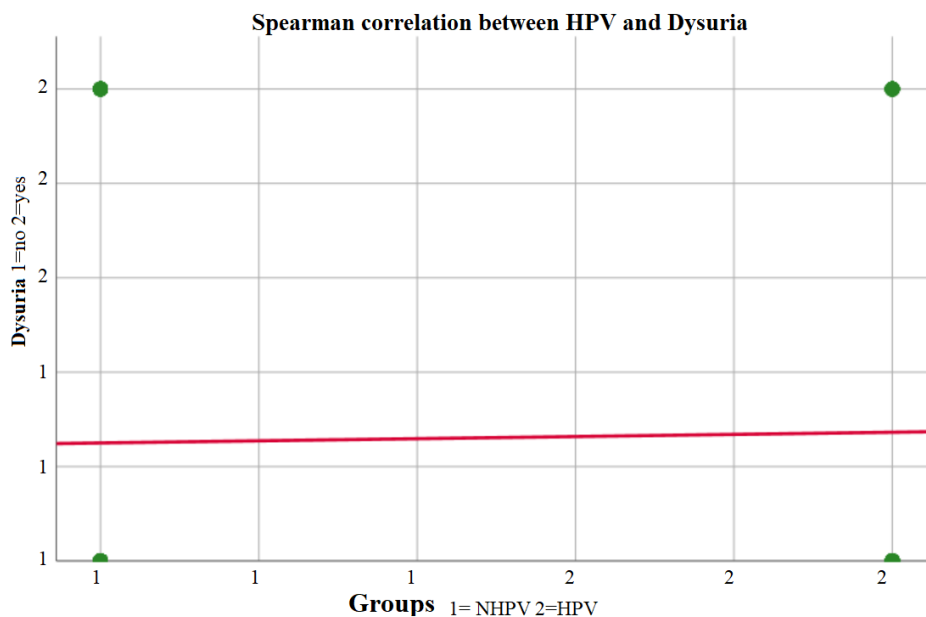


Figura 25. Relación entre la disuria y el VPH.

RESULTADOS

La figura 26 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la dispareunia. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de dispareunia, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,009$

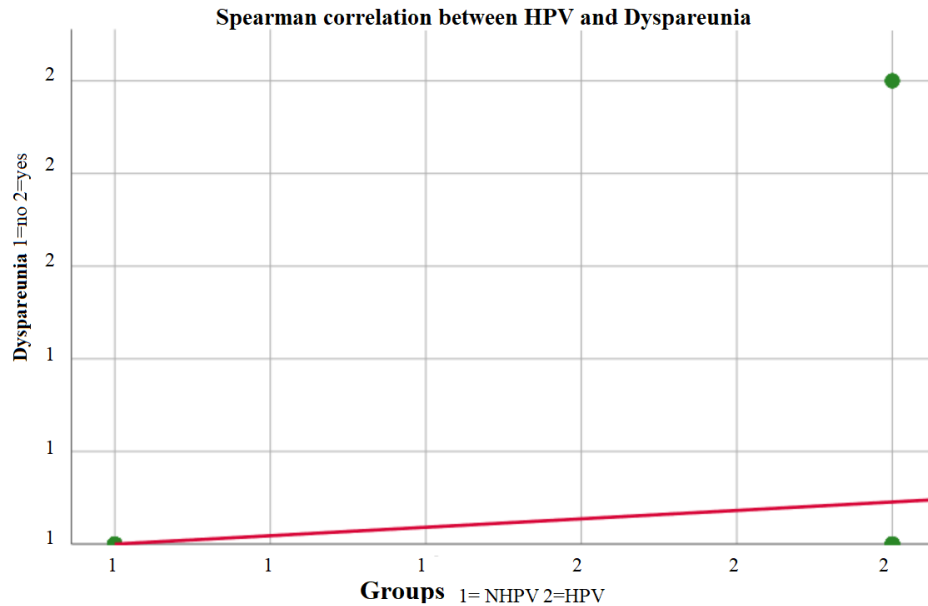


Figura 26. Relación entre la dispareunia y el VPH.

La figura 27 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la presencia de otros síntomas. La tendencia fue negativa, a menor presencia de otros síntomas, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,054, $p=0,527$

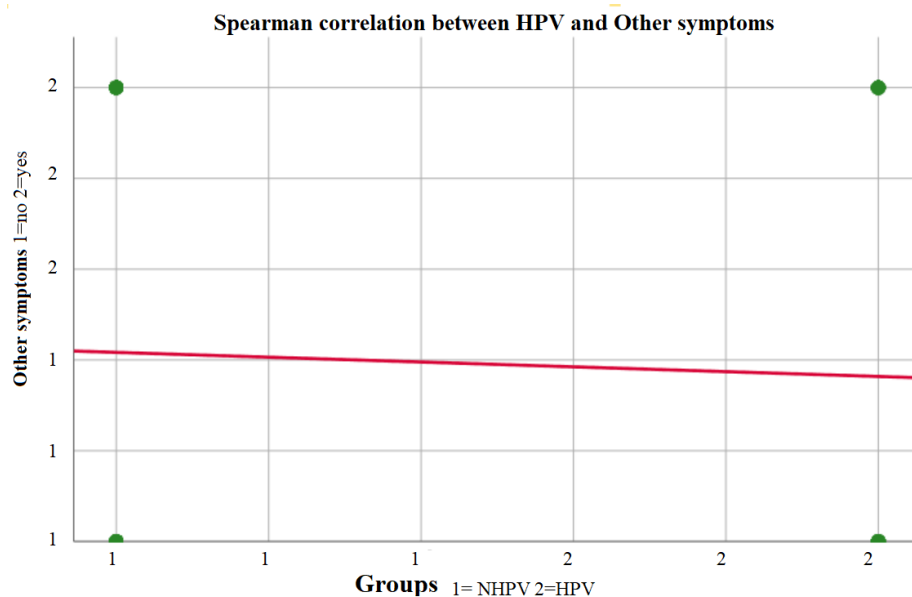


Figura 27. Relación entre otros síntomas y el VPH.

La figura 28 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la presencia de verrugas. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de verrugas, la presencia virus de papiloma humano fue mayor. Coeficiente de correlación 0,580, $p=0,0001$

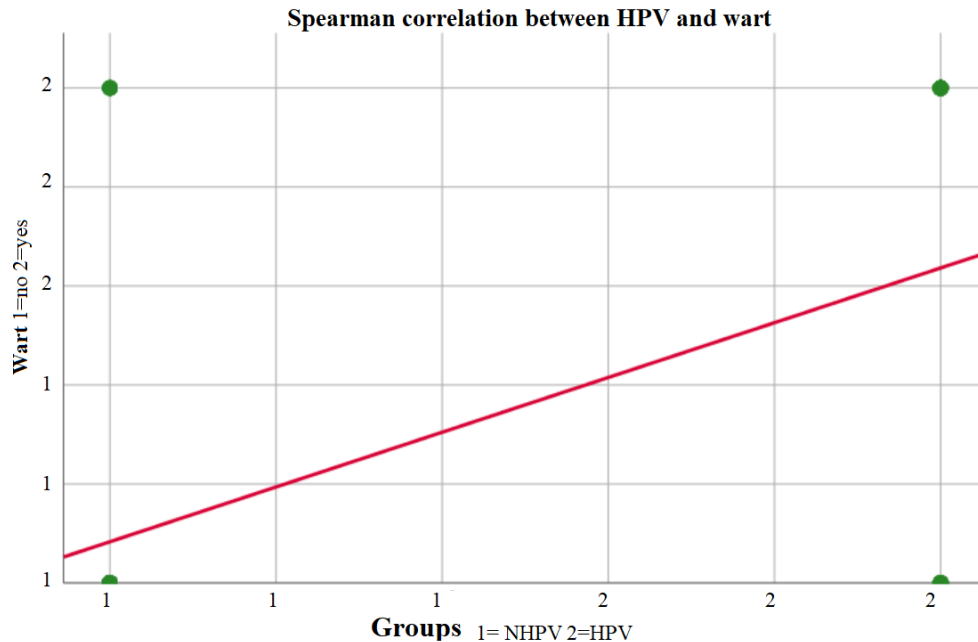


Figura 28. Relación entre la presencia de verrugas y el VPH.

4.17.-Correlaciones de los tratamientos indicados en la consulta de urología

La figura 29 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el tratamiento tipo seguimiento. La tendencia fue negativa, a menor seguimiento, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,255, $p=0,003$.

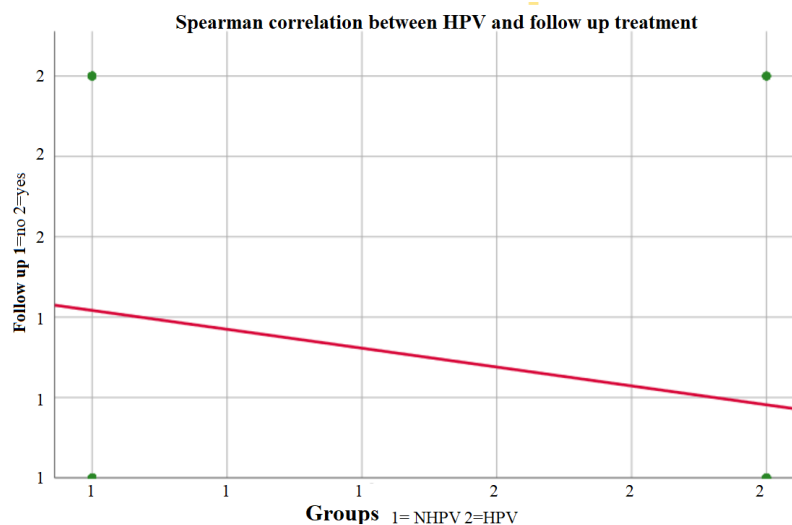


Figura 29. Relación entre el tratamiento tipo seguimiento y el VPH.

RESULTADOS

La figura 30 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el tratamiento con antibióticos debido a ITU. La tendencia fue positiva, a mayor tratamiento con antibióticos debido a ITU, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,128, $p=0,133$.

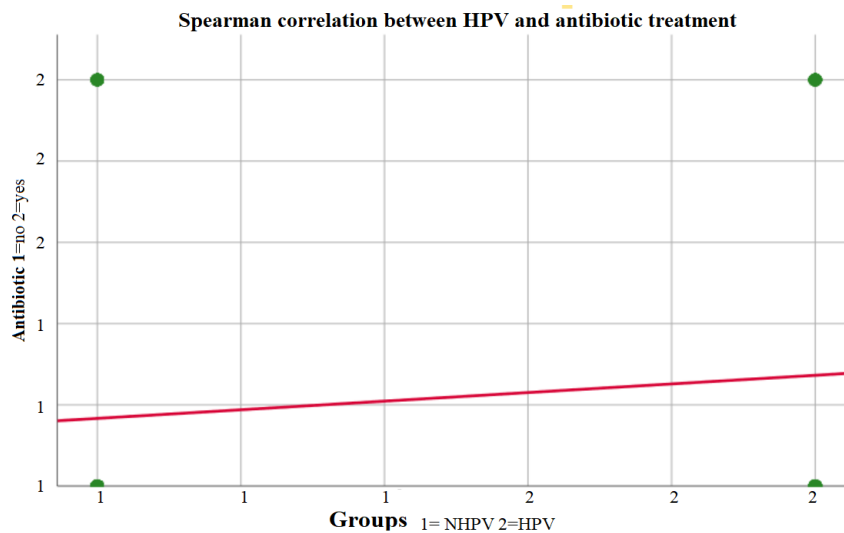


Figura 30. Relación entre tratamiento con antibióticos debido a ITU y el VPH.

La figura 31 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el tratamiento con vacunas. La tendencia fue positiva, a mayor tratamiento con vacunas, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,422, $p=0,0002$

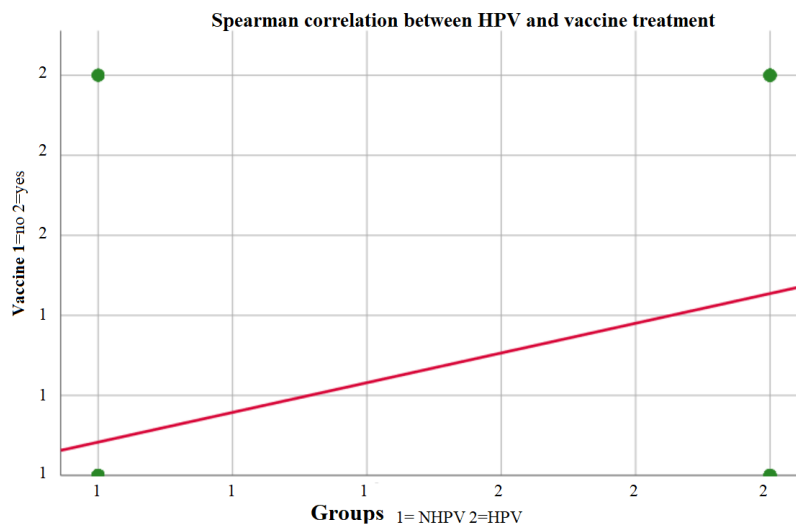


Figura 31. Relación entre el tratamiento con vacunas y el VPH.

La figura 32 muestra la correlación entre la presencia de VPH y otros tratamientos urológicos. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de otros tratamientos urológicos, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,215, $p=0,012$.

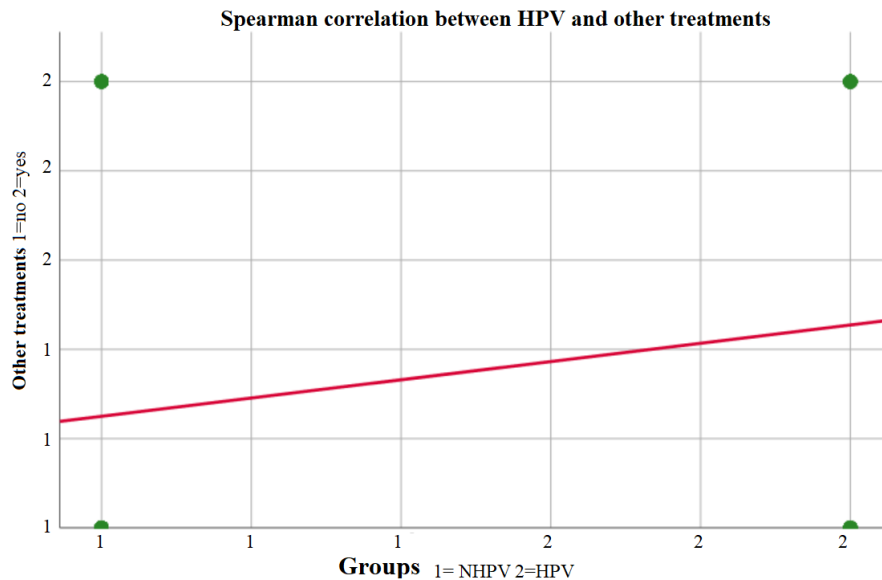


Figura 32. Relación entre la presencia de otros tratamientos urológicos y el VPH.

La figura 33 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el tratamiento quirúrgico. La tendencia fue negativa, a menor presencia de tratamiento quirúrgico, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,210, $p=0,014$.

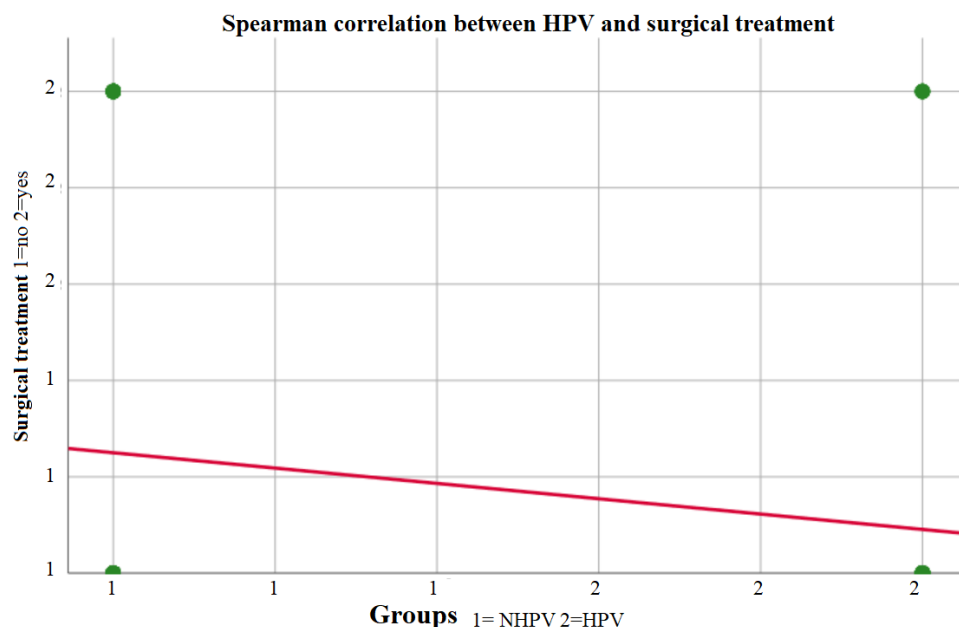


Figura 33. Relación entre el tratamiento quirúrgico y el VPH.

RESULTADOS

4.18.-Correlaciones de las enfermedades concomitantes

La figura 34 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la cardiopatía isquémica. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de cardiopatía isquémica, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,009$.

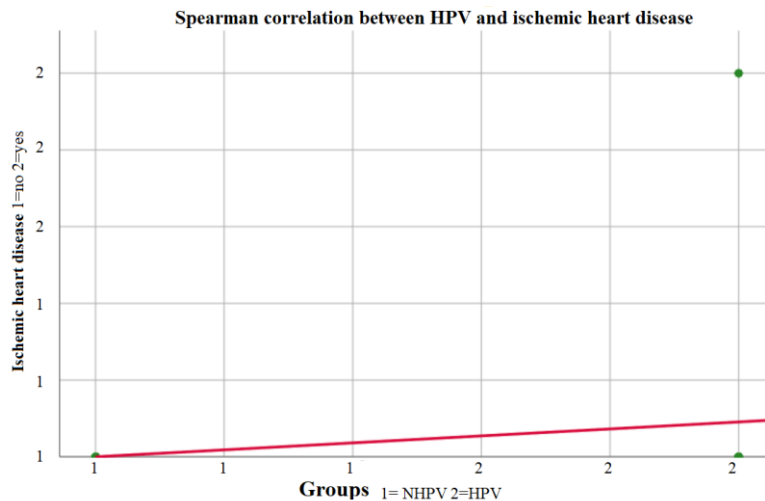


Figura 34. Relación entre la cardiopatía isquémica y el VPH.

La figura 35 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la HTA. La tendencia fue negativa, a menor presencia de HTA, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,112, $p=0,189$.

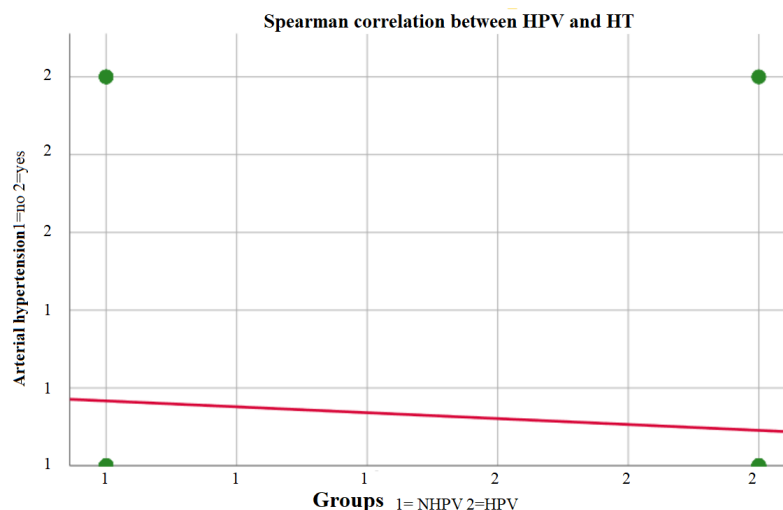


Figura 35. Relación entre la hipertensión arterial y el VPH.

La figura 36 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la diabetes mellitus tipo 2. La tendencia fue negativa, a menor presencia de DM2, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,295, $p=0,0001$.

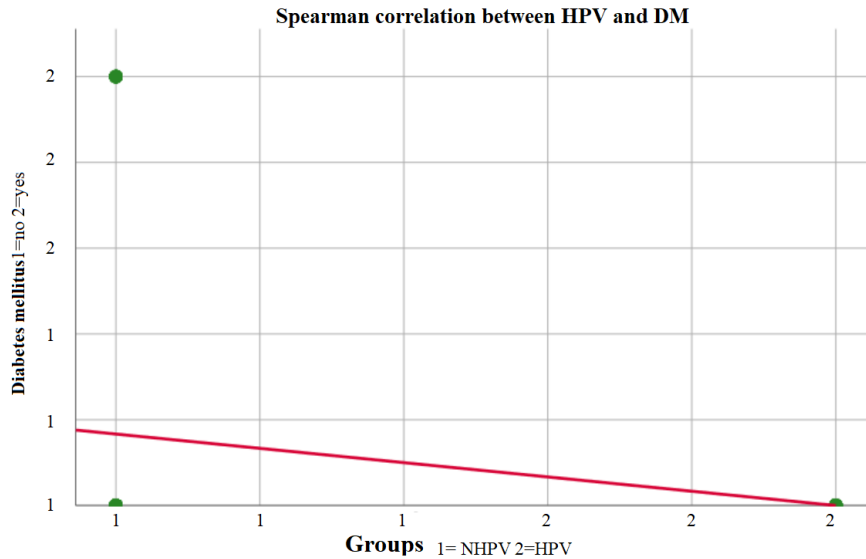


Figura 36. Relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el VPH.

La figura 37 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el hipotiroidismo. La tendencia fue negativa, a menor presencia de hipotiroidismo, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,112, $p=0,189$.

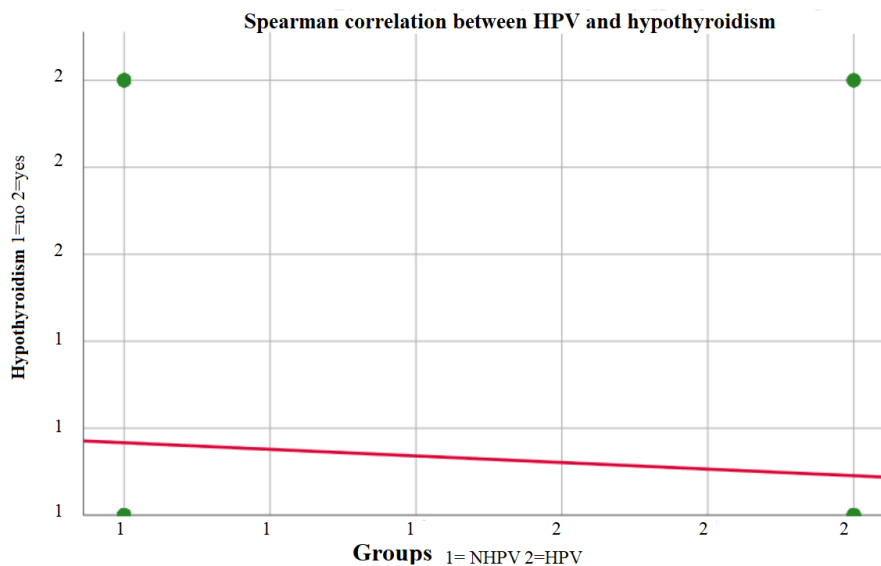


Figura 37. Relación entre el hipotiroidismo y el VPH.

RESULTADOS

La figura 38 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el hipertiroidismo. La tendencia fue negativa, a menor presencia de hipertiroidismo, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,013, $p=0,876$

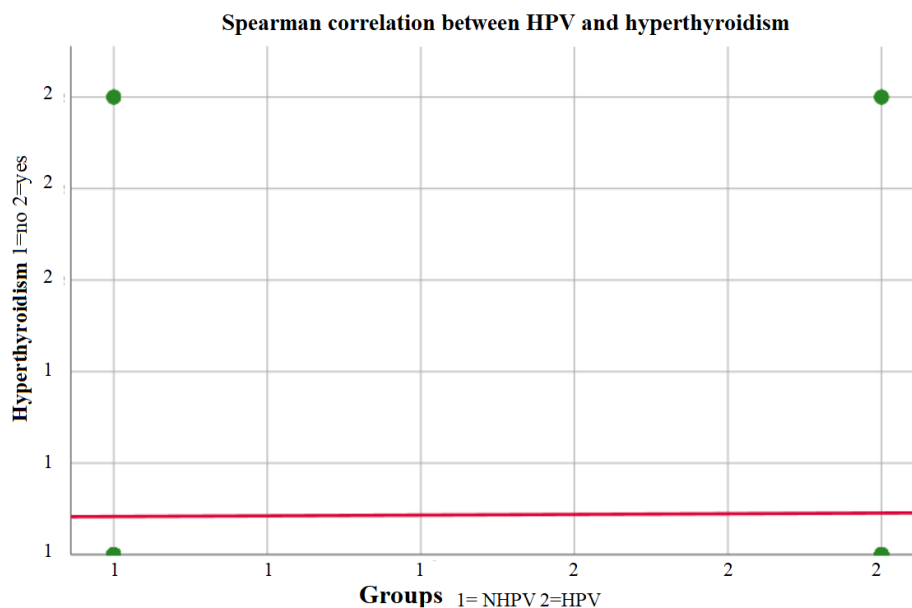


Figura 38. Relación entre el hipertiroidismo y el VPH.

La figura 39 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la ansiedad. La tendencia fue negativa, a menor presencia de ansiedad, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,439, $p=0,0001$.

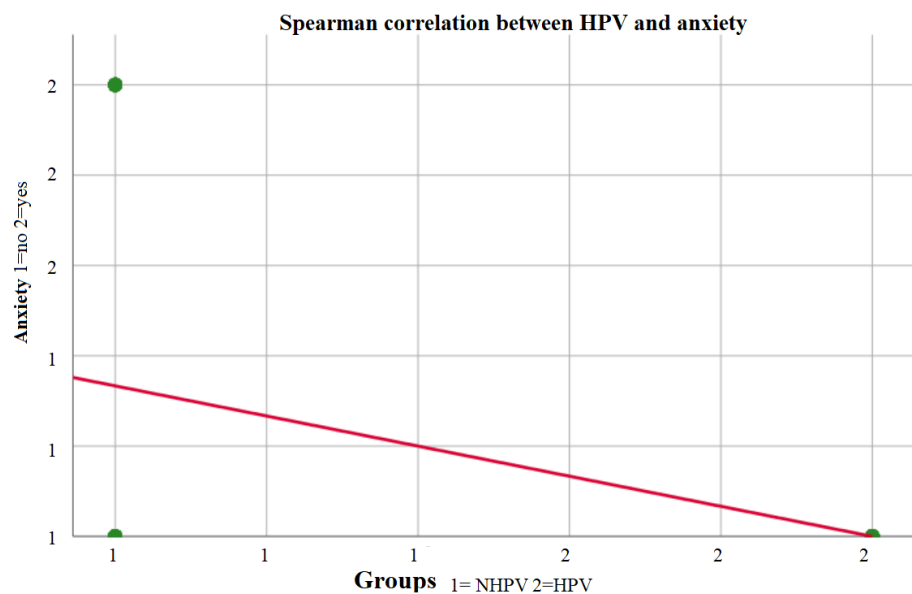


Figura 39. Relación entre la ansiedad y el VPH.

La figura 40 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la depresión. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de depresión, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,020, $p=0,816$.

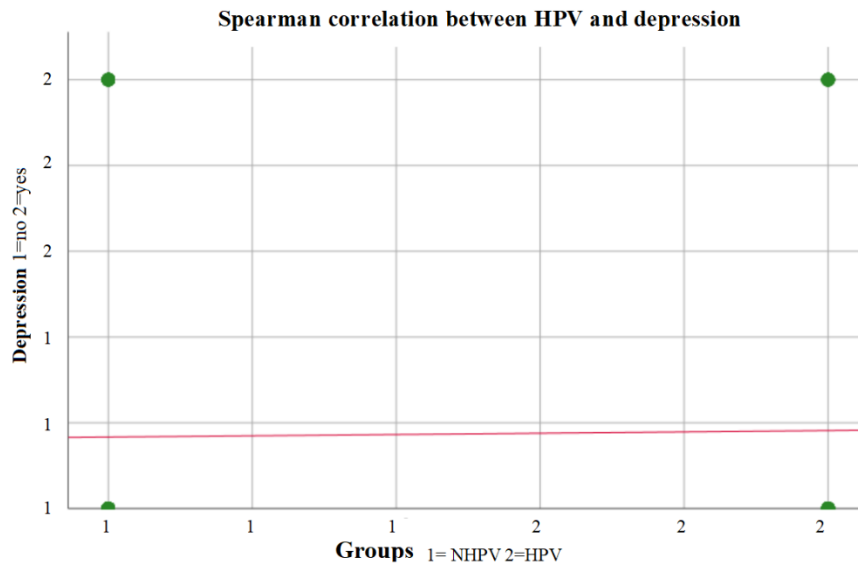


Figura 40. Relación entre la depresión y el VPH.

La figura 41 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la cefalea. La tendencia fue negativa, a menor presencia de cefalea, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,371, $p=0,0001$.

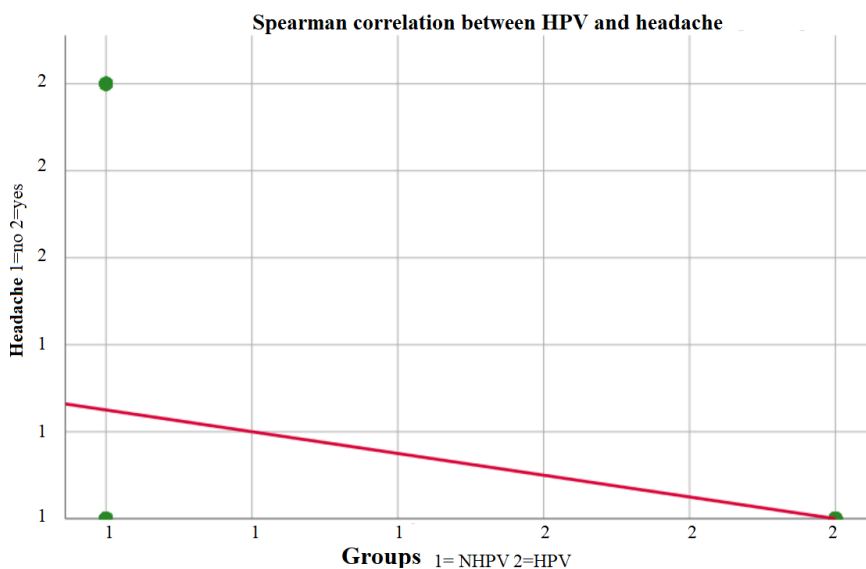


Figura 41. Relación entre la cefalea y el VPH.

RESULTADOS

La figura 42 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la incontinencia urinaria. La tendencia fue negativa, a menor incontinencia urinaria, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,172, $p=0,043$.

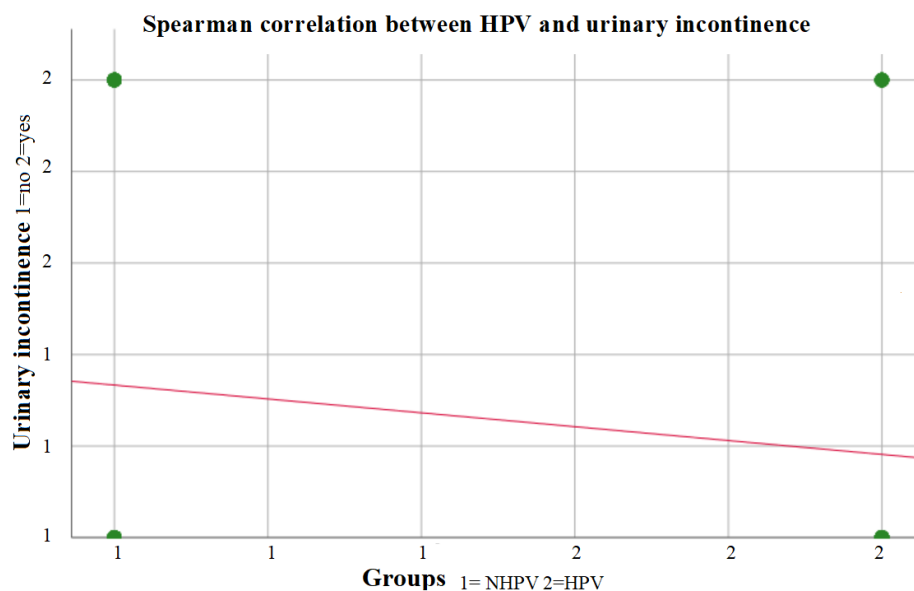


Figura 42. Relación entre la incontinencia urinaria y el VPH.

La figura 43 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la vejiga hiperactiva. La tendencia fue negativa, a menor presencia de vejiga hiperactiva, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,204, $p=0,016$.

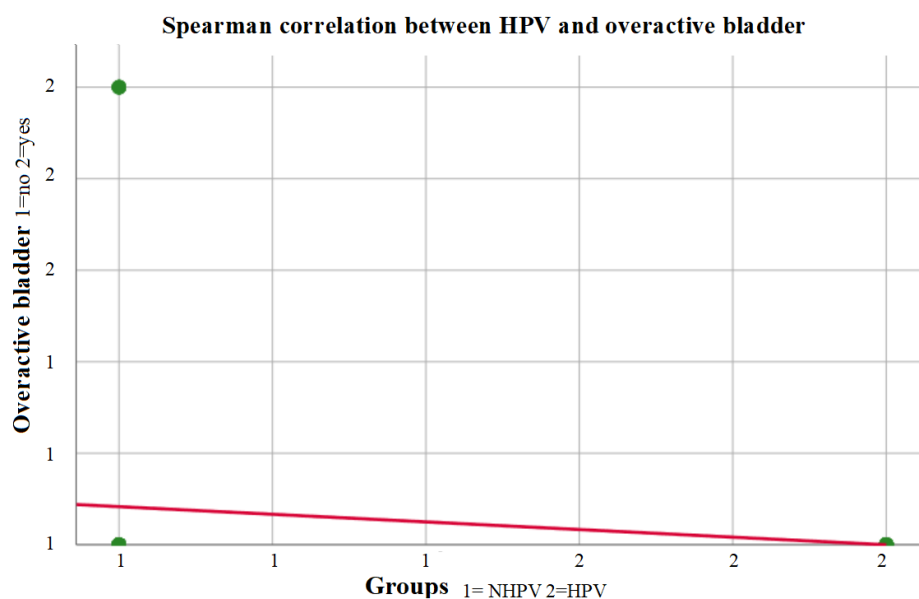


Figura 43. Relación entre la vejiga hiperactiva y el VPH.

La figura 44 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la vejiga neurógena. La tendencia fue negativa, a menor presencia de vejiga neurógena, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,295, $p=0,0002$.

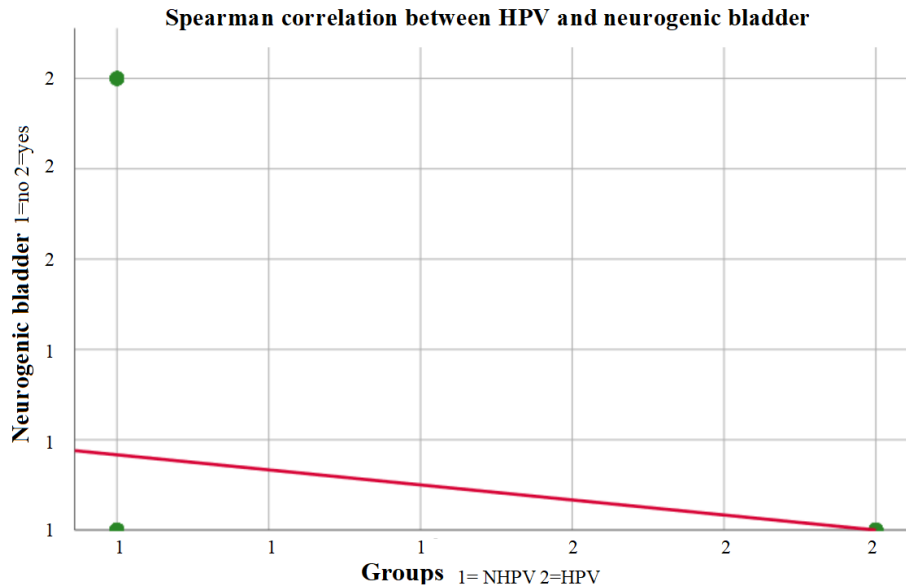


Figura 44. Relación entre la vejiga neurógena y el VPH.

La figura 45 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el hábito tabáquico. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de hábito tabáquico, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,013, $p=0,876$.

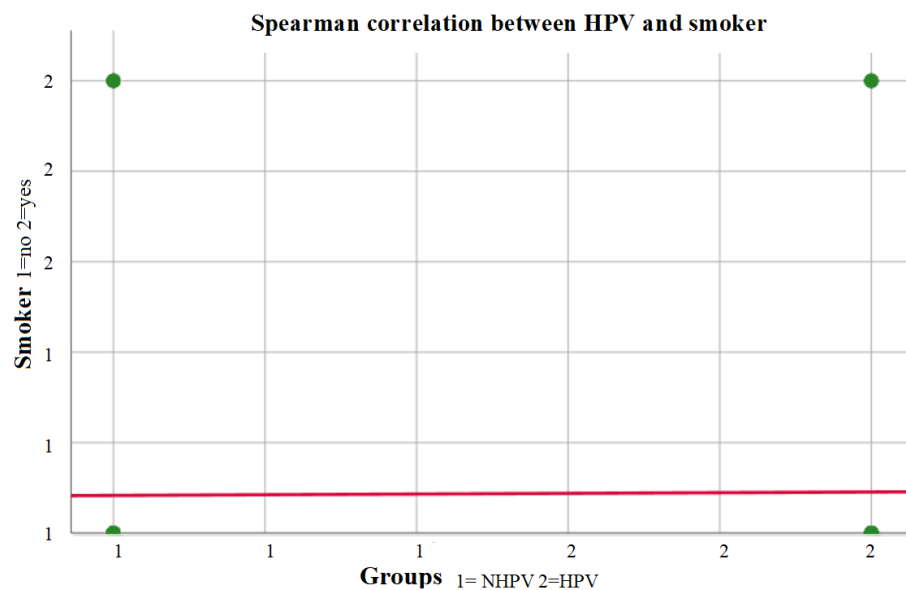


Figura 45. Relación entre el hábito tabáquico y el VPH.

RESULTADOS

La figura 46 muestra la correlación entre la presencia de VPH y los antecedentes quirúrgicos abdominal. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de antecedentes quirúrgicos abdominal, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,215, $p=0,012$.

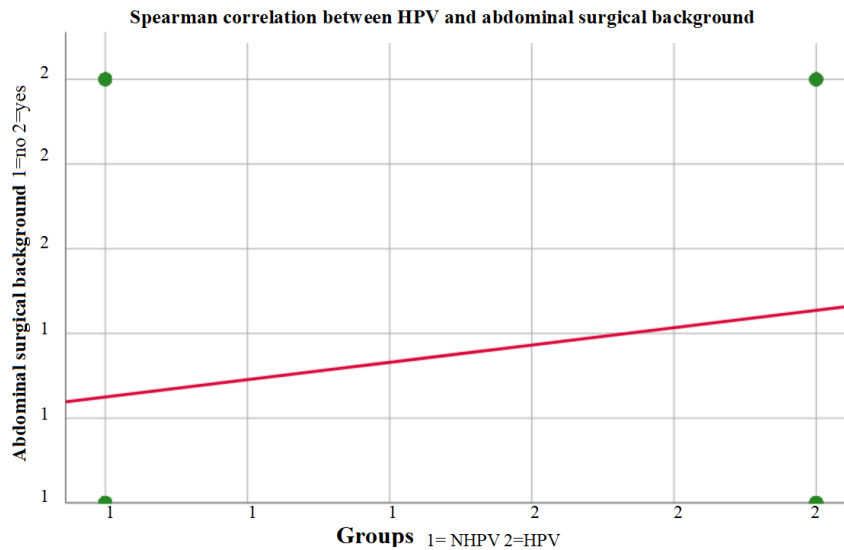


Figura 46. Relación entre los antecedentes quirúrgicos abdominal y el VPH.

La figura 47 muestra la correlación entre la presencia de VPH y los antecedentes quirúrgicos pélvicos. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de antecedentes quirúrgicos pélvicos, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,224, $p=0,008$.

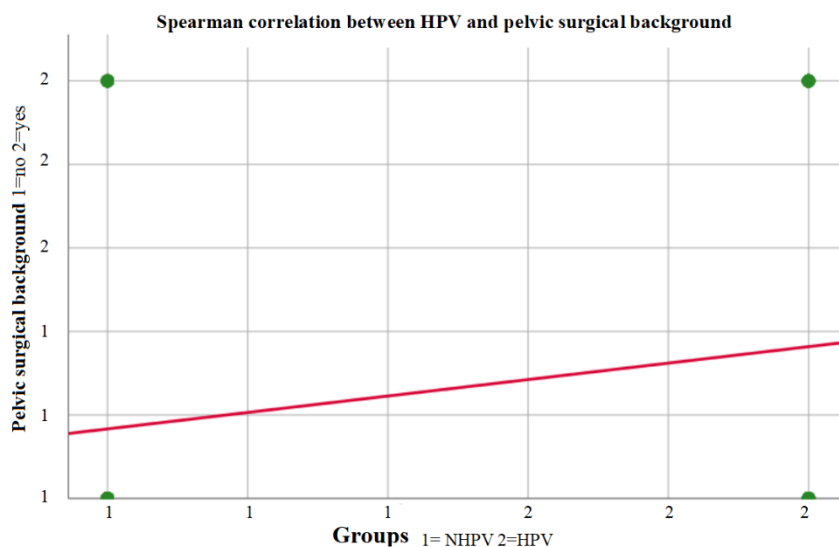


Figura 47. Relación entre los antecedentes quirúrgicos pélvicos y el VPH.

La figura 48 muestra la correlación entre la presencia de VPH y antecedente de parto distócico. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de parto distócico, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,322, $p=0,0001$.

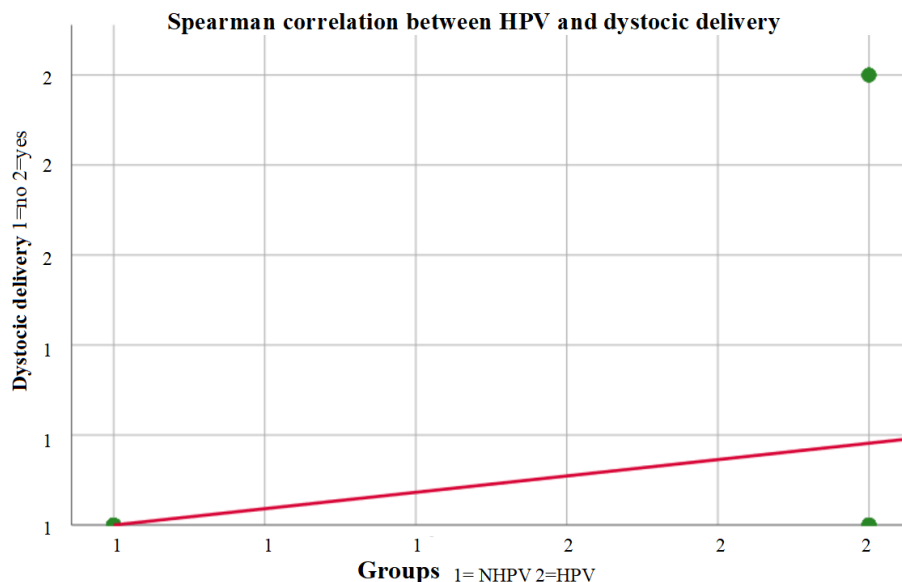


Figura 48. Relación entre el parto distócico y el VPH.

La figura 49 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el aborto más legrado. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de aborto y legrado, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,009$.

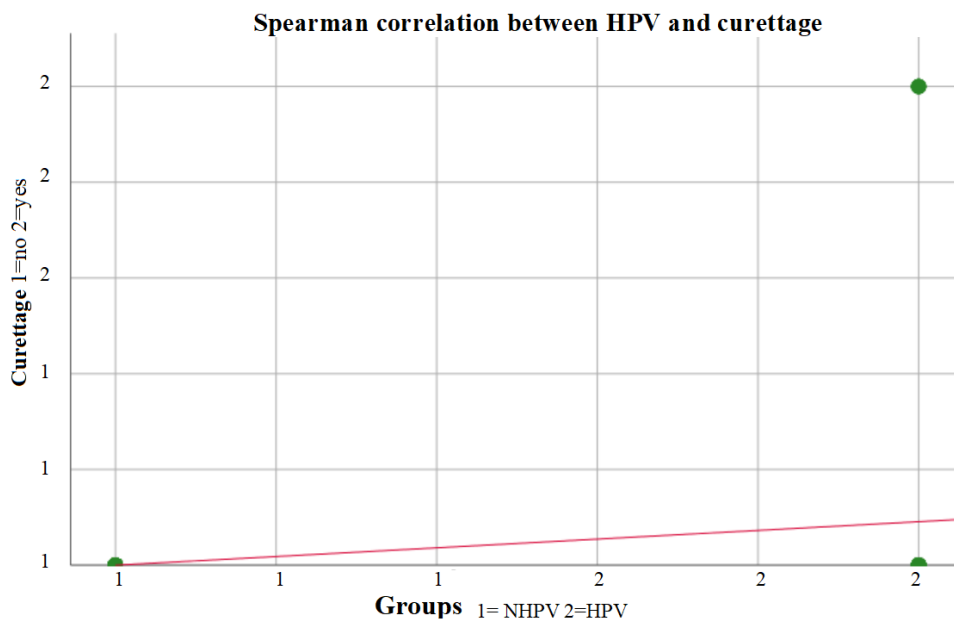


Figura 49. Relación entre el aborto y legrado y el VPH.

RESULTADOS

La figura 50 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la histerectomía. La tendencia fue negativa, a menor presencia de histerectomía, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,204, $p=0,016$.

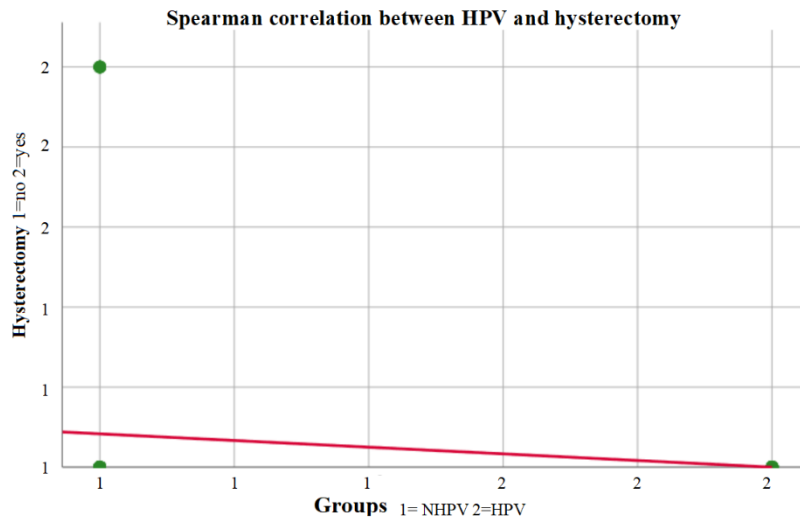


Figura 50. Relación entre la histerectomía y el VPH.

4.19.-Correlaciones de los tratamientos concomitantes.

La figura 51 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el tratamiento con ARAII. La tendencia fue positiva, a mayor tratamiento con ARAII, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,039, $p=0,650$

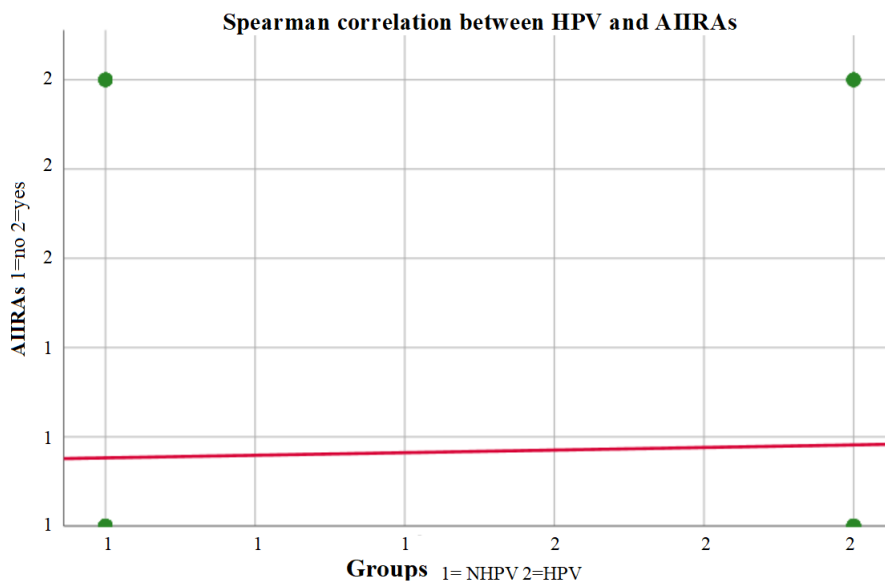


Figura 51. Relación entre ARAII y el VPH.

La figura 52 muestra la correlación entre la presencia de VPH y los betabloqueantes. La tendencia fue positiva, a mayor tratamiento con betabloqueantes, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,013, $p=0,876$.

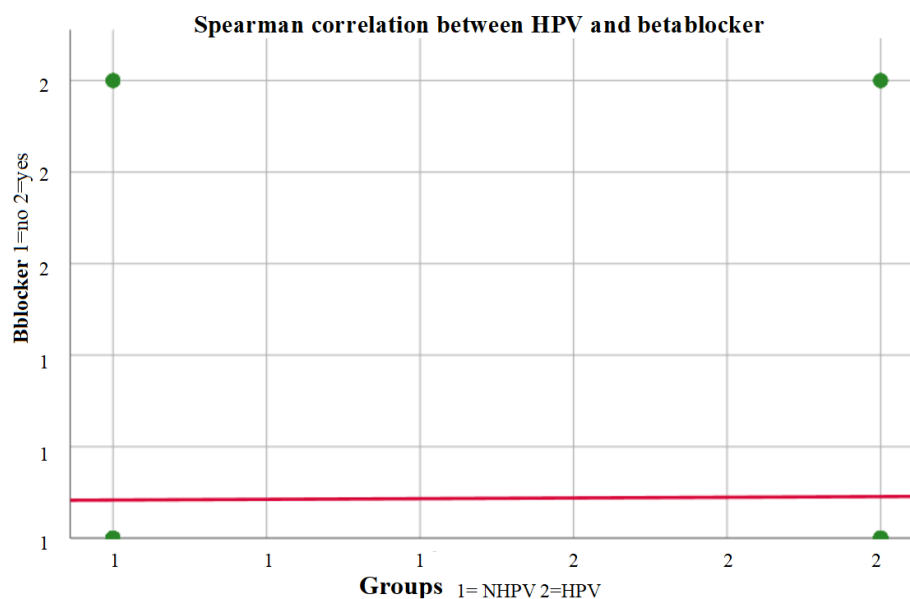


Figura 52. Relación entre betabloqueantes y el VPH.

La figura 53 muestra la correlación entre la presencia de VPH y los hipolipemiantes. La tendencia fue positiva, a mayor tratamiento con hipolipemiantes, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,020, $p=0,816$.

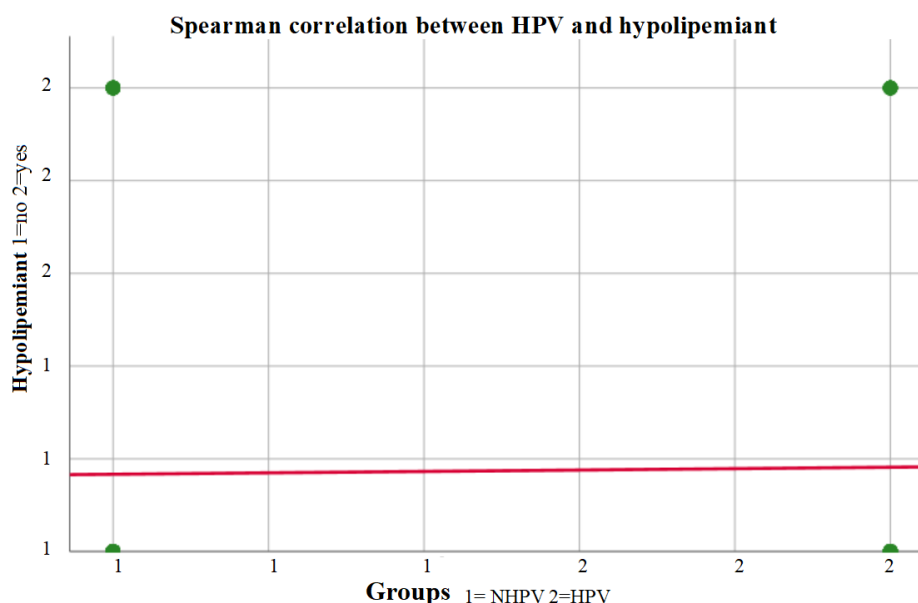


Figura 53. Relación entre hipolipemiantes y el VPH.

RESULTADOS

La figura 54 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la metformina. La tendencia fue negativa, a menor tratamiento con metformina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,112, $p=0,189$.

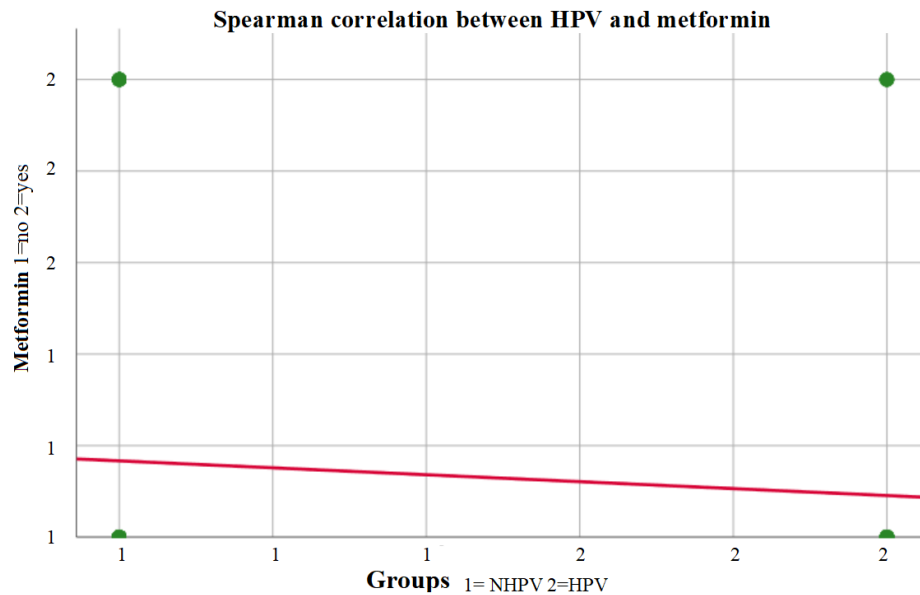


Figura 54. Relación entre la metformina y el VPH.

La figura 55 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la insulina. La tendencia fue positiva, a mayor tratamiento con insulina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,013, $p=0,876$.

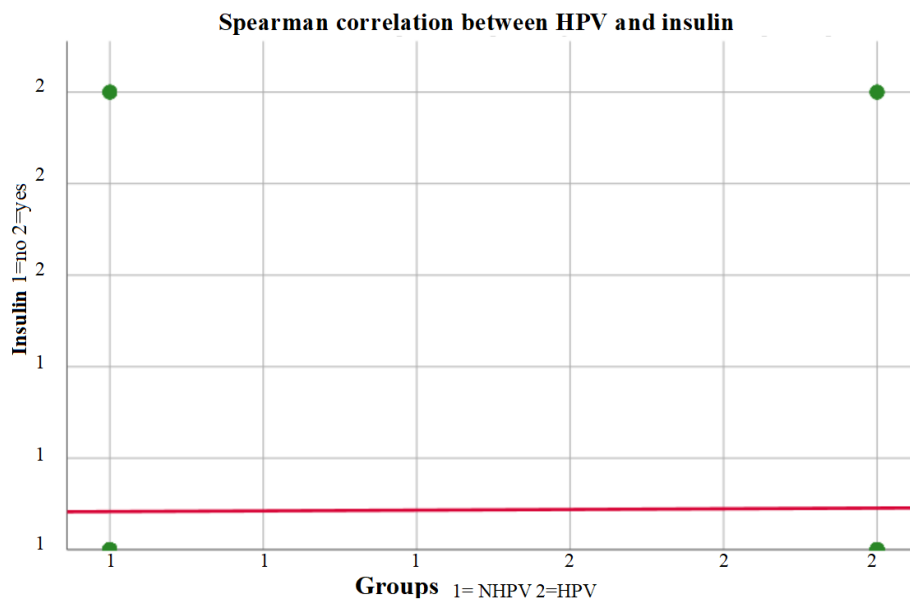


Figura 55. Relación entre la insulina y el VPH.

La figura 56 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el omeprazol. La tendencia fue negativa, a menor tratamiento con omeprazol, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,054, $p=0,527$

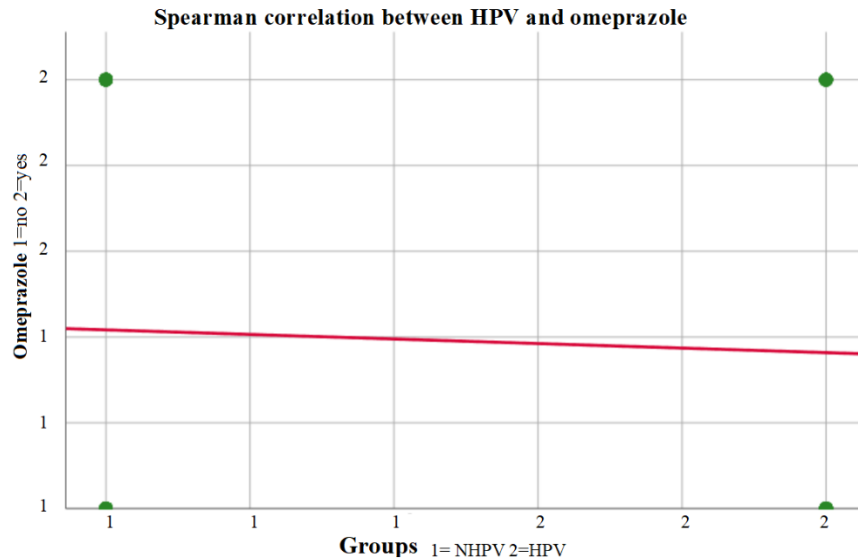


Figura 56. Relación entre el omeprazol y el VPH.

La figura 57 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el primer nivel de analgésicos. La tendencia fue negativa, a menor tratamiento con analgesia de primer nivel, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,083, $p=0,336$.

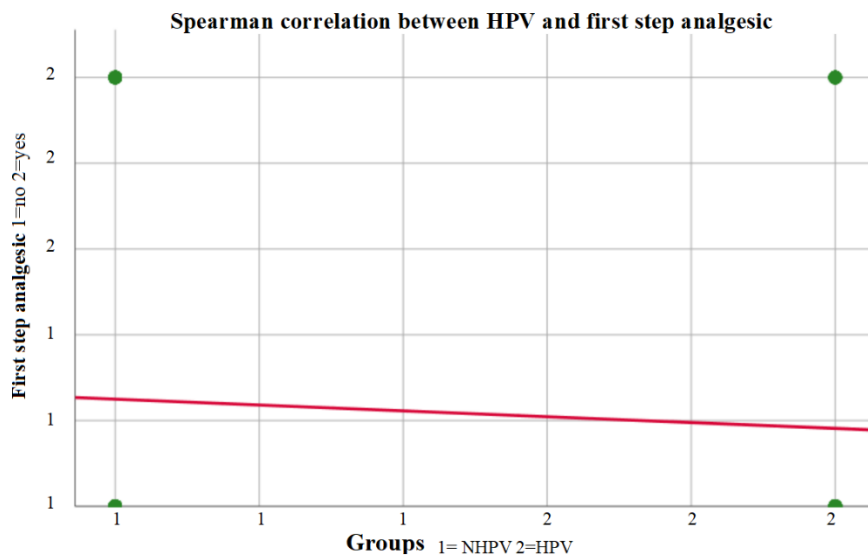


Figura 57. Relación entre el primer nivel de analgésicos y el VPH.

RESULTADOS

La figura 58 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el segundo nivel de analgésicos. La tendencia fue positiva, a mayor tratamiento con analgésicos de segundo nivel, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,175, $p=0,040$.

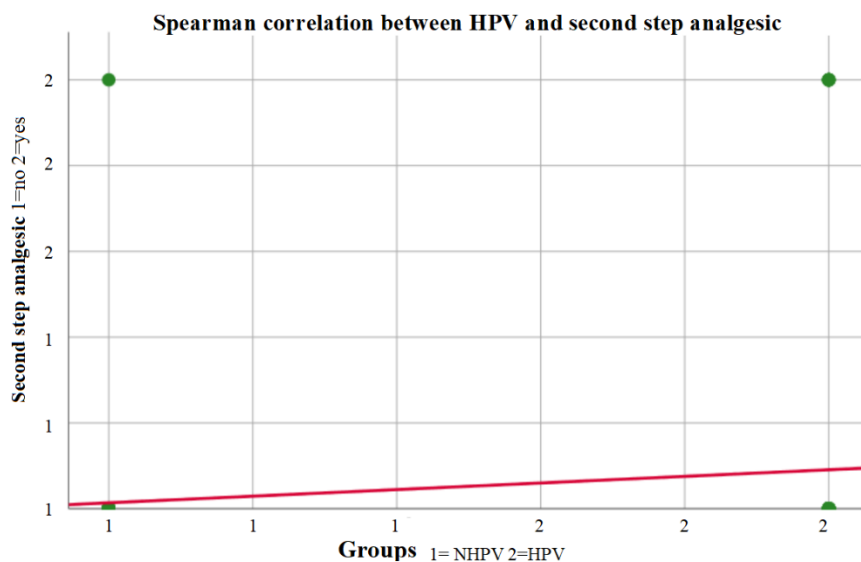


Figura 58. Relación entre el segundo nivel de analgésicos y el VPH.

La figura 59 muestra la correlación entre la presencia de VPH y las benzodiazepinas. La tendencia fue positiva, a mayor tratamiento con benzodiazepinas, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,095, $p=0,267$.

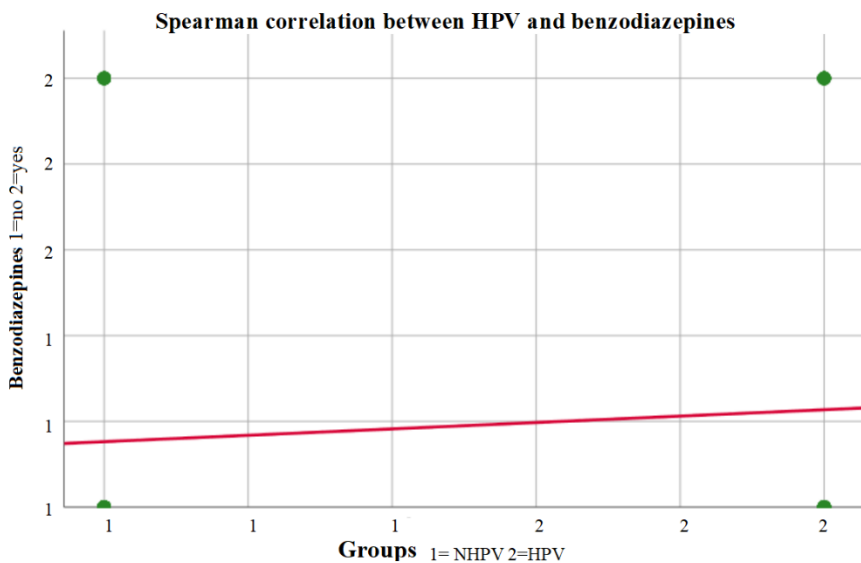


Figura 59. Relación entre las benzodiazepinas y el VPH.

La figura 60 muestra la correlación entre la presencia de VPH y las estatinas. La tendencia fue negativa, a menor tratamiento con estatina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,023, $p=0,786$.

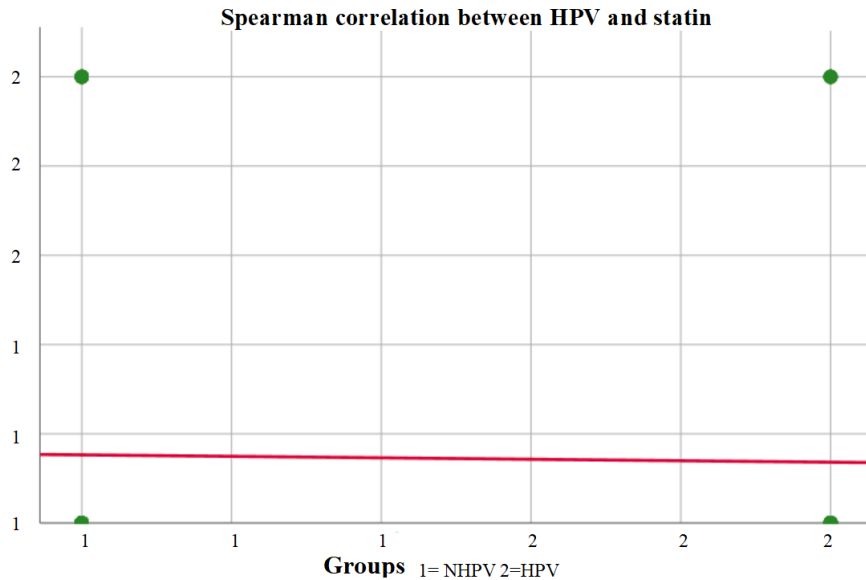


Figura 60. Relación entre las estatinas y el VPH.

La figura 61 muestra la correlación entre la presencia de VPH y el tratamiento con mirabegron. La tendencia fue positiva, a mayor tratamiento con mirabegron, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,322, $p= 0,0002$.

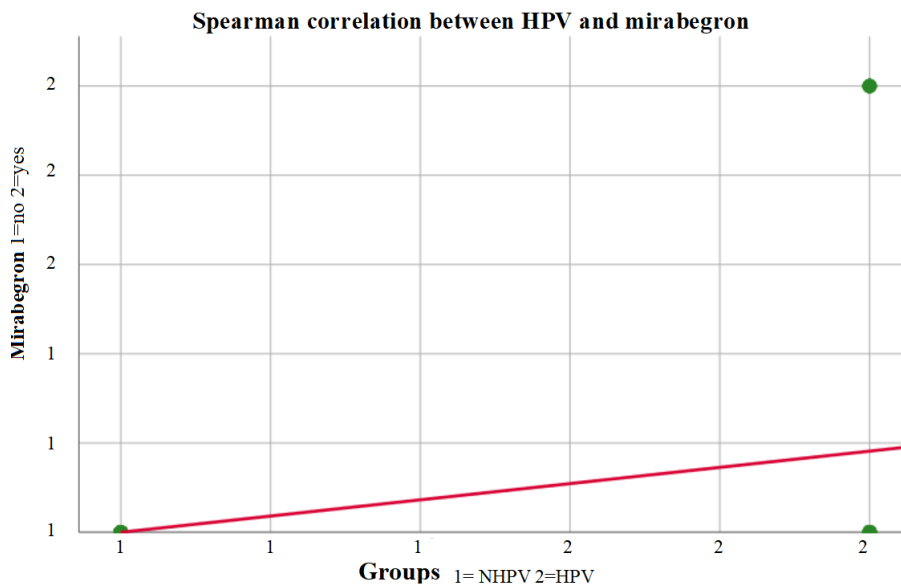


Figura 61. Relación entre el mirabegron y el VPH.

RESULTADOS

4.20.-Correlaciones de los hallazgos en el uroanálisis

La figura 62 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la esterasa leucocitaria. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de esterasa leucocitaria, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,250, $p=0,003$.

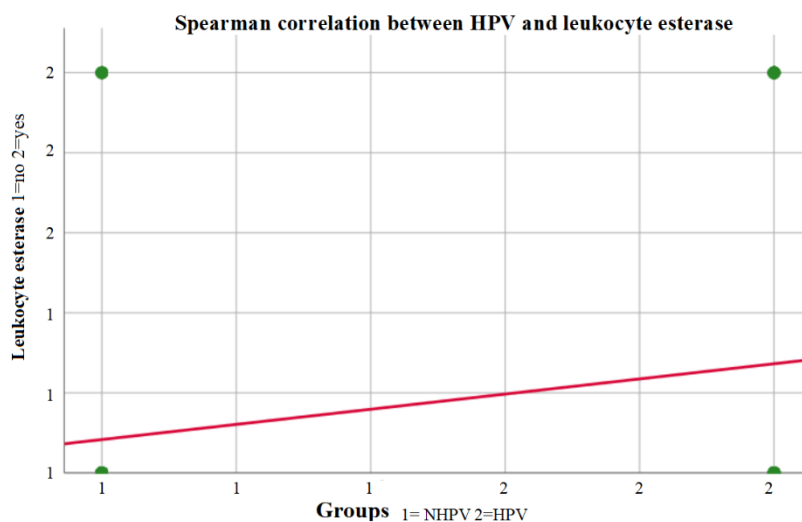


Figura 62. Relación entre la esterasa leucocitaria y el VPH.

La figura 63 muestra la correlación entre la presencia de VPH y hemoglobinuria. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de hemoglobinuria, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,146, $p=0,087$.

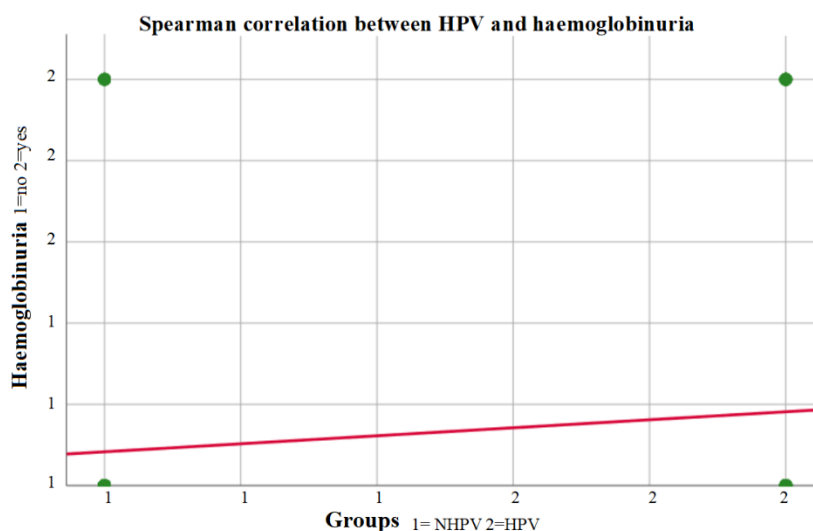


Figura 63. Relación entre hemoglobinuria y el VPH.

La figura 63 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la leucocituria. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de leucocituria, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,250, $p=0,003$.

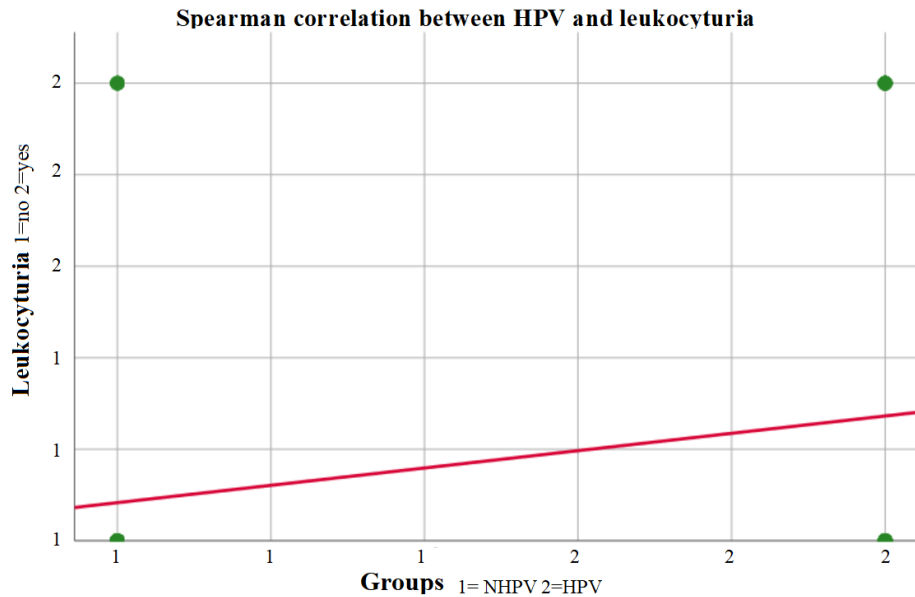


Figura 63. Relación entre la leucocituria y el VPH.

La figura 64 muestra la correlación entre la presencia de VPH y los cuerpos cetónicos en orina. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de cuerpos cetonicos, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,013, $p=0,876$.

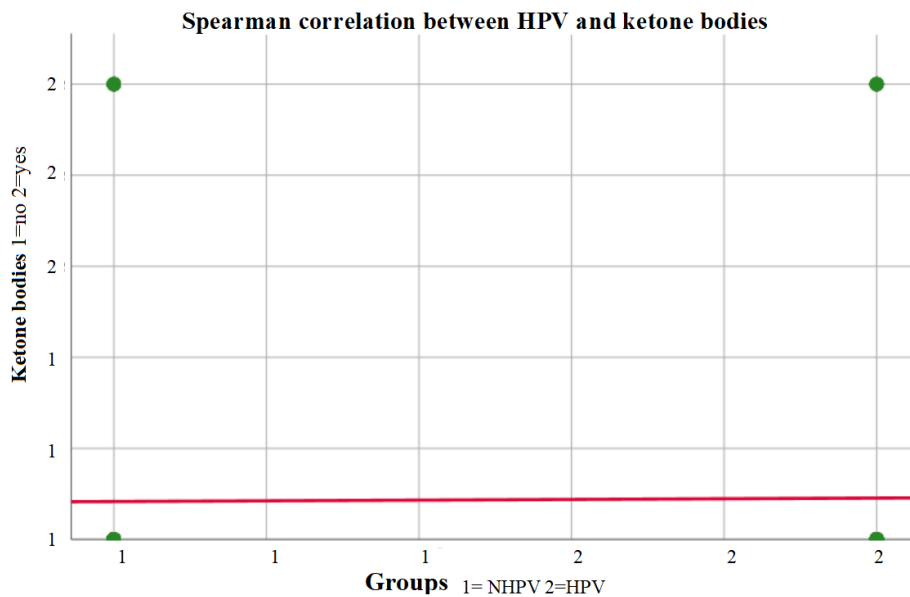


Figura 64. Relación entre los cuerpos cetónicos y el VPH.

RESULTADOS

4.21.-Correlaciones de los patógenos en urinocultivo.

La figura 65 muestra la correlación entre la presencia de VPH y Citrobacter koseri. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de Citrobacter koseri, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,009$.

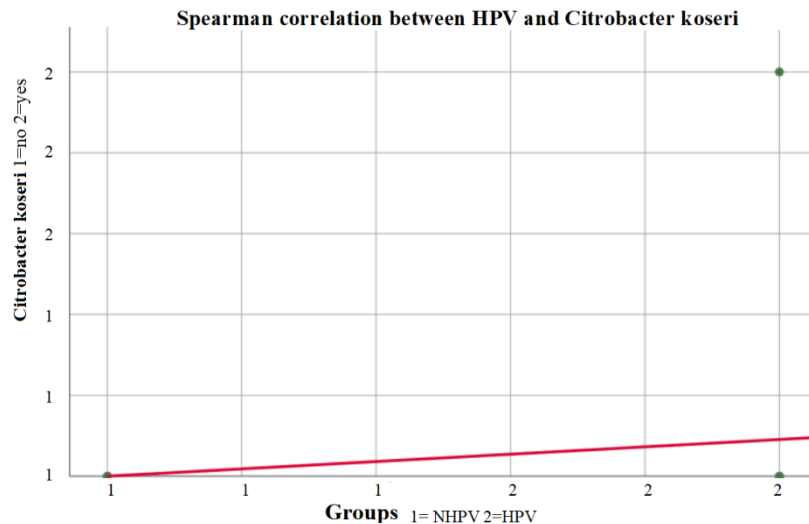


Figura 65. Relación entre Citrobacter koseri y el VPH.

La figura 66 muestra la correlación entre la presencia de VPH y Enterobacter aerogenes. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de Enterobacter aerogenes, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,009$.

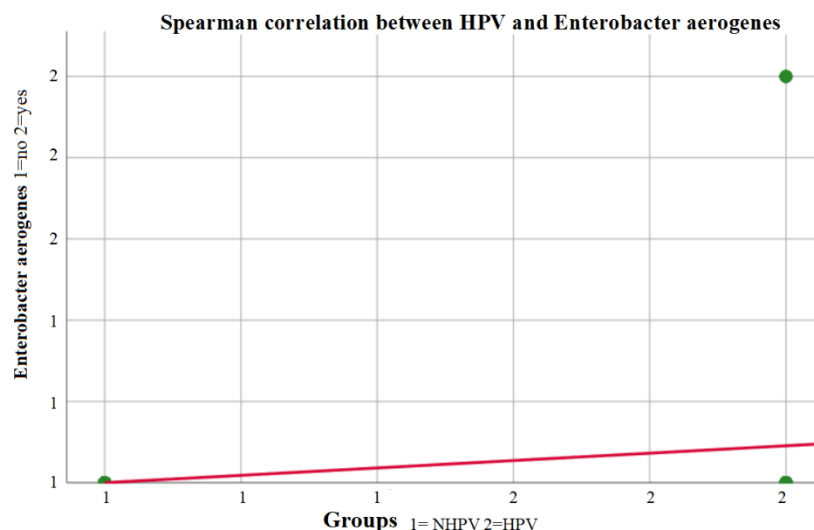


Figura 66. Relación entre Enterobacter aerogenes y el VPH.

La figura 67 muestra la correlación entre la presencia de VPH y *Enterococcus faecalis*. La tendencia fue positiva, a mayor *Enterococcus faecalis*, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,339, $p=0,0001$.

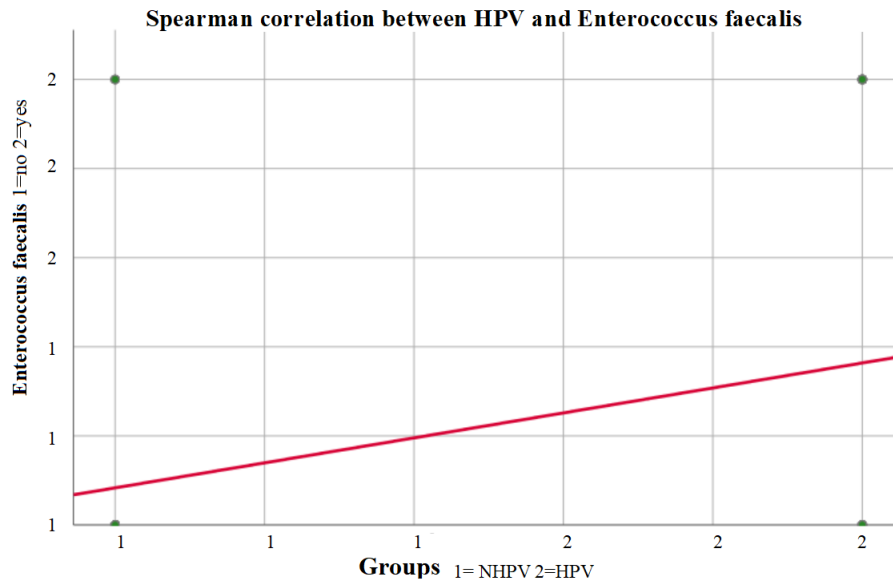


Figura 67. Relación entre *Enterococcus faecalis* y el VPH.

La figura 68 muestra la correlación entre la presencia de VPH y *Enterococcus faecium*. La tendencia fue negativa, a menor presencia de *Enterococcus faecium*, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,204, $p=0,016$.

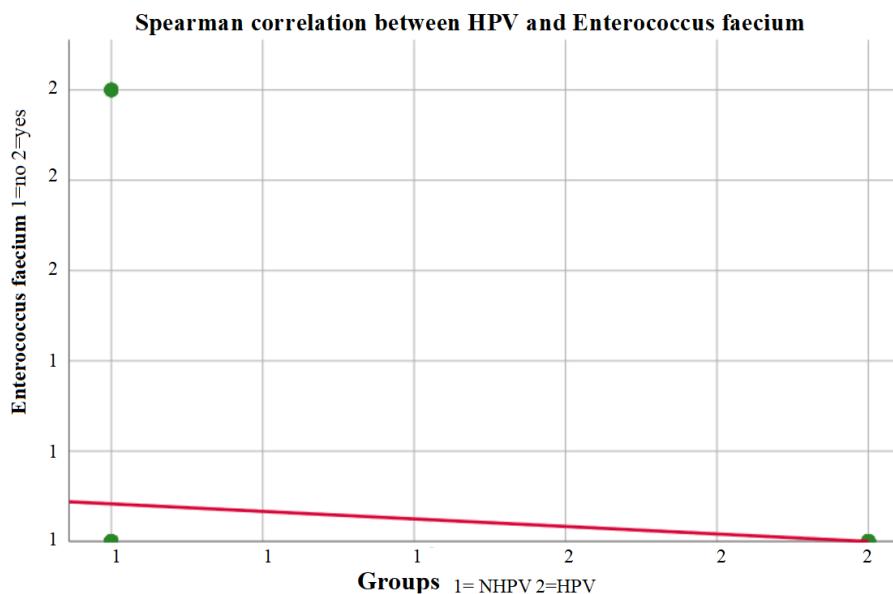


Figura 68. Relación entre *Enterococcus faecium* y el VPH.

RESULTADOS

La figura 69 muestra la correlación entre la presencia de VPH y Escherichia coli. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de Escherichia coli, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,652, $p=0,0001$.

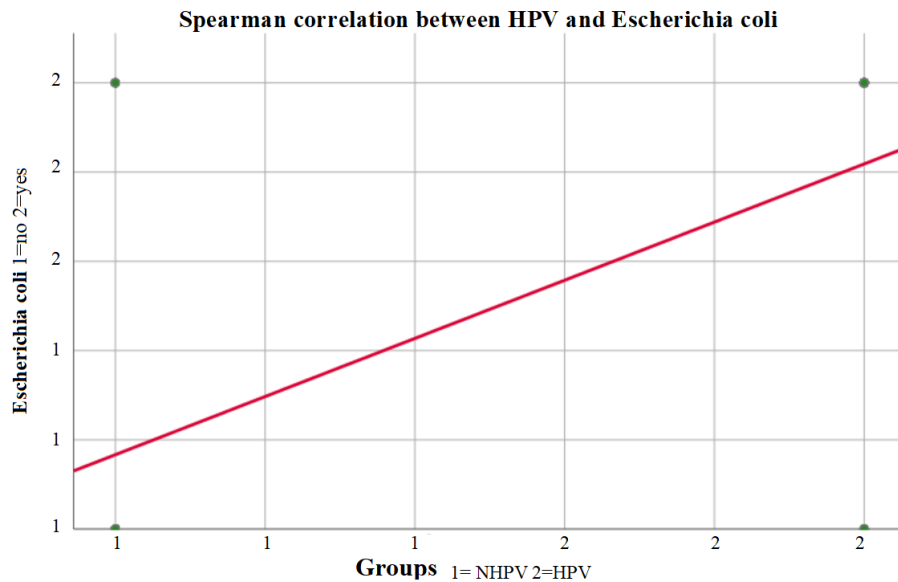


Figura 69. Relación entre Escherichia coli y el VPH.

La figura 70 muestra la correlación entre la presencia de VPH y Enterobacter cloacae. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de Enterobacter cloacae, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,322, $p=0,0001$.

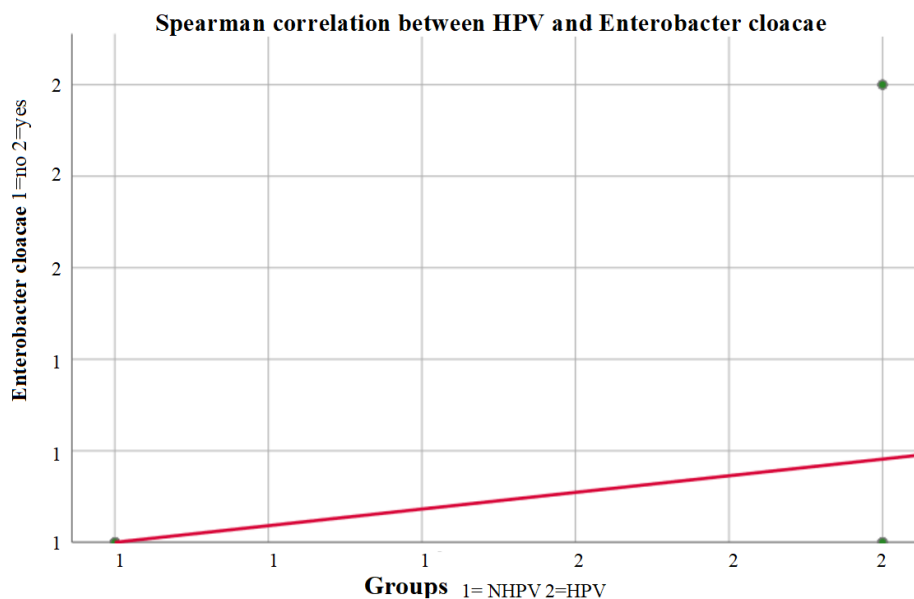


Figura 70. Relación entre Enterobacter cloacae y el VPH.

La figura 71 muestra la correlación entre la presencia de VPH y *Klebsiella pneumoniae*. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de *Klebsiella pneumoniae*, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,313, $p=0,0002$.

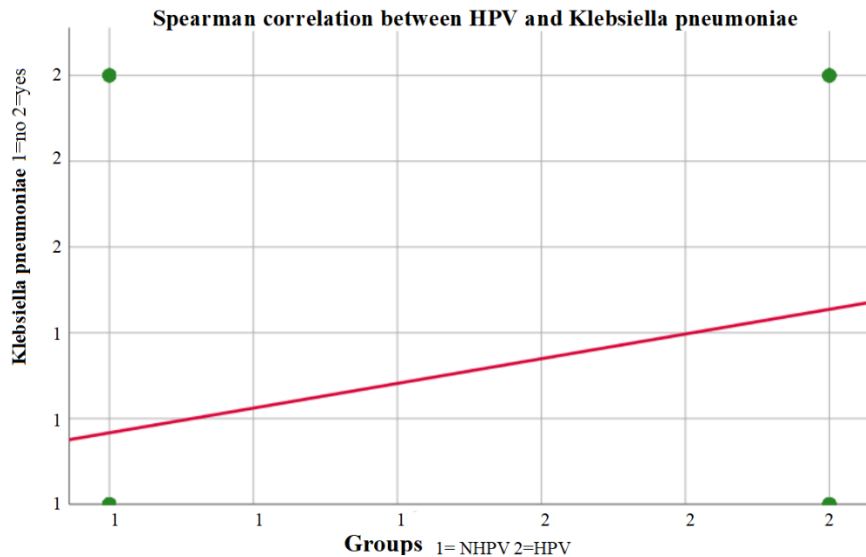


Figura 71. Relación entre *Klebsiella pneumoniae* y el VPH.

La figura 72 muestra la correlación entre la presencia de VPH y *Morganella morganii*. La tendencia fue negativa, a menor presencia de *Morganella morganii*, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,204, $p=0,016$.

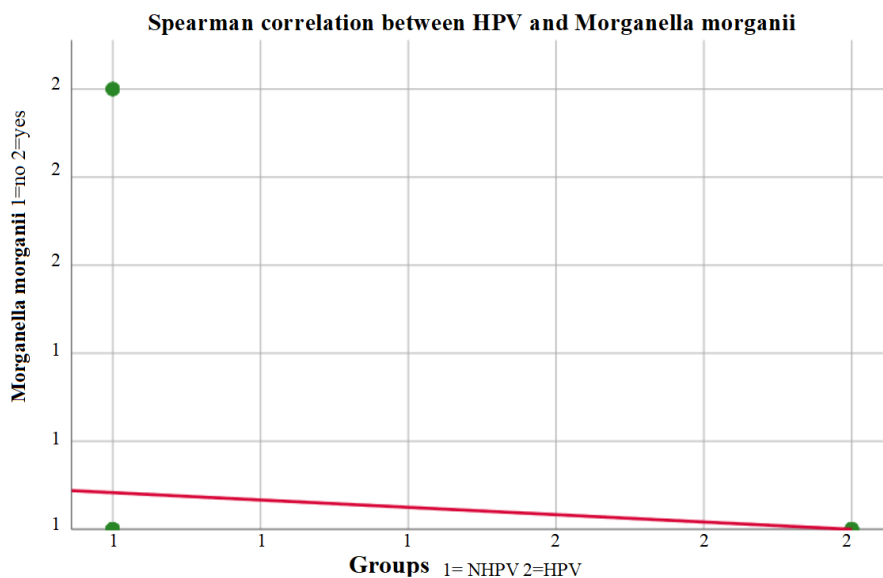


Figura 72. Relación entre *Morganella morganii* y el VPH.

RESULTADOS

La figura 73 muestra la correlación entre la presencia de VPH y *Streptococcus agalactiae*. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de *Streptococcus agalactiae*, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,322, $p=0,002$

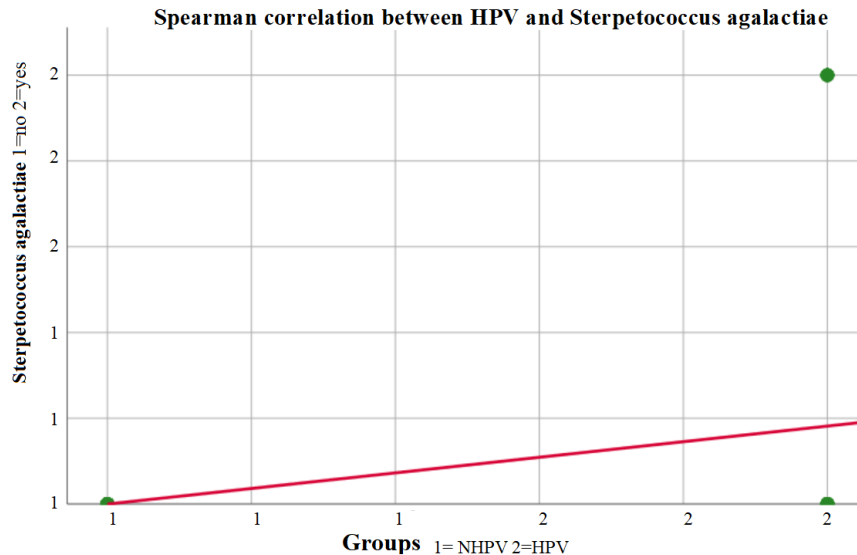


Figura 73. Relación entre *Streptococcus agalactiae* y el VPH.

La figura 74 muestra la correlación entre la presencia de VPH y *Proteus mirabillis*. La tendencia fue negativa, a menor presencia de *Proteus mirabillis*, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,204, $p=0,016$.

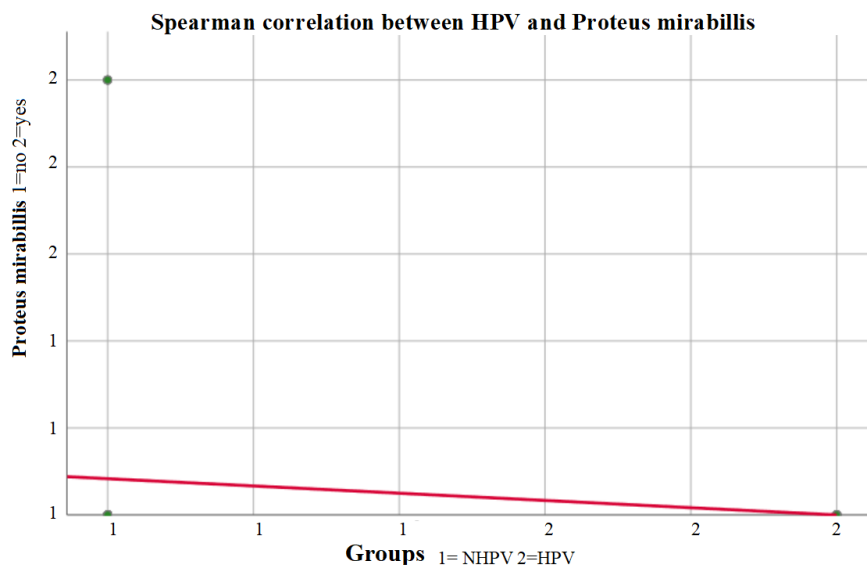


Figura 74. Relación entre *Proteus mirabillis* y el VPH.

La figura 75 muestra la correlación entre la presencia de VPH y Staphylococcus epidermidis. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de Staphylococcus epidermidis, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,009$

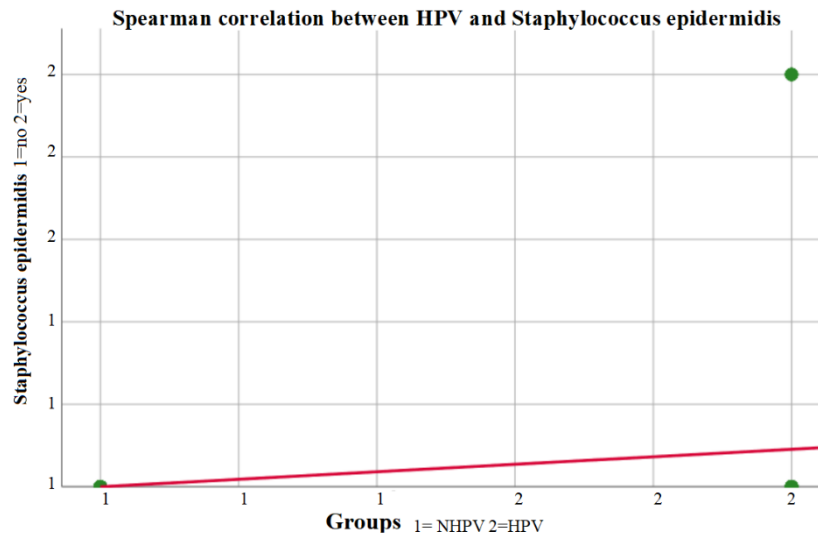


Figura 75. Relación entre Staphylococcus epidermidis y el VPH.

La figura 76 muestra la correlación entre la presencia de VPH y Streptococcus oralis. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de Streptococcus oralis, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,009$.

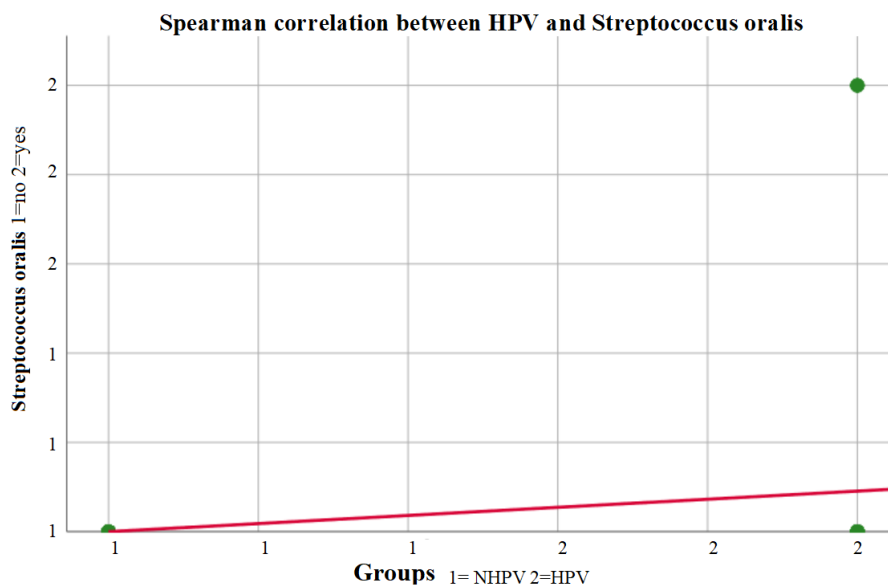


Figura 76. Relación entre Streptococcus oralis y el VPH.

RESULTADOS

La figura 77 muestra la correlación entre la presencia de VPH y *Staphylococcus saprophyticus*. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de *Staphylococcus saprophyticus*, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,009$

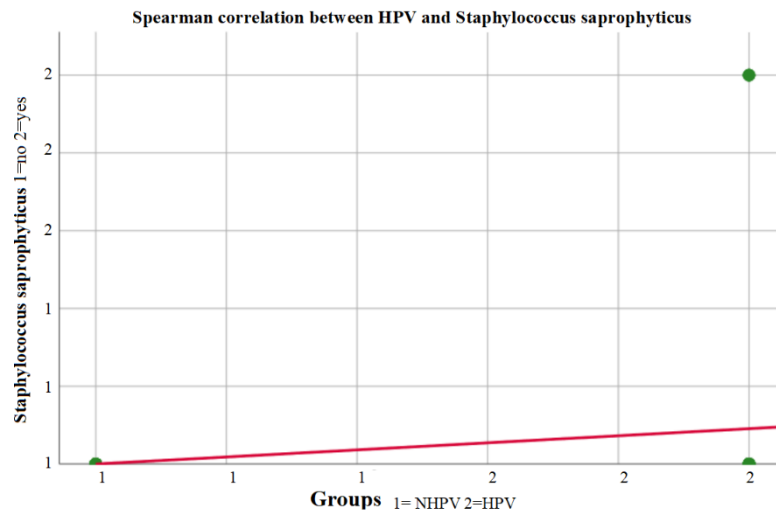


Figura 77. Relación entre *Staphylococcus saprophyticus* y el VPH.

4.22.-Correlaciones de los antibióticos con sensibilidad en el urinocultivo

La figura 78 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con ampicilina. La tendencia fue negativa, a menor sensibilidad a ampicilina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,204, $p=0,016$.

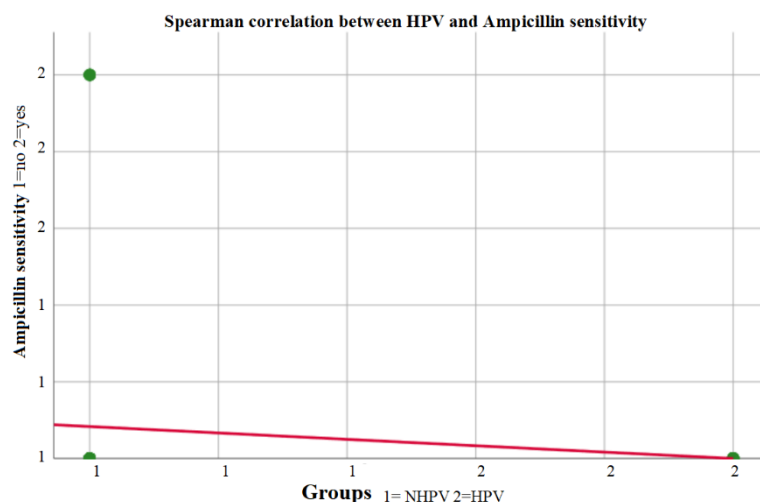


Figura 78. Relación entre la sensibilidad con ampicilina y el VPH.

La figura 79 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con amoxicilina. La tendencia fue positiva, a mayor sensibilidad a amoxicilina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,481, $p=0,0001$.

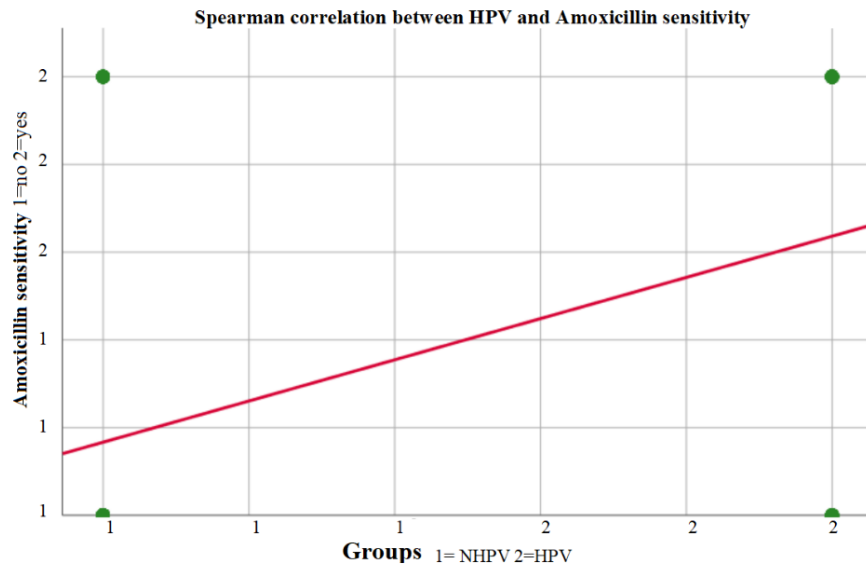


Figura 79. Relación entre la amoxicilina y el VPH.

La figura 80 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con amoxicilina/ácido clavulánico. La tendencia fue positiva, a mayor sensibilidad a amoxicilina/ácido clavulánico, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,405, $p=0,0001$.

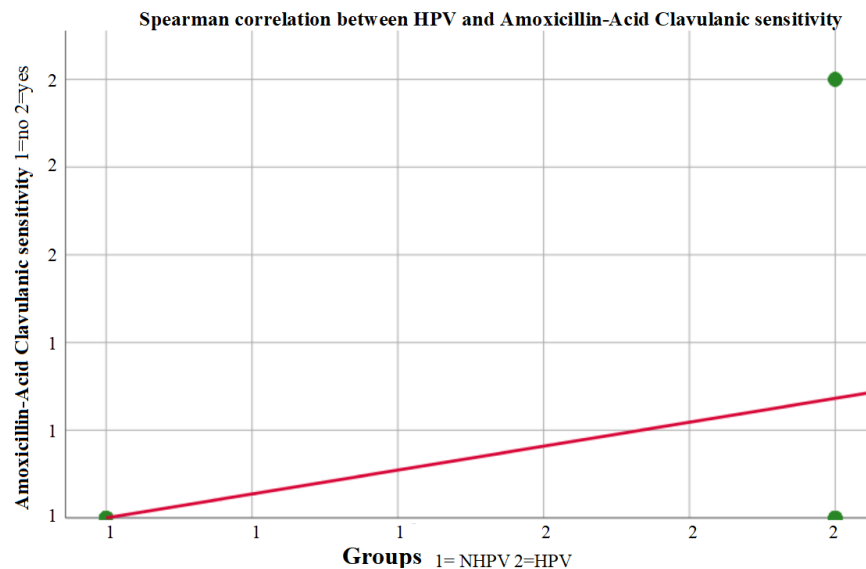


Figura 80. Relación entre la amoxicilina/ácido clavulánico y el VPH.

RESULTADOS

La figura 81 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con cefotaxima. La tendencia fue positiva, a mayor sensibilidad a cefotaxima, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,322, $p=0,0001$.

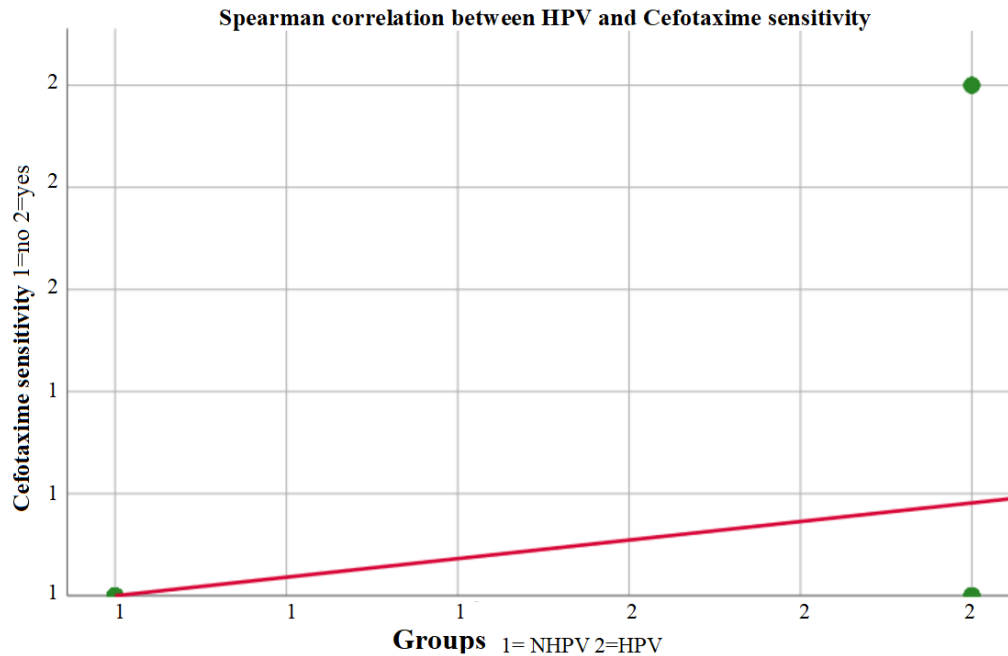


Figura 81. Relación entre la cefotaxima y el VPH.

La figura 82 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con cefadroxilo. La tendencia fue positiva, a mayor sensibilidad a cefadroxilo, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,0009$.

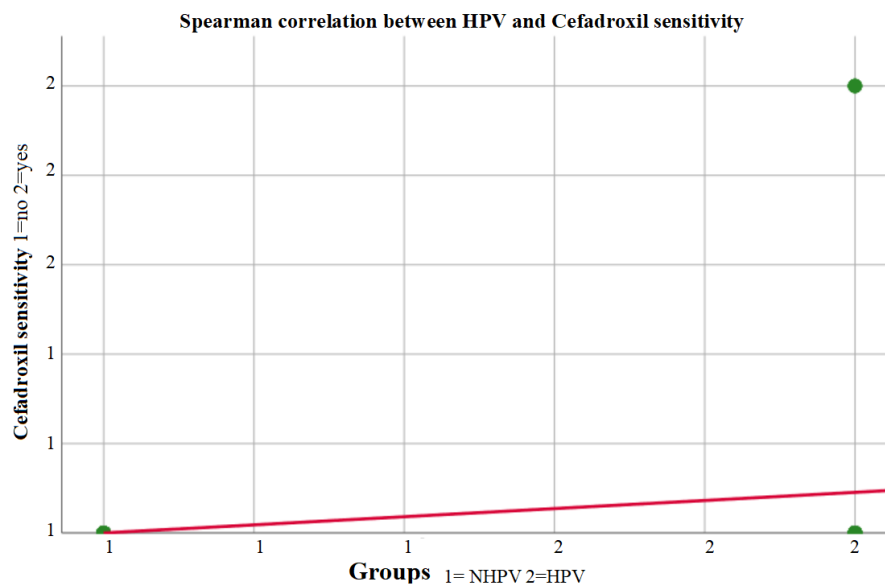


Figura 82. Relación entre la cefadroxilo y el VPH.

La figura 83 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con cefuroxima. La tendencia fue positiva, a mayor sensibilidad a cefuroxima, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,313, $p=0,0001$.

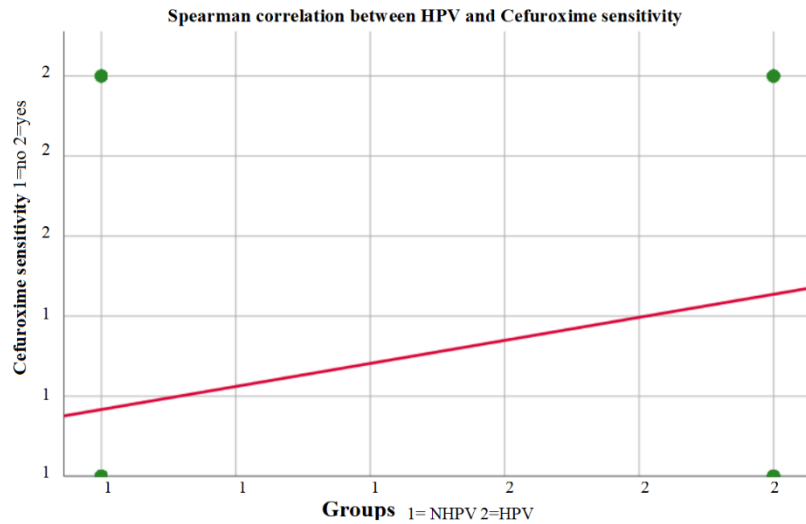


Figura 84. Relación entre la cefuroxima y el VPH.

La figura 85 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con cloxacilina. La tendencia fue positiva, a mayor sensibilidad a cloxacilina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,322, $p=0,0001$.

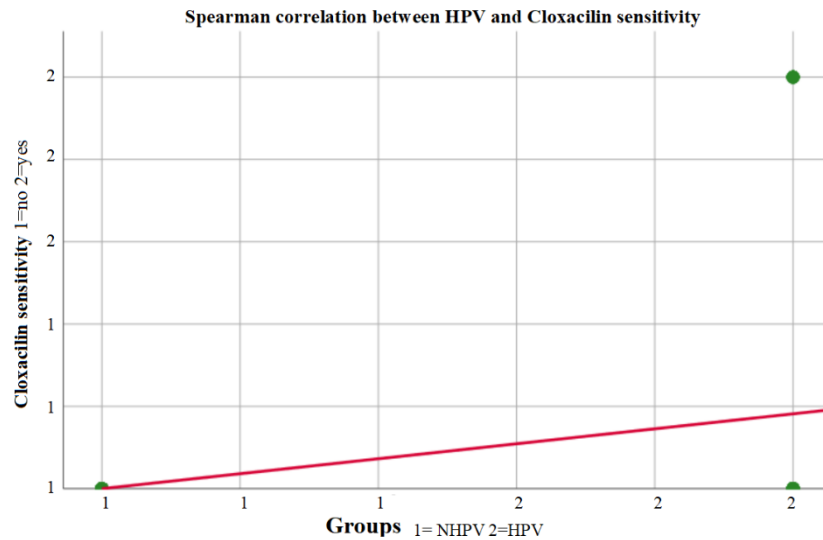


Figura 85. Relación entre la cloxacilina y el VPH.

RESULTADOS

La figura 86 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con ciprofloxacina. La tendencia fue positiva, a mayor sensibilidad a ciprofloxacina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,123, $p=0,149$.

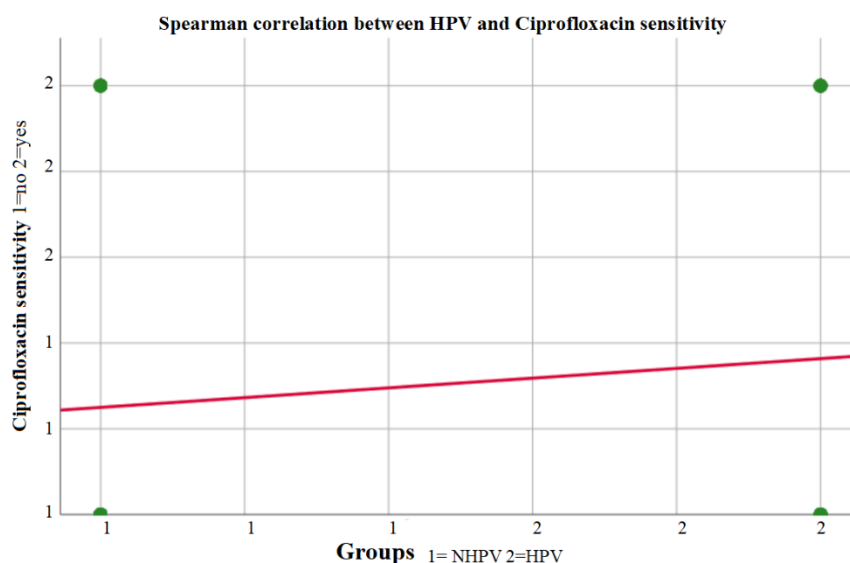


Figura 86. Relación entre la ciprofloxacina y el VPH.

La figura 87 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con fosfomicina. La tendencia fue positiva, a mayor sensibilidad a fosfomicina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,742, $p=0,004$.

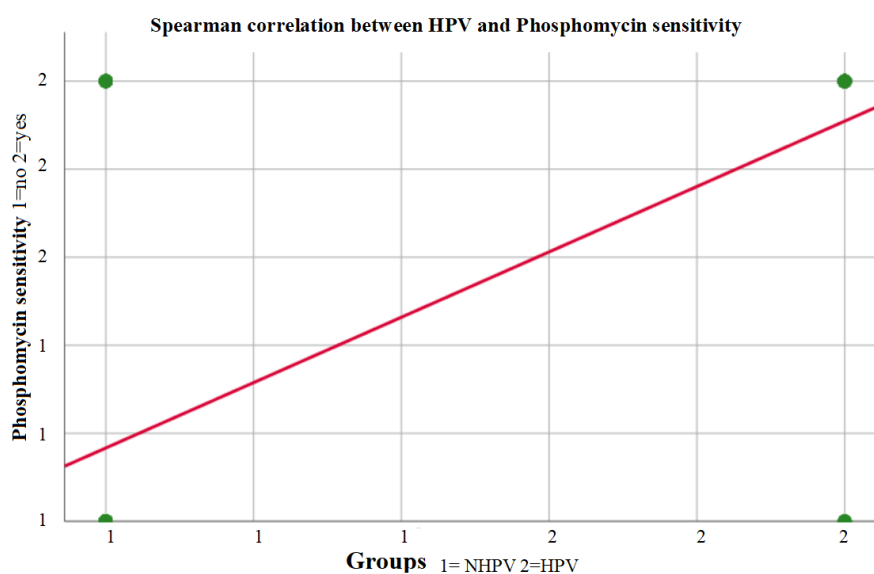


Figura 87. Relación entre la fosfomicina y el VPH.

La figura 88 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con gentamicina. La tendencia fue positiva, a mayor sensibilidad a gentamicina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,128, $p=0,133$.

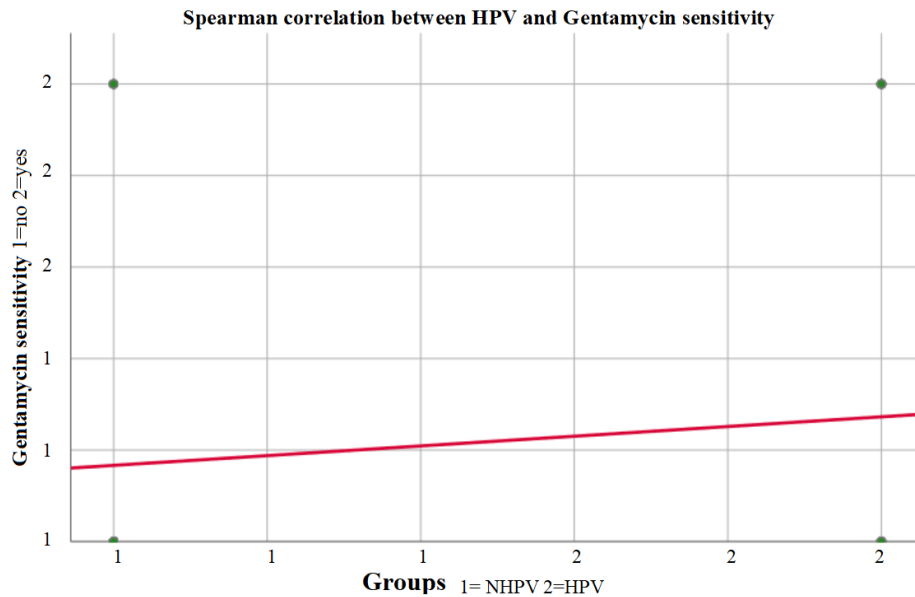


Figura 88. Relación entre la gentamicina y el VPH.

La figura 89 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con levofloxacina. La tendencia fue positiva, a mayor sensibilidad a levofloxacina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,009$.

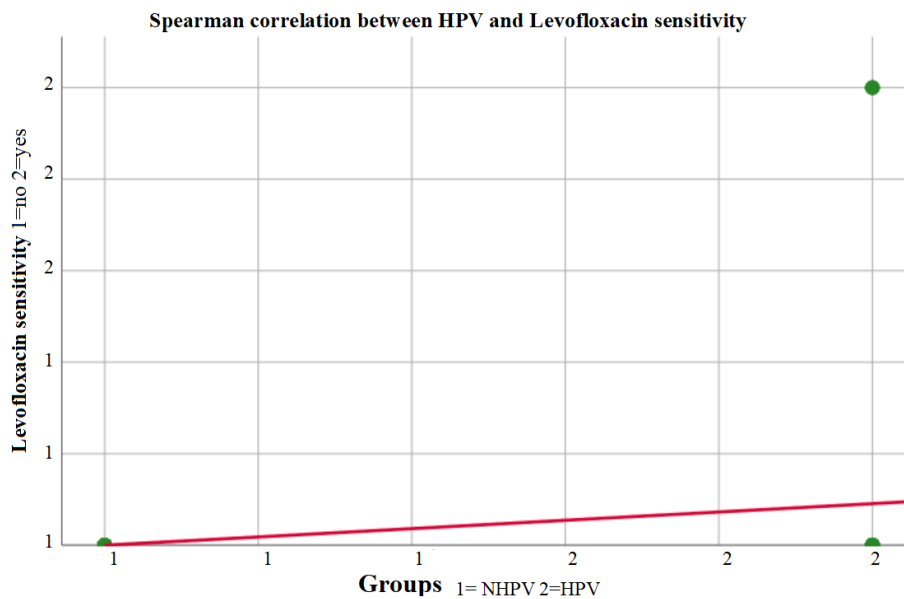


Figura 89. Relación entre la levofloxacina y el VPH.

RESULTADOS

La figura 90 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad al linezolid. La tendencia fue negativa, a menor sensibilidad a linezolid, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,204, $p=0,016$.

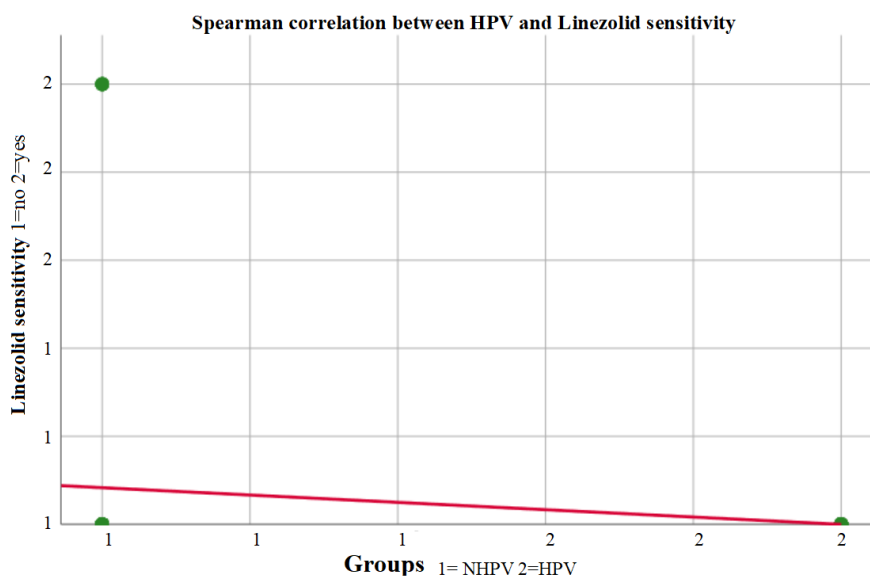


Figura 90. Relación entre el linezolid y el VPH.

La figura 91 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con nitrofurantoina. La tendencia fue positiva, a mayor sensibilidad a nitrofurantoina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,664, $p=0,0001$.

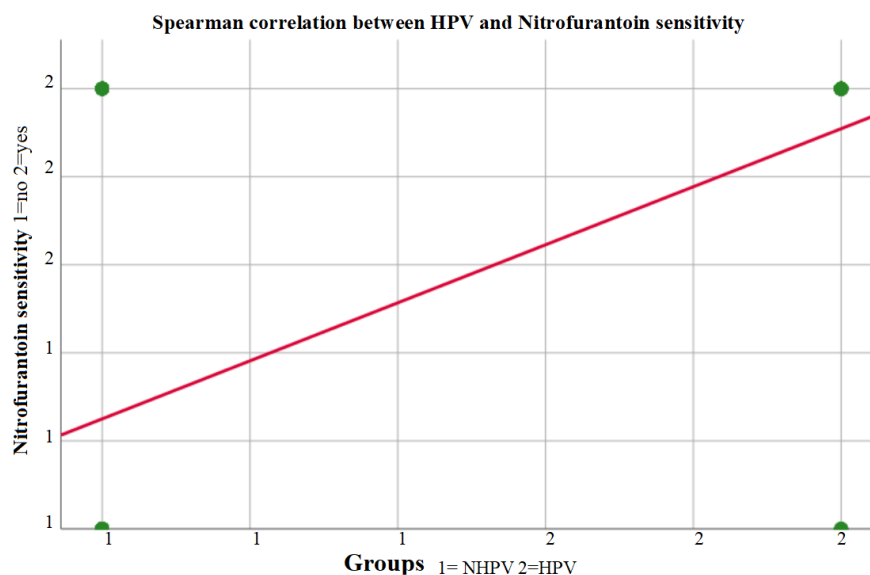


Figura 91. Relación entre la nitrofurantoina y el VPH.

La figura 92 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad con trimetropim sulfametoxazol. La tendencia fue positiva, a mayor sensibilidad a trimetropim sulfametoxazol, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,568, $p=0,0001$.

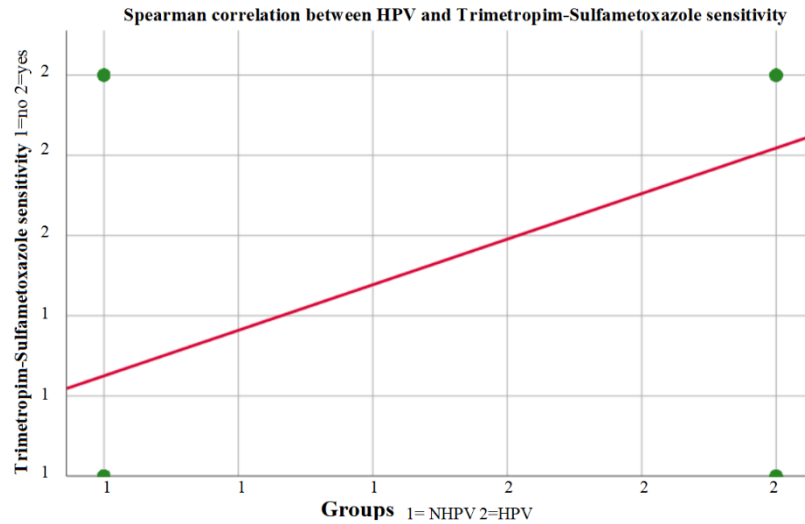


Figura 92. Relación entre el trimetropim sulfametoxazol y el VPH.

La figura 93 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad a teicoplanina. La tendencia fue negativa, a menor sensibilidad de teicoplanina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,204, $p=0,016$.

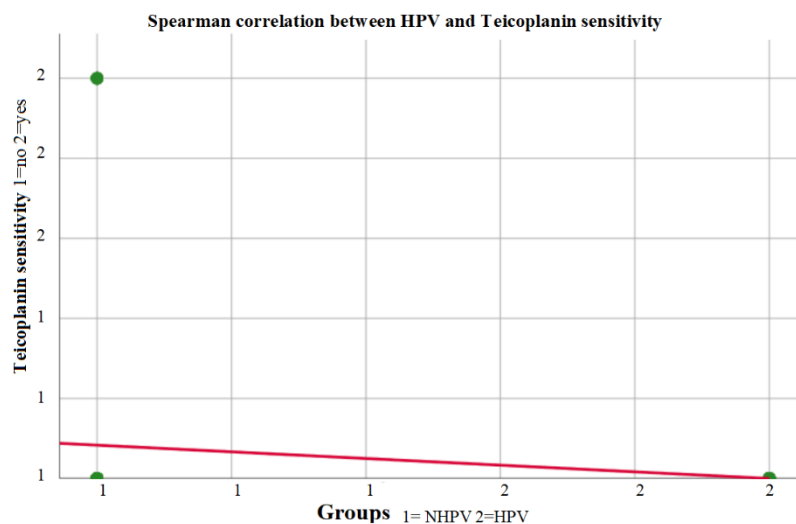


Figura 93. Relación entre la teicoplanina y el VPH.

RESULTADOS

La figura 94 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la sensibilidad a vancomicina. La tendencia fue negativa, a menor sensibilidad a vancomicina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,204, $p=0,016$

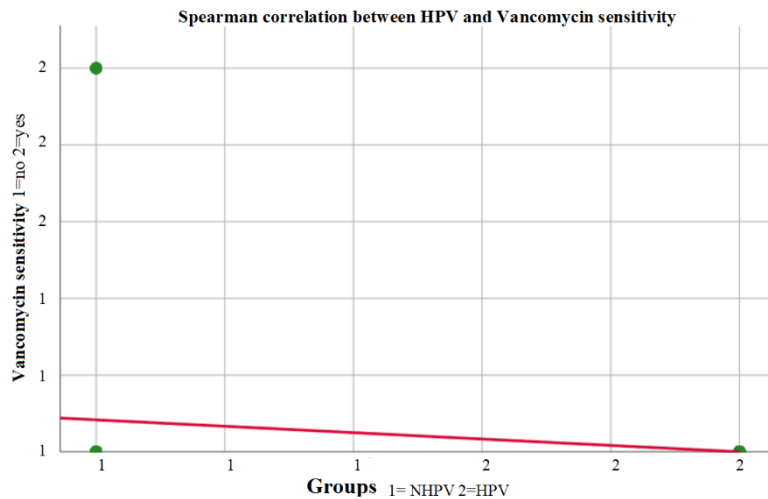


Figura 94. Relación entre la vancomicina y el VPH.

4.23.-Correlaciones de los antibióticos con resistencia en el urinocultivo

La figura 95 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la resistencia con amoxicilina. La tendencia fue positiva, a mayor resistencia a amoxicilina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,339, $p=0,0004$.

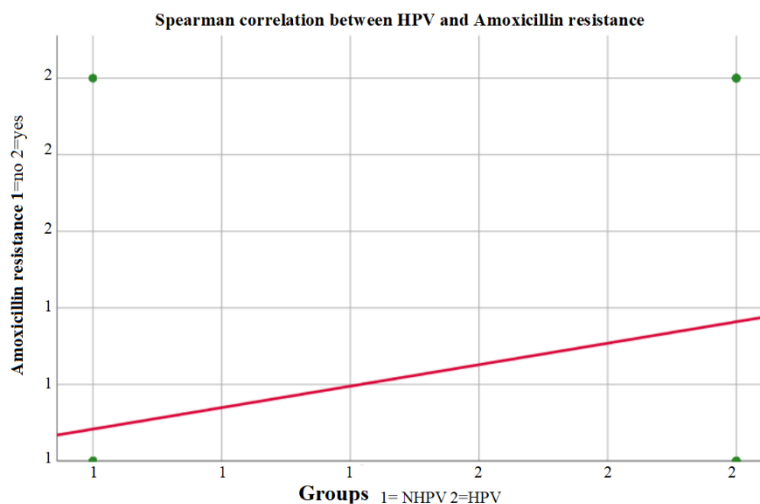


Figura 95. Relación entre la amoxicilina y el VPH.

La figura 96 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la resistencia con amoxicilina/ácido clavulánico. La tendencia fue positiva, a mayor resistencia a amoxicilina/acido clavulánico, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,339, $p=0,0001$.

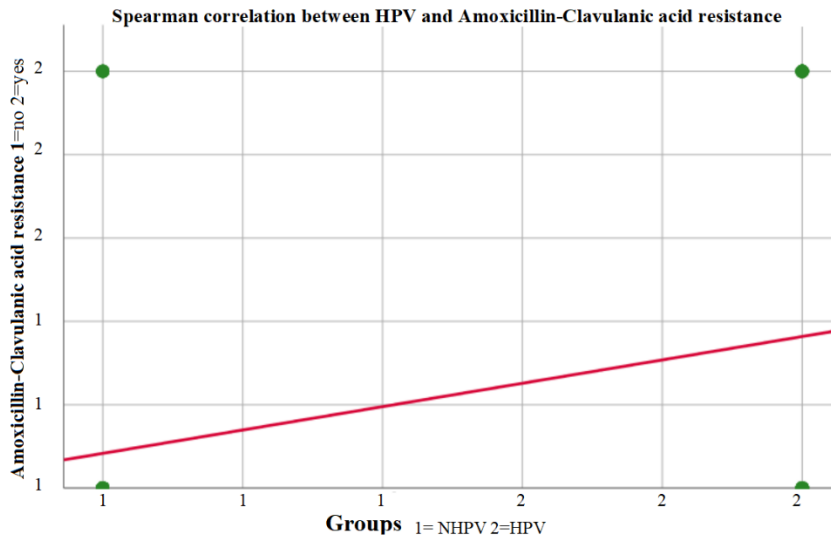


Figura 96. Relación entre la amoxicilina/ácido clavulánico y el VPH.

La figura 97 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la resistencia con cefadroxilo. La tendencia fue positiva, a mayor resistencia a cefadroxilo, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,009$.

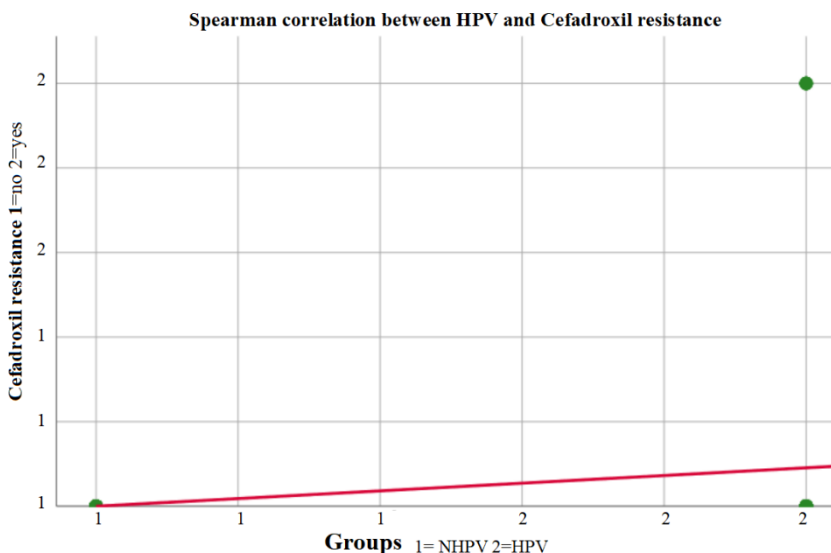


Figura 97. Relación entre la cefadroxilo y el VPH.

RESULTADOS

La figura 98 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la resistencia con cefuroxima. La tendencia fue positiva, a mayor resistencia a cefuroxima, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,009$.

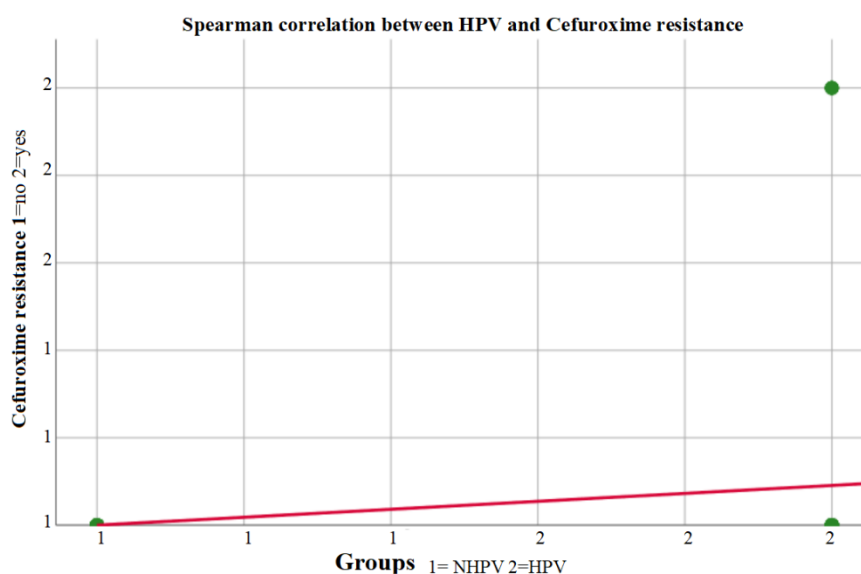


Figura 98. Relación entre la cefuroxima y el VPH.

La figura 99 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la resistencia con cotrimoxazol. La tendencia fue positiva, a mayor resistencia a cotrimoxazol, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,422, $p=0,0001$.

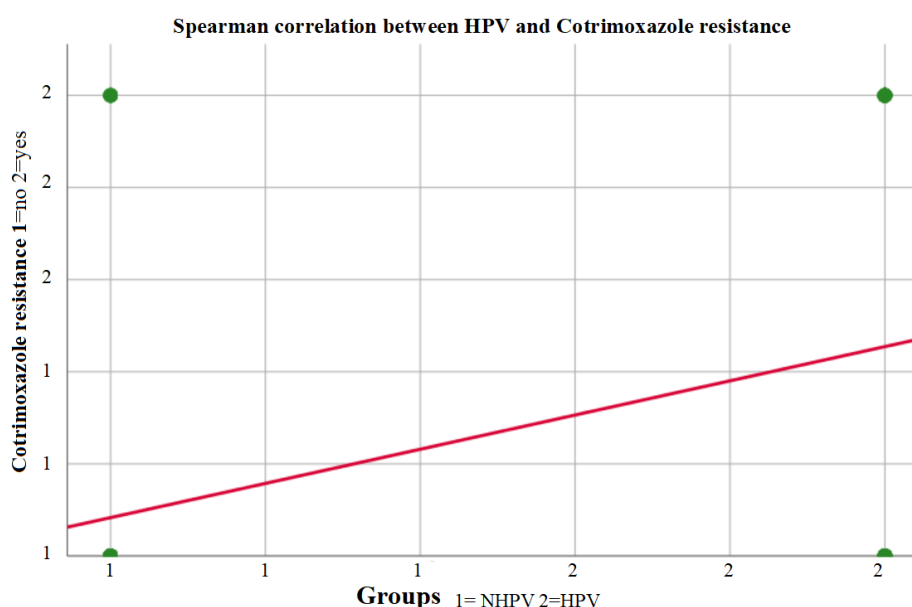


Figura 99. Relación entre el cotrimoxazol y el VPH.

La figura 100 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la resistencia con fosfomicina. La tendencia fue positiva, a mayor resistencia a fosfomicina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,322, $p=0,001$.

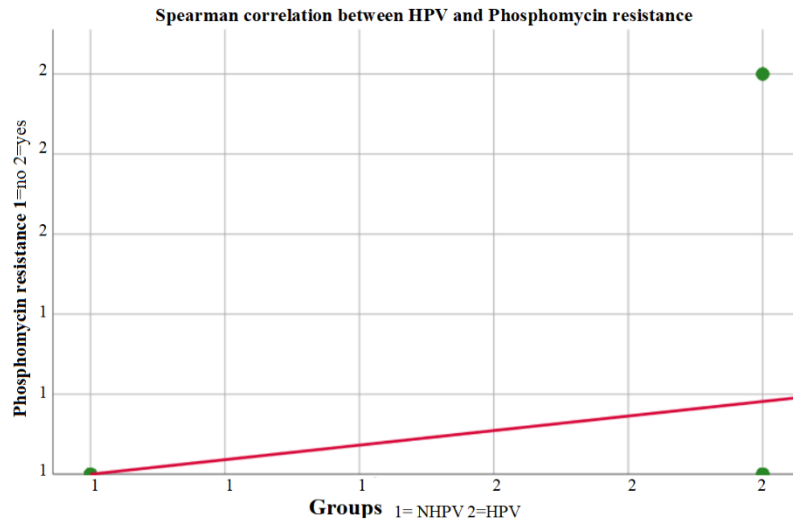


Figura 100. Relación entre la fosfomicina y el VPH.

La figura 101 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la resistencia con nitrofurantoina. La tendencia fue positiva, a mayor resistencia a nitrofurantoina, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,322, $p=0,0001$.

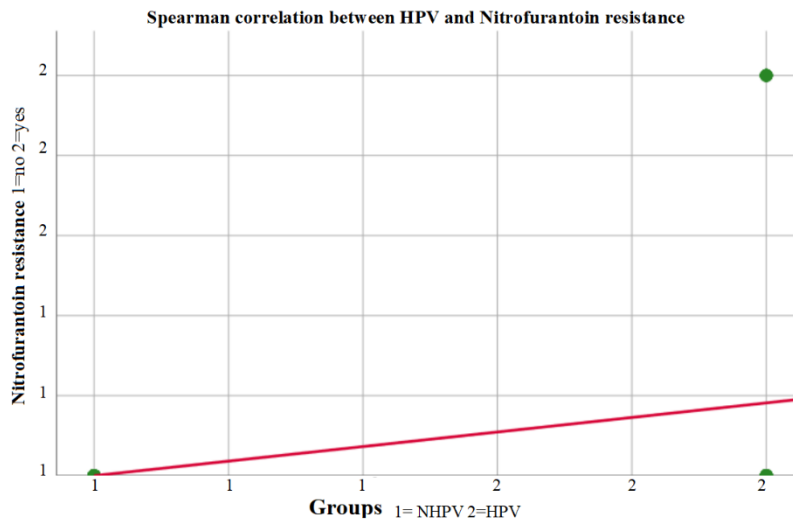


Figura 101. Relación entre la nitrofurantoina y el VPH.

RESULTADOS

La figura 102 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la resistencia a quinolonas. La tendencia fue negativa, a menor resistencia a quinolonas, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,112, $p=0,189$.

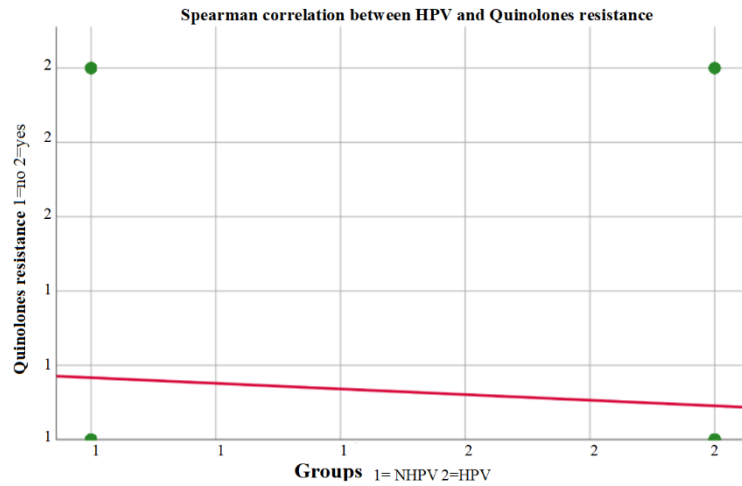


Figura 102. Relación entre las quinolonas y el VPH.

4.24.-Correlaciones de los hallazgos en el exudado vaginal

La figura 103 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la presencia de flora habitual en el exudado vaginal. La tendencia fue negativa, a menor presencia de flora habitual, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación -0,210, $p=0,014$.

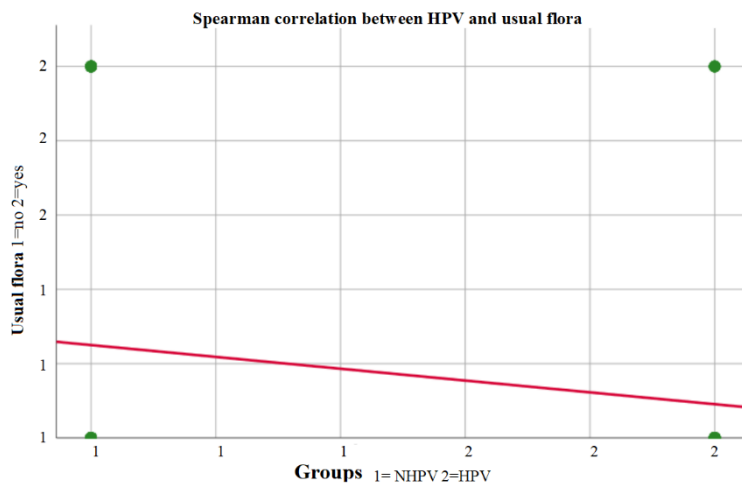


Figura 103. Relación entre flora habitual y el VPH.

La figura 104 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la presencia de Candida albicans en el exudado vaginal. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de Candida albicans, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,224, $p=0,008$.

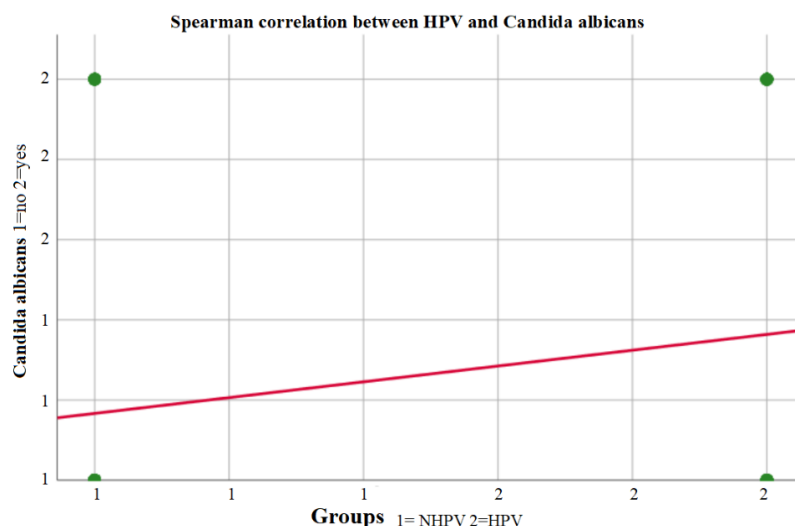


Figura 104. Relación entre Candida albicans y el VPH.

La figura 105 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la presencia de Candida glabrata en el exudado vaginal. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de Candida glabrata, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,013, $p=0,876$.

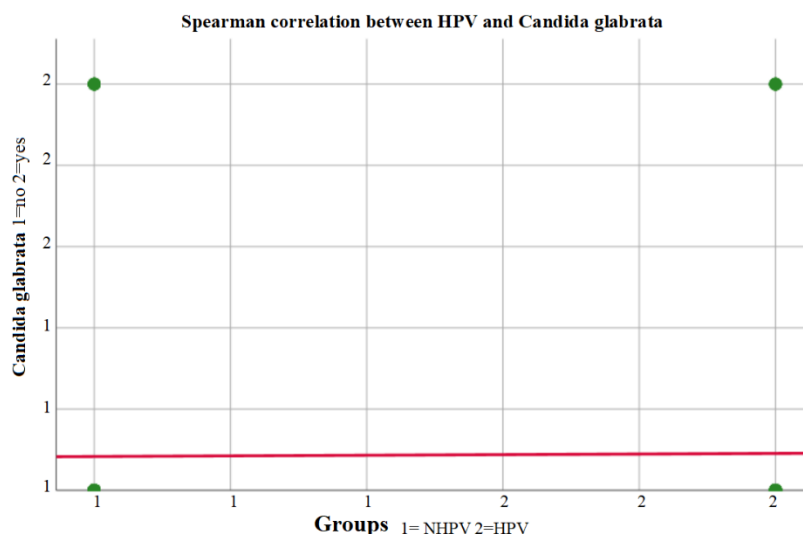


Figura 105. Relación entre Candida glabrata y el VPH.

RESULTADOS

La figura 106 muestra la correlación entre la presencia de VPH y la presencia de células clue en el exudado vaginal. La tendencia fue positiva, a mayor presencia de células clue, mayor fue la presencia virus de papiloma humano. Coeficiente de correlación 0,223, $p=0,009$.

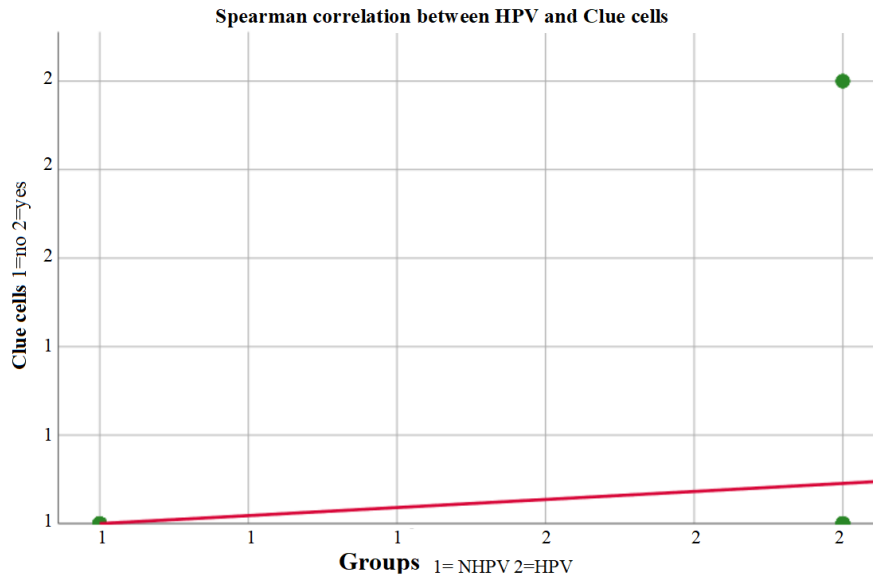


Figura 106. Relación entre células clue y el VPH.

4. 25.-Análisis clúster

Se observa las variables más importantes y como se clasifican en 2 clústeres.

El clúster que contiene mejor información y clasificación es el segundo (grupo HPV), con un 56,5%, el primer cluster (grupo NHPV) conglomerara el 43,50% de los individuos, la figura 107 muestra la distribución porcentual de los clústeres.

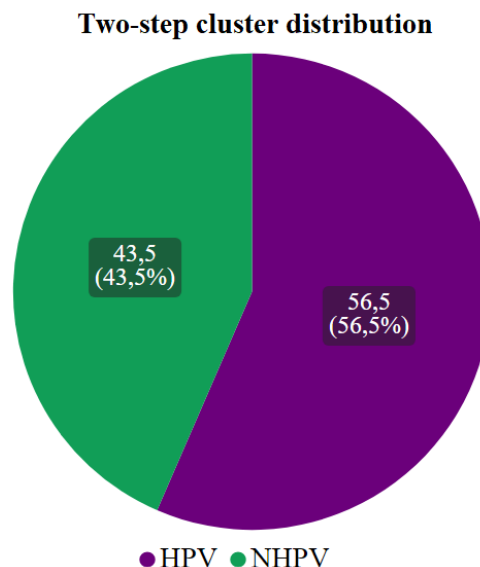


Figura 107. Distribución porcentual de los clústeres.

La tabla 42 muestra la distribución del clúster según su importancia en la muestra general.

Cluster	1-NHPV	2-HPV	Importance
Size	56,50 % (n 78)	43,50 % (n 60)	
Sensitivity Nitrofurantoin	Most frequent category No (90 %)	Most frequent category Yes (93.30 %)	0.96
Sensitivity Phosphomycin	Most frequent category No (90 %)	Most frequent category Yes (84.60%)	0.79
Sensitivity Trimetropim/sulfametoxazole	Most frequent category No (90 %)	Most frequent category Yes (84.60%)	0.79
Sensitivity Amoxicillin	Most frequent category No (100%)	Most frequent category Yes (69.20%)	0.71
Follow up days	Mean 1137.08 SD 1160.37 Range 28-3929	Mean 2634.00 SD 1609.017 Range 485-5421	0.68
Escherichia coli	Most frequent category No (90 %)	Most frequent category Yes (76.90%)	0.64

RESULTADOS

Wart	Most frequent category No (100 %)	Most frequent category Yes (61.50%)	0.60
Sensitivity Cefuroxime	Most frequent category No (100 %)	Most frequent category (%)	0.50
Klebsiella pneumoniae	Most frequent category No (100%)	Most frequent category Yes (53.80%)	0.50
Ultrasound	Most frequent category No (80%)	Most frequent category Yes (53.80%)	0.19
BMI	Mean 22.54 SD 1.25 Range 20.82- 24.38	Mean 22.76 SD 1.58 Range 19.15- 24.38	0.11
Age	Mean 48,75 SD 17,578 Range 22- 73	Mean 39,09 SD 12.80 Range 24- 63	0.9
Positive urine culture	Most frequent category Yes (60%)	Most frequent category Yes (61.50 %)	0.1

Tabla 42 muestra la distribución de los clústeres según su importancia en la muestra general.

La figura 108 muestra las variables más importantes relacionadas con el virus de papiloma humano, siendo la sensibilidad a la nitrofurantoina el predictor más importante y la presencia de urinocultivo positivo, el predictor menos importante entre todas las variables estudiadas.

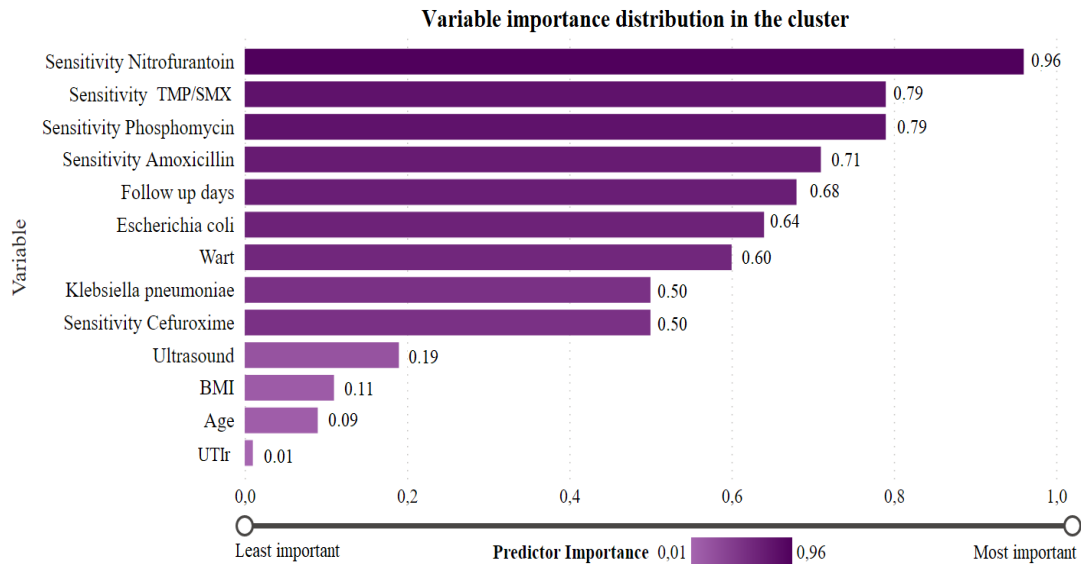


Figura 108. Importancia de variables en el clúster.

RESULTADOS

4.26.-Análisis multivariante regresión logística

Se realiza la regresión logística (tablas 43 y 44, figura 109) para demostrar la relación entre el HPV y las covariables que influyen en la evolución y manejo de las pacientes.

La tabla 43 muestra la prueba de ómnibus significativa ($p= 0,0020$) es decir que las covariables independientes influyen en el manejo y la evolución de las pacientes con HPV, la r cuadrada ($R^2=19,289$) indica la porción de la varianza explicativa en el modelo de regresión y la clasificación de los individuos entre los que tienen un diagnóstico de HPV y los que no presentan este diagnóstico, se observa que las covariables predicen el 100 % de los que pertenecen al grupo de HPV y el 100 % de los que pertenecen al grupo NHPV, las variables pueden predecir el 100 % del total de la muestra.

	NHPV	HPV		Chi-square	Nagelkerke R Square	Omnibus test p-value
NHPV	72	0	100.00	19.289744	0.325	0.0020
HPV	0	66	100.00			
Porcentaje total			100.00			

Tabla 43. Prueba de ómnibus.

Variables	B	Wald	p-valor	RR	95% I.C	
					Inferior	Superior
Age	-0.042	4.802	0.028	0.959	0.923	0.996
BMI	0.129	0.480	0.488	1.137	0.790	1.637
Follow up time in days	0.001	9.451	0.002	1.001	1.000	1.001
ITUr (category 1)	1.128	1.869	0.172	3.091	0.613	15.583
Urethral pain (category 1)	0.257	0.126	0.722	1.292	0.314	5.320
Dysuria (category 1)	1.207	1.770	0.183	3.343	0.565	19.789
Other symptoms (category 1)	1.799	4.041	0.044	6.046	1.046	34.939
Wart (category 1)	-3.433	15.340	0.0009	0.032	0.006	0.180
Urological treatment: Vaccine (category 1)	-1.908	5.907	0.015	0.148	0.032	0.691
Enterococcus faecalis (category 1)	-2.611	4.959	0.026	0.073	0.007	0.731
Escherichia coli (category 1)	-3.522	17.988	0.0002	0.030	0.006	0.150
Resistance to Quinolones (category 1)	-0.946	1.066	0.302	0.388	0.065	2.337
Cystoscopy (category 1)	1.395	3.195	0.074	4.034	0.874	18.615
Ultrasound (category 1)	-2.114	11.377	0.001	0.121	0.035	0.412

Tabla 44. RR de las variables estudiadas al 95% del intervalo de confianza.

RESULTADOS

En la tabla 44 se puede observar el RR, p-valor e Intervalo de confianza al 95% de las variables independientes que contribuyen a la posibilidad de presentar HPV, podemos observar las siguientes variables están relacionas como factores protectores:

- A menor edad, los pacientes tuvieron 0,959 mayores posibilidades de presentar HPV ($p= 0,028$).
- A menor presencia de papilomatosis (verrugas) en el introito vaginal, los pacientes tuvieron 0,032 mayores posibilidades de presentar HPV ($p= 0,0009$).
- A menor presencia de tratamiento con vacuna para infecciones urinarias, los pacientes tuvieron 0,148 mayores posibilidades de presentar HPV ($p= 0,015$).
- A menor presencia de Enterococcus faecalis en los urocultivos realizados, los pacientes tuvieron 0,073 mayores posibilidades de presentar HPV ($p= 0,026$).
- A menor presencia de Escherichia coli en los urocultivos realizados, los pacientes tuvieron 0,030 mayores posibilidades de presentar HPV ($p= 0,0002$).
- A menor presencia de resistencia a quinolonas en los urocultivos realizados, los pacientes tuvieron 0,388 mayores posibilidades de presentar HPV con manejo terapéutico farmacológico ($p= 0,302$).
- A menor presencia de ecografía con hallazgo patológicos, los pacientes tienen 0,121 mayores posibilidades de presentar HPV ($p= 0,001$).

En el análisis se observa que las siguientes variables contribuyen como factores de riesgos:

- A mayor tiempo de seguimiento, los pacientes tuvieron 1,001 mayores posibilidades de presentar HPV ($p= 0,002$).
- A mayor presencia de otros síntomas (síndrome miccional, síntomas irritativos), los pacientes tuvieron 6,046 mayores posibilidades de presentar HPV ($p= 0,044$).

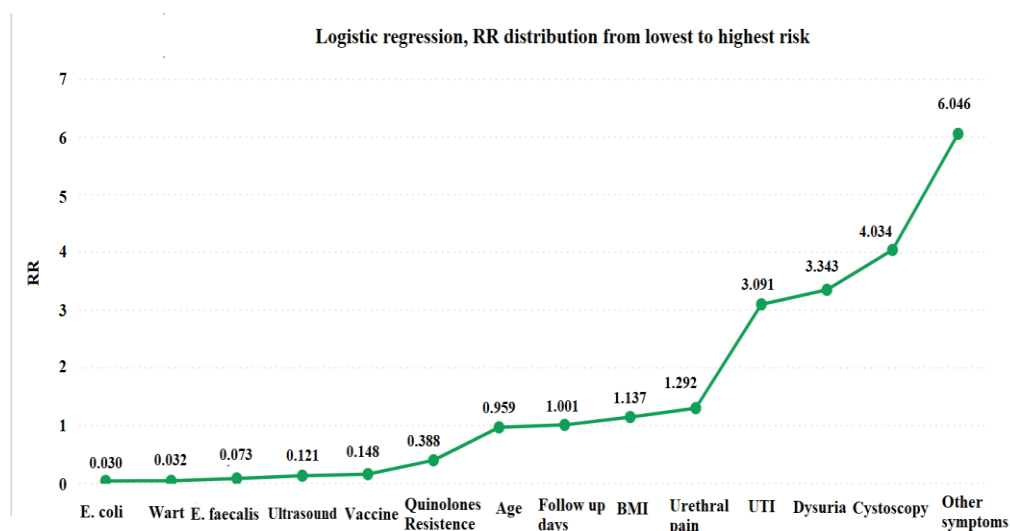


Figura. 109. Regresión logística, distribución del riesgo relativo de las variables de menor a mayor riesgo.

La tabla 45 muestra los genotipos predominantes en pacientes HPV positivos:

Genotipos	p-valor	Riesgo
G35	0,001	ALTO RIESGO
G42	0,001	BAJO RIESGO
G51	0,007	ALTO RIESGO
G53	0,007	PROBABLE ALTO RIESGO
G66	0,001	PROBABLE ALTO RIESGO
G89	0,007	ALTO RIESGO

Tabla 45. Genotipos predominantes en pacientes HPV positivos.

V. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La infección urinaria de repetición, la uretritis y la infección por VPH en uretra son cuadros con una presentación clínica similar y muy frecuentes en mujeres jóvenes, de ahí la importancia de su diagnóstico y tratamiento. Además, teniendo en cuenta que gran parte de la actividad asistencial del laboratorio de Microbiología es debida a la petición del estudio microbiológico en orina (urocultivo) y en muestras genitales (exudado uretral y genital), debemos tener claro las peticiones de nuestra solicitud al laboratorio para llegar al diagnóstico de sospecha y establecer el tratamiento adecuado. En ausencia de una ITU documentada la presencia de disuria, polaquiuria, tenesmo y nicturia en mujeres puede representar un síndrome similar a la uretritis o síndrome uretral agudo, generalmente debido a gérmenes de transmisión sexual (30, 71).

En nuestro estudio hay dos grupos de investigación en mujeres estudiadas por síndrome uretral e ITUs de repetición:

- Grupo NVPH: Mujeres sin diagnóstico de VPH uretral. N = 72.
- Grupo VPH: Mujeres con VPH uretral. N= 66.

En lo referente a la edad, la edad media en nuestro estudio fue de 44 años, con un rango 22 a 73 años, siendo menor en el grupo de mujeres con VPH. Los resultados son similares a los de la bibliografía existente, donde la adquisición de la infección por VPH se produce poco después del inicio de las relaciones sexuales, y responde al patrón de comportamiento sexual de la comunidad (3). El número de relaciones sexuales o nueva pareja sexual suponen un factor de riesgo importante para las ITUr (30), pero esto no es el factor de riesgo determinante, ya que las ITUr tienen distribución bimodal, con una mayor prevalencia de ITUr en las mujeres entre 55- 64 años, tasa 189/100.000 habitantes, seguidas de las mujeres entre 18 y 34 años, con una incidencia de 105/100.000 habitantes (38), esto puede justificar que en nuestra muestra la presentación del VPH ocurre a una menor edad.

Analizando el índice de masa corporal medio fue de 22, rango 19 a 24, sin diferencias en los dos grupos. En lo referente al VPH obtenemos datos similares a los obtenidos por Urbute A, et al., donde demuestran que no hay evidencias de asociación entre el IMC y la infección por VPH cuando se tienen en cuenta los diferentes comportamientos sexuales (83). Por el contrario, en el artículo publicado por Alhabeeb H, et al. en 2021, si encuentran una relación entre el IMC y la incidencia de ITUs entre mujeres obesas y no obesas, especialmente en menores de 60 años (84). Mientras que en

mujeres con sobrepeso no aumenta de forma significativa el riesgo de ITUr, ni disminuye en casos de mujeres con normo o bajo peso.

La media del tiempo de seguimiento fue de 1957 días, con un rango entre 28 y 5421 días, siendo menor en mujeres que no tenían VPH en la uretra, esto puede estar explicado por la facilidad para llegar al diagnóstico en el caso de ITU: clínica urinaria con urocultivo positivo, pudiendo establecer el tratamiento adecuado con resolución del cuadro. El problema lo tenemos cuando nos encontramos ante una paciente con disuria, polaquiuria, urgencia, piuria, urocultivo negativo, y dónde los resultados del exudado uretral son negativos para los microorganismos típicos causantes de uretritis, es en este caso dónde debemos valorar el riesgo e implicación etiológica del VPH en dicho cuadro clínico. Si a esto añadimos que no existen tratamientos antivíricos eficaces, hace que el tiempo de seguimiento se puede alargar de forma considerable (85).

La distribución de los principales síntomas de consulta es:

- Síntomas compatibles con ITUs de repetición
- Dolor uretral
- Disuria
- Dispareunia
- Otros síntomas: Hematuria, polaquiuria, tenesmo vesical o urgencia miccional.
- Verrugas en introito vaginal.

La única diferencia estadísticamente significativa en esta miscelánea de síntomas es la presencia de verrugas genitales en el introito vaginal, presentes en 42 mujeres (63,64%) del grupo VPH y en sólo 6 mujeres (8,33%) del grupo NVPH. La transmisión por contacto sexual de las verrugas genitales fue descrita por Oriel en 1971 (86), quién encontró una alta incidencia de verrugas en los contactos sexuales de los pacientes; con el desarrollo de los métodos de detección del VPH se fue poniendo en manifiesto la relación entre estas verrugas y el VPH, así Koutsky en 1988 detectó que el 1% de las pacientes con VPH desarrollaban verrugas genitales (87). Según Dinh T.H en 2008 la prevalencia del condiloma acuminado o verruga anogenital en la población general oscila entre el 0,2 al 5%, basándose en la exploración genital (88). Un estudio nórdico publicado por Kjaer Sk en 2007 recopiló que el 10,6% de las mujeres han sido diagnosticadas en algún momento de verrugas genitales (89). Los condilomas acuminados rara vez se confunden con los condilomas planos de la sífilis, aunque en el diagnóstico se recomienda

DISCUSIÓN

la realización de pruebas serológicas de esta y otras ITS. Los moluscos contagiosos se distinguen por su umbilicación y aparecen, generalmente, en el monte de Venus. Estos datos no son similares a los obtenidos en nuestra muestra, probablemente debido a que nosotros no lo hemos realizado sobre la población general, sino sobre población con sintomatología, lo cual supone un sesgo de selección. El resto de los síntomas tienen una presentación clínica similar en ambos grupos de mujeres.

Si revisamos las distintas opciones de tratamiento indicados en nuestra muestra, nos podemos encontrar con varias opciones: seguimiento, tratamiento antibiótico, vacunas o autovacuna contra infecciones de orina, otros tratamientos (administración intravesical de glicosaminoglicanos (GAGs) o biofeedback pelviano), exploración quirúrgica bajo anestesia para realizar electrocoagulación o biopsia vesical, o no realizar ningún tratamiento. Aquí encontramos las siguientes diferencias según el grupo que analicemos: Seguimiento (42%), otros tratamientos (25%), el tratamiento quirúrgico (25%) y no realizar ningún tratamiento (25%) seguido del uso de antibiótico (17%) son las opciones más frecuentes en las mujeres del grupo NVPH. Frente a la administración de vacuna para infecciones de orina (45,5%) y la miscelánea de otros tratamientos (45,5%) que son más frecuentes en las mujeres con VPH en uretra, seguidos del uso de antibióticos (27%) y seguimiento (19%).

En lo referente a las enfermedades o condiciones concomitantes es más frecuente que las mujeres que no tengan VPH tengan incontinencia de orina, siendo intervenidas de dicha incontinencia con más probabilidad. El resto de los diagnósticos secundarios con representación en los dos grupos, hipertensión arterial, hipotiroidismo, hipertiroidismo, depresión o tabaquismo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ellos, en ninguno de los dos grupos. Estos datos se corresponden a lo revisados en la bibliografía, donde la incontinencia de orina supone una condición concomitante para ITU según lo recogido por Aydin A et al. en 2015 (90), especialmente en mujeres postmenopáusicas, en dicho artículo se describen otros factores de riesgo que pueden influenciar según la edad de la paciente. Si revisamos la bibliografía relativa al VPH podemos observar que todos los tipos y manifestaciones clínicas por el VPH son más comunes en personas con deterioro de la inmunidad celular, como los infectados por VIH o los sometidos a tratamientos inmunosupresores, pero no se describe ninguna otra enfermedad o condición concomitante a esta infección (91).

En cuanto a los antecedentes quirúrgicos y obstétricos - ginecológicos con valor estadísticamente significativo, en las mujeres con VPH uretral fueron más frecuentes las

cirugías abdominales o pelvianas, esto no nos parece muy relevante, puesto que tanto la cirugía abdominal (colecistectomía) como la cirugía pélvica, en principio no tienen ninguna relación con el aparato urinario, salvo por las complicaciones existentes. Está misma reflexión es lo que se encuentra en la revisión bibliografía, Jung CE et al en 2022 demostraron que el riesgo de ITUr post operatoria en el primer año tras la cirugía es bajo, un 4,4%, a pesar de que la cirugía por incontinencia de orina asociada o no a la corrección de prolapso de órgano pélvico aumenta el riesgo de ITU (92).

Respecto al VPH no hay datos relevantes en la bibliografía ya que la cirugía no supone ningún riesgo, para la transmisión es necesario el contacto directo de la piel o membranas mucosas con una lesión infectada, la manipulación que supone una intervención no supone ningún riesgo.

En los tratamientos médicos concomitantes no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ningún tratamiento: antihipertensivos, antidiabéticos, protector gástrico, analgésico, benzodiazepinas o estatinas; o incluso entre las mujeres sin tratamiento. Para el VPH, como ya hemos descrito previamente, los fármacos que provoquen inmunosupresión podrían ser un cofactor de riesgo. También está descrito que los inhibidores de SGLT-2 están asociados a un mayor riesgo de infección del tracto genital, especialmente dapagliflozina 10 mg/día, se asocian con un mayor riesgo (93).

En el análisis de orina comparando la esterasa leucocitaria, hemoglobina en orina, leucocituria o los cuerpos cetónicos en orina, sólo se encontró una diferencia significativa en mayor leucocituria en las mujeres con VPH uretral. Los resultados anormales de cualquier componente urinario, en general, no son patognomónicos de ITU ni de VPH. La presencia de piuria o leucocituria (al menos 5-10 leucocitos por campo de gran aumento) nos indica una respuesta uretral inflamatoria aguda de cualquier etiología. Además, hay que tener en cuenta que los análisis pueden tener parámetros anormales incluso en mujeres sanas y asintomática (94), por lo que, este análisis por sí sólo no puede conducir a un diagnóstico, ya que puede conllevar un sobrediagnóstico de ITU si no se interpreta junto con la clínica y el cultivo de orina si se precisa. Por lo tanto, la leucocituria sólo es marcador de inflamación no diagnóstico. Por lo tanto el resultado que obtenemos nos indica que la uretritis por VPH provoca más inflamación que una ITU.

Un hallazgo muy relevante es la gran diferencia de patógenos hallados en los urocultivos, en las mujeres con VPH fue significativamente más frecuente la presencia de Enterococo faecalis (36%), E. Coli (82%) y Klebsiella pneumoniae (45%) respecto a las

DISCUSIÓN

mujeres sin VPH. Rodríguez FC et al. (95) en un estudio realizado durante 12 años (1992-2003), encontraron como microorganismos más prevalentes *E.coli* (64%), *Proteus* spp (7%) y *K.pneumoniae* (5%) entre los bacilos gran negativos y *Ec.faecalis* (6.9%) y *S.agalactiae* (2.4%) entre los gram positivos. Andreu y el Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinario (96) en el 2008 obtienen que *E.coli* fue el microorganismo más prevalente (70.8%) seguido de *Klebsiella* spp (6.8%), *Proteus* spp (6.6%) y *Enterococcus* spp (5.5%). Esta elevada frecuencia de los microorganismos en las mujeres con HPV en comparación con mujeres NHPV en los urocultivos puede ser debido al cambio en el microbioma urinario, y por lo tanto cambio en los microorganismos productores de ITU secundario a la infección por el VPH (97).

Si seguimos analizando los urocultivos, también fue relevante la sensibilidad de estos, las mujeres con VPH en uretra los antibiogramas del urocultivo mostraron una sensibilidad con valor estadísticamente significativo a los siguientes antibióticos: amoxicilina, cefuroxima, fosfomicina, nitrofurantoína y cotrimoxazol. Y las resistencias en el grupo de VPH son más frecuentes a Amoxicilina y a Amoxicilina – Clavulánico, que en el grupo NVPH. No hubo diferencias significativas en la expresión de resistencias a quinolonas entre los dos grupos. Esto puede ser justificado, como hemos explicado antes por el cambio de flora debido a la infección.

En lo referente al exudado vaginal fueron hallazgos relevantes las diferencias significativas en el grupo de no virus del papiloma humano es más frecuente la flora habitual de la vagina, mientras que en las mujeres que tenían virus del papiloma humano en la uretra es más frecuente la *Cándida albicans* en la vagina. Y no hay diferencias en la presencia de *Cándida glabrata* entre los dos grupos. Para la homeostasis del microbioma vaginal son fundamentales las distintas especies de *Lactobacillus* (80% de la flora vaginal en mujeres sanas). Cuando hay una disbiosis se puede producir una vaginosis bacteriana, cuyos microorganismos están asociados a un aumento de la inflamación, riesgo de infección y persistencia del virus del papiloma humano, lo que tiene efectos posteriores sobre la displasia cervical y el riesgo de cáncer (98). La segunda causa más frecuente de presentación de vaginitis es la candidiasis vulvovaginal (CVV), *C. Albicans* puede aislarse en cerca del 80 -90% de las pacientes con CVV, mientras que *C. Glabrata* se aísla en el 10% de los casos de infecciones fúngicas vaginales (99). El hongo *Cándida* puede formar parte de la flora vaginal normal, de ahí que se estime que el 10-20% de las mujeres presenten una colonización asintomática. Los resultados que obtenemos en nuestra

muestra pueden estar justificados porque al ser más frecuente la presencia de C. Albicans es normal que en nuestro análisis haya una mayor presencia de la misma.

En el análisis de los genotipos viral en el grupo del virus del papiloma humano, de los 66 pacientes con tipaje positivo, los genotipos del VPH encontrados por orden de frecuencia son: hay un empate en 18 casos el número de genotipos más frecuentes en tres genotipos (G): G35, G42 y G66; y 6 casos se repite en 6 ocasiones como los genotipos menos frecuentes: G6, G31, G52, G61, G70 y G82. Los resultados obtenidos no se corresponden con lo reflejado en la bibliografía (100), dónde los genotipos más frecuentes son 66, 16, 59, 53, 58, 51, 31, 32, 67, 6 y 11 y 81 (101). Las diferencias entre nuestra muestra y la bibliografía radican en que el genotipo 66 sí que es uno de los más frecuentes en nuestra muestra, mientras que los genotipos 31 y 52 no tiene una frecuencia elevada. Podemos encontrar una justificación a esto porque la presencia de los genotipos de VPH incluidos en las vacunas (6, 11, 16 y 18) han disminuido a expensas de la aparición de otros genotipos, así que tendríamos que analizar el número de mujeres con la pauta vacunal y si esto pudiera justificar la diferente frecuencia de los genotipos.

En lo referente a las pruebas complementarias utilizadas entre los dos grupos hubo diferencias, se realizaron más cistoscopias en el grupo de no virus del papiloma humano uretral, mientras que se realizaron más ecografías en el grupo de virus de papiloma uretral. La realización de pruebas complementarias puede ocurrir en determinados escenarios según asociaciones como la SOGC (The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) que recomienda la realización de cistoscopia en aquellos casos con 3 o más episodios de ITU al año o según la guía de infecciones urológicas de la EAU (European Association of Urology) está indicada en ITUr con sospecha de existencia de afectación vesical por cistitis intersticial, litiasis vesical, neoformación vesical, lo cual puede justificar la mayor realización de cistoscopias en estos casos. La ecografía en los casos VPH se puede utilizar para evaluación diagnóstica y excluir patología que justifique la patología (34).

Analizando el análisis de correlaciones de las variables con la identificación del virus del papiloma humano uretral, encontramos una tendencia negativa con la edad, es decir, las mujeres más jóvenes tienen más virus del papiloma humano. La correlación fue positiva con el IMC ($p=0,190$), y también hubo correlación con el tiempo de seguimiento, es decir la tendencia fue positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor fue la posibilidad de identificación del virus del papiloma humano uretral. Esto significa que son mujeres

DISCUSIÓN

con una mayor persistencia de síntomas, clínica de larga evolución y con demandas de más asistencia sanitarias y consultas médicas.

No hay correlación entre la determinación de urocultivos positivos en mujeres diagnosticadas de ITUs de repetición y la presencia de virus de papiloma en la uretra, a lo largo del seguimiento. Tampoco fue significativa la correlación entre la presencia de virus del papiloma humano en uretra y el dolor uretral. Sin embargo, sí que hay una tendencia positiva entre la disuria y la presencia de virus del papiloma humano en uretral; así como una correlación significativa entre la dispareunia y la presencia del virus del papiloma humano uretral, a mayor dispareunia mayor es la presencia de virus del papiloma humano en uretra. Pero no existe esta correlación significativa, entre la presencia de virus del papiloma humano uretral y otros síntomas como hematuria, urgencia miccional o tenesmo vesical. La relación entre la presencia de verrugas genitales y el virus del papiloma humano uretral sí que presenta una tendencia positiva, de forma significativa.

Las correlaciones entre el virus del papiloma humano uretral y el tratamiento recibido por estas mujeres en la consulta de urología son diversas: a menor tiempo de seguimiento, mayor uso de antibióticos debido a ITU, más uso de vacunas o autovacunas, la mayor utilización de otros tratamientos o la menor indicación de tratamiento quirúrgico, mayor fue la presencia del virus del papiloma humano en uretra.

Si analizamos la correlación con las enfermedades concomitantes podemos obtener que, a menor presencia de DM tipo2, ansiedad, cefalea, incontinencia de orina, vejiga hiperactiva, vejiga neurógena o menos antecedentes de histerectomía mayor fue la presencia de virus del papiloma humano, existe una correlación negativa. Mientras que, a mayor presencia de antecedentes quirúrgicos abdominales o pélvicos, de parto distócico o aborto y legrado mayor fue la presencia de virus del papiloma humano, siendo esta relación positiva y significativa. Después no hay ninguna correlación entre la existencia cardiopatía isquémica, HTA, hipotiroidismo, hipertiroidismo, depresión o hábito tabáquico, es decir no hay una relación entre la determinación del virus del papiloma humano y estas variables.

En cuanto a los tratamientos concomitantes comparando ambos grupos, no hubo correlación con ARA II, betabloqueantes, hipolipemiantes, metformina, insulina, omeprazol, analgésicos de primer nivel, benzodiacepinas o estatinas. Mientras que la tendencia fue positiva y significativa con el uso de analgésicos de segundo nivel o mirabegron y la mayor presencia de virus del papiloma.

Analizando los resultados del urocultivo hay una correlación significativa positiva entre la mayor determinación de virus de papiloma humano uretral y las siguientes bacterias:

- Citrobacter koseri.
- Enterobacter aerogenes.
- Enterobacter cloacae.
- Enterococcus faecalis.
- Escherichia coli.
- Klebsiella pneumoniae.
- Streptococcus agalactiae.
- Streptococcus oralis.
- Staphylococcus epidermidis.
- Staphylococcus saprophyticus.

También existe una correlación, pero en este caso negativa, es decir a menor presencia de determinadas bacterias mayor fue la presencia del virus del papiloma humano, con las siguientes bacterias:

- Enterococcus faecium
- Morganella Morganii
- Proteus Mirabilis.

La investigación de la sensibilidad es expresada con una tendencia positiva y significativa entre la presencia del virus del papiloma humano en uretra y los siguientes antibióticos:

- Amoxicilina.
- Amoxicilina/ácido clavulánico.
- Cefotaxima.
- Cefuroxima.
- Cefadroxilo.
- Cloxacilina.
- Fosfomicina.
- Levofloxacino.

DISCUSIÓN

- Nitrofurantoína
- Trimetropim Sulfametoxazol.

Y la correlación es significativa, pero en este caso negativa, es decir a menor sensibilidad del antibiótico mayor fue la presencia del virus del papiloma humano, con los siguientes antibióticos:

- Ampicilina
- Linezolid
- Teicoplanina
- Vancomicina

Por otra parte, no hay ninguna significación entre la correlación de la sensibilidad expresada por ciprofloxacino y gentamicina con la identificación del virus del papiloma humano uretral.

En cuanto a las resistencias expresadas por las bacterias identificadas, resultó que sí que hay relación significativa de forma positiva entre el virus del papiloma humano en uretra y las resistencias expresadas con los siguientes antibióticos: amoxicilina, amoxicilina /ácido clavulánico, cotrimoxazol, cefadroxilo, cefuroxima, fosfomicina y nitrofurantoína. Sin embargo, no fue significativa la correlación de la expresión de resistencia a quinolonas con la presencia de virus de papiloma humano en uretra.

En el análisis del exudado uretral sale una relación positiva estadísticamente significativa entre *Candida albicans* y células clue y la presencia del virus del papiloma humano en uretra. La relación es negativa y significativa con la flora habitual de la vagina, esto es un hallazgo importante de esta investigación porque quiere decir que la presencia de flora habitual en un cultivo vaginal está correlacionada significativamente con una menor presencia de virus del papiloma humano uretral. Mientras que no tiene un papel significativo la presencia de *Candida glabrata*.

Se han realizado dos análisis multivariantes:

El primero de ellos es el Análisis Cluster o de Conglomerados, técnica multivariante que agrupa las variables tratando de lograr la máxima homogeneidad en cada grupo y la mayor diferencia entre los grupos. En esta muestra se identifican dos divisiones, un primer cluster, grupo NVPH, que conglo mer a el 43,5% de los individuos, y el segundo cluster, grupo VPH con 56,5% de los individuos, que es el contiene de mejor

clasificación e información. Este análisis nos permite explorar los datos que ocurren naturalmente dentro de un conjunto de datos o cluster, y que variable tiene más potencia de distribución. En la figura 108 se observa que la sensibilidad de la nitrofurantoína es el predictor más importante, es decir, es una variable que tiene alta potencia en el grupo de mujeres en las que se identifica virus del papiloma humano en la uretra. Por otra parte, el resultado positivo de un urocultivo sería el predictor menos importante entre todas las variables estudiadas. Por lo tanto, el análisis de clusters es de alta profundidad estadística con unos resultados interesantes en general y en especial en lo relacionado con el urocultivo positivo y con la sensibilidad a la nitrofurantoína y su relación con la existencia del virus del papiloma humano en la uretra.

El segundo análisis es el análisis multivariante de regresión logística, es el análisis más usado y aceptado en los estudios médicos. En nuestro caso el objetivo de dicho estudio es demostrar la relación entre el VPH y las covariables que influyen en la evolución y manejo de los pacientes. Primero se hace una prueba de ómnibus para comprobar si el análisis de regresión logística multivariante que vamos a utilizar es adecuado o no para nuestra muestra, el resultado de dicha prueba es significativo y positivo para nuestra muestra.

Cuando vamos a la tabla (tabla 44), y sobre todo a la gráfica (figura 109) del análisis multivariante de regresión logística sale que hay una relación estadísticamente significativa con riesgo relativo negativo, por lo tanto son variables/factores protectores, en los siguientes casos: a menor edad los pacientes tienen un factor de riesgo de 0,959 mayores de posibilidades de presentar VPH en uretra, a menor presencia de papilomatosis o verrugas en el introito vaginal los pacientes tienen 0,032 mayores posibilidades de presentar virus del papiloma humano uretral, a menor presencia de tratamiento con vacuna contra las infecciones urinarias de repetición los pacientes tienen 0,148 mayores posibilidades de presentar virus del papiloma humano uretral, la menor presencia de enterococo faecalis en los urocultivos realizados las pacientes tienen un 0,073 mayores de posibilidades de presentar VPH, la presencia de E. Coli en urocultivos las pacientes tienen un riesgo relativo de 0,030 mayores posibilidades de presentar virus del papiloma humano. La presencia de resistencia a quinolonas en los urocultivos realizados no es significativa, y la presencia de ecografía con hallazgo patológico tiene un riesgo relativo de 0,121 mayores posibilidades de presentar VPH.

Esto es interesante porque los resultados entre el análisis univariante son distintos al análisis multivariante.

DISCUSIÓN

Lo que es muy contundente son las variables que actúan como factor de riesgo, y son: mayor tiempo de seguimiento que viene a significar mayor persistencia de síntomas, con una clara significación ($p= 0,002$) tiene una mayor posibilidad de presentar un virus del papiloma humano uretral; y a mayor presencia de otros síntomas urinarios como el síndrome miccional, síntomas irritativos, los pacientes tienen 6 veces mayores de posibilidades de presentar virus del papiloma humano, siendo una relación significativa, por lo tanto esta regresión logística tiene unos datos muy contundentes.

Por último, observar que los genotipos predominantes en las pacientes con virus del papiloma humano positivo en uretra son de alto riesgo: G35, G51 y G89; de probable alto riesgo: G53 y G66; y de bajo riesgo es el G42.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- I. El VPH uretral es característico de mujeres jóvenes con síntomas de larga evolución, siendo más frecuente la dispareunia y menos el dolor uretral espontáneo puro. Son mujeres con más candidiasis vaginal por *Candida albicans* que no usan vacunas polibacterianas contra las infecciones urinarias de repetición.
- II. La presencia de virus del papiloma humano en la uretra femenina se asocia a leucocituria aislada en el sedimento urinario, microbiota característica en la orina, predominando la *Escherichia coli*, seguido de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*, con sensibilidad expresada preferente a amoxicilina, cefuroxima, fosfomicina, nitrofurantoína y cotrimoxazol.
- III. En el manejo global de las mujeres con VPH uretral, la sensibilidad a la nitrofurantoína es un factor clave, mientras que la concomitancia de episodios de infección bacteriana del tracto urinario no influye.
- IV. En los VPH presentes en la uretra femenina predominan los establecidos como de alto riesgo oncológico para el cérvix uterino (G35, G51, G89) seguidos de los de probable alto riesgo (G53, G66).

VII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. de Sanjose S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2-13.
2. Bruni L, Albero G, Rowley J, Alemany L, Arbyn M, Giuliano AR, et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2023;11(9):e1345-e62.
3. Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
4. Bruggink SC, Eekhof JA, Egberts PF, van Blijswijk SC, Assendelft WJ, Gussekloo J. Warts transmitted in families and schools: a prospective cohort. *Pediatrics*. 2013;131(5):928-34.
5. National Center for HIV/AIDS VH, STD, and TB Prevention Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2015. Atlanta, Georgia: U.S Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of STD Prevention; 2015 2015.
6. Torné Bladé A, Bayas Rodríguez J, Castellsagué Piqué X, Castro Sánchez M, García García E, Martínez Escoriza J, et al. Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical. Encuesta de opinión y recomendaciones. *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55(1):10-31.
7. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in Adults Aged 18-69: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2017(280):1-8.
8. Zhu P, Qi RQ, Yang Y, Huo W, Zhang Y, He L, et al. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of cutaneous warts (2022). *J Evid Based Med*. 2022;15(3):284-301.
9. Oliver SE, Unger ER, Lewis R, McDaniel D, Gargano JW, Steinau M, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Among Females After Vaccine Introduction-National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003-2014. *J Infect Dis*. 2017;216(5):594-603.
10. Nyitray AG, Lin HY, Fulp WJ, Chang M, Menezes L, Lu B, et al. The role of monogamy and duration of heterosexual relationships in human papillomavirus transmission. *J Infect Dis*. 2014;209(7):1007-15.
11. Yuan J, Ni G, Wang T, Mounsey K, Cavezza S, Pan X, et al. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(7):1815-9.
12. Iranmanesh B, Khalili M, Zartab H, Amiri R, Aflatoonian M. Laser therapy in cutaneous and genital warts: A review article. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14671.
13. Klingelhutz AJ, Roman A. Cellular transformation by human papillomaviruses: lessons learned by comparing high- and low-risk viruses. *Virology*. 2012;424(2):77-98.
14. Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human papillomavirus vaccines--immune responses. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F83-7.
15. Steinbach A, Riemer AB. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update. *Int J Cancer*. 2018;142(2):224-9.
16. Joshi S, Anantharaman D, Muwonge R, Bhatla N, Panicker G, Butt J, et al. Evaluation of immune response to single dose of quadrivalent HPV vaccine at 10-year post-vaccination. *Vaccine*. 2023;41(1):236-45.
17. Markowitz LE, Schiller JT. Human Papillomavirus Vaccines. *J Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl 2):S367-S78.

18. Bartosik M, Moranova L, Izadi N, Strmiskova J, Sebuyoya R, Holcakova J, et al. Advanced technologies towards improved HPV diagnostics. *J Med Virol*. 2024;96(2):e29409.
19. Hathaway JK. HPV: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(3):671-80.
20. Giuliano AR, Kreimer AR, de Sanjose S. The beginning of the end: vaccine prevention of HPV-driven cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djv128.
21. Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, Milpied B, Derancourt C. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(3):518-26.
22. Archambault J, Melendy T. Targeting human papillomavirus genome replication for antiviral drug discovery. *Antivir Ther*. 2013;18(3):271-83.
23. Pang CL, Thierry F. Human papillomavirus proteins as prospective therapeutic targets. *Microb Pathog*. 2013;58:55-65.
24. Bonne W, Douglas J. SECCIÓN XXIV. Enfermedades infecciosas. In: Goldman L, Schafer A, editors. *Goldman-Cecil Tratado de medicina interna*. 2: Elsevier; 2021. p. 2188-92.
25. Lam JU, Rebolj M, Dugue PA, Bonde J, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen*. 2014;21(1):38-50.
26. Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, Papenfuss MR, Salmeron JJ, Quiterio MM, et al. Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study. *J Infect Dis*. 2013;208(3):373-84.
27. Zhu YP, Jia ZW, Dai B, Ye DW, Kong YY, Chang K, et al. Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2017;19(1):125-31.
28. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease C, Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137.
29. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2143-59.
30. Nieto Huertos A. Infecciones Urinarias Inespecíficas. In: Lorenzo Gómez M-F, Fraile Gómez, M-P, Macías Núñez, J., editor. *Nefrología y Urología*. 1 ed. Salamanca, España: Ediciones Universidad de Salamanca; 2021. p. 431-46.
31. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5).
32. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2019;202(2):282-9.
33. Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S, Zingg D, Naber KG. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(1):107-17.
34. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, et al. *EAU Guidelines on Urological Infections*. Paris: EAU Guidelines Office; 2024.
35. Schaeffer A, Schaeffer E. Infecciones Urinarias. In: Kavoussi LR, Partin AW, Novick A, Peters C, editors. *Campbell - Walsh Urología*. 1. 10 ed. España: Panamericana; 2010. p. 257-326.

BIBLIOGRAFÍA

36. Malik RD, Wu YR, Zimmern PE. Definition of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Which One to Adopt? *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2018;24(6):424-9.
37. González Rodríguez J, MJ. JR. Infección de las vías urinarias en la infancia. In: Espino Hernández M, Luis Yanes M, Ordóñez Álvarez F, Ortega López P, González Rodríguez J, editors. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Nefrología Pediátrica*. 1. España: Asociación Española de Pediatría; 2022. p. 103-29.
38. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, Lai J, Setodji CM, Clemens JQ, et al. Incidence and Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections in a National Sample of Women in the United States. *Urology*. 2016;90:50-5.
39. Dalama B, Biagetti B, Mesa J. Eliminación renal de glucosa como tratamiento de la diabetes: de un antiguo método diagnóstico a una nueva forma de tratamiento. *Med clín (Ed impr)*. 2016;146(10):460-64.
40. Franco AV. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(6):861-73.
41. Valdevenito J. Infeccion urinaria recurrente en la mujer. *Rev Chil Infect*. 2008;25(4):268-76.
42. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2014;52(3):871-6.
43. Aragon IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E, Del Moral JS, Gomez-Millan J, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018;4(1):128-38.
44. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio*. 2020;11(2).
45. Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens*. 2016;5(2).
46. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, Rong R, Kenton K, Fitzgerald M, et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1376-83.
47. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Pirez MC, et al. Intracellular bacteria in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in children. *Clin Infect Dis*. 2014;59(11):e158-64.
48. Kumar S, Dave A, Wolf B, Lerma EV. Urinary tract infections. *Dis Mon*. 2015;61(2):45-59.
49. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2018;15(12):750-76.
50. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10(10):CD001321.
51. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79-84.
52. Akgul T, Karakan T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turk J Urol*. 2018;44(5):377-83.
53. Andreu A, Stapleton AE, Fennell CL, Hillier SL, Stamm WE. Hemagglutination, adherence, and surface properties of vaginal *Lactobacillus* species. *J Infect Dis*. 1995;171(5):1237-43.
54. Zheng N, Guo R, Wang J, Zhou W, Ling Z. Contribution of *Lactobacillus iners* to Vaginal Health and Diseases: A Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:792787.

55. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020;19(1):203.
56. Christmas MM, Iyer S, Daisy C, Maristany S, Letko J, Hickey M. Menopause hormone therapy and urinary symptoms: a systematic review. *Menopause*. 2023;30(6):672-85.
57. Pietropaolo A, Jones P, Moors M, Birch B, Somani BK. Use and Effectiveness of Antimicrobial Intravesical Treatment for Prophylaxis and Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections (UTIs): a Systematic Review. *Curr Urol Rep*. 2018;19(10):78.
58. Ciani O, Arendsen E, Romancik M, Lunik R, Costantini E, Di Biase M, et al. Intravesical administration of combined hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulfate (CS) for the treatment of female recurrent urinary tract infections: a European multicentre nested case-control study. *BMJ Open*. 2016;6(3):e009669.
59. Wagenlehner FM, Ballarini S, Pilatz A, Weidner W, Lehr L, Naber KG. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of *Escherichia coli*-Lyophilized Lysate for the Prophylaxis of Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Urol Int*. 2015;95(2):167-76.
60. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol*. 2007;177(4):1349-53; quiz 591.
61. Prattley S, Geraghty R, Moore M, Somani BK. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2020;6(3):593-604.
62. Carrion-Lopez P, Martinez-Ruiz J, Libran-Garcia L, Gimenez-Bachs JM, Pastor-Navarro H, Salinas-Sanchez AS. Analysis of the Efficacy of a Sublingual Bacterial Vaccine in the Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infection. *Urol Int*. 2020;104(3-4):293-300.
63. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Flores-Fraile J, Valverde-Martinez S, Gonzalez-Casado I, Hernandez JD, et al. Impact of whole-cell bacterial immunoprophylaxis in the management of recurrent urinary tract infections in the frail elderly. *Vaccine*. 2021;39(42):6308-14.
64. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Garcia-Cenador MB, Virseda-Rodriguez AJ, Martin-Garcia I, Sanchez-Escudero A, et al. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:50.
65. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Garcia-Criado FJ, Miron-Canelo JA, Gil-Vicente A, Nieto-Huertos A, et al. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J*. 2013;24(1):127-34.
66. Huttner A, Hatz C, van den Dobbelsteen G, Abbanat D, Hornacek A, Frolich R, et al. Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(5):528-37.
67. Oloomi M, Javadi M, Asadi Karam MR, Khezerloo JK, Haghri Z, Bouzari S. Protective multi-epitope candidate vaccine for urinary tract infection. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2020;28:e00564.
68. Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):135-47.

BIBLIOGRAFÍA

69. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of urology*. 2013;190(6):1981-9.
70. Gupta K, Trautner B. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. 2013:346.
71. Dreger NM, Degener S, Roth S, Brandt AS, Lazica DA. [Urethral pain syndrome: fact or fiction--an update]. *Urologe A*. 2015;54(9):1248-55.
72. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(5):641-50.
73. Territo H, Ashurst JV. Nongonococcal Urethritis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2024.
74. Workowski KA, Bachmann LH. Centers for Disease Control and Prevention's Sexually Transmitted Diseases Infection Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74(74 Suppl 2):S89-S94.
75. European-Centre-for-Disease-Prevention-and-Control. Gonorrhoea. ECDC Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
76. Chen JS, Matoga M, Massa C, Tegha G, Ndalama B, Bonongwe N, et al. Effects of Urethritis on Human Immunodeficiency Virus (HIV) in Semen: Implications for HIV Prevention and Cure. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2000-e4.
77. Barbera MJ, Serra-Pladevall J. Gonococcal infection: An unresolved problem. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(7):458-66.
78. Kim DG, Gomberg MA, Gushchin AE, Zaycev AV. [Non-gonococcal urethritis in men]. *Urologiia*. 2019(4):122-8.
79. St Cyr S, Barbee L, Workowski KA, Bachmann LH, Pham C, Schlanger K, et al. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(50):1911-6.
80. Ito S, Yasuda M, Kondo H, Yamada Y, Nakane K, Mizutani K, et al. Clinical courses of herpes simplex virus-induced urethritis in men. *J Infect Chemother*. 2017;23(10):717-9.
81. Moi H, Blee K, Horner PJ. Management of non-gonococcal urethritis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:294.
82. Lorenzo-Gómez M. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. In: Comisión-de-Investigación-del-Complejo-Asistencial-Universitario-de-Salamanca©, editor. Guía de buenas prácticas en investigación. 1. Salamanca: Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©; 2015. p. 41-53.
83. Urbute A, Thomsen LT, Belmonte F, Kesmodel US, Frederiksen K, Kjaer SK. The role of body mass index in incidence and persistence of cervical human papillomavirus infection. *Ann Epidemiol*. 2020;49:36-41.
84. Alhabeeb H, Baradwan S, Kord-Varkaneh H, Tan SC, Low TY, Alomar O, et al. Association between body mass index and urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Eat Weight Disord*. 2021;26(7):2117-25.
85. Horner P. The etiology of acute nongonococcal urethritis--the enigma of idiopathic urethritis? *Sex Transm Dis*. 2011;38(3):187-9.
86. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis*. 1971;47(1):1-13.
87. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev*. 1988;10:122-63.

88. Dinh TH, Sternberg M, Dunne EF, Markowitz LE. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999--2004. *Sex Transm Dis.* 2008;35(4):357-60.
89. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis.* 2007;196(10):1447-54.
90. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J.* 2015;26(6):795-804.
91. Brickman C, Palefsky JM. Human papillomavirus in the HIV-infected host: epidemiology and pathogenesis in the antiretroviral era. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12(1):6-15.
92. Jung CE, Chen LH, Brubaker LT, Menefee SA. Urinary Tract Infections After Urogynecologic Surgery: Risk Factors, Timeline, and Uropathogens. *Urogynecology (Phila).* 2023;29(7):632-40.
93. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2018;55(5):503-14.
94. Frazee BW, Enriquez K, Ng V, Alter H. Abnormal urinalysis results are common, regardless of specimen collection technique, in women without urinary tract infections. *J Emerg Med.* 2015;48(6):706-11.
95. Rodríguez López FCF-ÁdL, F; Gordillo Urbano, R. M; Ibarra González, A; Casal Román, M. Microorganismos aislados de muestras de orina procedentes de la comunidad y patrón de sensibilidad en un periodo de 12 años / Microorganisms isolated from outpatient urine samples and antimicrobial susceptibility over a 12-year period. *Rev esp quimioter.* 2005;18(2):159-67.
96. Andreu A, Planells I, Grupo Cooperativo Espanol para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patogenos, Urinario. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Medicina Clínica.* 2008;130(13):481-6.
97. Dzutsev A, Goldszmid RS, Viaud S, Zitvogel L, Trinchieri G. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *Eur J Immunol.* 2015;45(1):17-31.
98. Cheng W, Xu F, Gao L, Liu J. The Correlation between the Determination of Vaginal Micro-Ecological Composition and the Outcome of HPV Infection by High-Throughput Metagene Sequencing Information Technology on the Illumina Platform. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1961-6.
99. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses.* 2021;64(6):583-602.
100. Hernandez-Rosas F, Orozco-Hernandez E, Contreras Mendez A, Hernandez Barajas F, de Leon-Bautista MP. The heterogeneity of Human Papilloma Virus genotypes in the oropharyngeal cavity, anus, and urogenital sites. *New Microbiol.* 2022;45(1):73-81.
101. Campos-Romero A, Anderson KS, Longatto-Filho A, Luna-Ruiz Esparza MA, Moran-Portela DJ, Castro-Menendez JA, et al. The burden of 14 hr-HPV genotypes in women attending routine cervical cancer screening in 20 states of Mexico: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2019;9(1):10094.

VIII. ANEXOS

4.1.-ANEXO 1. Listado abreviaturas utilizadas en el texto

- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- BMI: Body mass index
- CDC: Center for disease control.
- CEIM: Comité ético investigación clínica
- CVV: Candidiasis Vulvovaginal
- EAU: European Association of Urology.
- E. coli: Escherichia coli
- GAG: Glucosaminoglicanos
- H2O2: Peróxido de hidrógeno
- HPV: Human papilloma Virus
- IBC: Comunidades Bacterianas intracelulares
- IMC: Índice de masa corporal
- IRAS: Infección relacionada con la asistencia sanitaria
- ITS: Infección transmisión sexual
- ITU: Infección tracto urinario inferior
- ITUr: Infección tracto urinario de repetición
- NAAT: Técnica amplificación ácidos nucleicos
- NHPV: No Human papilloma virus
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PMN: Polimorfonucleares
- SOGC The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
- THP: Proteína Tamm-Horsfall
- TLR: Receptor Toll- like
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- UFC: Unidades formadoras de colonias
- UG: Uretritis Gonocócica
- UNG: Uretritis no Gonocócica.
- UPG: Uretritis post Gonocócica.
- VHS: Virus Herpes Simple
- VIH: Virus inmunodeficiencia Humana
- VPH: Virus papiloma humano

4.2.-ANEXO 2. Listado de tablas utilizadas en el texto

- o Tabla 1. Manifestaciones clínicas y tipos del virus del papiloma humano asociados.
- o Tabla 2. Factores de riesgo de ITUr en mujeres pre y post menopaúsicas.
- o Tabla 3: Edad en NHPV y HPV.
- o Tabla 4. IMC en NHPV y HPV.
- o Tabla 5. Tiempo de seguimiento en NHPV y HPV.
- o Tabla 6: Distribución de los síntomas principales de consulta del virus de papiloma en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 7. Comparación de los síntomas de sospecha del virus de papiloma en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 8. Distribución porcentual de los síntomas de sospecha del virus de papiloma en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 9. Distribución de los tratamientos urológicos en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 10. Comparación de los tratamientos urológicos en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 11. Distribución porcentual de los tratamientos urológicos en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 12. Distribución de las condiciones médicas en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 13. Comparación de las condiciones médicas en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 14. Distribución porcentual de las condiciones médicas en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 15: Distribución de los antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 16: Comparación de los antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 17: Distribución porcentual de los antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos en los grupos NHPV y HPV.

ANEXOS

- o Tabla 18. Distribución de los tratamientos concomitantes en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 19. Comparación de los tratamientos concomitantes en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 20: Distribución porcentual de los tratamientos concomitantes en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 21. Distribución de los hallazgos en el uroanálisis en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 22. Comparación de los hallazgos en el uroanálisis en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 23. Distribución porcentual de los hallazgos en el uroanálisis en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 24. Distribución de los patógenos en el urinocultivo en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 25. Comparación de los patógenos en el urinocultivo en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 26. Distribución porcentual de los patógenos en el urinocultivo en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 27. Distribución de la sensibilidad de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 28. Comparación de la sensibilidad de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 29. Distribución porcentual de la sensibilidad de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 30. Distribución de la resistencia de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 31: Comparación de la resistencia de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.

- o Tabla 32. Distribución porcentual de la resistencia de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 33. Distribución de los hallazgos en el exudado vaginal en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 34. Comparación de los hallazgos en el exudado vaginal en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 35. Distribución porcentual de los hallazgos en el exudado vaginal en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 36. Distribución de los genotipos del virus de papiloma humano en el grupo HPV.
- o Tabla 37. Comparación de los genotipos del virus de papiloma humano en el grupo HPV.
- o Tabla 38. Distribución porcentual de los genotipos del virus de papiloma humano en el grupo HPV.
- o Tabla 39. Distribución de las pruebas complementarias realizadas en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 40. Comparación de las pruebas complementarias realizadas en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 41. Distribución porcentual de las pruebas complementarias realizadas en los grupos NHPV y HPV.
- o Tabla 42 muestra la distribución de los clústeres según su importancia en la muestra general.
- o Tabla 43. Prueba de ómnibus.
- o Tabla 44. Muestra el RR de las variables estudiadas al 95% del intervalo de confianza.
- o Tabla 45. Genotipos predominantes en pacientes HPV positivos

4.3.-ANEXO 3. Listado de figuras utilizadas en el texto.

- o Figura 1. Patología de E. Coli uropatógena.
- o Figura 2. Edad en la totalidad de los individuos.
- o Figura 3. Media de la edad en NHPV y HPV.
- o Figura 4. IMC en la totalidad de los individuos.
- o Figura 5. Media del IMC en NHPV y HPV.
- o Figura 6. Tiempo de seguimiento en la totalidad de los individuos.
- o Figura 7. Media del tiempo de seguimiento en NHPV y HPV.
- o Figura 8. Distribución de los síntomas de sospecha del virus de papiloma en los grupos NHPV y HPV.
- o Figura 9. Distribución de los tratamientos urológicos en los grupos NHPV y HPV.
- o Figura 10. Distribución de las condiciones médicas en los grupos NHPV y HPV.
- o Figura 11: Distribución de los antecedentes quirúrgicos y gineco obstétricos en los grupos NHPV y HPV.
- o Figura 12: Distribución de los tratamientos concomitantes en los grupos NHPV y HPV.
- o Figura 13. Distribución de los hallazgos en el uroanálisis en los grupos NHPV y HPV.
- o Figura 14. Distribución de los patógenos en el urinocultivo en los grupos NHPV y HPV.
- o Figura 15. Distribución de la sensibilidad de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV.
- o Figura 16. Distribución de la resistencia de antibióticos en urocultivo en los grupos NHPV y HPV
- o Figura 17. Distribución de los hallazgos en el exudado vaginal en los grupos NHPV y HPV.
- o Figura 18. Distribución de los genotipos del virus de papiloma humano en el grupo HPV.
- o Figura 19. Distribución de las pruebas complementarias realizadas en los grupos NHPV y HPV.
- o Figura 20. Relación entre la edad y el VPH.

- o Figura 21: Relación entre el IMC y el VPH.
- o Figura 22. Relación entre el tiempo de seguimiento y el VPH.
- o Figura 23. Relación entre la ITUR y el VPH.
- o Figura 24. Relación entre el dolor uretral y el VPH.
- o Figura 25. Relación entre la disuria y el VPH.
- o Figura 26. Relación entre la dispareunia y el VPH.
- o Figura 27. Relación entre otros síntomas y el VPH.
- o Figura 28. Relación entre la presencia de verrugas y el VPH.
- o Figura 29. Relación entre el tratamiento tipo seguimiento y el VPH.
- o Figura 30. Relación entre tratamiento con antibióticos debido a ITU y el VPH.
- o Figura 31. Relación entre el tratamiento con vacunas y el VPH.
- o Figura 32. Relación entre la presencia de otros tratamientos urológicos y el VPH.
- o Figura 33. Relación entre el tratamiento quirúrgico y el VPH.
- o Figura 34. Relación entre la cardiopatía isquémica y el VPH.
- o Figura 35. Relación entre la hipertensión arterial y el VPH.
- o Figura 36. Relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el VPH.
- o Figura 37. Relación entre el hipotiroidismo y el VPH.
- o Figura 38. Relación entre el hipertiroidismo y el VPH.
- o Figura 39. Relación entre la ansiedad y el VPH.
- o Figura 40. Relación entre la depresión y el VPH.
- o Figura 41. Relación entre la cefalea y el VPH.
- o Figura 42. Relación entre la incontinencia urinaria y el VPH.

ANEXOS

- o Figura 43. Relación entre la vejiga hiperactiva y el VPH.
- o Figura 44. Relación entre la vejiga neurógena y el VPH
- o Figura 45. Relación entre el hábito tabáquico y el VPH.
- o Figura 46. Relación entre los antecedentes quirúrgicos abdominal y el VPH.
- o Figura 47. Relación entre los antecedentes quirúrgicos pélvicos y el VPH.
- o Figura 48. Relación entre el parto distócico y el VPH.
- o Figura 49. Relación entre el aborto y legrado y el VPH.
- o Figura 50. Relación entre la histerectomía y el VPH.
- o Figura 51. Relación entre ARAII y el VPH.
- o Figura 52. Relación entre betabloqueantes y el VPH.
- o Figura 53. Relación entre hipolipemiantes y el VPH.
- o Figura 54. Relación entre la metformina y el VPH.
- o Figura 55. Relación entre la insulina y el VPH.
- o Figura 56. Relación entre el omeprazol y el VPH.
- o Figura 57. Relación entre el primer nivel de analgésicos y el VPH.
- o Figura 58. Relación entre el segundo nivel de analgésicos y el VPH.
- o Figura 59. Relación entre las benzodiazepinas y el VPH.
- o Figura 60. Relación entre las estatinas y el VPH.
- o Figura 61. Relación entre el mirabegron y el VPH.
- o Figura 62. Relación entre la esterasa leucocitaria y el VPH.
- o Figura 63. Relación entre hemoglobinuria y el VPH.
- o Figura 63. Relación entre la leucocituria y el VPH.
- o Figura 64. Relación entre los cuerpos cetónicos y el VPH.

- o Figura 65. Relación entre *Citrobacter koseri* y el VPH.
- o Figura 66. Relación entre *Enterobacter aerogenes* y el VPH.
- o Figura 67. Relación entre *Enterococcus faecalis* y el VPH.
- o Figura 68. Relación entre *Enterococcus faecium* y el VPH.
- o Figura 69. Relación entre *Escherichia coli* y el VPH .
- o Figura 70. Relación entre *Enterobacter cloacae* y el VPH.
- o Figura 71. Relación entre *Klebsiella pneumoniae* y el VPH.
- o Figura 72. Relación entre *Morganella morganii* y el VPH.
- o Figura 73. Relación entre *Streptococcus agalactiae* y el VPH.
- o Figura 74. Relación entre *Proteus mirabilis* y el VPH.
- o Figura 75. Relación entre *Staphylococcus epidermidis* y el VPH.
- o Figura 76. Relación entre *Streptococcus oralis* y el VPH.
- o Figura 77. Relación entre *Staphylococcus saprophyticus* y el VPH.
- o Figura 78. Relación entre la sensibilidad con ampicilina y el VPH.
- o Figura 79. Relación entre la amoxicilina y el VPH.
- o Figura 80. Relación entre la amoxicilina/ácido clavulánico y el VPH.
- o Figura 81. Relación entre la cefotaxima y el VPH.
- o Figura 82. Relación entre la cefadroxilo y el VPH.
- o Figura 84. Relación entre la cefuroxima y el VPH.
- o Figura 85. Relación entre la cloxacilina y el VPH.
- o Figura 86. Relación entre la ciprofloxacina y el VPH.
- o Figura 87. Relación entre la fosfomicina y el VPH.
- o Figura 88. Relación entre la gentamicina y el VPH.
- o Figura 89. Relación entre la levofloxacina y el VPH.

ANEXOS

- o Figura 90. Relación entre el linezolid y el VPH.
- o Figura 91. Relación entre la nitrofurantoina y el VPH.
- o Figura 92. Relación entre el trimetropim sulfametoxazol y el VPH.
- o Figura 93. Relación entre la teicoplanina y el VPH.
- o Figura 94. Relación entre la vancomicina y el VPH.
- o Figura 95. Relación entre la amoxicilina y el VPH.
- o Figura 96. Relación entre la amoxicilina/ácido clavulánico y el VPH.
- o Figura 97. Relación entre la cefadroxilo y el VPH.
- o Figura 98. Relación entre la cefuroxima y el VPH.
- o Figura 99. Relación entre el cotrimoxazol y el VPH.
- o Figura 100. Relación entre la fosfomicina y el VPH.
- o Figura 101. Relación entre la nitrofurantoina y el VPH.
- o Figura 102. Relación entre las quinolonas y el VPH.
- o Figura 103. Relación entre flora habitual y el VPH.
- o Figura 104. Relación entre *Candida albicans* y el VPH.
- o Figura 105. Relación entre *Candida glabrata* y el VPH.
- o Figura 106. Relación entre células clue y el VPH.
- o Figura 107. Distribución porcentual de los clústeres.
- o Figura 108. Variables más importantes de distribución en el Cluster.
- o Figura. 109. Regresión logística, distribución del riesgo relativo de las variables de menor a mayor riesgo.