

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA
CONCOMITANCIA DE CANDIDIASIS
VAGINAL SINTOMÁTICA CON
INFECCIONES URINARIAS BACTERIANAS
DE REPETICIÓN**

D. César Arístides Quintanilla Ripoll

TESIS DOCTORAL

Marzo de 2016

PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA CONCOMITANCIA DE CANDIDIASIS VAGINAL SINTOMÁTICA CON INFECCIONES URINARIAS BACTERIANAS DE REPETICIÓN”, realizada por D. César Arístides Quintanilla Ripoll, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 23 de marzo de 2016.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.

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

CERTIFICAN:

Que D. César Arístides Quintanilla Ripoll ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado "FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA CONCOMITANCIA DE CANDIDIASIS VAGINAL SINTOMÁTICA CON INFECCIONES URINARIAS BACTERIANAS DE REPETICIÓN", considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 23 de marzo de 2016.

Fdo. Prof. Dra. Dña. MF. Lorenzo Gómez

Fdo. Prof. Dra. Dña. MB. García Cenador.

A Ana, por comprenderme.

A mis hijas, Carmen y Marta, por alegrarme la vida.

A mis padres, por todo lo que me han dado.

AGRADECIMIENTOS

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

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

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

A la Dra. D^a. Bárbara Padilla por su ayuda a lo largo de todo el proyecto. Al Dr. D. Sebastián Valverde, al DR. D. Álvaro Virseda, a la Dra. D^a Cristina Salvatierra Pérez, al Dr. D. Juan Núñez Otero, por su participación en el trabajo de campo. A D. Daniel López Montañés, sin cuya colaboración hubiera sido imposible realizar este trabajo.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	17
1. Infecciones urinarias bacterianas.....	19
1.1. Definiciones.....	21
1.1.1. Bacteriuria asintomática.....	21
1.1.2. Bacteriuria significativa en adultos.....	22
1.1.3. Infecciones urinarias recurrentes.....	24
1.1.4. Infección urinaria complicada.....	26
1.1.5. Sepsis de origen urológico	28
1.2. Epidemiología e impacto económico	30
1.3. Calidad de vida relacionada con las infecciones urinarias.....	34
1.4. Diagnóstico de infección urinaria.....	36
1.5. Tratamiento de la infección urinaria	38
1.5.1. Recomendaciones generales según espectro bacteriano.....	38
1.5.2. Tratamiento de la ITU aguda no complicada.....	41
1.5.3. Tratamiento de la ITU aguda complicada.....	44
1.5.4. Recomendaciones en situaciones especiales	48
1.5.4.1. Infecciones urinarias en el paciente sondado.....	48
1.5.4.2. ITU durante el embarazo.....	50
1.5.4.3. ITU en mujeres postmenopáusicas	53
1.5.4.4. ITU en niños.....	55
1.5.4.5. ITU agudas no complicadas en varones jóvenes.....	59
1.5.4.6. ITU complicadas debidas a trastornos urológicos.....	60
1.6. Profilaxis de las infecciones urinarias de repetición no complicadas.....	62
1.6.1. Profilaxis antimicrobiana	62
1.6.1.1. Trimetoprim/sulfametoxazol.....	64
1.6.1.2. Nitrofurantoína.....	67
1.6.2. Profilaxis no antimicrobiana.....	69
1.6.2.1. Medidas higiénico-dietéticas	69
1.6.2.2. Profilaxis con probióticos.....	70
1.6.2.3. Profilaxis con arándanos	70
1.6.2.4. Profilaxis inmunoactiva frente a las infecciones urinarias.....	71
1.6.2.4.1. Vacunas bacterianas polivalentes.....	72
1.6.2.4.2. Otros productos: Lisados bacterianos de <i>E. coli</i>	77
1.7. Seguimiento de los pacientes con ITU.....	77

2. Factores dependientes del huésped que favorecen la Infección urinaria	79
2.1. Patogenia de las infecciones urinarias	79
2.1.1. Fisiopatología general de las ITU	79
2.1.2. Factores predisponentes del huésped	79
2.1.3. Microbiota vaginal normal. Papel del <i>Lactobacillus</i>	81
2.1.4. Factores dependientes del patógeno.....	82
3. Candidiasis en el sistema genito urinario.....	84
3.1. <i>Candida spp</i>	84
3.1.1. Taxonomía y generalidades del género <i>Candida</i>	84
3.1.2. Localización fisiológica y patológica.....	85
3.2. Infecciones por <i>Candida</i> en el sistema genito urinario.....	89
3.2.1. Balanitis candidiasica.....	89
3.2.1.1. Definición	89
3.2.1.2. Epidemiología	89
3.2.1.3. Factores de riesgo.....	89
3.2.1.4. Diagnostico y tratamiento.....	89
3.2.2. Candidiasis vulvo vaginal	90
3.2.2.1. Definición	90
3.2.2.2. Epidemiología	90
3.2.2.3. Factores de riesgo.....	92
3.2.2.4. Diagnostico y tratamiento.....	93
3.2.3. Candiduria	96
3.2.3.1. Definición	96
3.2.3.2. Epidemiología	96
3.2.3.3. Factores de riesgo.....	98
3.2.3.4. Diagnostico y tratamiento.....	99
3.3. Respuesta inmunitaria del huésped en candidiasis genitourinarias.....	103
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	105
1. Hipótesis.....	107
2. Objetivos del estudio.....	108
III. MATERIAL Y MÉTODO	109
1. Generalidades.....	111
2. Material y recursos materiales disponibles.....	112
2.1. Historiales clínicos.....	112
2.2. Instalaciones	112

3. Método.....	113
3.1. Selección muestral.....	113
3.2. Diseño del estudio.....	113
3.3. Grupos de estudio	113
3.4. Variables estudiadas	114
4. Consentimientos informados.....	116
5. Conflicto de intereses.....	117
6. Costes.....	118
7. Estudios estadísticos	119
IV. RESULTADOS.....	121
1. Edad.....	123
2. Distribución de diagnósticos secundarios.....	128
2.1. Diagnósticos secundarios entre GA y GB.....	133
2.2. Diagnósticos secundarios entre GA y GC.....	133
2.3. Diagnósticos secundarios entre GB y GC.....	134
3. Relación de la edad con los diagnósticos secundarios	135
3.1. Relación entre la edad y la condición de alergias	135
3.2. Relación entre la edad y la HTA	137
3.3. Relación entre la edad y la DM.....	139
3.4. Relación entre la edad y la afectación neurogénica	141
3.5. Relación entre la edad y antecedentes de intervención quirúrgica de IU	143
3.6. Relación entre la edad y tratamiento ansiolítico- antidepresivo	145
3.7. Relación entre la edad y tratamiento inmunosupresor	147
3.8. Relación entre la edad y el hábito tabáquico	148
3.9. Relación entre la edad y el tratamiento con antiagregantes - anticoagulantes.....	150
3.10. Relación entre la edad y el tratamiento con anticolinérgicos	152
3.11. Relación entre la edad y el tratamiento con anticonceptivos hormonales orales	154
3.12. Relación entre la edad y antecedentes de cesárea.....	155
4. Relación entre HTA y DM	157
4.1. Relación entre HTA y DM en GA.....	157

4.2. Relación entre HTA y DM en GB.....	157
4.3. Relación entre HTA y DM en GC.....	158
5. Relación entre HTA y UC registrados	160
5.1. Relación entre HTA y UC registrados en GA	160
5.2. Relación entre HTA y UC registrados en GB.....	160
6. Relación entre DM y UC registrados	162
6.1. Relación entre DM y UC registrados en GA.....	162
6.2. Relación entre DM y UC registrados en GB.....	162
7. Resultados del análisis de la distribución de las especies bacterianas en Grupo A según el tipo de <i>Candida</i> aislada, sensibilidad y resistencia expresada.....	165
7. 1. Especies bacterianas aisladas, sensibilidades y resistencias en pacientes con <i>Candida albicans</i>	167
7. 2. Especies bacterianas aisladas, sensibilidades y resistencias en pacientes con <i>Celulas clue</i>	169
7. 3. Especies bacterianas aisladas, sensibilidades y resistencias en pacientes con <i>Candida glabrata</i>	170
7. 4. Especies bacterianas aisladas, sensibilidades y resistencias en pacientes con <i>Candida tropicalis</i>	170
7. 5. Especies bacterianas aisladas, sensibilidades y resistencias en pacientes con <i>Candida especies</i>	171
V. DISCUSIÓN	181
1. Definiciones.....	183
1.1. Definición de ITU.....	183
1.2. Bacteriuria asintomática.....	183
1.3. Bacteriuria significativa en adultos.....	185
1.4. Infecciones urinarias recurrentes.....	185
1.5. Diagnóstico diferencial de la disuria recurrente.....	186
1.6. Infección urinaria complicada	188
1.7. Sepsis de origen urológico.....	189
1.8. Candidiasis vulvo vaginal.....	189
1.9. Candiduria.....	190
2. Epidemiología e impacto económico.....	191
3. Diagnóstico de infección urinaria	192

4. Tratamiento de la infección urinaria.....	193
4.1. Recomendaciones generales según espectro bacteriano	193
4.2. Tratamiento de la ITU aguda no complicada.....	193
5. Profilaxis de las infecciones urinarias de repetición no complicadas.....	194
5.1. Profilaxis antimicrobiana.....	194
5.1.1. Trimetoprim/sulfametoxazol.....	195
5.1.2. Nitrofurantóina.....	195
5.1.3. Resistencia antimicrobiana de los patógenos urinarios.....	196
5.2. Profilaxis no antimicrobiana	197
5.2.1. Medidas higiénico-dietéticas	197
5.2.2. Profilaxis inmunoactiva frente a las infecciones urinarias	197
5.2.2.1. Vacunas bacterianas polivalentes.....	199
5.3. Seguimiento de los pacientes con ITUR.....	200
6. Patogenia de las infecciones urinarias.....	203
6.1. Fisiopatología general de las ITU	203
6.2. Factores predisponentes del huésped.....	203
6.3. La micción normal y el urotelio.....	205
6.4. Defensa inmunitaria innata vesical	206
6.5. Factores dependientes del patógeno	207
7. Candidiasis en el sistema genito urinario.....	208
7.1. Localización fisiológica de <i>Candida spp</i>	208
7.2. Balanitis candidiasica.....	208
7.3. Candidiasis vulvo vaginal.....	208
7.3.1. Epidemiología.....	208
7.3.2. Factores de riesgo.....	209
7.3.3. Diagnostico y tratamiento.....	209
7.4. Candiduria.....	210
7.4.1. Epidemiología.....	210
7.4.2. Factores de riesgo.....	211
7.4.3. Diagnostico y tratamiento.....	211
7.5. Respuesta inmunitaria del huésped en candidiasis genitourinarias.....	212
VI. CONCLUSIONES.....	213

VII. ANEXOS.....	217
Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto.....	219
Anexo 2. Leyenda de Figuras.....	221
Anexo 3. Leyenda de Tablas.....	223
Anexo 4. Cuadernos de recogida de datos.....	225
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	227

I. INTRODUCCIÓN

1. INFECCIONES URINARIAS BACTERIANAS.

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

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

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

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

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

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

asociados a las ITU extrahospitalarias en los Estados Unidos superan los 1600 millones de dólares (9).

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

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

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

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

- Nivel anatómico de la infección: uretritis, cistitis, pielonefritis, sepsis.
- Gravedad de la infección: se establece una escala del 1 al 6.
- Factores de riesgo subyacentes: O (no factores de riesgo), R (riesgo de padecer ITU recurrente, pero sin evolución tórpida), E (factores de riesgo extra-urogenitales, con riesgo de evolución grave), N (enfermedad renal, con riesgo de evolución grave), U (factor de riesgo urológico, con riesgo de evolución grave que puede ser resuelto mediante tratamiento), C (catéter urinario permanente y factores de riesgo urinario no solucionables, con riesgo de evolución grave).
- Resultados microbiológicos.

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

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

1.1. Definiciones.

1.1.1. Bacteriuria asintomática (BA).

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

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

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

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

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

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

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

1.1.2. Bacteriuria significativa en adultos.

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

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

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

- $\geq 10^3$ unidades formadores de colonias de uropatógenos en una muestra de orina de la mitad de la micción en la cistitis aguda no complicada en mujeres;
- $\geq 10^4$ UFC/ml de uropatógenos en una muestra de orina de la mitad de la micción en la pielonefritis aguda no complicada en mujeres;
- $\geq 10^5$ UFC/ml de uropatógenos en una muestra de orina de la mitad de la micción en mujeres o 10^4 UFC/ml de uropatógenos en una muestra de orina de mitad de la micción en varones (o en orina recogida directamente del catéter en mujeres) con ITU complicadas;
- En una muestra obtenida por punción vesical suprapúbica, cualquier recuento bacteriano es significativo.

La gran mayoría de episodios están producidos por microorganismos que provienen del colon y, por lo tanto, la flora fecal del paciente condiciona en gran medida su etiología. El espectro de microorganismos es similar en las ITU superiores e inferiores no complicadas (25). Si la etiología se contempla desde

I. INTRODUCCIÓN

el ámbito comunitario, los agentes etiológicos más frecuentes de la infección complicada o no complicada del tracto urinario inferior en un estudio nacional multicéntrico fueron: *Escherichia coli* 71%, *Klebsiella spp.* 6,8%, *Proteus spp.* 6,6% y *Enterococcus spp.* 5,5% (26).

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

Tabla 1: Agentes etiológicos de ITU en un estudio multicéntrico español (26)

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

Tabla 2: Patógenos asociados con diversas condiciones clínicas (22)

1.1.3. ITU recurrentes.

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

Se considera recidiva si la nueva infección es por el mismo germen que el episodio anterior y reinfección si la nueva infección es causada por un germen diferente al del episodio anterior. La reinfección es más común que la recidiva, con mayor incidencia en los tres meses subsecuentes a la infección primaria

anterior. El riesgo de reinfección en los próximos 6 meses es mayor si el primer episodio es causado por *E.coli* (28).

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 3: Factores de riesgo para sufrir ITUR (37).

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

1.1.4. Infección urinaria complicada.

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

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

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

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

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

Tabla 4: Factores indicativos de una posible ITU complicada (39).

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

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

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

Los tejidos periuretrales son colonizados y por contigüidad se afecta la uretra. A partir de ella se coloniza la vejiga en la mujer o la próstata en el varón. El microorganismo, una vez alcanzada la vejiga, suele hallar pocas dificultades para acantonarse en un reducto a partir del cual puede invadir localmente o seguir ascendiendo, o ambas cosas a la vez. Existen pocas excepciones a esta regla, una de ellas es la infección renal en consumidores de drogas intravenosas: los microorganismos más frecuentes en esta situación son los que integran la flora cutánea, especialmente el *Staphylococcus aureus*. Otra excepción son los pacientes con infecciones miliare que comienzan en otro punto de entrada y son transportadas, hematógicamente hasta los riñones, siendo el prototipo de

esta infección el *Mycobacterium tuberculosis*. Al principio, la *E.coli* tiende a provocar la primera infección en muchos casos (41), pero las infecciones subsecuentes pueden ser por otro microorganismo, a menudo con resistencias variables según el antibiograma.

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

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

Las ITU complicadas pueden producir secuelas con consecuencias graves o fatales (44, 45), la más alarmante es la sepsis urológica, aunque es más probable en los pacientes inmunodeprimidos, todos los enfermos con ITU complicadas tiene riesgo de sufrirla. Es mucho más frecuente con microorganismos gramnegativos y puede ser mortal. Los efectos hipotensores de la pared celular bacteriana (endotoxina), junto con un gran número de enzimas y otros productos activos sintetizados externamente, producen grandes cambios hemodinámicos. Otro efecto secundario amenazador de la ITU complicada es la insuficiencia renal. La insuficiencia renal previa es un factor predisponente, al igual que la obstrucción. En ocasiones pueden formarse abscesos en el parénquima renal. Una complicación especial es la pielonefritis enfisematosa que se produce en diabéticos con mucha mayor frecuencia que en pacientes con niveles de glucosa normales (43).

1.1.5. Sepsis de origen urológico.

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

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

Un concepto importante que se introdujo en la conferencia de consenso de 2003 (50) fue el de sepsis y sus secuelas (disfunción y fallo de órganos) como un espectro continuo de gravedad por lo que los distintos síndromes sépticos se consideran ahora estadios de la sepsis: sepsis, sepsis grave y shock séptico. Cada uno tiene una mortalidad y morbilidad mayores que el anterior (51). Además, se consideran otros factores con influencia pronóstica, como el número de órganos fallados y las puntuaciones de gravedad (APACHE II, SAPS II). En el análisis de subgrupos del estudio PROWESS sobre tratamiento de la sepsis grave con proteína C reactiva activada humana recombinante, se encontró eficacia del tratamiento sólo en los pacientes con fallo de dos o más órganos o con puntuación APACHE II \geq 25 puntos en las últimas 24 horas; ambos puntos de corte parecieron ser los que mejor discriminaban un riesgo alto de morir. Ambos grupos se han denominado sepsis grave de alto riesgo, aunque la denominación tiene interés exclusivo en la decisión de emplear o no dicho tratamiento (52).

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

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

La mayor parte de las sepsis graves descritas en la literatura médica están relacionadas con infecciones pulmonares (50%) o abdominales (24%), de modo que las ITU sólo representan el 5% (54). La sepsis es más frecuente en los varones que en las mujeres (55). En los últimos años, la incidencia de sepsis ha aumentado un 8,7% al año (53), pero ha disminuido la mortalidad asociada, lo que indica una mejora del tratamiento de los pacientes (la mortalidad hospitalaria total disminuyó del 27,8% al 17,9% durante el período de 1995-

2000) (56). En general (esto no sucede con la sepsis de origen urológico), aumentó la tasa de sepsis por hongos, en tanto que las bacterias grampositivas se convirtieron en el patógeno predominante en la sepsis, aún cuando en la sepsis de origen urológico sigue predominando las bacterias gramnegativas.

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

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

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

1.2. Epidemiología e impacto económico.

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

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

El Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), muestra que la prevalencia de la infección urinaria nosocomial de origen comunitaria aumentó de manera significativa de un 2,02% en 1991 a un

2,38% en 2003, probablemente debido al aumento de la esperanza de vida, lo que a su vez aumenta la población susceptible de ITU (22). Por el contrario, durante este período descendió significativamente la prevalencia parcial de la ITU nosocomial, desde un 2,68% en 1990 a un 1,56% en 2003, manteniéndose estable desde esta fecha. Este descenso puede atribuirse fundamentalmente a la adopción de medidas profilácticas, especialmente a la menor utilización de sondas urinarias y a la sustitución de circuitos abiertos por cerrados (22).

En la mujer la incidencia de cistitis aguda en jóvenes sexualmente activas es de 0,5 a 0,7 episodios/año. Para este mismo período de edad se estima una incidencia de pielonefritis aguda de 18 casos por 100.000 mujeres, de las que el 7% necesitaran ingreso hospitalario. Los cambios anatomofisiológicos inducidos por la menopausia conllevan un aumento de las ITU, a la vez que estas se tornan cada vez más asintomáticas. Se calcula que presentan ITU con muy poca sintomatología o bacteriuria asintomática el 10-15% de mujeres entre los 65 y 70 años, cifra que va aumentando hasta el 15-20% en mujeres mayores de 80 años, al 30-40% en ancianas hospitalizadas o ingresadas en instituciones geriátricas y prácticamente al 100% de portadoras de sonda urinaria permanente. En el varón tanto la bacteriuria sintomática son poco comunes, estimándose una incidencia anual de 5-8 episodios por 10.000 varones de menos 65 años. Aunque el varón joven y de mediana edad puede presentar espontáneamente una ITU (sobre todo en homosexuales, pacientes infectados por el VIH y en no circuncidados), casi siempre ésta se relaciona con una anomalía urológica o con una prostatitis crónica subyacente. A partir de los 50 años la prevalencia aumenta progresivamente en relación a la obstrucción causada por la patología prostática y/o manipulaciones urológicas. La bacteriuria asintomática, como se ha descrito, es muy frecuente en el anciano, especialmente en mujeres, y su prevalencia aumenta con la edad (60).

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

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

Se han identificado varios factores como posibles causas predisponentes de ITU, destacando entre ellos, el tipo de colonización intestinal, el sexo, la edad,

la raza, el nivel socioeconómico, la climatología, los determinantes genéticos y la presencia de patología subyacente (59).

- Tipo de colonización intestinal: la frecuencia de las infecciones urinarias no se ha modificado con el paso del tiempo, la razón fundamental es que todas ellas, a excepción de la colonización por vía directa, son infecciones de origen endógeno causadas por microorganismos que proceden de la flora habitual del intestino grueso (59). No obstante, no todos los organismos presentes en el tracto intestinal son capaces de producir una infección urinaria, especialmente en ausencia de patología urológica subyacente (59). Tal como se demostró hace alrededor de tres décadas (61-65), existen marcadas diferencias de incidencia según el espectro antigénico somático, capsular y flagelar de los agentes etiológicos. Por tanto, la colonización intestinal por ciertos tipos antigénicos de *E.coli*, *Klebsiella* y *Proteus* plantea la existencia de colectivos poblacionales que son más susceptibles de adquirir una infección urinaria que otros.

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

cuadros clínicos más severos con afectación general o sistémica y, por tanto, más proclives a que el enfermo acuda a un servicio de urgencias hospitalario (59).

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

- Raza, factores socioeconómicos y climatología: la raza parece que no juega un papel importante en la prevalencia de la bacteriuria. Estudios realizados en negros, caucasianos, latinos, orientales e indios no han revelado diferencias apreciables (59). Por el contrario, los factores socioeconómicos se han mostrado como causas importantes de predisposición a las ITU. Así, la prevalencia de bacteriuria en mujeres embarazadas de bajo nivel socioeconómico es más elevada (6-7%) que en aquellas de alto nivel (2%) (59). Pero también, países subdesarrollados poseen una prevalencia y frecuencia superior, que es al menos tres veces la mostrada por los países desarrollados y seis veces la de los países de gran desarrollo social (59). En España, el nivel socioeconómico se ha revelado como el principal factor de riesgo para la infancia (69), lo que parece indicar que la prevalencia está relacionada a su vez con la higiene (59).

Por otra parte, en los países con climas húmedos y tropicales se dan prevalencias superiores con respecto a los países fríos (59). Ello parece lógico porque la elevada temperatura ambiental y la sudoración del sujeto son condicionantes que favorecen el crecimiento de los uropatógenos (más rápidos que la flora autóctona), especialmente en lo que se refiere a la colonización vagina (59).

La asociación de más de un factor predisponente tiene un efecto multiplicador más que sumatorio (59).

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

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

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

1.3. Calidad de vida relacionada con las infecciones de orina. Un indicador de salud.

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

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

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

El concepto de Calidad de Vida ha experimentado un desarrollo tan rápido que se utiliza con mucha frecuencia, hasta tal punto que se ha convertido en una expresión común en los ámbitos profesionales y en la población general. El ámbito de la salud no es ajeno a esta influencia y muchos profesionales recurren a él para intentar acercarse a la realidad psicosocial del enfermo. Este término

nace en los EEUU tras finalizar la II Guerra Mundial en el momento histórico del desarrollo del Estado de Bienestar (70).

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

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

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

El SF 36 es un instrumento completo que permite la evaluación de la CVRS genérica o estado de salud y se recomienda su uso clínico con el objetivo de valorar los resultados obtenidos por las intervenciones asistenciales o de atención en base a la opinión de los pacientes con un instrumento fiable, valido y con sensibilidad al cambio producido. Sobre todo, cuando las tasas de curación y/o pronóstico de dos tratamientos son iguales; pero pueden existir diferencias por las implicaciones vitales y sociales ligadas a cada uno de los tratamientos (caso de tratamiento con efectos secundarios relevantes o cuando producen

limitaciones en la vida del enfermo). También, debe utilizarse para valorar la satisfacción de los pacientes con el servicio prestado y valorar la reintegración a la vida normal con una enfermedad o problema incapacitante como es el caso de las ITUR (70).

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

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

1.4. Diagnóstico de infección urinaria.

La ITU incluye una gran variedad de síndromes clínicos, como son: bacteriuria asintomática, síndrome uretral agudo en mujeres, cistitis, pielonefritis, prostatitis e ITU recurrentes. La probabilidad de tener una ITU se incrementa significativamente con los signos y síntomas como disuria, polaquiuria, hematuria, dolor lumbar y ausencia de secreción vaginal. Los síntomas aislados de ITU no son suficientes para su diagnóstico, mientras que la combinación de signos y síntomas puede elevar la probabilidad de diagnóstico certero hasta el 90% (77).

Las tiras reactivas son útiles en caso de síntomas aislados, ya que la positividad de los leucocitos y nitritos apoya el diagnóstico de ITU. Sin embargo, si el resultado es negativo, no se puede descartar el diagnóstico ya que esta prueba tiene baja sensibilidad. En un estudio, McIsaac valida una regla diagnóstica de tres criterios: disuria, leucocituria y nitritos (78). La presencia de dos o más de estos criterios se consideró un predictor útil de urocultivo positivo (sensibilidad del 80% y especificidad del 54%) y válido para identificar a las mujeres en las que el tratamiento antibiótico empírico es adecuado. Frente al criterio clínico, seguir esta regla de decisión hubiera disminuido la prescripción innecesaria de antibióticos un 40%, así como la petición de urocultivo en un 59% (78).

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

La pielonefritis aguda sin complicación se presenta con fiebre y dolor en flanco, sin otra etiología que justifique estos síntomas, y sin que exista historia o

clínica evidente de anormalidad urológica (ecografía, radiografía) y en laboratorio ≥ 10 WBC/mm³, $\geq 10^4$ CFU/mL (16).

El número de bacterias se considera importante para diagnosticar una ITU. En una muestra obtenida por punción vesical suprapúbica, cualquier recuento bacteriano es relevante. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta el problema de obtener un recuento bajo. Si se utiliza un inóculo de 0,1 ml de orina y se necesitan 10 colonias idénticas por razones estadísticas de confianza, en este contexto, el número más bajo que puede contabilizarse es de 100 UFC/ml de uropatógenos. Se diagnostica bacteriuria asintomática cuando dos cultivos de la misma cepa bacteriana (en la mayoría de los casos solo se dispone de la especie) tomados con más de 24 horas de diferencia revelan una bacteriuria $\geq 10^5$ UFC/ml de uropatógenos (79).

Es evidente que los métodos de recogida y cultivo de orina, así como la calidad de las investigaciones de laboratorio, pueden variar. Así pues, a efectos del tratamiento de los pacientes, han de utilizarse dos niveles de referencia. Se precisa de un nivel de referencia básico para la evaluación sistemática, mientras que se requiere un nivel de referencia más elevado para la evaluación científica y en circunstancias clínicas especiales, como en el fiebre de origen desconocido en pacientes inmunodeprimidos (79).

En la evaluación clínica habitual hay que tener en cuenta varios criterios básicos antes de poder establecer un diagnóstico, entre ellos (79):

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

El estudio histológico revela, en ocasiones, la presencia de inflamación inespecífica. Tan sólo en algunos casos, estos hallazgos (prostatitis en pacientes con concentración elevada de PSA) contribuyen a determinar el tratamiento más apropiado, mientras que en el caso de una inflamación más específica, como tuberculosis y actinomicosis, la histología puede ser diagnóstica. En general, sin embargo, los hallazgos histológicos suelen contribuir muy poco a la decisión terapéutica (79).

La justificación de imágenes renales es identificar los factores de riesgo y anomalías del tracto genitourinario que pueden ser modificados para disminuir la probabilidad de ITU recurrente y cicatrices renales (80).

La distinción entre ITU complicada y no complicada resulta práctica y necesaria, y cumple varios objetivos. En primer lugar, la definición de ITU complicada delimita a un grupo de pacientes que habitualmente precisan tratamiento antibiótico prolongado, con las consiguientes consecuencias en

morbilidad, coste y resultados. En segundo lugar, selecciona pacientes que pueden requerir intervenciones de distinto tipo. En tercer lugar, de lo anterior se desprende que los pacientes englobados bajo esta definición requerirán probablemente la asistencia de un especialista en Urología. Una ITU complicada es la que se produce en un paciente con un aparato urinario anatómicamente anómalo o con patologías médicas o quirúrgicas concomitantes significativas (43, 81).

1.5. Tratamiento de la infección urinaria.

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

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

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

España se encuentra entre los países desarrollados con mayor consumo de antibióticos. En el año 1997 fue el segundo país de Europa, después de Francia, con el consumo más elevado (32,4 dosis diarias definidas por 1000 habitantes por día), prescribiéndose el 90% en Atención Primaria. Dado que se ha producido un descenso desde el año 1996, actualmente ocupa un puesto intermedio en prescripción (82).

1.5.1. Recomendaciones generales según el espectro bacteriano.

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

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

Ciprofloxacino, que han aumentado de forma importante en los últimos años (26, 83).

La comodidad y seguridad de las fluorquinolonas en tratamientos empíricos ha llevado a un verdadero abuso en su prescripción, y con ello a la emergencia de cepas resistentes. Varios estudios evidencian que este uso inapropiado es con mucho el principal determinante de resistencia. Refuerza los resultados de un metaanálisis (84) y una extensa bibliografía previa (85) sobre la influencia de la presión antibiótica.

Los pacientes con ITU por *E.coli* que han recibido quinolonas en los 6 meses previos tienen un riesgo de que la cepa sea resistente casi 18 veces mayor. En España, la frecuencia global de aislados clínicos de *E.coli* resistentes a fluoquinolonas es muy elevada, del 31,5% en 2009, siendo los terceros en Europa tras Chipre e Italia (86).

La primera conclusión práctica individual es que en nuestro entorno, las fluorquinolonas no deben indicarse en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias graves. En las no graves (cistitis) puede contemplarse si el paciente no tiene ninguno de los factores de riesgo reconocidos para infección con cepas resistentes y no puede utilizarse una mejor opción (cefalosporinas orales de tercera generación o fosfomicina). La segunda conclusión es que debemos ser muy conscientes de la presión selectiva que ejercemos sobre el entorno microbiano (87).

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

Tabla 5: Relación entre cuadros clínicos de ITU y patógenos (79)

1.5.2. Tratamiento de ITU aguda no complicada.

El tratamiento con antibióticos durante tres días es similar al de cinco a diez días en cuanto a alcanzar una curación sintomática durante el tratamiento de la ITU no complicada, mientras que el tratamiento más largo resulta más efectivo en cuanto a lograr una curación bacteriológica. A pesar de la mayor tasa de efectos adversos, se considera que el tratamiento durante cinco a diez días para las mujeres en las que es importante la erradicación de la bacteriuria (88).

- Cistitis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas

Se recomienda un tratamiento antibiótico porque el éxito clínico es significativamente más probable en las mujeres tratadas con antibióticos que con placebo (89).

La elección de un antibiótico como tratamiento empírico debe estar guiada por el espectro y patrones de sensibilidad de los uropatógenos etiológicos, por la eficacia en la indicación correcta en estudios clínicos, por la tolerabilidad, efectos adversos, coste y disponibilidad. Según estos principios y los patrones existentes de sensibilidad en Europa, fosfomicina trometamol 3g en monodosis, pivmecilinim 400 mg durante 3 días y nitrofurantoína macrocristalina 100 mg dos veces al día durante 5 días se consideran fármacos de primera elección en muchos países (90-92).

Cotrimoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 3 días o trimetoprim 200 mg durante 5 días sólo deben considerarse fármacos de primera elección en las regiones con unas tasas conocidas de resistencia de *E.coli* < 20% (81, 93).

Entre los antibióticos alternativos figuran ciprofloxacino 250 mg dos veces al día, ciprofloxacino de liberación prolongada 500 mg una vez al día, levofloxacino 250 mg una vez al día, norfloxacino 400 mg dos veces al día y ofloxacino 200 mg dos veces al día, todos ellos en un ciclo de 3 días (94).

- Pielonefritis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas

En casos leves y moderados suele ser suficiente un tratamiento oral de 10-14 días. Se recomienda una fluorquinolonas durante 7-10 días como tratamiento de primera línea cuando la tasa de resistencias de *E.coli* sigue siendo < 10% (95). Si se aumenta la dosis de la fluorquinolona, el tratamiento puede reducirse probablemente a 5 días (96, 97). Sin embargo, en algunas partes del mundo ya se han identificado un número cada vez mayor de *E.coli* resistente a fluoroquinolonas en el ámbito comunitario, lo que restringe el uso empírico de fluoroquinolonas.

Una alternativa podría ser una cefalosporinas oral de tercera generación, como cefpodoxima proxetilo o ceftibuteno (98, 99). Sin embargo, en los estudios existentes solo se ha demostrado una eficacia clínica, pero no microbiológica, equivalente en comparación a ciprofloxacino.

Como resultado del aumento de las tasas de resistencia de *E.coli* > 10%, cotrimoxazol no resulta adecuado para el tratamiento empírico en la mayor parte de las regiones, aunque puede emplearse después de confirmar la sensibilidad en un antibiograma (100).

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 6: Recomendaciones terapéuticas según EAU (16)

De acuerdo con recomendaciones de fuerza y calidad de la evidencia científica validadas (101), las actuales guías de práctica clínica de la *Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas* y de la *Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas* consideran que el tratamiento óptimo para la infección aguda de tracto urinario no complicada podrían ser las siguientes pautas (101):

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

- Los datos son insuficientes para hacer una recomendación de que antimicrobianos se debe utilizar en cistitis en cuanto a la prevalencia de la resistencia.
- La fosfomicina trometamol 3 g en dosis única es una opción apropiada para el tratamiento que está disponible debido a una resistencia mínima y la menor propensión a daños colaterales, pero parece que tienen una eficacia inferior en comparación con el estándar de regímenes de corta duración de acuerdo a los datos presentados en *Food and Drug Administration* (FDA) y se resumen en la Carta Médica (A-I).
- Pivmecilinam 400 mg al día durante 3-7 días es una opción apropiada para el tratamiento en las regiones donde está disponible (Escandinavia, Países Bajos, Austria, Canadá), debido a la resistencia mínima y la menor propensión de daños colaterales, pero puede tener una eficacia menor en comparación con otros tratamientos disponibles (A-I).
- Las fluoroquinolonas son altamente eficaces en los regímenes de 3 días (A-I) pero tienen una relevante propensión a los daños colaterales y se deben reservar y considerar antimicrobianos alternativos para la cistitis aguda (A-III).
- Los agentes beta-lactámicos, incluyendo amoxicilina-ácido clavulánico, cefdinir, cefaclor y cefpodoxima proxetil, en los regímenes de 3-7 días son opciones apropiadas para la terapia cuando otros agentes que se recomienda no se puede utilizar (B-I). Otros beta-lactámicos, como la cefalexina, no están tan bien estudiados, pero también puede ser apropiado en ciertas situaciones (B-III).
- El beta-lactámico en general, tiene una eficacia inferior y más efectos adversos, en comparación con otros antimicrobianos en el tratamiento de las ITU (B-I). Por estas razones, los beta-lactámicos excepto pivmecilinam deben utilizarse con precaución para la cistitis no complicada.
- Amoxicilina o ampicilina no debe ser utilizado para el tratamiento empírico, dada la eficacia relativamente pobre, como se indica en las directrices de 1999 (102) y la muy alta prevalencia de resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo (A-III) (103, 104).

1.5.3. Tratamiento de la ITU complicada.

Las guías de práctica clínica actuales de la *Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas* y de la *Sociedad Europea de Microbiología y*

Enfermedades Infecciosas consideran en los apartados siguientes el tratamiento óptimo para la ITU complicada (101):

- En pacientes con sospecha de pielonefritis, se debe realizar siempre un cultivo de orina y pruebas de sensibilidad, y el tratamiento empírico inicial debe ajustarse adecuadamente sobre la base de los uropatógenos (AIII).
- Ciprofloxacino oral 500 mg dos veces al día durante 7 días, con o sin un mínimo de dosis de 400 mg de ciprofloxacino por vía intravenosa, es una opción apropiada para la terapia en pacientes que no requieren hospitalización, donde la prevalencia de la resistencia de los uropatógenos en la comunidad a las fluoroquinolonas no se sabe que supere el 10% (AI). Se podría utilizar en lugar de una vía intravenosa con una fluoroquinolona, una dosis de acción prolongada, tal como 1g de ceftriaxona o una dosis de un aminoglucósido 24 horas (BIII).
- Si la prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas se cree que supera el 10%, se recomienda una dosis inicial de 1 hora por vía intravenosa de un antimicrobiano de acción prolongada parenteral, tal como 1g de ceftriaxona (BIII) o un aminoglucósido 24 horas (BIII).

Los datos son insuficientes para hacer una recomendación sobre qué nivel de resistencia a las fluoroquinolonas requiere un agente alternativo en conjunto o para sustituir a una fluoroquinolona para el tratamiento de la pielonefritis.

- Una fluoroquinolona por vía oral una vez al día, incluyendo ciprofloxacino (1000 mg de liberación extendida de 7 días) o levofloxacino (750 mg durante 5 días), es una opción apropiada para la terapia en pacientes que no requieren hospitalización, donde la prevalencia de la resistencia de los uropatógenos en la comunidad no se conoce que supere al 10% (BII). Si la prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas se cree que supere al 10%, se recomienda una dosis intravenosa inicial de larga acción antimicrobiana parenteral, tal como 1g de ceftriaxona (BIII) o un aminoglucósido 24 horas (BIII).
- Trimetoprim- Sulfametoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 14 días es una opción apropiada para el tratamiento si el uropatógeno se sabe que es susceptible (AI). Si TMP se utiliza cuando la susceptibilidad no se conoce, se recomienda una dosis intravenosa inicial de larga acción antimicrobiana parenteral, tal como 1g de ceftriaxona (BII) o un aminoglucósido 24 horas (BIII).

- Agentes betalactámicos orales son menos eficaces que otros agentes disponibles para el tratamiento de la pielonefritis (BIII). Si se utiliza una dosis oral de betalactámicos se recomienda una dosis inicial intravenosa de un antimicrobiano con una acción prolongada parenteral, tal como 1g de ceftriaxona (BII) o un aminoglucósido (BIII).

Los datos son insuficientes para modificar la recomendación de la guía anterior con una duración de tratamiento de 10-14 días para el tratamiento de pielonefritis con un agente betalactámico.

- Las mujeres con pielonefritis que requieren hospitalización deben ser tratadas inicialmente con un régimen intravenoso antimicrobiano, como una fluoroquinolona, un aminoglucósido, con o sin ampicilina, una cefalosporina de amplio espectro, penicilina, con o sin aminoglucósido, o un carbapenem. La elección de estos agentes debe estar basada en datos locales de resistencia y el régimen debe ser adaptado en función de los resultados de sensibilidad (BIII).

I. INTRODUCCIÓN

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

Tabla 7: Recomendaciones terapéuticas según a EAU (16)

1.5.4. Recomendaciones en situaciones especiales.

1.5.4.1. Infecciones urinarias en el paciente sondado.

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

La tasa de ITUAC varía según el tipo de UTI; las tasas de ITUAC informadas por el *National Healthcare Safety Network* en 2006 y 2007 oscilaron entre 7,7 infecciones/1000 días catéter en las UTI de quemados a 3,1 infecciones/1000 días catéter en las UTI médico-quirúrgicas. La tasa de ITUAC en la UTI pediátricas es de 5 infecciones/1000 días catéter, pero en las UTI neonatales la frecuencia de ITUAC es escasa. En general, las ITUAC se producen igual o en mayor proporción en las salas de guardia que en la UTI, y van desde 4,7 ITU/1000 días catéter en las unidades de cuidados generales de adultos hasta las 16,8 ITU/1000 días catéter en las unidades de rehabilitación (60).

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

La mayoría de las infecciones urinarias asociadas a sondas derivan de la propia microflora del colon del paciente y la sonda predispone a las ITU de varias formas. El factor de riesgo más importante en relación con el desarrollo de bacteriuria asociada a sondas es la duración del sondaje, aproximadamente el 97% de las ITU asociadas a sondas se asocian a un sondaje permanente. La mayoría de los episodios de bacteriuria a corto plazo asociada a sondas son asintomáticos y están causados por un solo microorganismo. Los pacientes sondados durante más de 30 días tienden a contraer más microorganismos (105).

Las mujeres tienen mayor riesgo de bacteriuria que los hombres (riesgo relativo 1,7-3,7). La colonización bacteriana perineal intensa también se ha

asociado a un aumento del riesgo de bacteriuria. Algunos estudios han mostrado otros factores de riesgo relacionados con el paciente (60):

- Enfermedad subyacente rápidamente fatal
- Edad > 50 años
- Enfermedad no quirúrgica
- Hospitalización en un servicio de ortopedia o urológico
- Inserción del catéter después del 6.º día de hospitalización
- Catéter insertado fuera de la sala de operaciones
- Diabetes Mellitus
- Creatinina > 2 mg/dl en el momento del cateterismo.

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

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

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

La bacteriuria aumenta proporcionalmente al tiempo del sondaje, y los agentes etiológicos de la ITU varían ligeramente según se trate del sexo masculino o femenino, debido a que el reservorio en la mujer es su microbiota fecal, mientras que en el hombre es la microbiota ambiental (22). Las *Enterobacteriaceae* son los agentes patógenos más comunes asociados a las ITU

asociadas a sondas adquiridas en el hospital. Otros patógenos predominantes, especialmente en las ITU, son las especies *Candida*, *Enterococcus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Aunque la mayoría de la ITU asociadas a sondas (80%) vesicales en catéteres de corto plazo están causadas por un solo organismo, en el 77-95% de los casos las infecciones en los catéteres de permanencia prolongada son polimicrobianas; el 10% tiene más de 5 especies de organismos (60).

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

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

El uso de sistemas de recuerdo electrónico o con intervención del personal de enfermería para retirar sondas innecesarias puede reducir la duración del sondaje y el riesgo de ITU. La bolsa de drenaje siempre ha de mantenerse por debajo de la vejiga y el tubo de conexión (105).

En caso de sondaje a corto plazo, no se recomienda la profilaxis sistémica con antibióticos sistémicos (105).

1.5.4.2. ITU durante el embarazo.

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

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

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

pielonefritis al ser infecciones sintomáticas permiten un diagnóstico más precoz, pero la bacteriuria asintomática al no presentar síntomas clínicos sólo puede detectarse por medio de estudios de laboratorio. Casi todas las embarazadas con bacteriuria pueden diagnosticarse en el primer trimestre y el procedimiento diagnóstico de elección es el urocultivo, por lo que está indicado siempre hacerlo en toda mujer embarazada (106).

En una mujer embarazada asintomática, la bacteriuria se considera significativa cuando en dos muestras de orina evacuadora consecutivas crecen $\geq 10^5$ UFC/ml de la misma especie bacteriana en cultivo cuantitativo o cuando en una sola muestra obtenida por sonda crecen $\geq 10^5$ UFC/ml de un uropatógeno (107).

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

Las embarazadas deben someterse a un cribado de bacteriuria durante el primer trimestre (108).

La erradicación de la bacteriuria disminuye el riesgo de desarrollo de pielonefritis y asimismo el riesgo de parto prematuro y de recién nacido de bajo peso. Por ello, se recomienda realizar a todas las embarazadas un urocultivo (las tiras reactivas no son suficientemente sensibles) a partir de la semana 12 de gestación (109).

La bacteriuria asintomática detectada durante el embarazo debe erradicarse con un tratamiento antibiótico (108).

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

Tabla 8: Régimen de tratamiento de la bacteriuria asintomática y la cistitis durante el embarazo (110).

Para el tratamiento de la bacteriuria asintomática y la cistitis durante el embarazo debe plantearse el uso de ciclos breves de tratamiento antibiótico (3 días) (110).

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

Han de obtenerse urocultivos poco después de finalizar el tratamiento de la bacteriuria asintomática y las ITU sintomáticas durante el embarazo (111).

La profilaxis poscoital ha de considerarse en las embarazadas con antecedentes de ITU frecuentes antes del comienzo del embarazo a fin de reducir el riesgo de ITU (112).

En las mujeres con pielonefritis durante el embarazo debe contemplarse un tratamiento ambulatorio con antibióticos apropiados, siempre que los síntomas sean leves y sea factible un seguimiento estrecho (113).

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

Tabla 9: Regímenes de tratamiento de la pielonefritis durante el embarazo (114).

En la pielonefritis aguda la hospitalización de la paciente embarazada tiene como objetivo manejar la infección y vigilar la presencia de posibles complicaciones obstétricas. Se aconseja realizar (106):

- Valoración obstétrica. Exploración vaginal y Test de Bishop, monitorización de la frecuencia cardíaca fetal y dinámica uterina, ecografía para valorar el estado fetal.
- Hemograma, proteína C reactiva, función renal y electrolitos.
- Hemocultivo y urocultivo previo al tratamiento.
- Monitorización periódica de los signos vitales.
- Hidratación venosa para conseguir diuresis >30 ml/hora.
- Correcto balance hídrico.
- Iniciar inmediatamente el tratamiento antibiótico de forma empírica.
- Es conveniente realizar ecografía renal.
- Control de posibles complicaciones.

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

1.5.4.3. ITU en mujeres postmenopáusicas.

La ITU recurrente se define como tres episodios de ITU en los 12 meses anteriores o dos episodios en los últimos 6 meses. En las mujeres postmenopáusicas la tasa de prevalencia de presentar un episodio de ITU en un

año varía del 8 al 10%. De las mujeres que tienen un episodio, el 5% presentará una recurrencia en el año (115, 116).

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

Tabla 10: Factores de riesgo asociados a ITU en mujeres postmenopáusicas (117).

La flora vaginal cambia con la reducción de los estrógenos locales y circulantes durante la menopausia. Después de la menopausia, el pH vaginal sube y los *Lactobacillus* vaginales disminuyen, lo que permite que las bacterias gramnegativas crezcan y actúen como gérmenes uropatógenos. Una revisión sistemática Cochrane (118) concluyó que los estrógenos vaginales mejoran la atrofia vaginal y aumentan los *Lactobacillus* vaginales. Otra revisión similar (119) informó que los estrógenos son efectivos en la impresión subjetiva de curación en las mujeres con incontinencia urinaria, y que aumenta la presencia de *Lactobacillus*, disminuyendo el pH vaginal. A partir de estas pruebas los estrógenos han sido recomendados como una estrategia para la prevención de la ITU en mujeres postmenopáusicas. Se han probado diferentes métodos de administración: oral, crema vaginal, tabletas vaginales, anillo vaginal y pesarios vaginales.

Durante las últimas décadas ha habido un mayor interés en el tratamiento con estrógenos locales u orales para la prevención de la ITU y los síntomas urinarios en las mujeres postmenopáusicas. La investigación básica ha demostrado que los receptores de estrógenos están presentes en la vagina, uretra, trigono vesical y musculatura del suelo pelviano. Se considera que los mismos desempeñan una función fundamental en el mecanismo de la continencia (120, 121).

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

- El tratamiento de la cistitis aguda en mujeres postmenopáusicas es similar al de las premenopáusicas, sin embargo, el tratamiento a

corto plazo no está tan bien definido como en las mujeres premenopáusicas (122).

- El tratamiento de la pielonefritis en mujeres posmenopáusicas es similar al de las premenopáusicas.
- La bacteriuria asintomática en mujeres ancianas no debe tratarse con antibióticos (107).
- Los antibióticos, las dosis y la duración del tratamiento óptimos en las mujeres ancianas parecen similares a los que se recomiendan en las posmenopáusicas más jóvenes.
- Pueden administrarse estrógenos (especialmente por vía vaginal) para prevenir las ITU, aunque los resultados son contradictorios (123).
- Otros métodos, como arándanos y lactobacilos probióticos, pueden contribuir, aunque no son suficientes para prevenir las ITU recurrentes (124).
- En caso de descartar factores de complicación, como obstrucción urinaria y vejiga neurógena, debe administrarse una profilaxis antibiótica como la que se recomienda en las mujeres premenopáusicas.

1.5.4.4. ITU en niños.

Las ITU en los niños son un problema de salud frecuente, de modo que su incidencia sólo es un poco más baja que las de infecciones de las vías respiratorias superiores y digestivas. La incidencia de ITU depende de la edad y sexo. En el primer año de vida, sobre todo en los 3 primeros meses, las ITU son más frecuentes en los niños (3,7%) que en las niñas (2%), tras lo cual se modifica la incidencia, pasando a ser del 3% en las niñas y del 1,1% en los niños (125). Las ITU pediátricas son la causa más frecuente de fiebre de origen desconocido en los niños varones menores de 3 años. En las primeras semanas de vida, el 13,6% de los pacientes con fiebre presenta una ITU (126). El cuadro clínico de una ITU en lactantes y niños pequeños puede variar desde fiebre a síntomas digestivos o de las vías urinarias inferiores o superiores. Rara vez la forma de presentación es un shock séptico. Los signos de una ITU pueden ser imprecisos en los niños pequeños, pero más adelante, cuando son mayores de 2 años, puede aparecer micción frecuente, disuria y dolor suprapúbico, abdominal o lumbar, con o sin fiebre (16).

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

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

La evolución de una ITU suele ser benigna, aunque en el período neonatal puede progresar a la formación de cicatrices renales, sobre todo cuando se asocia a anomalías congénitas de las vías urinarias. Entre las secuelas diferidas relacionadas con las cicatrices renales figuran hipertensión arterial, proteinuria, lesión renal e insuficiencia renal crónica, con necesidad de tratamiento con diálisis en un número importante de adultos (127).

El riesgo de presentar una ITU durante el primer decenio de vida es del 1% en el sexo masculino y del 3% en el femenino (9). Se ha comunicado que la tasa global de recidivas durante el período neonatal es del 25% (9, 128).

Los patógenos habituales son microorganismos gramnegativos, principalmente de origen intestinal. De ellos, *E.coli* es responsable del 90% de los episodios de ITU (129). Los microorganismos grampositivos (especialmente enterococos y estafilococos) representan el 5-7% de los casos. Las infecciones nosocomiales muestran un patrón más amplio de microorganismos agresivos como los géneros *Klebsiella*, *Serratia* y *Pseudomonas*. Los estreptococos de los grupos A y B son relativamente frecuentes en los neonatos (130). Existe una tendencia creciente a aislar *Staphylococcus saprophyticus* en ITU que afectan a niños, aunque el papel de este microorganismo sigue siendo objeto de debate (131).

El ascenso retrógrado es el mecanismo más habitual de infección. La infección nosocomial y la afectación como parte de una infección sistémica son menos frecuentes (132).

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

Las ITU recurrentes pueden subdividirse en (132):

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

I. INTRODUCCIÓN

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

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

El diagnóstico definitivo de infección en los niños requiere un urocultivo positivo (132, 133). La orina ha de obtenerse en condiciones bacteriológicamente fiables cuando vaya a realizarse el cultivo de muestras de orina (134). Un urocultivo positivo se define como la presencia de > 100.000 UFC/ml de un patógeno (135, 136). La presencia de piuria (> 5 leucocitos/campo) y bacteriuria en una muestra de orina reciente reforzará el diagnóstico clínico de ITU (135).

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

Tabla 11: Criterios de ITU en los niños (16)

La presencia de otros marcadores bioquímicos en una muestra de orina resulta útil para establecer el diagnóstico de ITU (132). Los marcadores más frecuente son los nitritos y la esterasa leucocitaria, que habitualmente se combinan en un análisis con tira reactiva.

Es poco probable que el cribado de la bacteriuria asintomática en los lactantes prevenga la formación de cicatrices pielonefríticas, ya que suelen aparecer muy al principio de la lactancia. Tan sólo una minoría de los niños con ITU padece una enfermedad urológica subyacente, si bien, cuando existe un trastorno de este tipo, puede causar una morbilidad importante. Por tanto, después de un máximo de dos episodios de ITU en una niña y de un episodio en

un niño, han de efectuarse pruebas complementarias, pero no en caso de bacteriuria asintomática (137-139). La necesidad de una gammagrafía con DTPA/MAG-3 viene determinada por los datos ecográficos, sobre todo cuando se sospecha de una lesión obstructiva.

El tratamiento de las ITU en los niños tiene cuatro objetivos principales (16):

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

El tratamiento de las ITU graves:

Una ITU grave precisa una reposición suficiente de líquidos por vía parenteral y un tratamiento antibiótico adecuado, preferiblemente con cefalosporinas de tercera generación. Cuando se sospecha una ITU por grampositivos a partir de la tinción Gram, resulta útil administrar aminoglucósidos en combinación con ampicilina o amoxicilina/ácido clavulánico (140).

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

En los niños mayores puede utilizarse una amplia gama de antibióticos, a excepción de tetraciclinas. Las fluoroquinolonas pueden producir toxicidad sobre el cartílago (141), si bien, en caso necesario, pueden emplearse como tratamiento de segunda línea de infecciones graves, ya que los acontecimientos adversos osteomusculares son de intensidad moderada y transitorios (142, 143).

Durante un período de seguridad de 24-36 horas ha de administrarse tratamiento parenteral. Cuando el niño se quede afebril y pueda tomar líquidos se le puede administrar un fármaco oral hasta completar los 10-14 días de tratamiento, que podrá seguir administrándose en régimen ambulatorio (144). Los antibióticos orales de elección son: TMP-SMX, una cefalosporina oral o amoxicilina/ácido clavulánico. Sin embargo, la indicación de TMP está disminuyendo en las zonas con aumento de la resistencia.

En los niños menores de 3 años, que presentan dificultades para tomar medicación oral, parece aconsejable el tratamiento parenteral durante 7-10 días, con resultados similares a los obtenidos con el tratamiento oral (145).

El tratamiento de las ITU simples:

Se considera que una ITU simple es una infección de bajo riesgo en los niños. Se recomienda un tratamiento empírico oral con TMP, una cefalosporina oral o amoxicilina/ácido clavulánico, conforme al patrón local de resistencias. La duración del tratamiento de las ITU no complicadas tratadas por vía oral ha de ser de 5-7 días (146, 147). Puede emplearse una monodosis parenteral en casos de cumplimiento dudoso y con unas vías urinarias normales (148). Cuando la respuesta es insuficiente o se producen complicaciones, el paciente debe ser ingresado para recibir tratamiento parenteral (149).

Profilaxis:

Cuando existe un riesgo elevado de pielonefritis, por ejemplo, reflujo vesicoureteral e ITU recurrentes, se recomienda una profilaxis antibiótica en dosis baja (150, 151). También puede utilizarse tras un episodio agudo de ITU hasta que finalice el estudio diagnóstico. Los antibióticos más eficaces son: nitrofurantoína, TMP, cefalexina y cefaclor (150).

1.5.4.5. ITU agudas no complicadas en varones jóvenes.

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

Varones con ITU agudas no complicadas:

- Tan sólo un pequeño número de varones de 15 a 50 años de edad presenta ITU agudas no complicadas (152).
- Estos varones deben recibir, como tratamiento mínimo, un régimen antibiótico de 7 días.

Varones con ITU e infección prostática concomitante:

- La mayoría de los varones con ITU febriles presentan una infección concomitante de la próstata, determinada mediante elevaciones transitorias del PSA en suero y el volumen prostático (153).
- Ha de llevarse a cabo una evaluación urológica sistemática de los adolescentes y varones con ITU febriles, pielonefritis, infecciones recurrentes o cuando se sospeche un factor de complicación.

- Se recomienda una duración mínima del tratamiento de 2 semanas, preferentemente con una fluoroquinolona, dado que la afectación prostática es frecuente (154).

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

Los factores de riesgo asociados con estas infecciones incluyen relaciones sexuales con penetración anal (exposición a *E.coli* en el recto) y la falta de circuncisión (aumento de *E.coli* en glande y prepucio) o cuya pareja sexual es colonizada por uropatógenos.

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

Para los hombres, la bacteriuria asintomática se define como el hallazgo de un recuento de $\geq 10^5$ UFC/ml en una sola muestra de orina espontánea recogida en condiciones de asepsia, en ausencia de síntomas, con una sensibilidad y especificidad del 97% (107).

No hay evidencias de buena calidad para proponer el tratamiento óptimo en las ITU del varón. Como tratamiento empírico se suele considerar de elección una fluoroquinolona, como ciprofloxacino, por su capacidad de penetrar en el tejido prostático (16, 155).

Al finalizar el tratamiento se realizará un nuevo urocultivo (1-2 semanas postratamiento). No estaría indicado seguir investigando los casos que se resuelvan satisfactoriamente y que no presentan indicios de otras anomalías (77).

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

1.5.4.6. ITU complicadas debidas a trastornos urológicos.

Una ITU complicada es una infección asociada a un trastorno, como anomalías estructurales o funcionales del aparato genitourinario, o a la presencia de una enfermedad subyacente, lo que aumenta el riesgo de contraer una infección o de que fracase el tratamiento (39, 156, 157).

Una amplia variedad de bacterias puede causar una ITU complicada, el espectro es mucho mayor que en las ITU no complicada y las bacterias tienen más probabilidades de ser resistentes a los antibióticos, especialmente en caso

de una ITU complicada relacionada con el tratamiento. Las enterobacterias son los patógenos predominantes, siendo *E.coli* el más frecuente. Sin embargo, los cocos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa*, y grampositivos, como enterococos y estafilococos, también desempeñan un papel importante, en función de los trastornos subyacentes.

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

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

A menudo se necesita hospitalización. A fin de evitar la aparición de cepas resistentes, el tratamiento debe guiarse por el urocultivo siempre que sea posible (158). Hasta ahora, no se ha demostrado que ningún fármaco o clase de fármacos sea superior en un caso en el que el microorganismo infeccioso sea sensible al fármaco administrado.

Cuando se necesita tratamiento empírico, el espectro antibacteriano del antibiótico debe incluir los patógenos más importantes. Una fluoroquinolona con excreción principalmente renal, una aminopenicilina más un inhibidor de betalactamasas, una cefalosporina del grupo 2 o 3a o, en caso de tratamiento parenteral, un aminoglucósido, son alternativas recomendadas (159).

En la mayoría de los países, *E.coli* muestra una tasa elevada de resistencia a TMP-SMX (18% en la última evaluación realizada en EEUU) (160), por lo que debe evitarse como tratamiento de primera línea. Fosfomicina trometamol sólo se encuentra autorizado para el tratamiento de cistitis no complicadas en monodosis (161). Las aminopenicilinas, ampicilina o amoxicilina, ya no son suficientemente activas frente a *E.coli*.

En caso de fracaso del tratamiento inicial, o de una infección clínicamente grave, debe elegirse un antibiótico de espectro más amplio que también sea activo contra *Pseudomonas*, por ejemplo, una fluoroquinolona (si no se utiliza como tratamiento inicial), una acilaminopenicilina (piperacilina) más un inhibidor de betalactamasas, una cefalosporinas del grupo 3b o un carbapenem, en combinación o no con un aminoglucósido (162).

La duración del tratamiento suele ser de 7-14 días (39), aunque en ocasiones tiene que prolongarse hasta un máximo de 21 días (163).

Hasta que no se eliminen completamente los factores predisponentes, no suele ser posible la curación real sin infección recurrente. Por consiguiente, ha de realizarse un urocultivo 5-9 días después de la finalización del tratamiento, así como 4-6 semanas después (158).

Antibióticos recomendados como tratamiento empírico inicial

- Fluoroquinolonas
- Aminopenicilina + IBL
- Cefalosporina
- Aminoglucósido

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

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

Antibióticos no recomendados como tratamiento empírico

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

Tabla 12: Opciones de tratamiento antibiótico como tratamiento empírico (16)

1.6. Profilaxis en infecciones urinarias de repetición no complicadas.

1.6.1. Profilaxis antimicrobiana.

La profilaxis antibiótica tiene como objetivo proteger al paciente, pero no a costa de favorecer las resistencias. Sin embargo, existen pruebas convincentes de que el uso inteligente de la profilaxis puede reducir el consumo global de antibióticos (164, 165). Resulta esencial individualizar la elección de la profilaxis antibiótica en función de los factores de riesgo acumulados de cada paciente (166). Los antibióticos no pueden sustituir a otras medidas basales para reducir la infección (167).

En una revisión Cochrane se concluye que la profilaxis antimicrobiana continua (una dosis diaria nocturna inferior a la terapéutica durante 6-12 meses) es eficaz en disminuir la tasa de recurrencias de la ITU durante el

I. INTRODUCCIÓN

periodo de tratamiento. No obstante, no modifica el curso de la ITU recurrente y un 50-60% de mujeres volverán a presentar una recurrencia a los 3-4 meses de haber finalizado el tratamiento. En estos casos, se puede mantener hasta dos años o incluso durante un periodo más prolongado. Con algunos antibióticos como cotrimoxazol (no útil en nuestro medio por las elevadas resistencias) hay experiencias de incluso 5 años. Sin embargo, no hay ensayos clínicos con duraciones superiores a un año, por lo que se desconoce cuál es la duración óptima del tratamiento (109, 168).

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

Tabla 13: Pautas de profilaxis antibiótica continua para mujeres con ITUR (36)

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

Tabla 14: Pautas de profilaxis antibiótica poscoital para mujeres con ITUR (36)

Pauta	Dosis
Pauta habitual	
- Nitrofurantoína	50 mg/d
- Nitrofurantoína macrocristalina	100 mg/d
- TMP-SMX	40/200 mg/d o 3/sem
- TMP	100 mg/d
- Fosfomicina trometamol	3g/10 d
Infecciones intercurrentes	
- Ciprofloxacino	125 mg/d
- Norfloxacino	200-400 mg/d
- Pefloxacino	800 mg/sem
Durante el embarazo	
- Cefalexina	125 mg/d
- Cefaclor	250 mg/d

Tabla 15: Recomendaciones de la EAU en ITUR no complicadas (16)

1.6.1.1. Trimetoprim/sulfametoxazol o cotrimoxazol.

El tratamiento de la ITU es la principal indicación de TMP en monoterapia o en combinación con una sulfamida, por ejemplo el SMX. TMP con o sin SMX también puede utilizarse en la profilaxis de cistitis recurrentes (102).

Tanto el trimetoprim como el sulfametoxazol son, individualmente, fármacos antibacterianos eficaces de la familia de los antagonistas del folato. Inicialmente desarrollada para el tratamiento de las infecciones urinarias, la asociación trimetoprim-sulfametoxazol es muy versátil y se emplea en la prevención y tratamiento de numerosas infecciones en particular la neumonía producida por *Pneumocystis carinii* (169, 170).

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

Por consiguiente, no se recomienda para el tratamiento empírico de la cistitis o pielonefritis aguda no complicada, cuando la tasa de resistencia en la zona supera el 10-20% (102).

En las ITU complicadas, TMP-SMX sólo debe utilizarse en función de los resultados del antibiograma (171).

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

Mecanismo de acción (172, 173)

El trimetoprim-sulfametoxazol es generalmente bactericida actuando al inhibir enzimas secuenciales que intervienen en la síntesis del ácido fólico bacteriano (174).

El sulfametoxazol, es estructuralmente parecido al ácido p-aminobutírico (PABA) inhibiendo de forma competitiva la formación de ácido fólico a partir del PABA (174).

Por su parte, el trimetoprim se une a la enzima dihidrofolato reductasa, lo que impide la formación del ácido tetrahidrofólico a partir del dihidrofolato. El ácido tetrahidrofólico (THF) es la forma activa del ácido fólico sin el cual la bacteria no puede sintetizar timidina, lo que conduce a una interferencia en la síntesis de los ácidos nucleicos y de las proteínas (174).

Al actuar mediante estos dos mecanismos diferentes, la combinación trimetoprim-sulfametoxazol es sinérgica frente a un gran número de bacterias (174).

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

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

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

Se ha demostrado que esa combinación produce efecto terapéutico más favorable que sus componentes administrados separadamente, cuando los microorganismos infectantes hacen parte de la familia de las enterobacterias. El esquema de dosis única es, ocasionalmente eficaz para el tratamiento de las ITU no complicadas, pero el tratamiento por lo menos durante tres días probablemente es más eficaz (175, 176). En la ITU no complicada, se ha usado de rutina trimetoprim-sulfametoxazol, pero estudios recientes demuestran que su susceptibilidad es baja, por tanto, se prefiere usar macrodantina, cefalosporinas de primera y segunda generaciones, amoxicilina-ácido clavulánico y, a veces, quinolonas (177).

- La bacteriuria asintomática debe ser tratada con antibióticos en los pacientes sometidos a cirugía o manipulación urológica y trasplante renal; con neutropenia o inmunodepresión; con anomalías urológicas no corregibles y episodios de infección urinaria sintomática; o con bacteriuria persistente después de intervención urológica o después de retirar la sonda urinaria. Eventualmente, el tratamiento también puede estar indicado en las infecciones por *Proteus spp* (riesgo de formación de cálculos de estruvita) y en los pacientes

diabéticos. Las mujeres embarazadas podrían beneficiarse de un tratamiento adecuado (81), tomando en cuenta que entre el 2% y 10% de los embarazos se complican por la presencia de ITU y un 25-30% de estas mujeres desarrollan pielonefritis durante el mismo (175, 178-181).

- En el caso de las pielonefritis no complicadas, la terapia oral debería ser considerada en los pacientes con síntomas leves a moderados, que no tienen condiciones mórbidas concomitantes y que pueden tolerar la vía oral. Debido a que *E.coli* viene mostrando una resistencia cada vez más creciente a la ampicilina, amoxicilina y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, estos agentes no deberían ser usados para el tratamiento empírico de la pielonefritis (23, 175, 179, 180, 182, 183). En estos casos, el tratamiento empírico con fluorquinolonas es de elección porque son útiles tanto en la ITU complicada como en la no complicada, siendo las más usadas son la ciprofloxacino y norfloxacino. Sin embargo, el uso de fluorquinolonas como terapia de primera línea para el tratamiento de la ITU baja no complicada debería ser desalentado, a excepción de los pacientes que no pueden tolerar sulfonamidas o trimetoprim, los que tienen una frecuencia alta de resistencia antibiótica debido a un tratamiento antibiótico reciente o los que residen en un área donde la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol es significativa (184).

Dosis (169, 185, 186)

- Prevención y tratamiento de las ITU producidas por gérmenes sensibles

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

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

- Prevención y tratamiento de la pielonefritis no complicada

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

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

- Tratamiento de las infecciones urinarias complicadas debidas a organismos susceptibles

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

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

- Profilaxis de infecciones del tracto urinario

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

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

1.6.1.2. Nitrofurantoína.

La nitrofurantoína es un nitrofurano antibacteriano que se utiliza específicamente para el tratamiento de las infecciones urinarias por gérmenes gram negativos y por algunos gram positivos. Se presenta bajo dos formas cristalinas: macro y microcristalina, siendo esta última la más eficaz y empleándose la forma macrocristalina para aquellos pacientes que no toleran la forma microcristalina (92, 187).

La actividad antibiótica de nitrofurantoína se limita a las vías urinarias debido a sus concentraciones séricas reducidas. Es activo frente a *E.coli*, *Citrobacter* y la mayoría de las cepas de *Klebsiella* y *Enterobacter*, mientras que *Provincia* y *Serratia* suelen ser resistentes. *Proteus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter* casi siempre son resistentes. Es activo contra los cocos grampositivos, por ejemplo, enterococos y estafilococos (171).

Sólo es adecuado para el tratamiento o la profilaxis de ITU no complicadas. El tratamiento a corto plazo en esta indicación no se ha evaluado en estudios suficientemente extensos (102). Se ha observado una aparición escasa de resistencias a lo largo de muchos años. El tratamiento puede dar lugar a acontecimiento adversos intensos, aunque raros, como neumonía intersticial descamativa crónica con fibrosis.

Mecanismo de acción

La nitrofurantoína inhibe la acetil coenzima A bacteriana, interfiriendo con el metabolismo de los carbohidratos e impidiendo la formación de la pared celular. La actividad antibacteriana de la nitrofurantoína depende de la acidez de la orina, su actividad aumenta a pH bajo. En general, es bacteriostática, pero a altas concentraciones puede ser bactericida frente a determinados microorganismos (174).

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

Un estudio reciente demostró que el tratamiento con nitrofurantoína no se asoció con un mayor riesgo de ineficacia en mujeres con infección urinaria e insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min/1,73 m²), sin embargo, se encuentra una asociación significativa entre la insuficiencia renal y los eventos adversos pulmonares que conducen a la hospitalización (188).

Evaluando mujeres con diagnóstico de ITU no complicada y urocultivo positivo asociado a leucocituria, el tratamiento con ciprofloxacino (200 mg/día) fraccionado cada 12 horas, por 3 días, se ha presentado equivalente a nitrofurantoína monohidratada en dosis de 200 mg/día fraccionada cada 12 horas por 7 días. Se demuestra también, que a dosis de 400 mg/día durante 7 días proporciona un índice de curación inferior al cotrimoxazol (160 mg de trimetoprim con 800 mg de sulfametoxazol) durante 3 días (189).

La nitrofurantoína es recomendada en el tratamiento de ITU no complicada, en dosis de 100 mg/día cada 6 horas por 7 días, una vez que tratamiento de menor duración son menos eficaces (190, 191).

Dosis (187, 189, 192)

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

Administración oral de nitrofurantoína microcristalina:

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

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

Administración oral de nitrofurantoína macrocristalina:

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

- Tratamiento crónico en pacientes con predisposición a infecciones urinarias:

Administración oral de nitrofurantoína microcristalina:

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

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

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

1.6.2. Profilaxis no antimicrobiana.

1.6.2.1. Medidas higiénico-dietéticas.

La primera pauta a dar a las pacientes con infecciones urinarias recidivantes es la adopción de una serie de recomendaciones higiénico-dietéticas sencillas (193):

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

Los métodos anticonceptivos con espermicidas pueden favorecer las infecciones urinarias de repetición. Por ello, en mujeres sexualmente activas y con ITU recurrente se debe valorar en primer lugar el posible uso de espermicidas y, en tal caso, recomendar cambiar el método anticonceptivo (29, 194).

En estudios controlados no se ha demostrado que aumentar la ingesta de líquidos y la frecuencia de las micciones o la micción postcoital se hayan asociado con una disminución del riesgo de ITU recurrente, por lo que la evidencia es demasiado débil para recomendar aconsejar estos cambios de hábitos, aunque, por otra parte, es poco probable que sean perjudiciales (194, 195).

En un estudio en el que se aplica el Biofeedback con electromiografía del suelo pélvico como tratamiento complementario en enfermedades crónicas del tracto urinario inferior (196), se investigó la relación entre la infección del tracto urinario y la incontinencia urinaria. Los científicos están de acuerdo que la ITU facilita el desarrollo de la incontinencia urinaria. Esta afirmación se verifica ya que muchas mujeres con diagnóstico de ITU recurrente tienen hipermovilidad uretral, estrés o incontinencia de urgencia, urgencia miccional o cistocele subclínico (196). BFB-EMG es una técnica básica y esencial para la reeducación del esfínter perineal. Un protocolo terapéutico BFB-EMG es muy útil como tratamiento coadyuvante para patologías inflamatorias crónicas del tracto urinario inferior, tanto infecciosas y no infecciosas (196).

1.6.2.2. Profilaxis con probióticos.

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

No hay cepas de *Lactobacillus acidophilus* y *crispatus* CTV05 disponibles para profilaxis. Hay un producto de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *reuteri* RC-14 disponible en cápsulas de administración oral que se han utilizado por vía vaginal, pero no para la profilaxis de las ITU (197, 198).

Allí donde se encuentran comercializados, resulta razonable considerar el uso de probióticos intravaginales que contienen *L. Rhamnosus* GR-1 y *L. Reuteri* RC-14 para la prevención de la ITU recurrentes (198), estos productos pueden emplearse una o dos veces a la semana con fines de profilaxis.

Se ha demostrado una mejoría en la eliminación de *E.coli* al administrar dichas cepas de *Lactobacillus* al estimular la activación de NF-kappaB (al aumentar los niveles de TLR4 en las células vesicales) y la liberación de TNF, lo que podría favorecer el reconocimiento de los patógenos y favorecer la eliminación de la infección (199).

Merece la pena evaluar el uso diario del producto oral con cepas GR-1 y RC-14 dado que puede restablecer los lactobacilos vaginales, competir con los patógenos genitourinarios y prevenir la vaginosis bacteriana, una enfermedad que aumenta el riesgo de ITU (198).

Otros estudios realizados para evaluar la eficacia de estos probióticos en la prevención de las infecciones urinarias, como el de Beerepoot et al, en el que se compara el uso de TMP-SMX 480 mg cada 24 horas y el de cápsulas orales con 109 UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus reuteri* RC-14 dos veces al día en mujeres postmenopáusicas, no han demostrado la eficacia esperada por los agentes probióticos (se reflejó por lo menos un episodio de ITU en un 69,3% de las pacientes del grupo TMP-SMX y en un 79,1% del grupo de *Lactobacillus*, con una media de 6 y 3 respectivamente hasta la aparición de síntomas) (200). Sin embargo, sí que pueden tener un papel coadyuvante al administrarlo con antibióticos para la destrucción de los biofilms bacterianos (201).

1.6.2.3. Profilaxis con arándanos.

A pesar de la falta de datos farmacológicos y del pequeño número de estudios clínicos no muy sólidos, hay pruebas de que los arándanos resultan útiles para reducir la tasa de ITU inferiores en las mujeres (202, 203).

En la práctica cotidiana, se recomienda el consumo diario de productos con arándanos, con un aporte mínimo de 36 mg/día de proantocianidina A (principio activo del arándano) (202, 203). La mejor estrategia consiste en utilizar aquellos compuestos que han demostrado actividad biológica evidente en la orina.

La acción de los arándanos radica fundamentalmente en inhibir tanto la adherencia bacteriana como la formación de biofilms (204, 205).

En una revisión realizada por Wang et al. se incluyeron trece ensayos que incluían a 1616 pacientes, entre los cuales se identificaron 5 subgrupos: mujeres con ITUR, mujeres ancianas, pacientes con vejiga neurógena, mujeres embarazadas y niños. La forma, dosis, intervalo de dosificación y el contenido de PAC de los productos de arándano utilizados variaban considerablemente. Exceptuando un estudio, en el que se identificaron tasas muy bajas de infección, los productos derivados del arándano fueron efectivos en la prevención de las ITUR (RR 0,62; 95% IC 0,49 a 0,80), sobre todo en mujeres con o sin ITUR, niños, personas que consumían zumo de arándano y con más de dos tomas al día (206, 207).

En un estudio realizado por Stapleton et al (208), en el que se estudió a 176 mujeres premenopáusicas durante 6 meses (120 tomaron zumo de arándano y 56 un zumo placebo) y en el que se evaluó el tiempo hasta la aparición de infección urinaria, la presencia de uropatógenos (bacteriuria asintomática) y los efectos adversos, se observó una disminución de las cepas de *E.coli* con fimbrias P en la orina de las pacientes que habían tomado zumo de arándanos, aunque no se consiguió una reducción estadísticamente significativa del riesgo de ITU con respecto a placebo.

1.6.2.4. Profilaxis inmunoactiva frente a las infecciones urinarias.

Se ha evaluado la administración de activadores del sistema inmunológico en forma de vacunas bacterianas, tanto mediante células inactivadas como con lisados de las mismas. El objetivo es la inducción de anticuerpos durante una inmunización activa que derivaría en el incremento de la resistencia a la colonización en áreas genitales y del tracto urinario, y en la activación de células inmunocompetentes que aumenten la producción de anticuerpos y eviten la invasión tisular (193).

En varios ensayos aleatorizados se ha documentado suficientemente bien y se ha demostrado que OM-89 (Uro-Vaxom) es más eficaz que placebo. Por consiguiente, puede recomendarse como inmunoprofilaxis en las mujeres con ITU no complicadas recurrentes (209, 210).

En relación con otros productos inmunoterapéuticos comercializados, aún faltan estudios en fase III más extensos. En estudios fase II más pequeños se ha

demostrado que StroVac y Solco-Uro-vac son eficaces cuando se administran con un ciclo de refuerzo (209, 210).

En lo que respecta a otros productos como Urostim y Urvakol no se dispone de estudios controlados (209, 210).

1.6.2.4.1. Vacunas bacterianas polivalentes.

Desde 1987 se estudió la posibilidad de administrar vacunas bacterianas polivalentes a aquellos pacientes con infecciones urinarias de repetición. Inicialmente se utilizó una vacuna parenteral con células enteras (Solco Urovac®), la cual demostró en estudios iniciales una reducción significativa en número de eventos en pacientes con ITUR y una mejoría plausible en el tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva (211). Otros estudios demostraron un aumento en orina del componente secretor sIgA (212).

Actualmente disponemos en el mercado farmacéutico de múltiples vacunas bacterianas polivalentes individualizadas que se administran vía sublingual, como Uromune®, que parece ser una estrategia efectiva en la reducción de la frecuencia, duración, severidad y en los costes de las ITUR en el adulto (213).

Efectos en humanos

Farmacocinética y metabolismo del medicamento en humanos

Según la CHMP/VWP/164653/2005 (214), los estudios de farmacocinética, en las vacunas terapéuticas, no son necesarios, en general, ya que no proporcionan una información útil para determinar la dosis (215).

Seguridad y eficacia

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

Mecanismo de acción

Desde un punto de vista muy simplista, el sistema de defensa frente a patógenos se puede estratificar en 3 niveles (216):

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

Las barreras anatómicas y fisiológicas proporcionan la primera línea de defensa frente a patógenos (216).

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

La inmunidad innata aumenta la protección que ofrecen las barreras anatómicas y fisiológicas (217). El sistema inmunitario innato depende de un repertorio reducido de receptores para detectar agentes patógenos. Compensa este número limitado de receptores, llamados Receptores de Reconocimiento de Patógenos (PRRs) focalizando su acción sobre componentes microbianos que son compartidos por amplios grupos de patógenos, llamados Patrones Asociados a Patógenos (PAMPs) que no están presentes en el organismo (218). Una de las principales características de esta inmunidad es la rapidez. Al cabo de pocos minutos de la exposición al patógeno, el sistema inmunitario innato genera una reacción inflamatoria de protección, además de jugar un papel central en la activación de la subsiguiente respuesta inmunitaria adquirida (216).

Los linfocitos T y B son las principales armas de autodefensa del sistema inmunitario adaptativo o adquirido. Su respuesta está condicionada a la exposición a un antígeno. Muestra un gran número de receptores diferentes. Puede reconocer cualquier antígeno. Muestra receptores para autoantígenos, por lo que debe elaborar mecanismos de tolerancia, y requiere un tiempo en generar una respuesta de protección después del primer contacto con el patógeno.

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

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

Algunos elementos son difíciles de clasificar, por ejemplo, las células NKT (“natural killer T cells”) y las células dendríticas, que pueden ser clasificadas en la cúspide de la inmunidad innata y adquirida, en lugar de ser clasificadas firmemente en un solo campo (216).

La protección inmunitaria innata es una función realizada por células de origen hematopoyético y no hematopoyético. Las células de origen hematopoyético incluyen macrófagos, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, células asesinas naturales (“natural killer cells” -NK-) y células NKT (“natural killer T cells”). Además de estas células, la respuesta inmunitaria innata es una propiedad de las células epiteliales de revestimiento de los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario (216). Las moléculas de reconocimiento (PRRs) incluyen los “Toll-like receptors” (TLR)

(como los Toll-Like Receptors de *Drosophila*, tabla 16), “nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat receptors” (NLRs) y “retinoic acid-inducible gene-I (RIG-)-like receptors” (RLRs) (219, 220) que reconocen a los componentes inmunomoduladores incluidos en Uromune®.

El sistema inmunitario innato reconoce estos Patrones Asociados a Patógenos (PAMPs) que, a pesar de que sus estructuras son distintas desde el punto de vista bioquímico, comparten las siguientes características (218):

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

La inmunidad innata está presente en todos los organismos multicelulares, mientras que la adquirida se encuentra en organismos superiores (vertebrados). Durante de evolución, la inmunidad adquirida se desarrolló en el contexto de un sistema inmunitario innato funcional. La diferenciación entre ambos tipos de inmunidad es muy simplista, ya que muchas respuestas de la inmunidad adquirida tienen lugar sobre fundamentos de inmunidad innata (218, 221).

Como mínimo hay tres grandes estrategias que el sistema inmunitario innato emplea para reconocer a los microorganismos invasores. La primera está relacionada con el repertorio limitado de receptores que reconocen PAMPs. El segundo es detectar el peligro inmunológico en la forma de Daño-Asociado a Patrones Moleculares (DAMPs). Los DAMPs representan consecuencias metabólicas de la infección y de la inflamación (216). El tercero es la detección de lo propio perdido (“missing self”), moléculas que se expresan en las células sanas pero no en células infectadas o en microorganismos.

Las células inmunológicas responsables de la inmunidad innata expresan una familia de PRRs que tiene sus raíces funcionales en el receptor TOLL de *Drosophila* (216). Estos “Toll-Like Receptors” (TLR) tienen una estructura similar al receptor de IL-1 de los mamíferos (218).

I. INTRODUCCIÓN

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

Tabla 16: TLR en humanos y agonistas (218).

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

Un factor, que juega un papel muy importante en la respuesta frente a microorganismos, es la inmunidad de mucosas. Las membranas mucosas que cubren los tractos respiratorio, digestivo, genitourinario, conjuntival, ótico y los

conductos de las glándulas exocrinas forman, en conjunto, una superficie de 300 m² aproximadamente.

El sistema inmunitario de mucosas realiza las siguientes funciones básicas (222):

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

Las características básicas de la inmunidad de mucosas que la distinguen de la inmunidad sistémica incluyen (223):

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

En este sistema mucoso común actúan tanto el sistema inmunitario mucoso innato como el adquirido, con lugares de inducción (“inductive site”) de respuesta innata inmunitario y lugares de ejecución de esta respuesta (“effector site”) (224). Los “inductive sites” están constituidos por tejido linfoide asociado a mucosas (MALT: “mucosa-associated lymphoid tissue”) además de los nódulos linfáticos locales o regionales (LNs: “local o regional mucosa-draining lymph nodes”), mientras que los “effector sites” consisten en diferentes compartimentos histológicos, que incluyen la lámina propia de varias mucosas, el estroma de glándulas exocrinas y el epitelio de superficie (224).

La estimulación de la mucosa oral puede producir efecto en una mucosa distante (225) al activar los mecanismos efectores de inmunidad innata y adquirida.

La estimulación de la mucosa oral o sublingual es igual de efectiva que la nasal (226). La eficacia y persistencia de la respuesta inmunitaria inducida por medio de inmunización sublingual con diferentes tipos de adyuvantes sugiere

que esta vía es una alternativa muy prometedora frente a inmunización a través de otras vías mucosas.

Los inmunomoduladores bacterianos contienen bacterias inactivadas, lisados bacterianos o componentes celulares de la bacteria. Producen una estimulación inespecífica del sistema inmunitario innato y adaptativo, afectando tanto a la respuesta celular como a la humoral, por tanto, ofrecen una nueva vía para establecer terapias antimicrobianas, ya que pueden estimular los mecanismos de defensa del organismo y prevenir de esta forma determinadas enfermedades víricas, bacterianas y fúngicas (225, 226).

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

Uro-Vaxom® se comercializa en forma de cápsulas que contienen 6 mg de lisados bacterianos liofilizados de *E. coli*, ejerciendo su función como agente inmunoestimulante. En animales, se ha observado un aumento de la resistencia a las infecciones experimentales, una estimulación de los macrófagos, de los linfocitos B y de las células inmunocompetentes a nivel de las placas de Peyer, así como un aumento de la tasa de las inmunoglobulinas en las secreciones intestinales. En humanos, Uro-Vaxom® estimula los linfocitos T, induce la producción de interferon endógeno y aumenta la tasa de las IgAs en la orina. Su dosificación por vía oral en el tratamiento preventivo de las ITU es de 1 cápsula diaria en ayunas durante 3 meses consecutivos. También puede administrarse 1 cápsula diaria en ayunas como adyuvante a las terapias antiinfecciosas de los síntomas (pero al menos durante 10 días consecutivos) en episodios agudos (Rossi 2010) (210).

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

1.7. Seguimiento de los pacientes con ITU.

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

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

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

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

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

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

Las pruebas recomendadas son la ecografía del aparato urinario y una cistouretrografía (16).

2. FACTORES DEPENDIENTES DEL HUÉSPED QUE FAVORECEN LA INFECCIÓN URINARIA.

2.1. Patogenia de las infecciones de orina.

2.1.1. Fisiopatología general de las ITU.

Los microorganismos pueden llegar a las vías urinarias por diseminación hematológica o linfática, aunque hay abundantes datos clínicos y experimentales que demuestran que el ascenso de microorganismos desde la uretra es la vía más frecuente que produce ITU, especialmente por microorganismos de origen intestinal (es decir, *E.coli* y otras enterobacterias)(14, 16). Esto ofrece una explicación lógica de la mayor frecuencia de ITU en las mujeres que en los varones y del mayor riesgo de infección después de un sondaje o instrumentación vesical (14). Una sola inserción de una sonda en la vejiga urinaria de pacientes ambulatorios provoca una ITU en el 1-2% de los casos. Las sondas permanentes con sistemas de drenaje abierto producen bacteriuria en casi el 100% de los casos en el plazo de 3 a 4 días. El uso de un sistema cerrado, con una válvula para impedir el flujo retrógrado, retrasa la aparición de la infección, aunque no la previene en último término. Se cree que las bacterias migran por el espacio mucopurulento existente entre la uretra y la sonda, lo que da lugar a la aparición de bacteriuria en casi todos los pacientes en el plazo de unas 4 semanas (14, 16).

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

2.1.2. Factores predisponentes del huésped.

Los uropatógenos precisan de un pH óptimo para crecer en los tejidos y mucosas. El epitelio vaginal se encuentra en condiciones normales colonizado por *Lactobacillus* acidófilos. Estos son productores de ácido láctico e inducen un pH ácido que dificulta la proliferación de patógenos. Cualquier alteración de este equilibrio por condiciones higiénicas, alimentarias, hormonales o por antibiototerapia puede provocar su descenso y facilitar la colonización (227). También la orina es un excelente medio de cultivo, pero tiene sus propios mecanismos de defensa, como el pH ácido, la osmolaridad y la elevada concentración de urea que dificultan la infección (227).

De otra parte, existen anticuerpos en la mucosa vaginal y urotelial, fundamentalmente IgA e IgG, que facilitan la aglutinación y disminuyen la adherencia bacteriana. Los niveles de anticuerpos en fluido vaginal son superiores en mujeres colonizadas que en mujeres sanas (227). La participación de la inmunidad celular en las infecciones de vías urinarias bajas no está aún aclarada.

Estudios realizados con células epiteliales de mujeres con antecedentes de infecciones urinarias de repetición demostraron una mayor adherencia bacteriana de cepas *E.coli* causante de infección que en el grupo de células correspondientes a mujeres resistentes (228, 229).

Otro mecanismo de defensa del huésped es la existencia de una mucina de superficie, compuesta por glucosaminoglicano que contribuye a dificultar la adhesión bacteriana. Esta capa protectora fue demostrada por primera vez por Parson en la mucosa vesical del conejo (230, 231). La ausencia de adhesión y el frecuente y correcto vaciamiento vesical constituye uno de los más eficaces mecanismos de protección contra la infección.

El comienzo de la actividad sexual marca un incremento en la incidencia de las infecciones urinarias en la mujer, esto debido, fundamentalmente, a factores mecánicos que durante el coito facilitan el ascenso y la progresión de gérmenes de vulva y vagina al interior de la uretra y la vejiga. Hay determinados dispositivos como los intrauterinos que incrementan la incidencia de infecciones urinarias (232).

Después de toda esta exposición, toma cuerpo la hipótesis de Stamey, defendida por gran número de autores, sobre la existencia de una predisposición biológica a la ITU en mujeres con infecciones recidivantes (233).

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

Una vez que las bacterias han colonizado el meato uretral, su entrada es facilitada por factores mecánicos, como la obstrucción del flujo urinario, traumatismos, reflujo vesicoureteral, disfunción vesical neurógena, relaciones sexuales o la presencia de una sonda uretral. La prevalencia elevada en mujeres

es, presumiblemente, por su uretra corta. Además, en el urotelio existen receptores específicos denominados Gal 1-4, Gal b, que son abundantes en las células epiteliales de las mujeres con infecciones de vías urinarias recurrentes y en los individuos con ciertos grupos sanguíneos como B, AB y Lewis (fenotipo no secretor), los cuales carecen de sustancias que ocultan los receptores de *E.coli* (234).

Las secreciones prostáticas ofrecen protección a los hombres por su efecto bacteriano. Cuando hay diseminación de éstas se favorece el incremento de las ITU en los hombres. Anomalías estructurales como cálculos, obstrucciones o catéteres son factores de riesgo importantes para infecciones complicadas por gramnegativos (*Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Serratia sp.*, *P. aeruginosa*) resistentes a antibióticos. La obstrucción al flujo urinario a cualquier nivel, desde el meato hasta los túbulos renales, constituye el principal factor predisponente de ITU, pues inhibe el flujo normal de la orina y la ectasia deteriora los mecanismos normales de defensa del uroepitelio, además favorece la capacidad adhesiva de las bacterias por la ausencia del fenómeno de lavado. Con el vaciamiento incompleto no sólo se favorece la multiplicación de las bacterias en la orina, al proporcionarles sustrato adecuado, como también en el parénquima renal, sobre todo en la médula renal. Cuando existe obstrucción, el incremento de la presión retrógrada deteriora la liberación de células fagocíticas inflamatorias e incrementa la susceptibilidad de isquemia papilar y medular, lo cual favorece la invasión, multiplicación y diseminación de las bacterias (235).

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

A las 48 horas, los leucocitos polimorfonucleares infiltran los túbulos, hay evidencia de fagocitosis activa e ya es evidente el daño a las células tubulares, hay edema mitocondrial y la morfología de los núcleos y membrana basal tubular es irregular. Diversos factores locales como la hiperosmolaridad, pobre oxigenación y aporte vascular limitado, impiden la actividad natural de los mecanismos de defensas local y humoral, favoreciendo el crecimiento de bacterias y la progresión de la infección en la médula renal (236).

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

Los resultados de distintos estudios confirman las observaciones anteriores de que las secreciones del tracto genital pueden exhibir actividad bactericida significativa contra *E.coli* (237) y sugieren que las proteínas de los

lactobacilos comensales contribuyen a esta actividad. Especies de lactobacilos son la microbiota predominante de la vagina y contribuyen a la defensa innata de acogida (238-240). Los estudios anteriores se centraron en la actividad antimicrobiana del peróxido de hidrógeno, ácido láctico, bacteriocinas y como mediadores de la actividad antimicrobiana de los lactobacilos (241, 242). Las bacteriocinas son proteínas producidas por bacterias no patógenas que inhiben el crecimiento de las cepas competidoras (243). Por ejemplo, en un estudio reciente de Kenia, las especies de lactobacilos fueron aisladas en 82 de las 107 muestras vaginales recogidas, con *L. jensenii* predominando. SCS de *Lactobacillus* se ensayaron para determinar la actividad antibacteriana contra bacterias asociadas - BV. Aproximadamente el 25 % de las muestras inhibió el crecimiento de *Prevotella bivia*, *G. vaginalis* y *Mobiluncus spp.* En particular, la actividad se pierde si las muestras se trataron con proteinasa K, lo que sugiere que las bacteriocinas, que son proteinasa K sensible, contribuyeron a la actividad antimicrobiana contra las bacterias asociadas - BV (244).

Todas las situaciones en las que existe una alteración de la microbiota vaginal normal consistente en una disminución de la población de *Lactobacillus spp.* y un aumento de *E.coli* y otros uropatógenos se relacionan con un aumento de la frecuencia de ITU (245).

Lactobacillus spp. protege a la vagina frente a la colonización por uropatógenos fundamentalmente porque interfiere con la adherencia de los mismos al epitelio vaginal al bloquear sus receptores y porque inhibe su multiplicación mediante la producción y excreción de H₂O₂, ácido láctico y bacteriocinas. Algunos *lactobacillus* se adhieren ávidamente a las células del epitelio vaginal, otros bloquean eficientemente la adherencia al mismo de los uropatógenos y otros inhiben su crecimiento, siendo estas propiedades independientes y acumulativas en una determinada cepa (246-248).

2.1.4. Factores dependientes del patógeno.

Uno de los factores que mayor virulencia confiere al germen es la adherencia bacteriana (249, 250). Las bacterias con capacidad de fijarse a la mucosa consiguen anular uno de los mecanismos más importantes de defensa contra la infección, el arrastre por el vaciamiento vesical. Las estructuras bacterianas relacionadas con la fijación de las bacterias a las mucosas son unos filamentos proteicos, las fimbrias o pili (251). Se han encontrado un elevado número de receptores manosa sensibles en las células epiteliales vaginales y vesicales de las mujeres con bacteriurias de repetición, así como una mayor adherencia de *E.coli* a células epiteliales de mujeres con episodios bacteriúricos de repetición (229).

Otra de las características de los microorganismos, que aumenta su virulencia es la resistencia bacteriana a los antibióticos (233). La resistencia

natural, que es aquella que el germen posee de forma espontanea, antes de la utilización del antibiótico. La segunda es la selección de mutantes resistentes que son bacterias que presentan una resistencia natural, pero que se encuentran en muy pequeña cantidad y no pueden ser detectadas en las pruebas clínicas (233). Tras el uso del antibiótico, éste elimina las cepas sensibles y selecciona las resistentes. Pero la resistencia que más importancia implica en la clínica, por su mayor frecuencia, es la resistencia transferible mediada por plásmidos, donde la información genética de la resistencia se transmite de bacteria a bacteria mediante plásmidos, consiguiendo los gérmenes, de esta forma, difundir a los genomas de otras bacterias, las distintas formas de resistencia (233).

En *E.coli* se han identificado cuatro grupos filogenéticos a los que se denomina A, B1, B2 y D. Las cepas comensales derivan en su mayoría de los grupos A y B1 y poseen muy pocos factores de virulencia. Estas cepas constituyen el núcleo de la microbiota fecal, están adaptadas a una pacífica convivencia con el huésped, no producen enfermedad intestinal y sólo causan infección extraintestinal cuando existen factores favorecedores. Las cepas patógenas extraintestinales, entre los que se incluyen los uropatógenos, derivan principalmente del grupo B2 y en menor medida del D y albergan genes que codifican factores extraintestinales de virulencia, estando los genes responsables de estos factores en fragmentos de DNA, denominados islas de patogenicidad o PAI. Una misma cepa de *E.coli* puede albergar diversas PAI (22, 252).

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

Tabla 17: Factores virulentos asociados a *E.coli* (252).

3. CANDIDIASIS EN EL SISTEMA GENITO URINARIO

3.1. *Candida spp*

3.1.1. Taxonomía y generalidades del género *Candida*

Se entiende por *Candida*, el género de hongos levaduriformes que incluye al patógeno común *Candida albicans* (253)

El género *Candida* incluye aproximadamente a 154 especies, entre ellas, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. dublinensis*, y son frecuentemente aisladas en infecciones en humanos, siendo *C. albicans* la más relevante en términos de patogenicidad (254)

C. albicans ha recibido diferentes nombres, desde que Robin la denominó en 1853 *Oidium albicans*, esta especie estuvo incluida en 100 sinónimos y pasada a través de 18 géneros. De estos géneros, sólo dos han prevalecido por largo tiempo para referirse a esta especie: El género *Monilia*, en el cual estaba incluida la especie *Monilia candida* (Plaut, 1885), luego *Monilia albicans* (Zopt, 1890) que dominó la literatura hasta el trabajo de C.M. Berkhout, quien en 1923 propone el género *Candida* y la especie *C. albicans*, que fue aceptado por el 3er Congreso Internacional de Microbiología en Nueva York en 1939. Desde entonces se pasaron al género *Candida* todas aquellas levaduras que no encajaban en el género *Monilia* (253)

La clasificación taxonómica de *C. albicans* es: (255)

Reino:	Fungi
Phylum:	Ascomycota
Subphylum:	Ascomycotina
Clase:	Ascomycetes
Orden:	Saccharomycetales
Familia:	Saccharomycetaceae
Genero:	Candida

C. albicans es unicelular. En el estado saprófito se encuentra en forma de levadura, célula redondeada u ovalada de 2 a 4 micras, con paredes finas. En el estado parasitario forma filamentos con extremos redondos de 3 a 5 micras de diámetro y de longitud variable, pues los brotes no se separan de la célula madre y toman así una forma cilíndrica, formando una pseudomicela (256).

Las células levaduriformes o blastosporas son microorganismos eucarióticos, las cuales se reproducen asexualmente por un proceso específico de división celular conocido como gemación. Este proceso de división implica la producción de nuevo material celular proveniente de la superficie de la

blastospora. Cuando el brote o yema ha crecido y se encuentra en su tamaño óptimo, se suscita la división celular y se forma un tabique o septo entre las dos células (257).

La forma filamentosa del hongo, denominada hifa, ha sido definida como una estructura microscópica tubular, la cual contiene múltiples unidades celulares divididas por septos y puede surgir a partir de blastosporas o de hifas existentes. Esta crece continuamente por extensión apical (257).

La apariencia microscópica de todas las especies de *Candida* es similar; todas las levaduras son Gram positivas, pero en algunas ocasiones la forma de las blastosporas puede variar de ovoide a elongada o esférica. Microscópicamente, *C. albicans* presenta dimorfismo, el cual es una transformación de la forma ovoide de las blastosporas (levaduras) gemantes a hifas (257).

3.1.2. Localización fisiológica y patológica

C. albicans es una levadura comensal, presente en las mucosas de los seres humanos y los animales de sangre caliente, siendo habitualmente aislada de la cavidad oral, el tracto gastrointestinal y urogenital, y su conversión en agente patógeno depende principalmente de la alteración del equilibrio entre la microbiota y el sistema inmunitario del hospedador (253) (258).

Las relaciones con su hospedador cobran un importante papel en este tipo de infección. El estado fisiológico del hospedador es el primer factor que gobierna la etiología de las candidiasis. Variaciones de este estado pueden desencadenar que las levaduras comensales se conviertan en patógenas, causando infecciones (259).

C. albicans, al igual que otros patógenos, tiene la capacidad de adherirse y formar biopelículas en aparatos implantados, especialmente catéteres intravasculares lo que les confiere mayor resistencia a antifúngicos (254).

Candida albicans es un microorganismo eucariota con una extraordinaria capacidad para adaptarse a diferentes ambientes y nichos de acogida.

Estas propiedades únicas permiten el dual estilo de vida de *C. albicans* tanto como un comensal y como un patógeno oportunista para los seres humanos y otros mamíferos. Esta dualidad tiene una correspondencia morfológica en la capacidad de *C. albicans* a sufrir un cambio morfo-genético de la forma ovoide típica de levadura (Y) a una forma filamentosa de hifa (H) (transición dimórfica, Imagen 1) (260).

En la forma de Y, *C. albicans* se pueden encontrar en el intestino y la vagina de más del 50% de los sujetos asintomáticos sanos, mientras que la forma H se encuentra invariablemente en las muestras patológicas obtenidas de

los tejidos invadidos, incluidos los de las mujeres con candidiasis vulvovaginal o candidiasis vulvovaginal recurrente (Figura 1) (260).

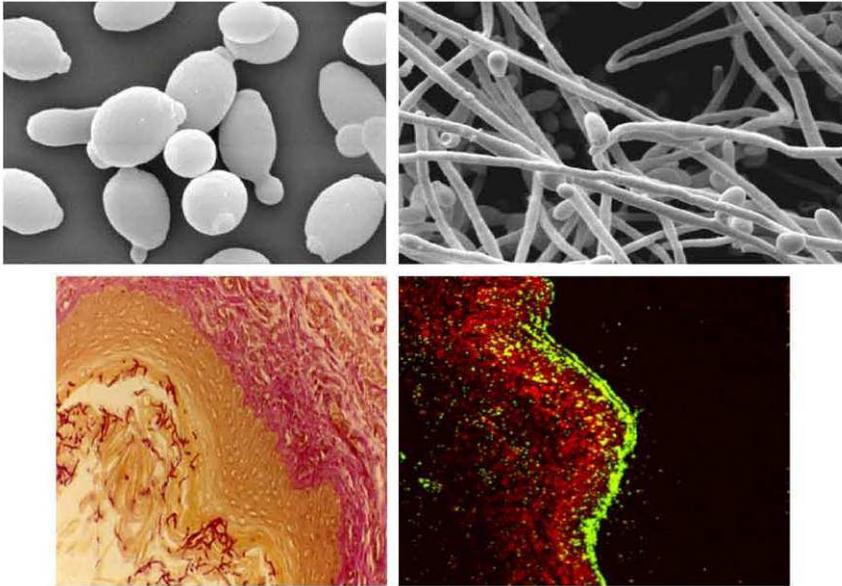


Figura 1: Paneles superiores: microscopio electrónico de barrido de la levadura (izquierda) y de las hifas (derecha) de *Candida albicans*. Paneles inferiores: izquierda: sección Grocott-teñidas de vagina de rata experimentalmente infectada con *C. albicans* que muestran células de hifas en la capa superficial más externa del epitelio vaginal.

Derecha: células de hifas (fluoresceína-teñidas) que forman una biopelícula en la superficie de las células epiteliales de la vagina, en una sección de vagina de la rata infectada experimentalmente (260).

Figura 1. Imágenes de levaduras y de las hifas de *Candida albicans*.

La candidiasis es una infección común producida por diferentes especies del género *Candida*. Aunque *C. albicans* ha sido la especie más significativa en las últimas décadas, las especies *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. orientali*, *C. dubliniensis*, y *C. lusitane* entre otras, se aíslan de forma frecuente como agentes causales de infecciones (261).

Candida spp. es la especie más comúnmente implicada en las infecciones por hongos en humanos (262).

En la Figura 2 se pueden observar los porcentajes de aislamientos de las distintas especies de hongos del género *Candida*:

Porcentaje de distintas especies aisladas

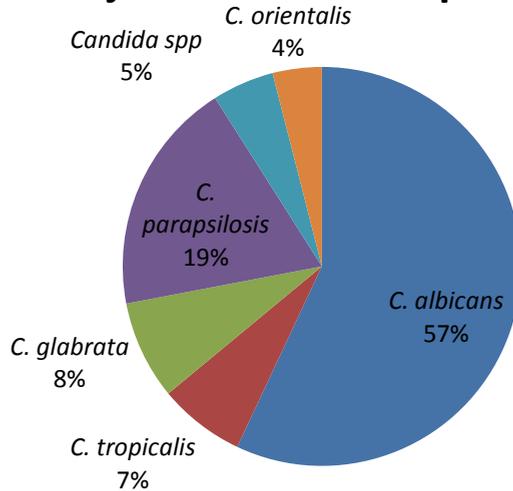


Figura 2. Porcentaje de aislamientos de las distintas especies de hongos del género *Candida* (261). Datos obtenidos de una revisión prospectiva por la Confederación de Micología Médica.

Las candidiasis se clasifican generalmente como profundas o superficiales. Las candidiasis profundas, producen lesiones agudas o crónicas que pueden afectar a uno o más órganos, y generalmente terminan en una septicemia, denominándose entonces candidiasis sistémicas o diseminadas. Se observan principalmente en pacientes inmuno-comprometidos y suelen ser de pronóstico grave. La mortalidad puede superar el 50%, aunque hay que tener en cuenta que casi siempre aparece como complicación a una enfermedad grave, con lo que el índice de mortalidad aumenta (263).

Las candidiasis superficiales o mucocutáneas afectan principalmente a la piel, y a las mucosas oral y genito-urinaria. Por lo que se pueden clasificar entre candidiasis genitourinaria y no-genitourinarias. Y dentro de las genito-urinarias, podemos diferenciar entre Candidiasis Vulvovaginales (CVV), Balanitis y Candiduria (264).

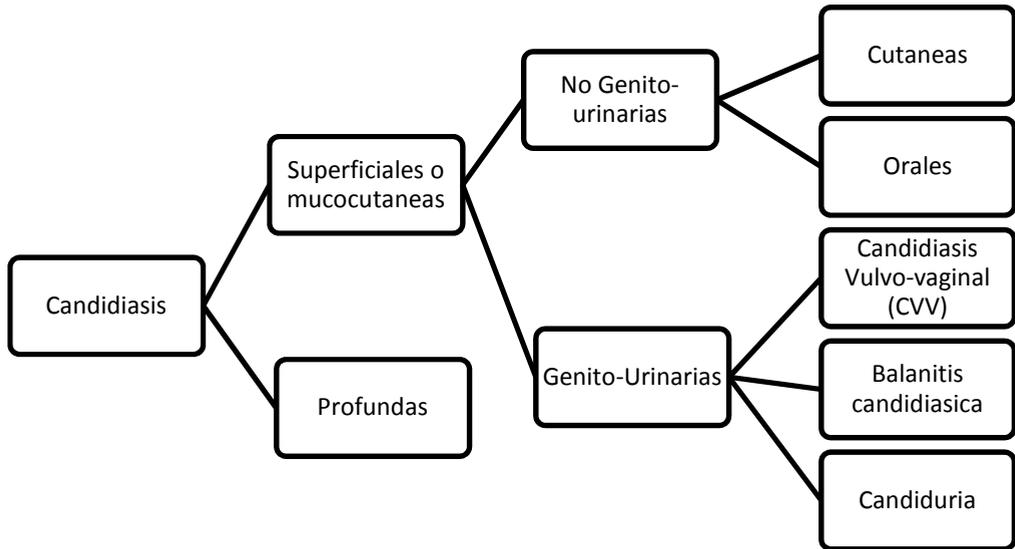


Figura 3. Clasificación de las candidiasis

En la candidiasis cutánea, la piel está infectada con hongos de *Candida* y es bastante común. La infección puede comprometer casi cualquier piel en el cuerpo, pero casi siempre se produce en áreas cálidas, húmedas, con pliegues como las axilas y la ingle (265).

La candidiasis oral se puede presentar en varias formas clínicas, siendo la más común la pseudomembranosa o muguet, que afecta a la mucosa de boca y faringe, y suele producirse en recién nacidos y en ancianos o inmunodeprimidos (263).

La candidiasis genitourinaria ocurre principalmente en las mujeres y se denomina candidiasis vulvovaginal (CVV) si afecta a la vagina y que representa alrededor del 20% de los casos de vaginitis (266), y si no se trata adecuadamente puede ser recurrente (267), o candiduria si afecta a orina o el tracto urinario (268).

En hombres, la infección ocurre con menos frecuencia y se denomina balanitis candidiasica (269).

El diagnóstico de las candidiasis superficiales se realiza mediante criterios clínicos, junto con la observación al microscopio de muestras de lesiones o cultivos selectivos. Hay que tener en cuenta que un cultivo positivo demuestra la presencia de *Candida spp.* pero no la infección (270).

3.2. Infecciones por *Candida* en el sistema genito urinario

3.2.1. Balanitis candidiasica

3.2.1.1. Definición

Se define como una inflamación del glande del pene, como consecuencia de la infección por el hongo *Candida* (271).

Se caracteriza por la aparición en el glande de una erupción enrojecida que se acompaña de dolor o picor. Las lesiones típicas son máculas y pápulas, algunas de las cuales pueden estar erosionadas (272).

3.2.1.2. Epidemiología

Se han encontrado evidencia de colonización por levaduras en el 14 - 18% de los hombres sin signo de balanitis, sin diferencias significativas entre los circuncidados y los hombres no circuncidados (273).

Curiosamente, a diferencia lo encontrado en el tracto vaginal, sólo la mitad de los aislamientos fueron de *C. albicans* (274), (273).

3.2.1.3. Factores de riesgo

Los factores de riesgo predisponentes son la diabetes mellitus, la inmunosupresión, y la no circuncisión. Se considera que no estar circuncidado como un factor predisponente importante, cuando se asocia higiene deficiente y la acumulación de esmegma (275), (276).

3.2.1.4. Diagnostico y tratamiento

El diagnóstico de la balanitis suele ser clínico, es decir, se realiza mediante la exploración física sin que sean necesarias pruebas diagnósticas. Sin embargo, en ocasiones pueden existir dudas. En estos casos, se recomienda realizar un cultivo para comprobar el crecimiento del hongo en el laboratorio (277).

Los protocolos para el tratamiento de la balanitis por *Candida spp* todavía no se han estandarizado. Las opciones de tratamiento por lo general implican agentes azoles tópicos u orales. Clotrimazol, miconazol y econazol son los agentes antifúngicos tópicos generalmente recomendados (276).

El tratamiento oral con fluconazol (150 mg como dosis única) está recomendado cuando los síntomas son severos, en casos recalcitrantes, o con diabetes concomitante (276).

3.2.2. Candidiasis vulvo vaginal

3.2.2.1. Definición

Las candidiasis vaginales se suelen clasificar como complicada y no complicada. La candidiasis vaginal no complicada se caracteriza por ser esporádica o poco frecuente, con síntomas leves a moderados; *C. albicans* es la causa más probable y no existe inmunosupresión ni se relaciona con embarazo (278), (279).

La candidiasis vaginal complicada es la que presenta recurrencia o infección severa, se relaciona a otras especies diferentes a *C. albicans*, y se relaciona a inmunodepresión, diabetes y embarazo (278), (279).

La candidiasis vaginal recurrente, se define como cuatro o más episodios documentados de vulvovaginitis por *Candida spp* en un periodo de 12 meses (280).

3.2.2.2. Epidemiología

La candidiasis vulvovaginal se cuenta entre las patologías más frecuentes del tracto genital inferior femenino (281).

En niñas pre púberes la etiología generalmente es inespecífica (282).

Candida spp, en su mayoría *C. albicans*, se pueden aislar en los tractos vaginales de entre el 20% al 30% de mujeres sanas asintomáticas no embarazadas en un solo punto en el tiempo, y en hasta el 70% si se estudia durante un período de 1 año(283), (284).

Se estima que alrededor del 75% de todas las mujeres experimentarán al menos un episodio de candidiasis vulvovaginal durante sus años fértiles, de los cuales alrededor de la mitad tendrán al menos una recurrencia (285).

En mujeres embarazadas la prevalencia es mayor (28% al 38%), y también se encuentra a *C. albicans* como la principal etiología (88%) seguido de, *C. glabrata* (6,2% al 16,3%) – a ésta se relaciona a vaginitis crónica-, *C. Krusei* (4%) (286), (287) y *Candida spp* (17,7%) (288).

En mujeres menopáusicas se encontró una prevalencia de 7,2 % de *Candida spp* (288).

Buscemi y col hallaron mayor frecuencia de candidiasis en mujeres VIH positivas (289) y Villalobos y col encontraron *C. albicans* en el 20,75% tanto en mujeres seropositivas y seronegativas, *Candida spp* en 5.66% en seropositivas y 11% en seronegativas (290).

La prevalencia de *C. albicans* en muestras de exudado vaginal en mujeres internadas por sepsis ginecológica es del 59,8% seguida de la vaginosis bacteriana con 22,1% (291).

La distribución de *Candida spp.* identificada en mujeres con candidiasis vulvovaginal varía ampliamente dependiendo de la ubicación geográfica, así como la poblaciones estudiadas (Tabla 18).

Normalmente, se localiza una única especie, pero en un minoría de mujeres (del 2% al 5%) se han encontrado dos o más especies en el mismo cultivo vaginal, tanto en candidiasis vulvovaginales complicadas, como no complicadas (292), (293).

El porcentaje global de especies no-*C. albicans* asociado con candidiasis vulvovaginal en estos territorios, oscila entre 11% al 24% (293), (294), (295), (296), (297).

Algunos estudios han reportado una tendencia creciente en la ocurrencia de especies no-*C. albicans* en el tiempo (298).

A diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos, Europa y Australia, las especies no-*C. albicans*, en particular *C. glabrata*, son las que se encuentran más comúnmente asociadas con candidiasis vulvovaginal en algunos de Asia y África países (Tabla 18). En Turquía, India y Nigeria, los casos debido a *C. glabrata* oscilan entre 30 a 37%.

La distribución de *Candida spp.* en China se asemeja mucho a la de la Estados Unidos (293), (294), (295), (296), (297).

Los porcentajes más altos de especies no-*C. albicans* han sido aislados en mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrentes que en mujeres con candidiasis vulvovaginal no recurrentes (40% a 32% versus 20% a 11%, respectivamente) (293), (295), (296), (299).

Otro poblaciones con mayores índices de especies no-*C. albicans* incluyen las mujeres infectadas por el VIH (300), las mujeres después de la menopausia, y especialmente a las mujeres con diabetes no controlada independientemente de la infección por VIH (301).

Curiosamente, los porcentajes más altos de especies no-*C. albicans* están asociadas con la edad en mujeres con candidiasis vulvovaginal (295), (297).

En todas estas poblaciones, *C. glabrata* es el más común entre las especies no-*C. albicans* (293), (294), (295), (296), (297).

Región	Casos	%					
		<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	Otras
EEUU	93.775	89	8	1	2		
Iowa, (EEUU)	429	76	16	1	4	4	2
Australia	1.087	89	7	1	1	1	1
Italia	410	84	9	1	1		5
Italia	909	77	15	2	1	4	1
Austria	3.184	88	3	<1	1	<1	7
China	1.070	90	8	1	1		1
India	215	47	37	6	10	1	2
Turquía	240	44	30		6	6	19
Nigeria	517	20	34	18			24

Tabla 18. Especies de *Candida spp.* identificadas en mujeres con candidiasis vulvovaginal. Tomado de (302).

3.2.2.3. Factores de riesgo

Se trata de una infección estrógeno-dependiente, cuya frecuencia depende de múltiples factores: diabetes, tratamientos inmunosupresor, tratamiento antibiótico, estado inmunitario, hábitos de higiene, anticonceptivos orales, uso de ropa interior de fibras sintéticas, etc (303), (304), (305), (306), (307).

Sin embargo, la mayor parte de las recaídas se producen como consecuencia de la disminución de la inmunidad local de la vagina (308), (309), (310), (311).

Se considera que la principal fuente de infección es endógena por colonización rectal y de la piel perineal. La portación asintomática de *Candida spp.* se observa en el 10% al 20% de las mujeres en edad fértil, con una mayor proporción de portadoras en las regiones de clima tropical o subtropical y en personas que ingieren dietas ricas en carbohidratos y frutas (305), (312).

Si bien no es considerada una infección de transmisión sexual, hasta un 20% de las parejas de mujeres con candidiasis vaginal son portadoras de la misma cepa de *Candida spp.* en el surco balano-prepucial (307), (313).

3.2.2.4. Diagnóstico y tratamiento

Las manifestaciones clínicas de la candidiasis vaginal presenta síntomas y signos variados, destacando (314).

-Síntomas: Se presenta prurito y ardor vulvar en 83,3% vulvodinia, sensación de quemadura (56,3%), dispareunia y síntomas urinarios: disuria, polaquiuria y tenesmo (314).

-Signos: Flujo variable: aspecto de leche cortada en 78,3% de los casos o blanco grisáceo con o sin flóculos, eritema vulvar (37,5%), eritema vaginal (54,2%), test de aminas negativo y pH vaginal $4,4 \pm 0,7$. También se acompañan lesiones descamativas, exulceraciones y úlceras (secundarias a rascado) y rara vez lesiones costrosas, despulimiento de la mucosa, edema, o congestión intensa (314).

El diagnóstico de candidiasis vaginal se puede hacer mediante inspección visual, determinación del pH vaginal, microscopía, Papanicolaou, prueba de látex y cultivo de secreción cervicovaginal (315).

-Inspección visual: El flujo vaginal de una infección por hongos puede tener diferentes apariencias. Puede estar ausente, o muy discreto, o muy fluido, blanco, con presencia de placas en la pared vaginal, típicamente como 'requesón'. Se debe de sospechar de *Candida spp.* si la paciente tiene un rash geográfico simétrico en la vulva o en el área perineal. Una forma algo atípica de presentación de *Candida spp.* es aquella paciente que tiene una irritación inexplicable y disconfort o aquella sin historia de dispareunia que inicia molestias de quemazón intra o poscoital, irritación, disconfort. Este problema suele presentarse en mujeres peri y posmenopáusicas (315).

-pH vaginal: Un pH <4,5 esencialmente descarta la posibilidad de vaginosis bacteriana y debe de buscarse la presencia de hongos en la secreción o considerar que todo se encuentra dentro de límites normales.

Un pH mayor a 4,5 sugiere vaginosis bacteriana, tricomoniasis o endocervicitis, mucopurulenta (315)

-Microscopía: La microscopía con KOH o NaOH es de gran ayuda, al evidenciar la presencia de pseudohifas o la presencia de la fase micelial para el diagnóstico micótico. Si solo la levadura está presente, es posible que solo se trate de la presencia de *Candida* como comensal (315).

-Fijación por látex: La fijación por látex de *Candida spp.* es otro método de ayuda diagnóstica, que tiene una buena correlación de su positividad con infección.

Hay que tener cuidado que esta prueba no debe ser usada en mujeres asintomáticas, ya que puede dar resultados falsos positivos de enfermedad (315).

-Papanicolaou: la presencia de *Candida spp.* también puede ser evidenciado en frotis de las secreciones cervicovaginales con la coloración del Papanicolaou (315).

-Cultivo: No es usado rutinariamente, pero puede ser útil en mujeres con síntomas recurrentes y con síntomas típicos que presenten una preparación de KOH negativo.

Se logra aislar diferentes especies de *Candida*, además de determinar la sensibilidad a diferentes antifúngicos (antifungigrama con lecturas a las 24 a 48 hrs. de incubación), no requiere medios exigentes, entre estos se tiene al Agar dextrosa de Sabouraud (Bioxón), durante 7 días a 37°C, o Agar Base Columbia durante 48 hrs. en atmósfera de 5% de CO₂.

También se realizan cultivos con CHROMagar *Candida* (CHROMagar Company, Paris, France) para identificación de especies según el color de las colonias. *C. albicans* produce colonias verdes y tiene la capacidad de producir tubos germinativos (prueba fisiológica) y clamidoconidias en agar leche con Tween 80. El cultivo en medio Inray Colorex Yeast produce colonias de color verde o verde azulado para *C. albicans*; rosado oscuro *C. glabrata*, rosado oscuro con bordes blancos para *C. krusei* y azul oscuro con halo púrpura *C. tropicalis* (316).

Las especies diferentes al *C. albicans* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*) suelen ser de más difícil resolución terapéutica (315).

En el **tratamiento** de las candidiasis vaginales, podemos diferenciar los tratamientos farmacológicos, de los no farmacológicos.

Las medidas no farmacológicas, van encaminadas a corregir factores predisponentes, como discontinuar uso de productos vaginales perfumados, y estimular el uso de ropa interior de algodón (310).

Los tratamientos farmacológicos recomendados para las candidiasis vaginales se dividen en el tratamiento de las candidiasis vaginales no complicadas causada por *C. albicans* y de las candidiasis vaginales complicadas, que incluye candidiasis vaginales recurrentes, candidiasis vaginales graves, candidiasis vaginales causada por las especies no-*C. albicans* y candidiasis vaginales en pacientes inmunocomprometidos (317), (318).

Los fármacos más usados vía vaginal son:

- Clotrimazol óvulos, 500 mg en dosis única o 100 mg / día / 6 días
- Miconazol óvulos en dosis de 100 mg / día / 7 - 10 días

- Ketoconazol óvulos en dosis de 400 mg / día / 3 - 5 días
- Fenticonazol óvulos, 600 mg en dosis única o dosis de 200 mg / día / 3 días

Como fármaco de elección oral, se recomienda fluconazol a 150 mg en una sola toma (317), (318). También se puede usar Itraconazol a dosis de 200 mg/12 horas durante 3 días (319).

En las candidiasis vaginales complicadas, con cepas susceptibles a los azoles, la terapia recomendada es tópica, administradas por vía vaginal de manera diarias durante al menos 7 días, u oral mediante múltiple dosis de fluconazol oral (150 mg cada 72 h durante tres dosis) (320), (321).

En los casos de candidiasis vaginales recurrentes, se recomienda que tras el tratamiento inicial de fluconazol oral a dosis de 150 mg cada 72 h durante tres dosis, continuar el tratamiento de 150 mg de fluconazol en una toma semanal durante 6 meses, que ha demostrado reducir significativamente las tasas de recurrencia en comparación con tres dosis de fluconazol iniciales. La terapia supresora a largo plazo con fluconazol oral es el tratamiento más conveniente y se demostró que era eficaz en más del 90% de los pacientes con candidiasis vaginales recurrentes, así como una excelente tolerabilidad (322).

En contra de lo esperado, los pacientes en tratamiento supresivo con fluconazol oral a largo plazo no han mostrado evidencia de desarrollar resistencia a fluconazol en las *C. albicans* aisladas, o superinfección con especies no-*C. albicans* (322), (323).

Otras opciones de tratamiento orales que ha demostrado ser eficaz para las candidiasis vaginales recurrentes con cepas azol-susceptibles, incluyen terapia supresora con ketoconazol (100 mg/ día) (324) y con itraconazol (200 mg dos veces al día) durante una toma mensual durante 6 meses (325) Sin embargo, debido a la toxicidad hepática asociado a ketoconazol oral, este régimen no se recomienda como terapia de mantenimiento (326).

Las infecciones relacionadas con especies no-*C. albicans* es menos probable que respondan a la terapia con azoles (299).

El uso de ácido bórico por vía vaginal, administrado en una dosis de 600 mg al día durante 14 días, tiene una tasa de éxito del 70% en las infecciones por *C. glabrata* (327).

El tratamiento con supositorios vaginales de Anfotericina B a dosis de 50 mg diarios durante 14 días es otra opción, con efectos secundarios mínimos, que ha demostrado ser exitoso en el 70% de mujeres con candidiasis vaginales no-*C. albicans*, sobre todo a causa de *C. glabrata*, que no respondieron al tratamiento con azoles (328).

Otra alternativa es administrar vaginalmente crema de flucitosina al 17% solo o en combinación con anfotericina crema al 3%, administrada diariamente durante 14 días, aunque a un costo considerable debido al alto costo de flucitosina (317).

Muchas mujeres con candidiasis vaginales recurrentes recurren a los probióticos como terapia complementaria. La mayoría de los probióticos, en la formulación oral o tópica, contienen lactobacilos, que se utilizan para inhibir o reducir el crecimiento de *Candida spp.* en el tracto vaginal. No hay una posición unánime sobre su eficacia, ya que mientras que algunos estudios clínicos respaldan la efectividad de ciertos lactobacilos, otros no, y la mayoría están limitados por problemas metodológicos (83 rev).

3.2.3. Candiduria

3.2.3.1. Definición

Se define como la presencia en la orina de hongos de la especie *Candida spp* (329).

Cuando se encuentran hongos en la orina, la principal decisión a tomar es si esa presencia significa infección del tracto urinario superior o inferior, colonización de la vejiga o contaminación de la muestra de orina (270).

Existe incertidumbre, tanto para diferenciar entre colonización e infección, como sobre las técnicas de cultivo usadas en varios estudios para cultivar hongos, ya que eran más específicas del cultivo de bacterias (302).

En resumen, las definiciones variables de corte entre infección y colonización, así como técnicas de cultivo poco fiables pueden sesgar el análisis de la incidencia y el resultado de candiduria. Estas discrepancias no se han abordado adecuadamente en la mayoría de los estudios (302).

La mayoría de los pacientes con candiduria son asintomáticos y se debe a una simple colonización en la mayoría de casos (270).

3.2.3.2. Epidemiología

En general, la mayoría de las estimaciones de la incidencia se basan en resultados de los cultivos y están probablemente subestimados, ya que el cultivo estándar de orina no es muy sensible a *Candida spp* (302).

Rara vez se localiza *Candida spp* en la orina de personas que no tienen factores de riesgo específicos que permiten al organismo obtener el acceso y colonizar la mucosa de la vejiga (268).

Los pacientes hospitalizados, especialmente los de la unidad de cuidados intensivos (UCI) poseen muchos de los factores de riesgo durante la hospitalización, por lo que la candiduria es un hallazgo común (268).

Un estudio de prevalencia realizado en 228 hospitales de 29 países Europeos determinó que el 9,4% de las infecciones urinarias nosocomiales fueron causada por *Candida spp.* Asimismo, se encontró que *Candida spp.* fue el tercer organismo más común aislado de la orina después de *Escherichia coli* y *Enterococcus spp.* (330).

Dependiendo de la población examinada, *Candida spp.* se informa en hasta el 44% de las muestras de orina enviado para cultivo (331).

Dos análisis retrospectivos realizados en Israel e Italia encontraron tasas mucho más bajas (0,14% hasta 0,77% y del 0 al 1,4%) en cultivos de orina de los pacientes hospitalizados y los pacientes ambulatorios (332), (333).

La incidencia de candiduria también varía con el entorno intrahospitalario, siendo más frecuente en las unidades de cuidados intensivos (UCI) (334) y dentro de este grupo en unidades de quemados (335).

Otro estudio indica que el 11% de 1.738 pacientes con trasplante renal sufrieron al menos un episodio de candiduria durante los 54 días tras el trasplante (336).

En estudio observacional realizado entre 1992-1997 en 112 UCIs de los Estados Unidos, *C. albicans* fue el patógeno más frecuentemente notificado (incluyendo bacterias) en la orina (21%), constituyendo más de la mitad de los aislamientos fúngicos. Además, *C. albicans* se notificó con mayor frecuencia en infecciones urinarias asociadas a catéter que en las infecciones no asociadas a catéter (21% versus 13%, $P= 0.009$). También se identificaron que las infecciones urinarias causadas por hongos se producen con mayor frecuencia en pacientes con catéteres urinarios que en aquellos sin catéteres urinarios (40% versus 22%, $P= 0.001$) (262).

Aunque existe la preocupación de que una candiduria puede conducir a una candidemia, esto es poco común en ausencia de obstrucción o instrumentación del tracto urinario (268).

En un estudio prospectivo, sólo 7 (1,3%) de 530 pacientes con candiduria que fueron seguidos durante 10 semanas desarrollaron candidemia (337).

Del mismo modo, en una UCI de Francia, sólo 5 de 233 pacientes que tenían candiduria desarrollaron candidemia (335).

De manera análoga a la candidiasis vulvovaginal, la especie causante de candiduria puede variar en los estudios. Una vez más, en la mayoría de los estudios *C. albicans* es la mayoritaria y representa entre el 50% a 70% de todos

los aislamientos urinarios relacionados con *Candida spp*, seguido por *C. glabrata*, *C. tropicalis* (302).

Región	Casos	%					
		Entorno	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>
EEUU	861	10 centros	52	16	8	4	
NY, (EEUU)	55	Amb / Hosp	54	36	10		
EEUU	316	Hosp	50	21	10	2	2
Wisc. EEUU	276	Tr. renal	35	53		4	
España	389	UCIs	68	8	36		
Israel	52	Amb / Hosp	35	15	19	7	
Francia	262	UCIs	67	22	3	7	2
India	145	Amb / Hosp	24	21	31	1	1

Tabla 19. Especies de *Candida spp.* identificadas pacientes con candiduria. Tomado de (302).

Se ha producido un aumento constante en la incidencia de las cepas no-*C. albicans* que producen las infecciones nosocomiales (333), (338), (339).

En los recién nacidos, *C. parapsilosis* es la especie fúngica dominante que se asocia con candidiasis, incluyendo candiduria (340), (341).

Como se ha indicado anteriormente, es importante tomar en consideración que los cultivos de orina habituales no son muy sensibles y puede conducir a una subestimación de candiduria, en particular infecciones causada por especies no-*C. albicans* (342).

Similar a lo que ocurre en candidiasis vulvovaginal, alrededor del 5% al 8% de los pacientes con candiduria tendrá dos o más especies simultáneamente (337).

3.2.3.3. Factores de riesgo

La mayoría de los factores de riesgo asociados con candiduria difieren considerablemente de los asociados a la candidiasis vaginal, aunque unos pocos, tal como el uso previo de antibióticos y la diabetes no controlada, son similares.

La mayoría de los estudios clínicos han identificado factores de riesgo similares asociados con candiduria en adultos (302).

Incluso en el subgrupo de pacientes con trasplante renal, que comprenden sólo una pequeña fracción (0,9% al 3%) de los pacientes con candiduria, estos factores de riesgo prevalecen (336).

La segunda población de pacientes en riesgo, son los recién nacidos prematuros, especialmente aquellos que recibieron tratamiento con antibióticos y fueron sondados (343), (344), (345), (346), (347).

La tasa media de utilización de catéter urinario en las UCI pediátricas es menor que en el resto de UCIs, que puede explicar el menor número de casos de candiduria en los pacientes pediátricos (130).

La mayoría de los estudios no diferencian entre las diferentes especies que puede causar candiduria. En dos estudios diseñados para comparar los factores de riesgo de candiduria nosocomial relacionada con el uso de catéteres causadas por *C. albicans* frente a *C. glabrata* en un hospital de Boston, se encontró que los factores de riesgo fueron similares, excepto que el uso previo de fluconazol y quinolonas se asoció más con candiduria causadas por *C. glabrata* (348).

En otros estudios, uno en pacientes con trasplante renal y otro en pacientes en UCI, esta asociación del uso de quinolonas y fluconazol no se ha documentado como un factor de riesgo para candiduria causadas por *C. glabrata* (349), (336).

3.2.3.4. Diagnostico y tratamiento

La tarea inicial es decidir si la presencia de candiduria es debida a una contaminación de la muestra. Es aconsejable repetir el cultivo, para estar seguros que la toma de orina ha sido limpia. Si en la segunda muestra no se encuentran organismos, entonces se descarta la candiduria (268).

Si el paciente es incapaz de realizar una recolección de orina limpia, se debe realizar un cateterismo vesical estéril para obtener la muestra (268).

En los pacientes con candiduria y que tienen un catéter urinario permanente, se debe suspender el uso del catéter, si es posible, y unos días más tarde se debe obtener una segunda muestra, para ver si la candiduria ha desaparecido. Si es así, no son necesarios más estudios. En pacientes en los que no es posible retirarles la sonda, se debe sustituir el catéter y tomar una nueva muestra de a través del nuevo catéter. Si la candiduria desaparece, la primera muestra se limitaba a reflejar la colonización y no se necesitan más estudio diagnóstico (268).

Muchos pacientes tienen candiduria persistente, y en estos pacientes, el problema es definir si tienen colonización de vejiga, cistitis o infección del tracto superior.

Las manifestaciones clínicas suelen ser útiles para establecer si el paciente tiene una infección del tracto urinario por *Candida*. Los análisis de laboratorio también son de ayuda, pero hay hallazgos que se solapan en los pacientes que tienen

la colonización sin necesidad de tratamiento y los que tienen una infección del tracto urinario que no necesitan ser tratados (268).

La mayoría de los pacientes con candiduria son asintomáticos (344).

La diseminación hematógena a la corteza renal suele ser un evento asintomático, aunque estos pacientes suelen tener síntomas relacionada con candidemia. Por lo tanto, fiebre, hipotensión y signos de sepsis son los que se encuentran en estos pacientes, pero no tienen síntomas relacionados con el tracto urinario. En estos pacientes, el diagnóstico y el tratamiento se dirigen a la infección del torrente sanguíneo, y el hallazgo de candiduria es casual (268).

Los pacientes que presentan pielonefritis por *Candida* suelen manifestar escalofríos, fiebre, y el dolor en el costado. Con frecuencia también están presentes los síntomas de infección del tracto inferior, incluyendo disuria y frecuencia urinaria. Aunque algunos pacientes tienen una enfermedad febril aguda, otros no. La pielonefritis es más frecuente en los pacientes diabéticos, en los adultos mayores, y en las mujeres (350)

Las complicaciones de pielonefritis enfisematosa, son graves pero raras, e incluyen pielonefritis, absceso perirenal, y necrosis papilar, todos los cuales están asociados con aumento de la morbilidad y por lo general requieren intervención quirúrgica (351).

Los pacientes con una sonda vesical permanente no presentan disuria ni frecuencia urinaria, y los pacientes en la UCI a menudo son incapaces de comunicar acerca de cualquier síntoma que pueda tener. Ambas circunstancias hacen la diferenciación de la infección frente a la colonización especialmente difícil (352).

Por ello, además del cuadro clínico, son de gran utilidad los análisis de laboratorio y las ecografías (268).

Los análisis y cultivo de la orina son los estudios de laboratorio iniciales obvios que deben ser realizados. Por desgracia, no aporta mucha ayuda entre la diferenciación de colonización e infección (268).

Si el paciente no tiene una sonda vesical permanente, detectar piuria es útil para diferenciar colonización de la infección. Sin embargo, la piuria se encuentra de forma rutinaria en pacientes que tienen un catéter vesical permanente, por lo que se convierte en una pista de baja utilidad en esta población y desafortunadamente, la candiduria ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con catéteres urinarios permanentes (268).

Otros análisis de laboratorio no son muy útiles para diferenciar si un paciente tiene una infección del tracto urinario por *Candida*. Los marcadores inflamatorios están normalmente dentro de los límites normales; y el recuento de glóbulos blancos y el porcentaje de neutrófilos no suele ser elevados (268).

I. INTRODUCCIÓN

Dentro de los estudios de imagen para el diagnóstico de candiduria, la ecografía es el estudio inicial preferido debido a su sencillez y fácil disponibilidad. Es valioso para la documentación de hidronefrosis, y en pielonefritis por *Candida* pueden mostrar lesiones focales hipoeoicas en el riñón. La obstrucción debido a bolas fúngicas en cualquier nivel en el tracto urinario puede ser detectados mediante ecografía abdominal.

Es esencial buscar la obstrucción, ya que el tratamiento antifúngico rara vez tiene éxito si la obstrucción no se alivia mediante cirugía (352),(353), (354).

Manejo del paciente con candiduria según Kauffman: (268):

-PACIENTE ASINTOMÁTICO:

- Repetir el cultivo, para descartar contaminación de la muestra
 - Si no se puede obtener una muestra limpia, obtenerla por cateterismo
- Si crecimiento positivo en el segundo cultivo: eliminar los factores predisponentes (antibióticos, sonda)
- Repetir el cultivo tras la eliminación de los factores predisponentes
 - Si el cultivo sigue siendo positivo, realizar ecografía para buscar obstrucción
 - Si no se encuentra obstrucción: mantener en observación, sin tratamiento
 - Si se encuentra obstrucción: corregir obstrucción y tratamiento farmacológico con fluconazol

-PACIENTE CON SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR: disuria, frecuencia, urgencia.

- Realizar cultivo para buscar bacterias: tratar con antibiótico si se localiza
- Si no se localizan bacterias y los síntomas continúan de manera persistente tras tratamiento antibiótico, realizar ecografía para buscar obstrucción y tratar con fluconazol
- Si se localiza obstrucción: corregir obstrucción

-PACIENTE CON SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR: fiebre, dolor lateral.

- Realizar cultivo para buscar bacterias: tratar con antibiótico si se localiza

- Si no se localizan bacterias y los síntomas continúan de manera persistente tras tratamiento antibiótico, realizar ecografía para buscar obstrucción y tratar con fluconazol
- Si se localiza obstrucción: corregir obstrucción
- Si no se localiza obstrucción, realizar hemocultivos para buscar candidemia

Respecto al tratamiento de la infecciones urinarias causadas por *Candida spp.* Varios conceptos deben ser tenidos en cuenta. Las candiduria asintomáticas no deben ser tratados, excepto en ciertas circunstancias específicas (302), (268).

El tratamiento debe tener en cuenta las susceptibilidades antifúngicas de las especies que infectan, así como la capacidad del agente antifúngico para alcanzar las concentraciones adecuadas en la orina. Afortunadamente, la especie más común es *C. albicans*, y la mayoría de las cepas son susceptibles al fluconazol, que es excretado en la orina como fármaco activo (268).

Asimismo, es importante destacar que si el flujo de orina está obstruido en cualquier lugar en el tracto genitourinario, los agentes antifúngicos probablemente serán ineficaces en el tratamiento infección por *Candida spp* del tracto urinario. Así, se debe realizar una ecografía en busca de obstrucción si el paciente tiene candiduria persistente (268).

Sólo hay unas pocas circunstancias en las que candiduria asintomática deba ser tratada. Si un paciente con candiduria está a punto de someterse a una intervención urológica, se debe administrar terapia antifúngica previamente para evitar la candidemia. La candiduria asintomática también se debe tratar en pacientes que son neutropenicos. Los síntomas pueden ser mínimos debido a la neutropenia, y en este población, hay una alta probabilidad de que candiduria refleje infección del tracto superior como resultado de una candidemia. Otro grupo de pacientes en los que candiduria siempre debe ser tratado es recién nacidos de muy bajo peso al nacer. En estos niños, la candiduria es a menudo un marcador para la candidiasis invasiva e infecciones del tracto superior (317), (352), (355), (356), (357).

La complicación más común es la recaída de la infección o el fracaso para eliminar la infección después de un ciclo de fluconazol. Si el paciente tiene cistitis recurrente, se debe realizar ecografía abdominal, estudios de vaciado urodinámico y cistoscopia. El absceso prostático y presencia de una bola de hongo en la vejiga, y cambios en vejiga debido a la larga duración de la infección puede contribuir a la recidiva o al fracaso de la eliminación de la infección. En estas circunstancias se recomienda un ciclo prolongado de fluconazol (268).

3.3. Respuesta inmunitaria del huésped en candidiasis genitourinarias

El estado de comensalismo se encuentra alterado temporalmente cuando *Candida spp* causa enfermedades como candidiasis vulvovaginal, mientras que en la candidiasis vulvovaginal recurrente, este equilibrio puede estar más permanentemente perturbado (358).

A pesar de que las primeras hipótesis apuntaban a que la inmunidad mediada por células desempeña un papel importante en todas las formas de las candidiasis de mucosas, el consenso general hoy en día es que las mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente no padecen un defecto en su sistema de inmunidad mediada por células y que las deficiencias inmunitarias residen localmente (359).

Las células T pueden ser encontradas en grandes cantidades en la vagina humana, y sus características sugieren que migran al epitelio vaginal en respuesta a estímulos antigénicos locales y/o citocinas inflamatorias. Sin embargo, su papel exacto en la candidiasis vulvovaginal y candidiasis vulvovaginal recurrente no está claro (360), (361).

De manera similar a las células T, las células B y las inmunoglobulinas (Ig) secretora de células plasmáticas, que están normalmente ausentes en una vagina sana, son localizadas en el tejido vaginal después de la estimulación antigénica (361), (362).

IgG e IgA Anti-*Candida* se han identificado en el suero y secreciones cervico-vaginales de mujeres con y sin candidiasis vulvovaginal recurrente (363), (364), (365), (366).

Mientras que los niveles de IgA e IgG anti-*Candida* en suero parecen ser similares en las mujeres independientemente de un historial de candidiasis vulvovaginal recurrente, algunos estudios han demostrado mayores niveles de IgA e IgG anti-*Candida* vaginal en mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente que en aquellos sin candidiasis vulvovaginal recurrente (364), mientras que otros estudios no han encontrado esas diferencias (363), (366).

Por lo tanto, un papel potencial de los anticuerpos locales en candidiasis vulvovaginal recurrente es rechazado por la mayoría de autores. Sin embargo, ni se han estudiado los tipos específicos de antígenos de *Candida* a los que estos anticuerpos vaginales responden, ni su afinidad o función, por lo tanto su papel potencial en la patogénesis de la candidiasis vulvovaginal recurrente sigue sin estar claro (360). Es importante tener esto presente, ya que varios anticuerpos han demostrado tener un efecto protector contra las enfermedades asociadas a *Candida*, tanto sistémica como de mucosa (360), y un estudio ha demostrado experimentalmente en ratas que el uso de anticuerpos humanos contra algunos

rasgos de virulencia de *C. albicans* por inhibir la adhesión de los hongos al epitelio vaginal y proteger contra la vaginitis (367).

Varios estudios sugieren que aproximadamente una cuarta parte, o incluso más, de las mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente podrían tener un componente alérgico que contribuya a la etiología y/o la gravedad de su enfermedad (368), (369), (370), (371), (372).

Estos estudios han encontrado niveles más altos de eosinófilos, IgE *Candida* específica, y/o prostaglandinas E₂ en las secreciones vaginales de mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente en comparación con mujeres sin candidiasis vulvovaginal recurrente. Esto se ve apoyado por la respuesta clínica del 30% de las mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente en tratamiento antialérgico con el antagonista de los receptores de leucotrienos, Zafirlukast (373).

Aunque la candiduria y la candidiasis vulvovaginal afectan superficies de mucosa vecinas, la anatomía de las superficies mucosas y su microambientes locales son muy diferentes. Por ejemplo, el microambiente vaginal es un entorno estrógeno-controlado, mientras que el medio de la vejiga tiene un alto contenido de urea. A diferencia de la vagina, el tracto urinario es estéril. La mayoría de las candidurias se manifiestan como cistitis o pielonefritis, como resultado de una infección ascendente. En una UTI ascendente, la primera línea de defensa que el patógeno encuentra, es la proporcionada a través de la mucosa del tracto urinario. Sin embargo, la respuesta de la mucosa del tracto urinario a *Candida* no se ha estudiado (302).

Los anticuerpos pueden inhibir la adherencia microbiana a las superficies mucosas (374), (375). La inmunización a esos anticuerpos ha demostrado que protege contra UTIs bacterianas en monos (376).

En los adultos, una vacuna vía vaginal con bacterias desactivadas ha demostrado ser profiláctico contra reinfecciones en ensayos de fase II (377).

Asimismo, un estudio con una preparación sublingual de bacterias desactivadas, demostró ser eficaz como tratamiento profiláctico de las infecciones urinarias bacterianas recurrentes (377).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. HIPÓTESIS.

En mujeres con infecciones urinarias bacterianas de repetición existen factores que intervienen en la concomitancia de candidiasis vaginal sintomática.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

1. Conocer las características clínicas de edad, diagnósticos secundarios, hábitos tóxicos y tratamientos activos en mujeres con infecciones urinarias bacterianas de repetición.

2. Conocer las características clínicas asociadas a la concomitancia de candidiasis vaginal sintomática en mujeres con infecciones urinarias bacterianas de repetición.

3. Conocer las características microbiológicas de las especies bacterianas aisladas en infecciones urinarias de repetición concomitantes con candidiasis vaginal sintomática.

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. GENERALIDADES

Se realizó un estudio observacional multicéntrico de carácter retrospectivo. Se revisaron historiales clínicos de 2.500 mujeres diagnosticadas de ITUR, de las cuales se seleccionaron de forma secuencial retrospectiva a 585 pacientes que presentan candidiasis vaginal sintomática concomitante (Grupo A: GA), y a 598 diagnosticadas de ITUR sin candidiasis (Grupo B: GB). Así mismo se eligió un grupo control de pacientes mujeres sin ITUR (Grupo C: GC).

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

Las pacientes fueron atendidas en el Área de Salud de Salamanca, principalmente en Atención Primaria en coordinación con el Área de Investigación de Urología del Doctorado de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

Desde los historiales clínicos se extrajeron los datos para completar los cuadernos de recogida de datos (CRD, anexo 4), donde se recogen las diferentes variables de estudio.

2. MATERIAL.

2.1. Historiales clínicos.

Estudio retrospectivo realizado en 1.625 mujeres mayores de 16 años que han recibido asistencia médica por ITUR en GA y GB o por incontinencia urinaria sin ITU (GC) de forma sucesiva y retrospectiva a Diciembre de 2014.

Se elaboró un cuaderno de recogida de datos (Anexo 4) a partir de los historiales clínicos. Se recogieron las siguientes variables: Edad, antecedentes personales, segundos diagnósticos, hábitos tóxicos, tratamientos concomitantes, urocultivos, cultivo de exudado vaginal, antecedentes obstétrico – ginecológicos, registrados en la visita inicial y en los controles al mes, 3, 12 meses y anualmente posteriormente, tiempo medio de seguimiento.

2.2. Instalaciones.

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontostomatología 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.

La recolección de datos se llevó a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en Enero de 2003 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.

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

3. MÉTODO.

3.1. Selección muestral.

La selección muestral se obtuvo de las pacientes que fueron atendidas por ITUR, de forma secuencial y sucesiva, retrospectiva, desde Diciembre de 2014. La fecha de Diciembre de 2014 se decide para evaluar el control evolutivo después del tratamiento de las ITUR con un plazo mínimo de un año.

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar dos grupos investigados por ITUR obteniendo un n mínimo por grupo de 324 (Ahnn and Anderson 1995).

Estas pacientes fueron investigadas en Atención Primaria en coordinación con el Área de Urología de Investigación en Suelo Pelviano y se les realizó un seguimiento con revisiones a los 3, 6 y 12 meses y posteriormente, anualmente.

3.2. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo observacional de los historiales de 585 mujeres mayores de 16 años que han recibido tratamiento por ITUR con candidiasis vaginal sintomática concomitante, los historiales de 598 mujeres mayores de 16 años que han recibido tratamiento por ITUR sin candidiasis y los historiales de 442 mujeres mayores de 16 años que han recibido tratamiento quirúrgico por incontinencia de orina, sin ITUR como grupo control.

Los profesionales colaboradores rellenan un cuaderno de recogida de datos por paciente. En dicho cuaderno no constan datos personales o que puedan permitir el reconocimiento del sujeto, respetando la legislación vigente sobre la protección de datos de carácter personal.

Posteriormente se realizan un análisis estadístico de estos datos, organizados en un documento Excel.

3.3. Grupos de estudio.

Grupo A (n=585): mujeres mayores de 16 años que han recibido tratamiento por ITUR con candidiasis vaginal sintomática concomitante.

Grupo B (n=598): mujeres mayores de 16 años que han recibido tratamiento por ITUR sin candidiasis.

Grupo C (n=442): Constituye el grupo control y está representado por pacientes intervenidas mediante cinta suburetral transobturatriz por incontinencia urinaria de esfuerzo que no presentan ITU, ni otra patología urológica asociada.

Criterios de exclusión: Litiasis urinaria, incontinencia urinaria moderada-severa, anomalías anatómicas congénitas o adquiridas renales o de la vía urinaria, vejiga neurógena, uso de cateterismo intermitente, sonda vesical permanente, embarazo.

3.4. Variables estudiadas.

Se analizaron las siguientes variables descritas en el CRD: Edad, antecedentes personales, segundos diagnósticos, hábitos tóxicos, tratamientos concomitantes, urocultivos, cultivo de exudado vaginal, antecedentes obstétrico-ginecológicos, registrados en la visita inicial y en los controles al mes, 3, 12 meses y anualmente posteriormente, tiempo medio de seguimiento.

3.4.1. Se distinguieron cuatro tipos de **aislamiento de *Candidas***, y se incluyeron en este grupo a las mujeres con aislamientos de células clue que presentan síntomas de vaginitis similares a la candidiásica:

- ◆ *Candida albicans*: 1.
- ◆ Células clue: 2.
- ◆ *Candida glabrata*: 3.
- ◆ *Candida tropicalis*: 4.
- ◆ *Candida especies*: 5.

3.4.2. Las **especies bacterianas** se codificaron numéricamente para su análisis como sigue:

- ◆ *Escherichia coli*: 1
- ◆ *Klebsiella pneumoniae*: 2
- ◆ *Proteus mirabilis*: 3
- ◆ *Enterococcus cloacae*: 4
- ◆ *Citrobacter koseri* 5
- ◆ *Streptococcus agalactiae* 6
- ◆ *Staphylococcus aureus* 7
- ◆ *Klebsiella oxytoca* 8
- ◆ *Citrobacter freundii complex* 9
- ◆ *Enterococcus faecalis* 10
- ◆ *Pseudomonas aeruginosa* 11
- ◆ *Staphylococcus saprophyticus* 12
- ◆ *Staphylococcus epidermidis* 13
- ◆ *Proteus penneri* 14

3.4.3. Codificación de la SENSIBILIDAD

- ◆ Nitrofurantóina 1
- ◆ Ciprofloxacino 2
- ◆ Fosfomicina 3
- ◆ Cotrimoxazol 4
- ◆ Amoxicilina/ácido clavulánico 5
- ◆ Gentamicina 6
- ◆ Meropenem 7
- ◆ Cefuroxima axetilo 8
- ◆ Ampicilina 9
- ◆ Tobramicina 10
- ◆ Piperazilina/tazobactam 11
- ◆ Levofloxacino 12
- ◆ Penicilina 13
- ◆ Ertapenem 14

3.4.4. Codificación de la RESISTENCIA

- ◆ Nitrofurantóina 1
- ◆ Ciprofloxacino 2
- ◆ Fosfomicina 3
- ◆ Cotrimoxazol 4
- ◆ Amoxicilina/ácido clavulánico 5
- ◆ Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación 6
- ◆ Meticilina 7
- ◆ Aminoglucósidos 8

4. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS DE LAS PACIENTES (REAL DECRETO 651/93).

El material de estudio son historiales clínicos de mujeres con diagnóstico de ITUR o incontinencia urinaria. Todos los investigadores participantes en esta investigación cumplieron estrictamente la 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. En ningún momento se realizaron actuaciones añadidas sobre los pacientes o individuos. En todo momento los datos han sido controlados y utilizados para el estudio 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 02/06/2011.

5. CONFLICTO DE INTERESES.

Los autores del estudio declaran que no hubo conflicto de intereses. Los investigadores no fueron incentivados en ninguna de las fases del proyecto. No se realizaron tratamientos ni pruebas adicionales, ni se incurrió en gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por las pacientes de acuerdo a los estándares de las Guías de Buena Práctica Clínica (Lorenzo-Gómez, M (2015). Sujetos participantes en la investigación. Garantías. Guía de buenas prácticas en investigación. C. d. I. d. C. A. U. d. Salamanca©. Salamanca, Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©. 1: 41-53).

6. COSTES

Se presupuestaron previamente y correspondieron a los gastos asociados al material de oficina, nuevas tecnologías y otros gastos intangibles que asume el Grupo de Investigación. No se generaron gastos adicionales en el aspecto asistencial, a los derivados de forma ordinaria por las patologías tratadas en los pacientes estudiados.

7. ESTUDIOS ESTADÍSTICOS.

Se analizan 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.

Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.

El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007. Pearson Product Moment Correlation - Ungrouped Data. Servidor 'Herman Ole Andreas Wold' @ wold.wessa.net. Servidor 'Gwilym Jenkins' @ jenkins.wessa.net. Servidor 'George Udny Yule' @ yule.wessa.net. Servidor Gertrude Mary Cox@cox.wessa.net.

IV. RESULTADOS

1. EDAD

Edad en GA (en años):

Media	40.71
Desviación estándar	17.13
Error estándar	0.96
90% CI	39.00 to 42.41
95% CI	38.68 to 42.74
99% CI	38.03 to 43.39
Mínimo	19
Mediana	37
Máximo	85
Rango	66

La figura 4 muestra el histograma de distribución de la edad en GA.

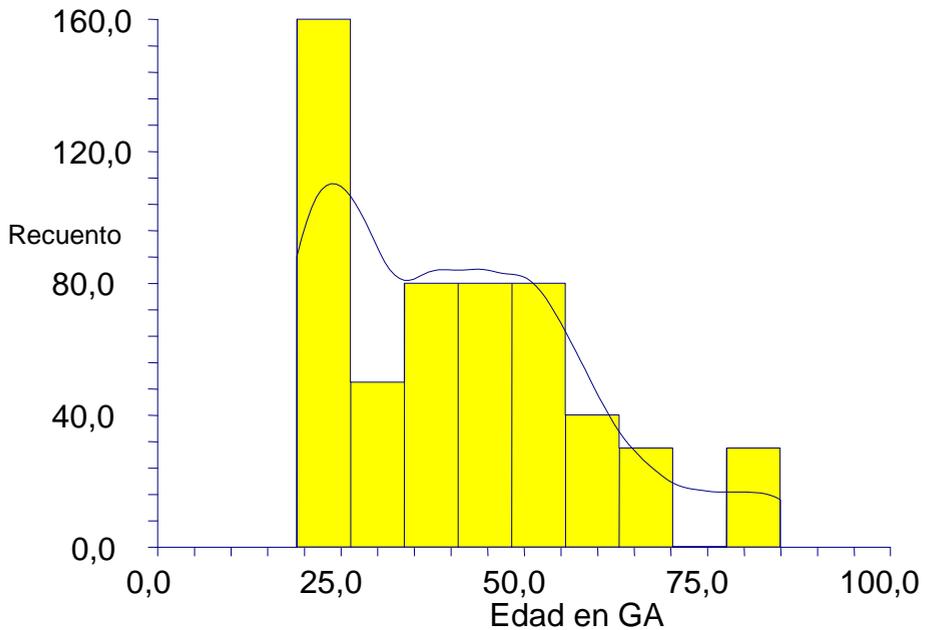


Figura 4. Histograma de distribución de la edad en GA.

Edad en GB (en años):

Media	61.08
Desviación estándar	18.16
Error estándar	1.14
90% CI	58.93 to 63.23
95% CI	58.51 to 63.64
99% CI	57.69 to 64.46
Mínimo	18
Mediana	63
Máximo	89
Rango	71

La figura 5 muestra el histograma de distribución de la edad en GB.

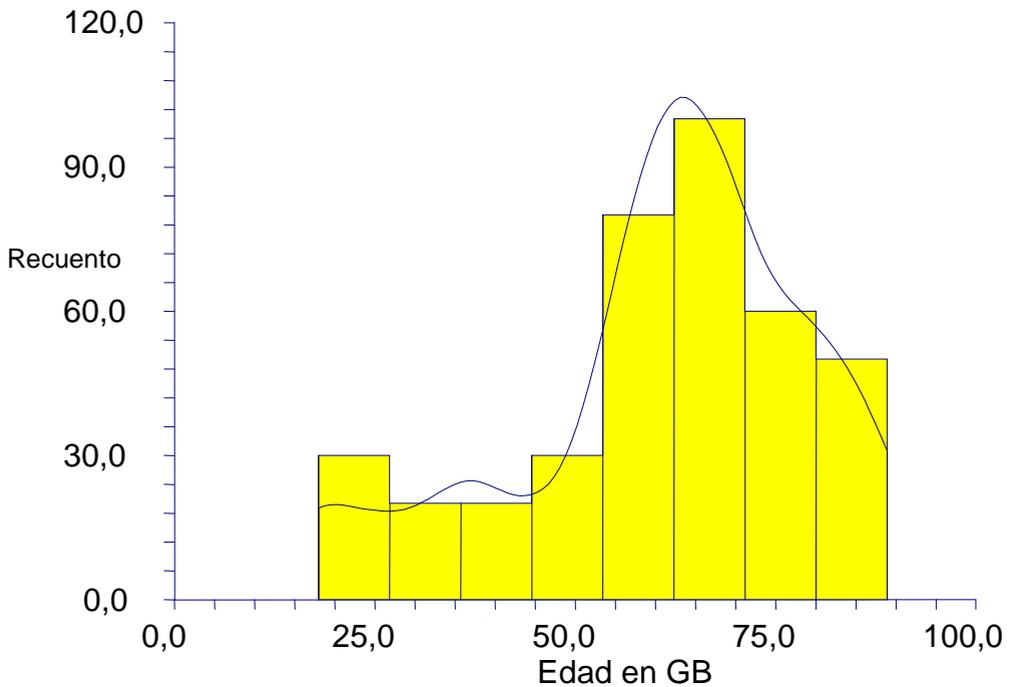


Figura 5. Histograma de distribución de la edad en GB.

IV. RESULTADOS

Edad en GC (en años):

Media	55.59
Desviación estándar	11.69
Error estándar	1.07
90% CI	54.29 to 56.89
95% CI	54.04 to 57.14
99% CI	53.54 to 57.64
Mínimo	35
Mediana	55
Máximo	79
Rango	44

La figura 6 muestra el histograma de distribución de la edad en GC.

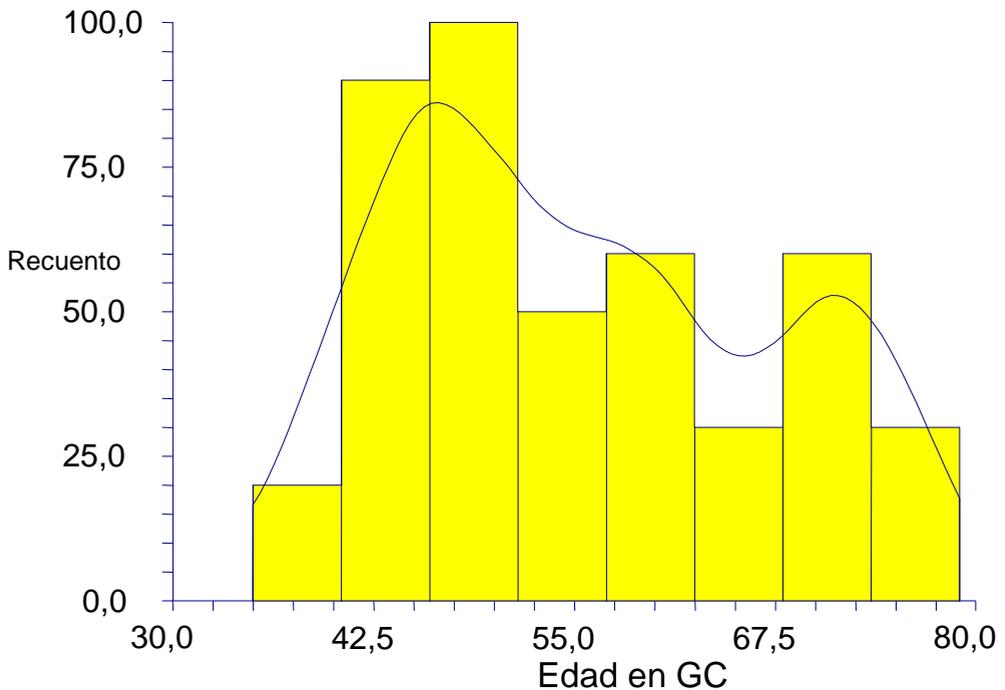


Figura 6. Histograma de distribución de la edad en GC.

La edad media en toda la muestra fue de 51.21 años. La tabla 20 y las figuras 7 y 8 muestra la edad en GA, GB y GC. La edad fue menor en GA ($p=0.001$).

Grupo	Edad media	Error estándar	Mediana	Rango
GA	40.70	0.96	37	19-85 (66)
GB	61.07	1.14	63	18-89 (71)
GC	55.59	1.07	55	35-79 (44)

Tabla 20. Edad en GA, GB y GC.

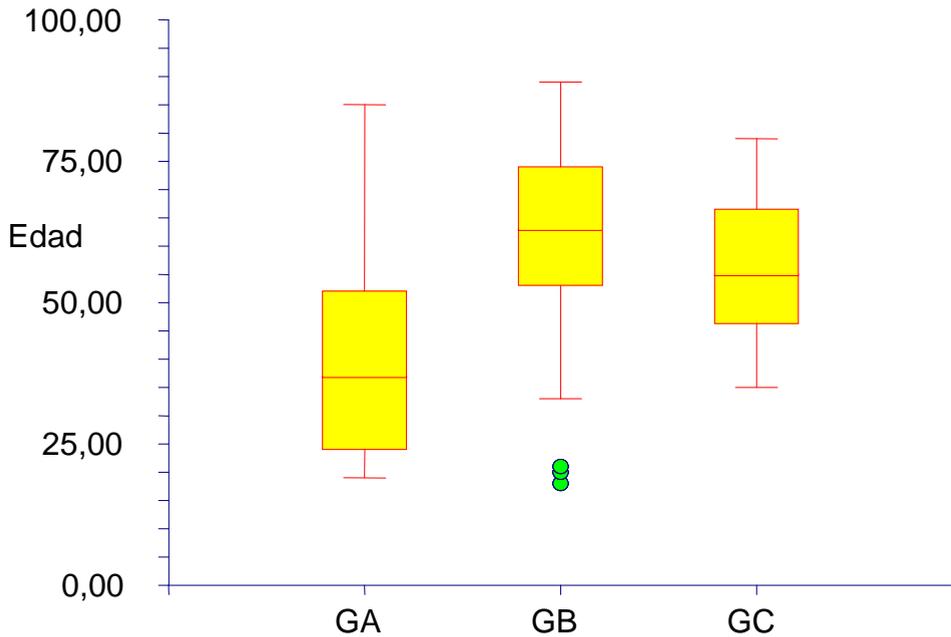


Figura 7. Edad en GA, GB y GC.

IV. RESULTADOS

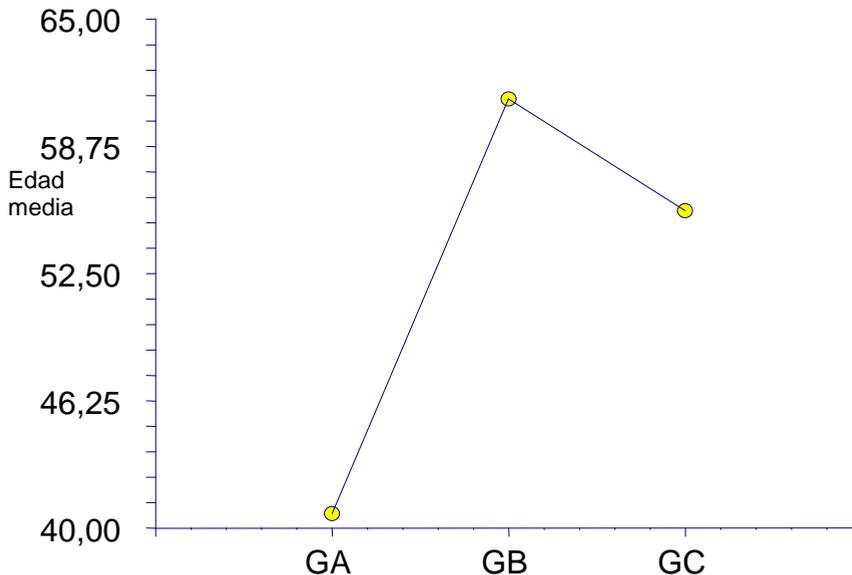


Figura 8. Media de edad en GA, GB y GC.

La edad fue más joven en GA.

La edad en GA (media 40.70 años, error estándar 0.96, desviación estándar 17.13, mediana 37 años, rango 55) fue menor que en GB (media 61.07 años, error estándar 1.14, desviación estándar 18.16, mediana 63 años, rango 71) ($p < 0.0001$).

La edad en GA (media 40.70 años, error estándar 0.96, desviación estándar 17.13, mediana 37 años, rango 66) fue menor que en GC (media 55.59 años, error estándar 1.07, desviación estándar 11.69, mediana 55 años, rango 44) ($p < 0.0001$).

La edad en GB (media 61.07 años, error estándar 1.14, desviación estándar 18.16, mediana 63 años, rango 71) fue mayor que en GC (media 55.59 años, error estándar 1.07, desviación estándar 11.69, mediana 55 años, rango 44) ($p < 0.0002$).

2. DISTRIBUCIÓN DE DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS.

La tabla 21 muestra la distribución de diagnósticos secundarios en GA, GB y GC.

Diagnósticos o condiciones concomitantes	Grupo A (ITUR y cultivos + para <i>Candida</i>) n=585		Grupo B (ITUR sin cultivos + para <i>Candida</i>) n=598		Grupo C (mujeres sin ITUR ni cultivos + para <i>Candida</i> , operadas mediante TOT) n=442	
	N	%	n	%	n	%
Presencia de enfermedad o condición alérgica	172	29.40	204	34.11	148	33.48
Partos:	149	25.47	414	69.23	330	74.66
Eutócicos	66	11.28	46	7.69	37	8.37
Distócicos	370	63.24	138	2.30	75	16.96
Nulípara						
HTA	70	11.96	322	53.84	100	22.62
DM	43	7.35	220	36.78	39	8.82
Antecedente de afectación osteoarticular aguda o crónica	273	46.66	402	67.22	209	47.28
Afectación neurógena	138	23.58			77	
Antecedente de histerectomía	106	18.11	439	73.41	136	17.42
Antecedente de legrado	58	9.90	330	55.18	31	30.76
Antecedente de cesárea	68	11.62	22	3.67	442	7.01
Antecedente de haber sido operada de IU	7	1.20	161	26.92	234	100
Tratamiento antidepressivo/ansiolítico	135	23.07	430	71.90	5	52.94
Tratamiento inmunosupresor	83	14.18	10	1.67	218	1.13

IV. RESULTADOS

Tabaquismo activo	196	33.50	230	38.46	63	49.32
Tratamiento hemorreológico - antiagregante - anticoagulante	59	10.08	446	74.58	110	14.25
Tratamientos con efecto anticolinérgico primario o secundario	60	10.25	302	50.50	0	24.88
Tratamiento con anticonceptivos hormonales	77	13.16	5	0.83	0	0

Tabla 21. Distribución de diagnósticos secundarios en GA, GB y GC.

La tabla 22 muestra la comparación de diagnósticos secundarios entre GA y GB.

Diagnósticos o condiciones concomitantes	Grupo A (ITUR y cultivos + para <i>Candida</i>) n=585		Grupo B (ITUR sin cultivos + para <i>Candida</i>) n=598		p
	N	%	n	%	
Presencia de enfermedad o condición alérgica	172	29.40	204	34.11	0.0917
Partos:	149	25.47	414	69.23	0.0001
Eutócicos	66	11.28	46	7.69	0.0372
Distócicos	370	63.24	138	2.30	0.0001
Nulípara					
HTA	70	11.96	322	53.84	0.0001
DM	43	7.35	220	36.78	0.0001
Antecedente de afectación osteoarticular aguda o crónica	273	46.66	402	67.22	0.0733
Afectación neurógena	138	23.58	169	28.26	0.0001
Antecedente de histerectomía	106	18.11	439	73.41	0.0001

Antecedente de legrado	58	9.90	330	55.18	0.0001
Antecedente de cesárea	68	11.62	22	3.67	0.0001
Antecedente de haber sido operada de IU	7	1.20	161	26.92	0.0001
Tratamiento antidepresivo/ansiolítico	135	23.07	430	71.90	0.0001
Tratamiento inmunosupresor	83	14.18	10	1.67	0.0001
Tabaquismo activo	196	33.50	230	38.46	0.0001
Tratamiento hemorreológico - antiagregante - anticoagulante	59	10.08	446	74.58	0.0001
Tratamientos con efecto antocolinérgico primario o secundario	60	10.25	302	50.50	0.0001
Tratamiento con anticonceptivos hormonales	77	13.16	5	0.83	0.0001

Tabla 22. Comparación de diagnósticos secundarios entre GA y GB.

La tabla 23 muestra la comparación de diagnósticos secundarios entre GA y GC.

Diagnósticos o condiciones concomitantes	Grupo A (ITUR y cultivos + para <i>Candida</i>) n=585		Grupo C (mujeres sin ITUR ni cultivos + para <i>Candida</i> , operadas mediante TOT) n=442		p
	N	%	n	%	
Presencia de enfermedad o condición alérgica	172	29.40	148	33.48	0.1737
Partos: Eutócicos	149	25.47	330	74.66	0.0001
	66	11.28	37	8.37	0.1419

IV. RESULTADOS

Distócicos Nulípara	370	63.24	75	16.96	0.0001
HTA	70	11.96	100	22.62	0.0001
DM	43	7.35	39	8.82	0.4166
Antecedente de afectación osteoarticular aguda o crónica	273	46.66	209	47.28	0.8500
Afectación neurógena	138	23.58	103	23.30	0.9408
Antecedente de histerectomía	106	18.11	77	17.42	0.8051
Antecedente de legrado	58	9.90	136	30.76	0.0001
Antecedente de cesárea	68	11.62	25	5.65	0.0009
Antecedente de haber sido operada de IU	7	1.20	442	100	0.0001
Tratamiento antidepresivo/ansiolítico	135	23.07	234	52.94	0.0001
Tratamiento inmunosupresor	83	14.18	5	1.13	0.0001
Tabaquismo activo	196	33.50	218	49.32	0.0001
Tratamiento hemorreológico - antiagregante - anticoagulante	59	10.08	63	14.25	0.0511
Tratamientos con efecto antocolinérgico primario o secundario	60	10.25	110	24.88	0.0001
Tratamiento con anticonceptivos hormonales	77	13.16	7	1.58	0.0001

Tabla 23. Comparación de diagnósticos secundarios entre GA y GC.

La tabla 24 muestra la comparación de diagnósticos secundarios entre GB y GC.

Diagnósticos o condiciones concomitantes	Grupo B (ITUR sin cultivos + para <i>Candida</i>) n=598		Grupo C (mujeres sin ITUR ni cultivos + para <i>Candida</i> , operadas mediante TOT) n=442		P
	N	%	n	%	
Presencia de enfermedad o condición alérgica	204	34.11	148	33.48	0.8426
Partos:	414	69.23	330	74.66	0.0605
Eutócicos	46	7.69	37	8.37	0.7289
Distócicos	138	23.07	75	16.96	0.0161
Nulípara					
HTA	322	53.84	100	22.62	0.0001
DM	220	36.78	39	8.82	0.0001
Antecedente de afectación osteoarticular aguda o crónica	402	67.22	209	47.28	0.0001
Afectación neurógena	169	28.26	103	23.30	0.0747
Antecedente de histerectomía	439	73.41	77	17.42	0.0001
Antecedente de legrado	330	55.18	136	30.76	0.0001
Antecedente de cesárea	22	3.67	25	5.65	0.1339
Antecedente de haber sido operada de IU	161	26.92	442	100	0.0001
Tratamiento antidepresivo/ansiolítico	430	71.90	234	52.94	0.0001
Tratamiento inmunosupresor	10	1.67	5	1.13	0.6021
Tabaquismo activo	230	38.46	218	49.32	0.3598
Tratamiento hemorreológico - antiagregante -	446	74.58	63	14.25	0.0001

anticoagulante					
Tratamientos con efecto anticolinérgico primario o secundario	302	50.50	110	24.88	0.0001
Tratamiento con anticonceptivos hormonales	5	0.83	7	1.58	0.3792

Tabla 24. Comparación de diagnósticos secundarios entre GB y GC.

2.1. Diagnósticos secundarios entre GA y GB

No hubo diferencia significativa en la presencia de alergias y patología osteoarticular.

Sí hubo diferencia en:

- Más en GB: **mayor edad**, parto eutócico, histerectomía, legrado, **HTA**, **DM**, afectación neurogénica y tratamiento anticolinérgico, cirugía de IU, tratamiento antidepresivo, tratamiento antiagregante-anticoagulante, tabaquismo.

- Más en **GA**: **menor edad**, parto **distócico (factor de riesgo)**, nulípara, tratamiento con ACHO, tratamiento con **inmunosupresores (factor de riesgo)**.

2.2. Diagnósticos secundarios entre GA y GC

No hubo diferencia significativa en la presencia de alergias, patología osteoarticular, DM, afectación neurogénica, histerectomía, tratamiento antiagregante - anticoagulante, ni partos distócicos.

Diferencias entre GA y GC:

Más en GA	Más en GC
Más nulípara	partos eutócicos
Más cesáreas	HTA
Menos Q de IU	Legrado
Más tto inmunosupresor	Tto antidepresivo
Más tto con ACHO	Tabaquismo
	Tto anticolinérgico

2.3. Diagnósticos secundarios entre GB y GC

No hubo diferencia significativa en la presencia o antecedentes respectivamente de alergias, parto eutócico, nulípara, parto distócico, afectación neurogénica, antecedente de cesárea, tratamiento inmunosupresor y con ACHO, ni tabaquismo.

Diferencias entre GB y GC:

Más en GB	Más en GC
HTA	Q de IU
DM	
Afectación Osteoarticular	
Histerectomía	
Legrado	
Tto antidepresivo	
Tto antiagregante	
Tto anticolinérgico	

3. RELACIÓN DE LA EDAD CON LOS DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS.

3.1. Relación entre la edad y la condición de alergias.

Las figuras 9, 10 y 11 muestran la relación de la edad con la presencia de alteraciones alérgicas, bien asma, alergias a alérgenos convencionales o alergias a medicamentos en GA, GB y GC respectivamente.

En los 3 grupos, a menor edad, más alergias, aunque en GC la pendiente es más pronunciada.

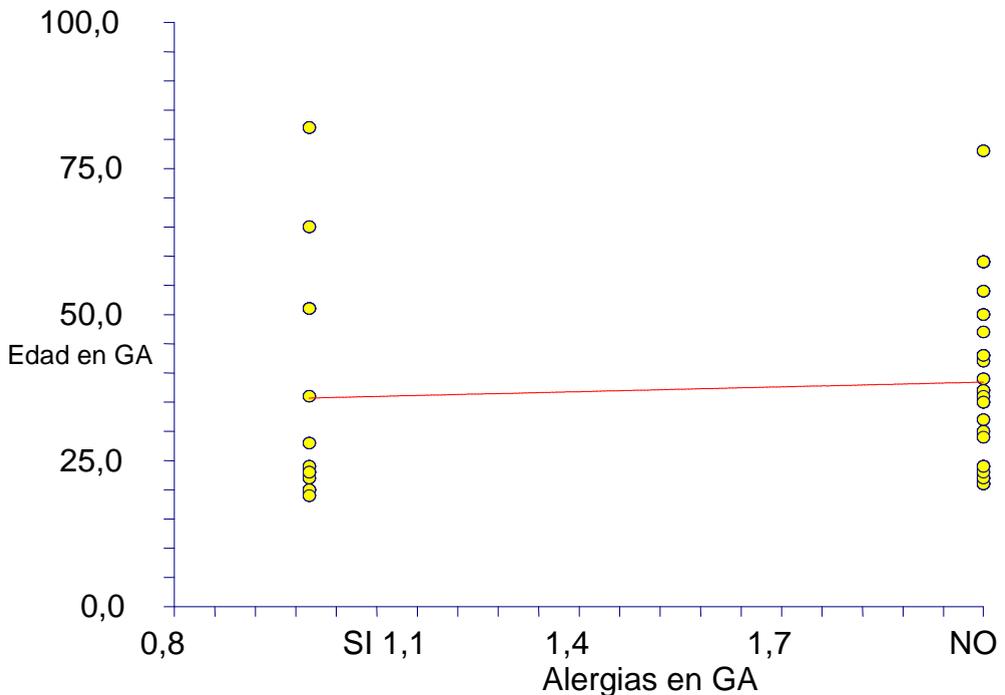


Figura 9. Relación entre la edad y la condición de alergias en GA.

Pendiente 2.72, correlación + 0.0774, coeficiente de variación 0.042.

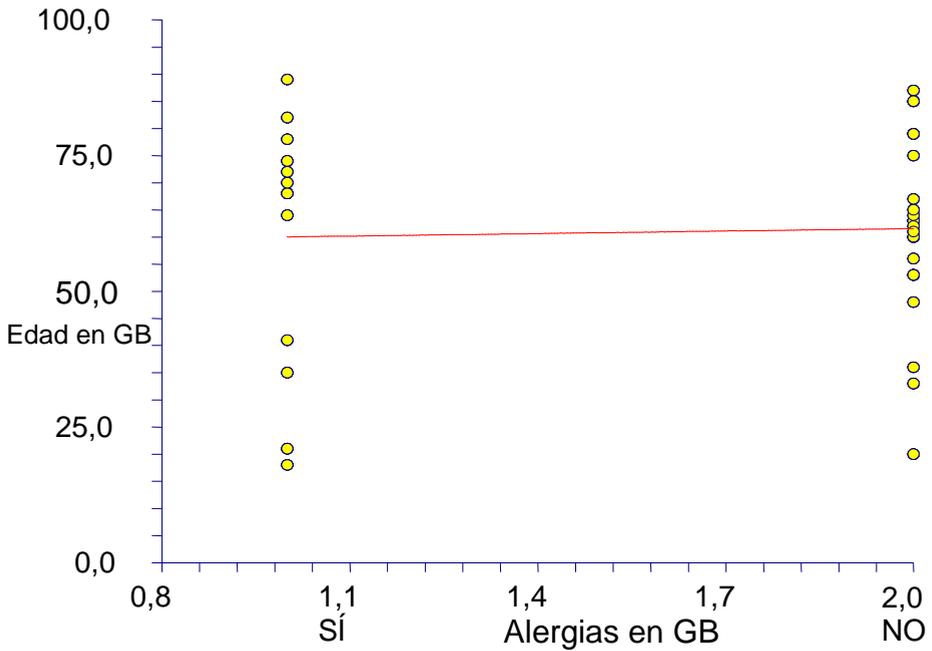


Figura 10. Relación entre la edad y la condición de alergias en GB.

Pendiente 1.54, correlación + 0.0392, coeficiente de variación 0.031.

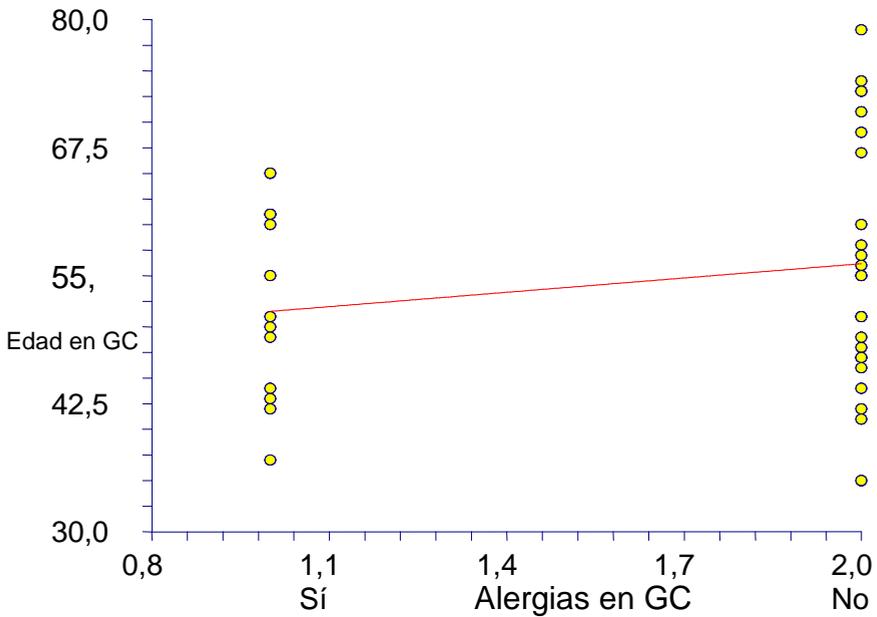


Figura 11. Relación entre la edad y la condición de alergias en GC.

Pendiente 4.66, correlación + 0.1977, coeficiente de variación 0.020.

3.2. Relación entre la edad y la HTA.

Las figuras 12, 13 y 14 muestran la relación de la edad con la presencia de HTA en GA, GB y GC respectivamente.

En los 3 grupos, a mayor edad, más HTA, aunque en GC la pendiente es menos pronunciada.

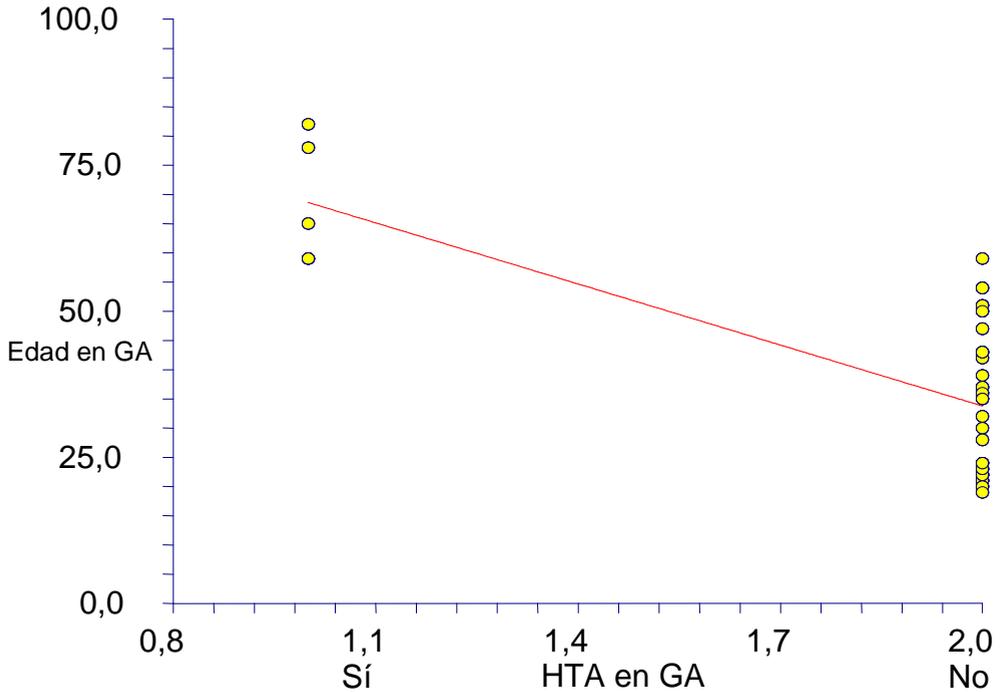


Figura 12. Relación de la edad con la HTA en GA.

Pendiente -34,8368, correlación -0,6892, coeficiente de variación 0,031.

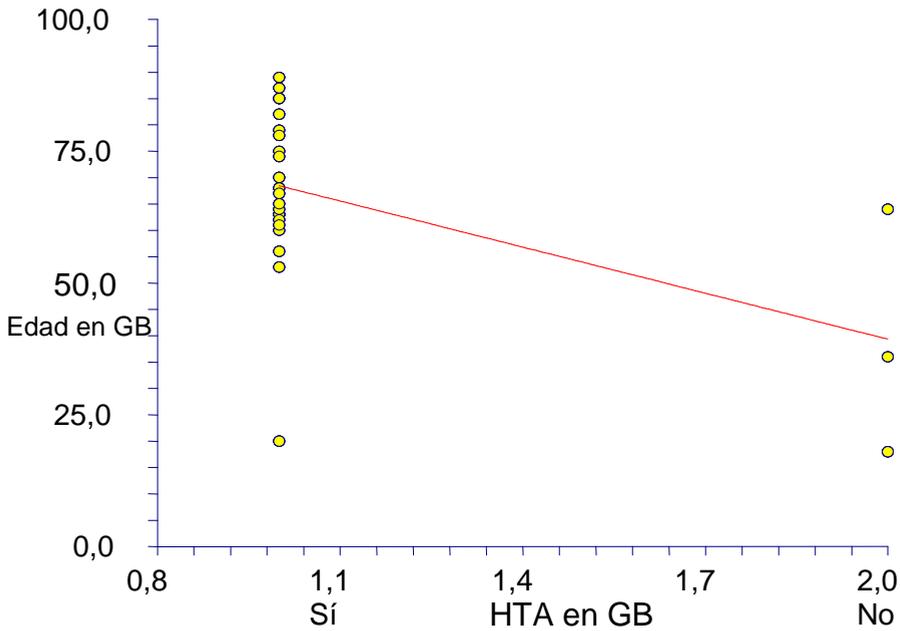


Figura 13. Relación de la edad con la HTA en GB.

Pendiente -29.12, correlación -0,5260, coeficiente de variación 0,023.

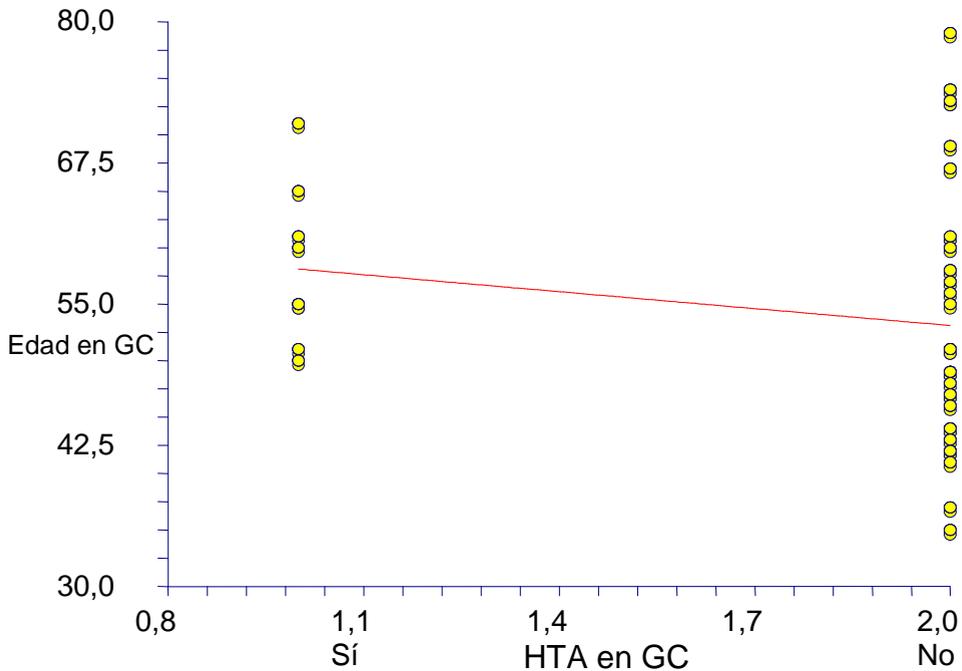


Figura 14. Relación de la edad con la HTA en GC.

Pendiente -5.0000, correlación -0,1868, coeficiente de variación 0,020.

La tabla 25 muestra la relación edad – HTA en GA, GB y GC.

Grupo	Pendiente	Correlación
GA	-34.83	-0.6892
GB	-29.12	-0.5260
GC	-05.00	-0.1868

Tabla 25. Relación edad – HTA en GA, GB y GC.

A más edad, más HTA, la correlación más fuerte se observa en GA pues hay más rango de edad que en GC. La correlación menos fuerte se observa en GC pues son mujeres de mayor edad.

3.3. Relación entre la edad y la DM

Las figuras 15, 16 y 17 muestran la relación de la edad con el padecimiento de DM en GA, GB y GC respectivamente.

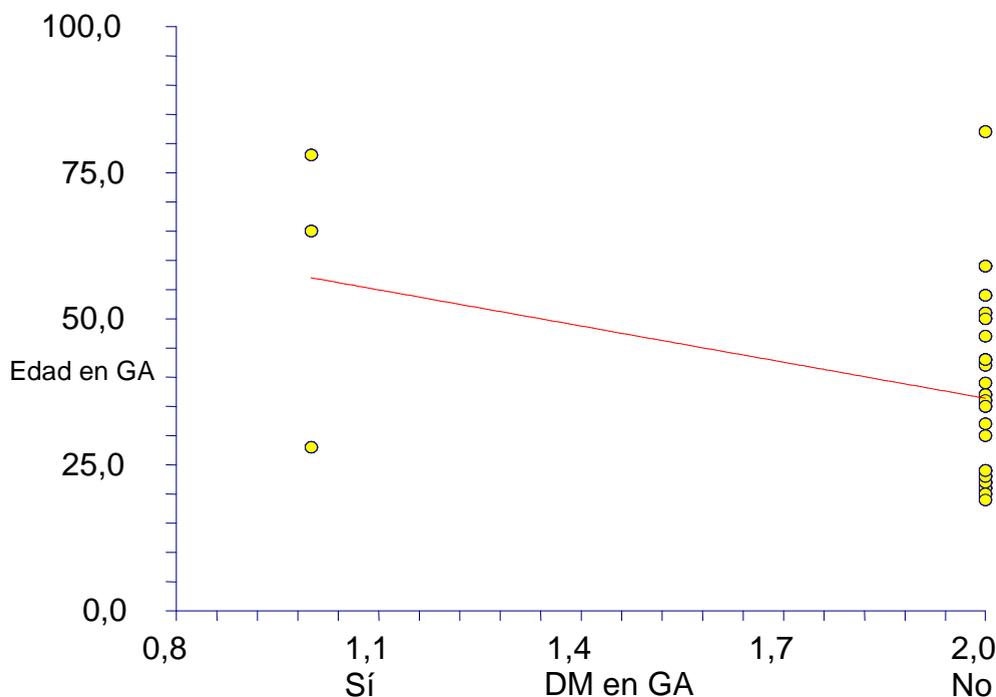


Figura 15. Relación de la edad con la DM en GA.

Pendiente -20.62, correlación -0,3243, coeficiente de variación 0,040.

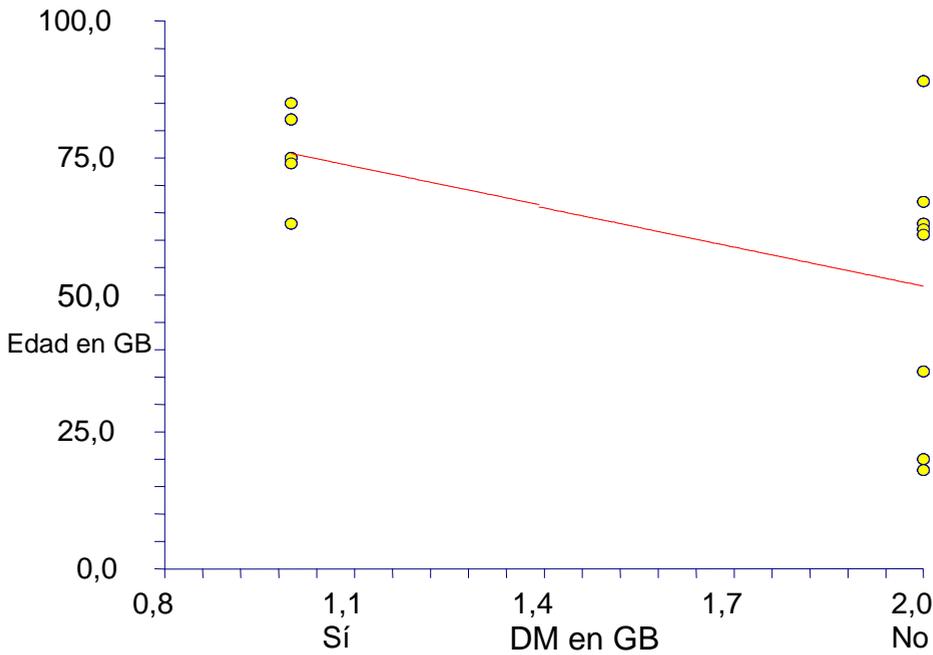


Figura 16. Relación de la edad con la DM en GB.

Relación de la edad con la DM en GB. Pendiente -27.80, correlación -0,5233, coeficiente de variación 0,031.

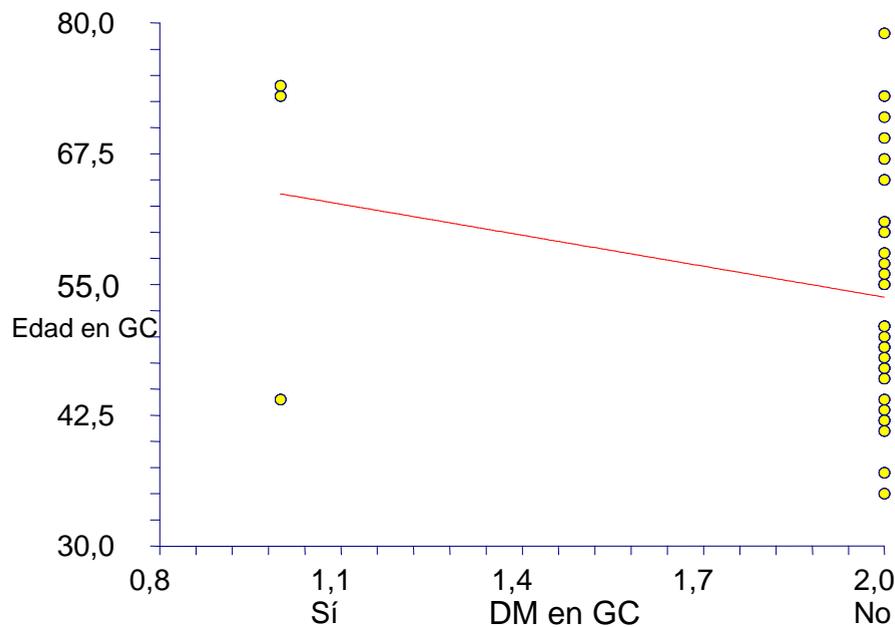


Figura 17. Relación de la edad con la DM en GC.

Pendiente -9.8788, correlación -0,2453, coeficiente de variación 0,019.

La tabla 26 muestra la relación edad – DM en GA, GB y GC.

Grupo	Pendiente	Correlación
GA	-20.62	-0.3243
GB	-27.80	-0.5233
GC	-09.87	-0.2453

Tabla 26. Relación edad – DM en GA, GB y GC.

3.4. Relación entre la edad y la afectación neurogénica

Las figuras 18, 19 y 20 muestran la relación de la edad con la presencia de enfermedades o condiciones que conllevan afectación neurogénica en GA, GB y GC respectivamente.

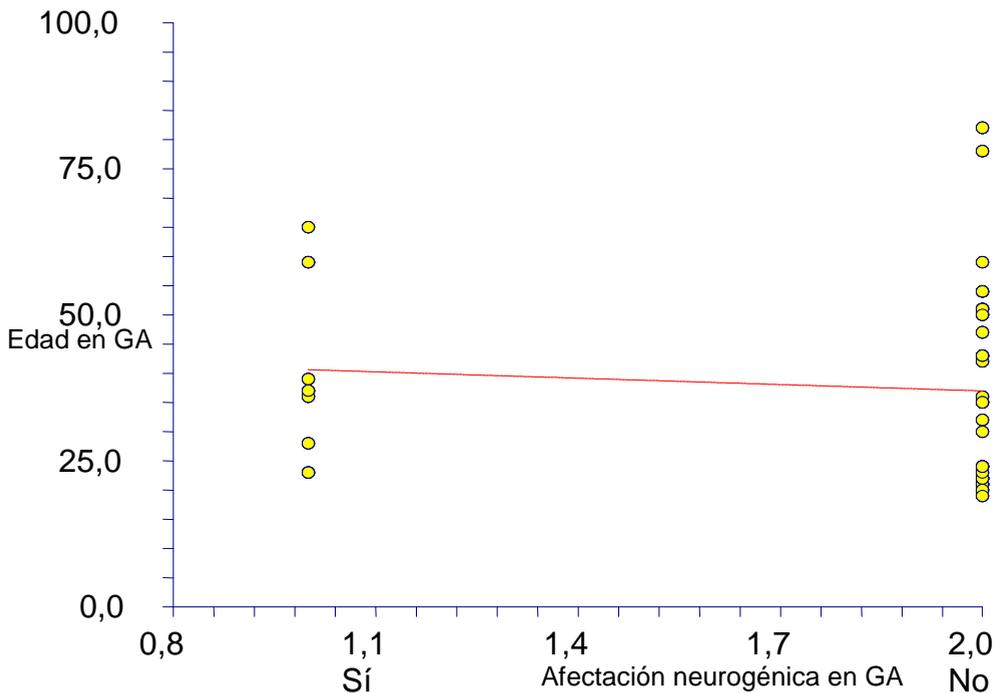


Figura 18. Relación de la edad con la afectación neurogénica en GA.

Pendiente -3.6303, correlación -0,0947, coeficiente de variación 0,042.

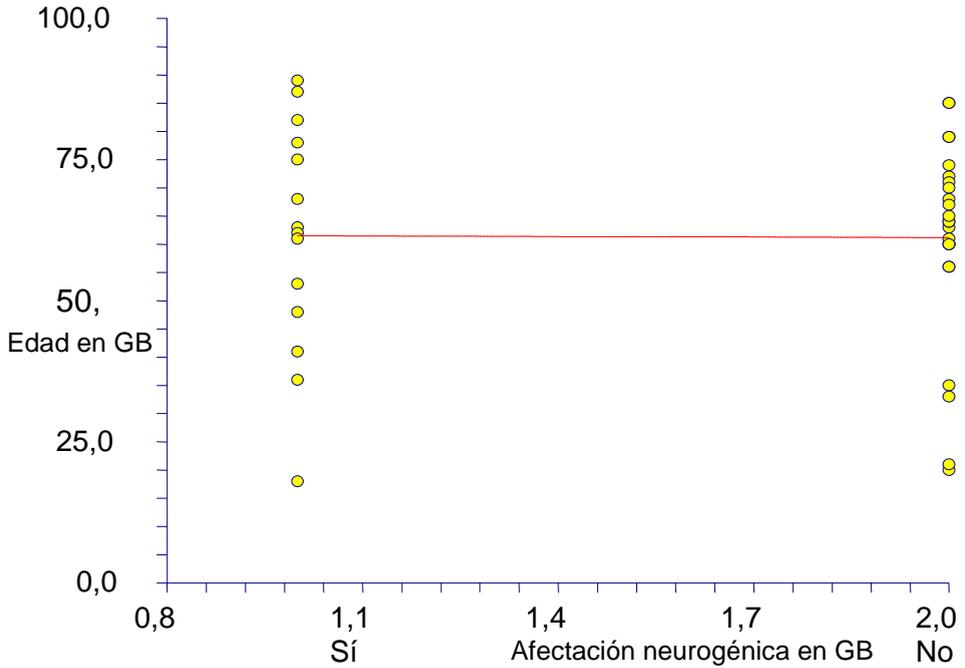


Figura 19. Relación de la edad con la afectación neurogénica en GB.

Pendiente -0,3333, correlación -0,0088. Coeficiente de variación 0,030.

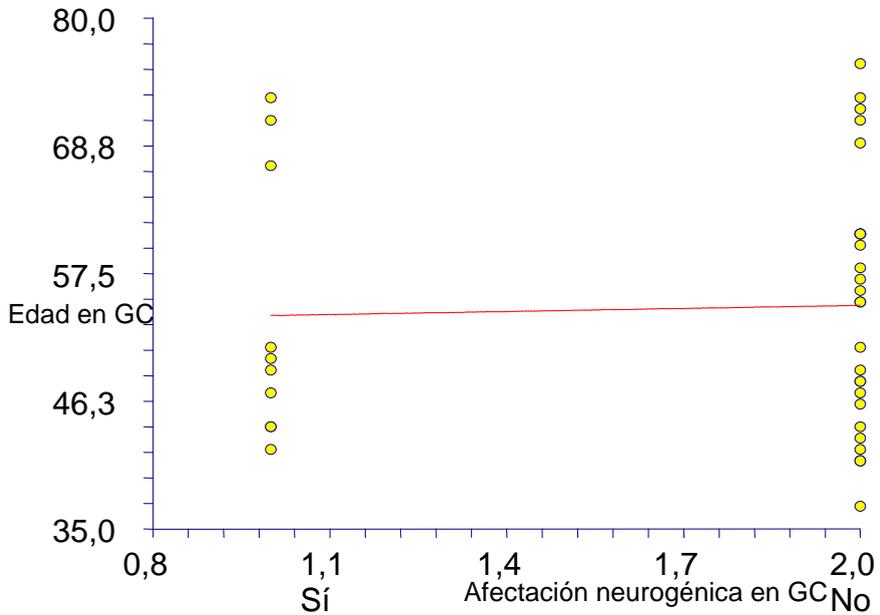


Figura 20. Relación de la edad con la afectación neurogénica en GC.

Pendiente +0,8923, correlación +0,0363. Coeficiente de variación 0,020.

La tabla 27 muestra la relación edad-Afectación neurogénica en GA, GB y GC.

Grupo	Pendiente	Correlación
GA	-3.6303	-0.0947
GB	-0.3333	-0.0088
GC	+0.8923	+0.0363

Tabla 27. Relación edad – Afectación neurogénica en GA, GB y GC.

En GA y GB, a más edad, más afectación neurogénica. En GC, a más edad, menos afectación neurogénica.

En GC no hay ITU, son pacientes intervenidas de IUE mediante TOT.

Enfermedades o condiciones que suponen afectación neurogénica, como enfermedades generales como la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, trastornos cognitivos no están presentes en pacientes con diagnóstico de IUE sin urgencia o frecuencia. Esto puede suponer un sesgo de selección de las pacientes con IUE sin IUU, esta última vinculada más a afectaciones neurogénicas.

3.5. Relación entre la edad y antecedentes de intervención quirúrgica de IU

Las figuras 21 y 22 muestran la relación de la edad con el antecedente de haber sido intervenida quirúrgicamente de incontinencia urinaria (IU) en GA y GB respectivamente.

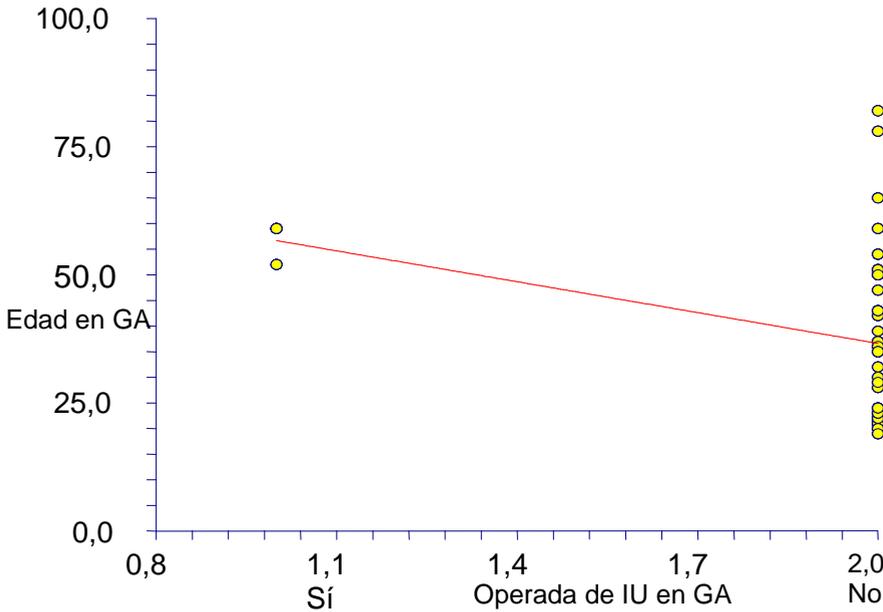


Figura 21. Relación de la edad con el antecedente de haber sido intervenida quirúrgicamente de IU en GA.

Pendiente -20.0714, correlación -0,3123, coeficiente de variación 0,040.

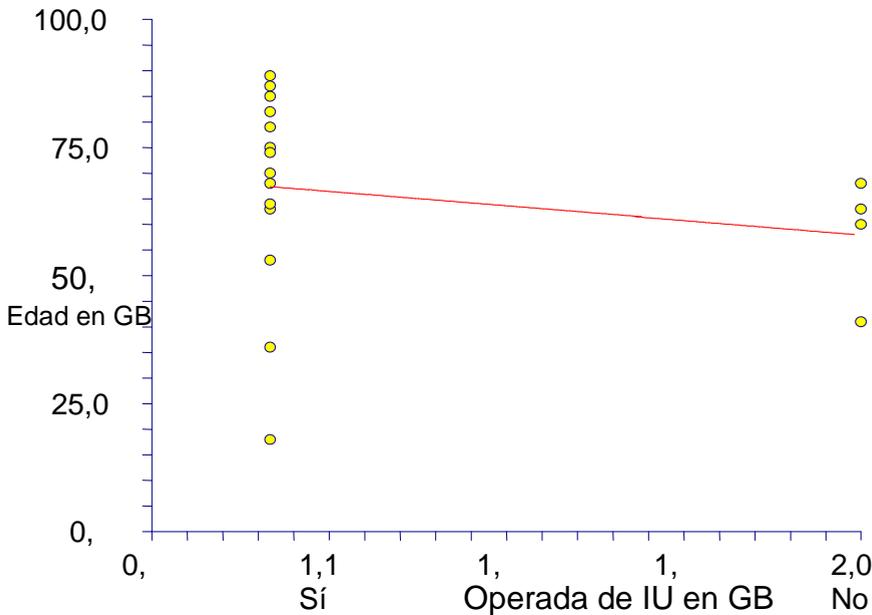


Figura 22. Relación de la edad con el antecedente de haber sido intervenida quirúrgicamente de IU en GB.

Pendiente -9.3571, correlación -0,2136, coeficiente de variación 0,028.

A más edad, más probabilidad de haber sido intervenida quirúrgicamente de IU en GA y en GB.

3.6. Relación entre la edad y tratamiento ansiolítico-antidepresivo

Las figuras 23, 24 y 25 muestran la relación de la edad con la circunstancia de que las pacientes se encuentren en tratamiento ansiolítico antidepresivo (TAA) en GA, GB y GC respectivamente.

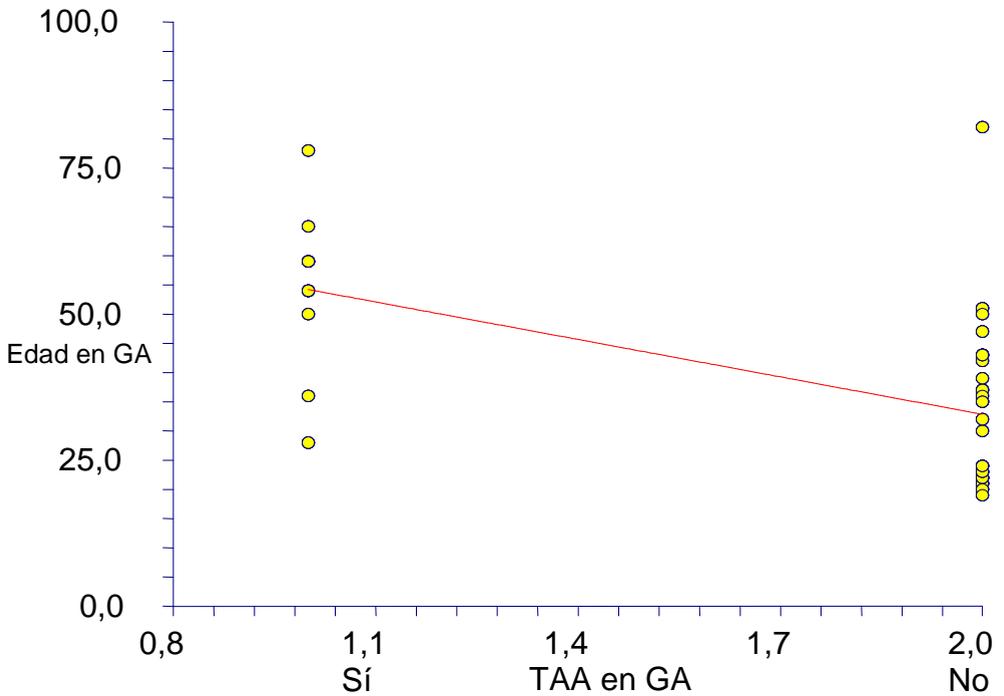


Figura 23. Relación de la edad con el TAA en GA.

Pendiente -21.3515, correlación -0,5567, coeficiente de variación 0,035.

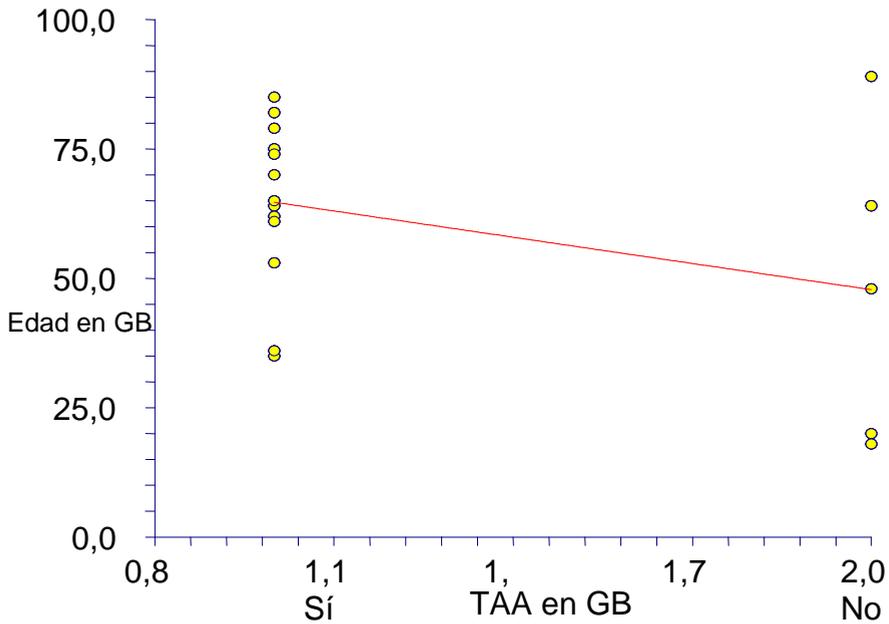


Figura 24. Relación de la edad con el TAA en GB.

Pendiente -16.8923, correlación -0,3670, coeficiente de variación 0,032.

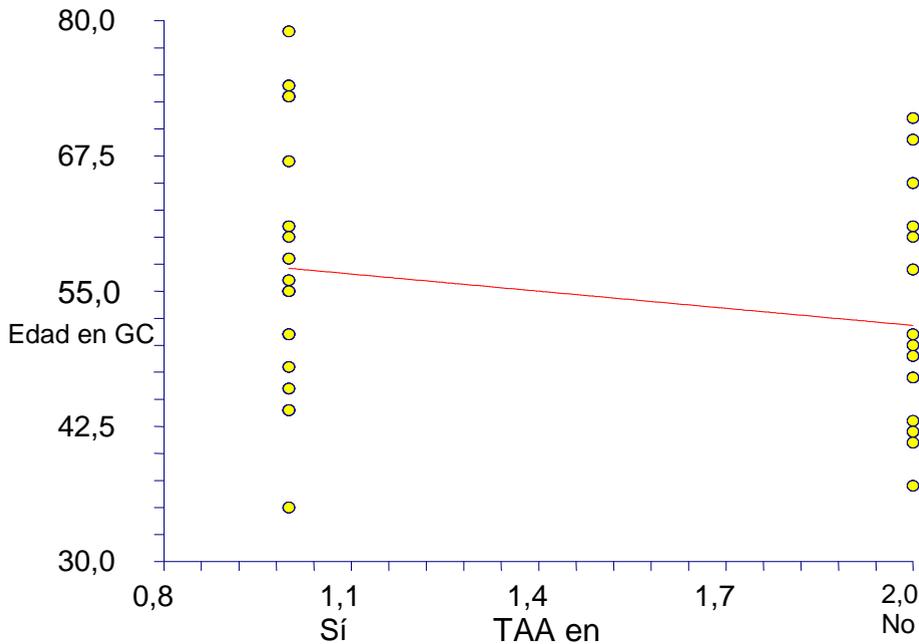


Figura 25. Relación de la edad con el TAA en GC.

Pendiente -5.2817, correlación -0,2369, coeficiente de variación 0,019.

La tabla 28 muestra la relación edad - tratamiento ansiolítico - antidepresivo concomitante

Grupo	Pendiente	Correlación
GA	-21.35	-0.5567
GB	-16.89	-0.3670
GC	-05.28	-0.2369

Tabla 28. Relación edad - tratamiento ansiolítico - antidepresivo concomitante

A más edad, más tratamiento ansiolítico - antidepresivo concomitante se observa, pero en GC es donde menos correlación hay con la edad porque s el menor rango de edad.

3.7. Relación entre la edad y tratamiento inmunosupresor

La figura 26 muestra la relación de la edad con la presencia de tratamiento inmunosupresor (TI) concomitante en GA.

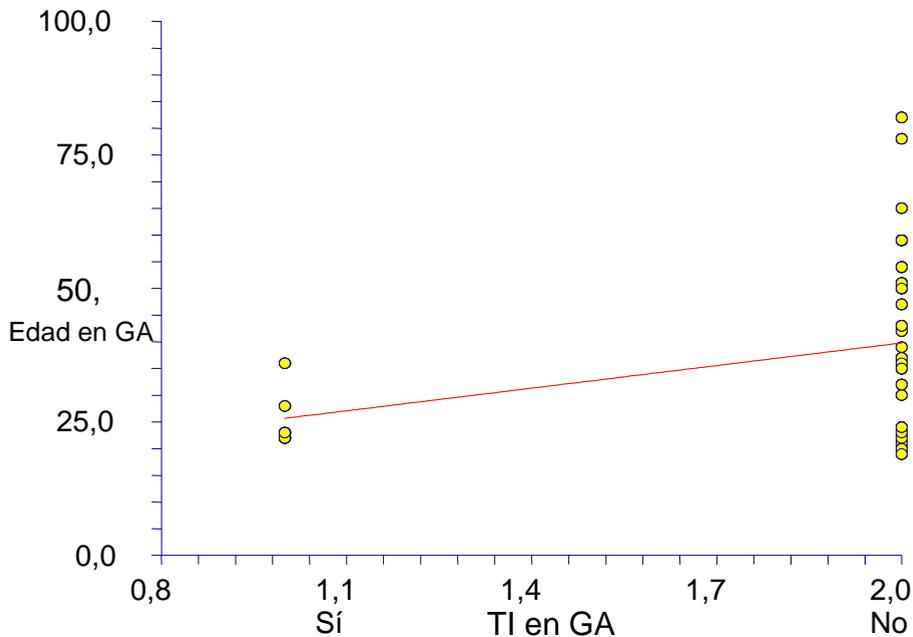


Figura 26. Relación de la edad con el TI en GA.

Pendiente +14.1171, correlación +0.3019, coeficiente de variación 0,041.

Relación edad - tratamiento inmunosupresor: en GA en edades más jóvenes están en tratamiento inmunosupresor por enfermedades reumatológicas más frecuentemente diagnosticadas en mujeres jóvenes.

3.8. Relación entre la edad y el hábito tabáquico

Las figuras 27, 28 y 29 muestran la relación de la edad con el hábito tabáquico en GA, GB y GC respectivamente.

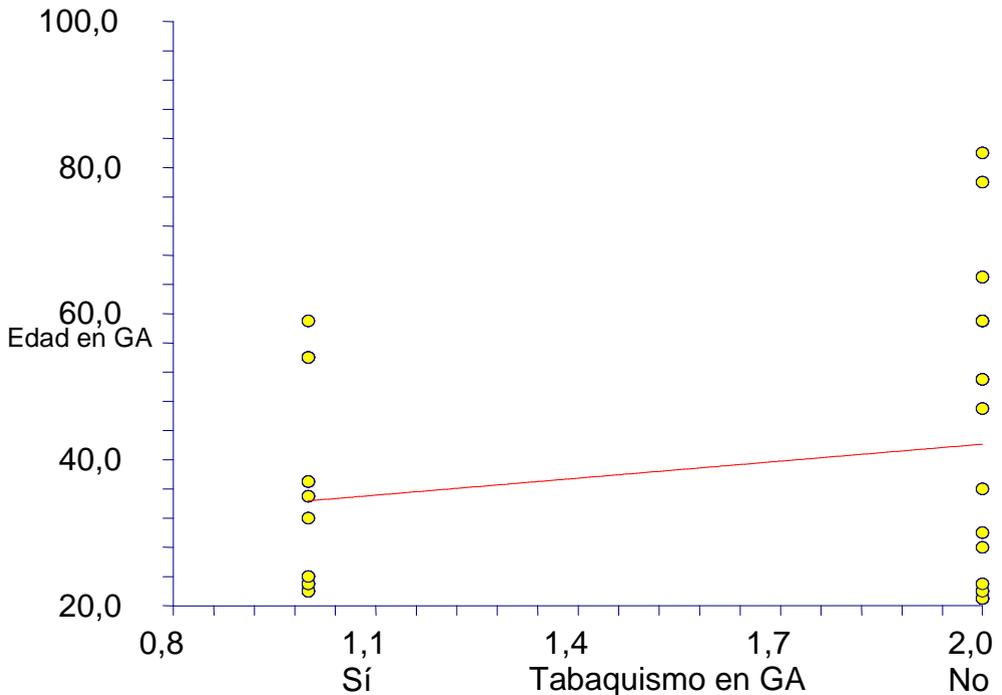


Figura 27. Relación de la edad con el tabaquismo en GA.

Pendiente +7.7605, correlación +0.2184, coeficiente de variación 0,044.

IV. RESULTADOS

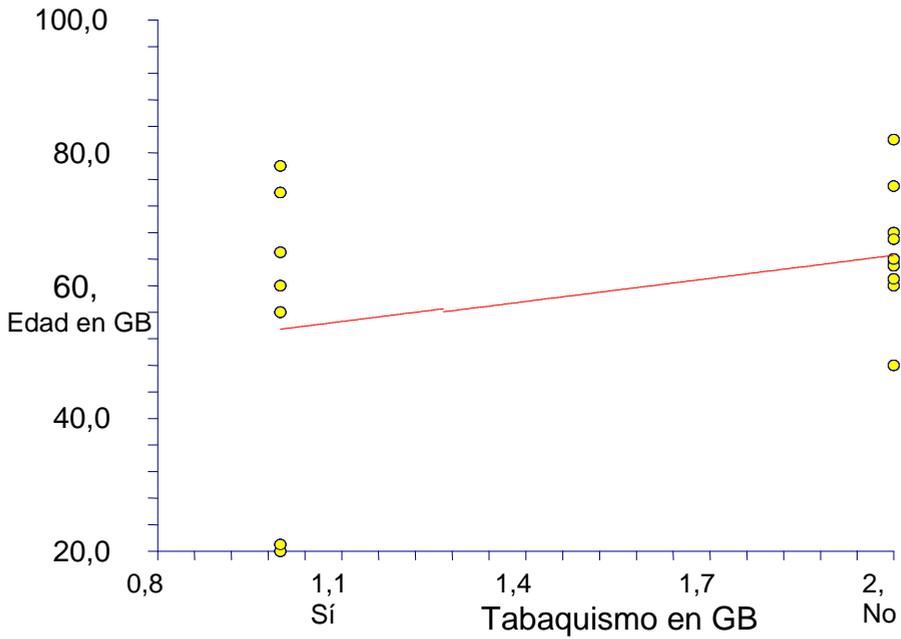


Figura 28. Relación de la edad con el tabaquismo en GB.

Pendiente +11.5714, correlación +0.3493, coeficiente de variación 0,025.

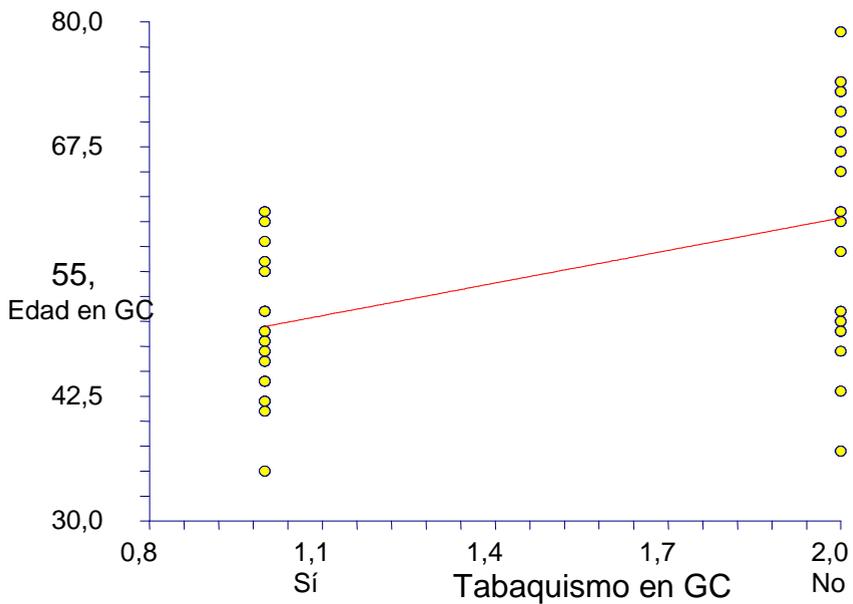


Figura 29. Relación de la edad con el tabaquismo en GC.

Pendiente +10.8793, correlación +0.4880, coeficiente de variación 0,017.

La tabla 29 muestra la relación edad – tabaquismo en GA, GB Y GC.

Grupo	Pendiente	Correlación
GA	+7.7605	+0.2184
GB	+11.5714	+0.3493
GC	+10.8793	+0.4880

Tabla 29. Relación edad – tabaquismo en GA, GB Y GC.

A más edad, menos tabaquismo en todos los grupos, pero en GA hay una menor correlación por un repunte del tabaquismo en mujeres jóvenes con candidiasis.

Hay una mayor correlación con la edad en GB porque hay más rango de fumadores entre jóvenes y más mayores en las mujeres con ITUR sin candidiasis.

3.9. Relación entre la edad y el tratamiento con antiagregantes – anticoagulantes

Las figuras 30, 31 y 32 muestran la relación de la edad con la existencia de tratamiento concomitante con antiagregantes – anticoagulantes (TAAC) en GA, GB y GC respectivamente.

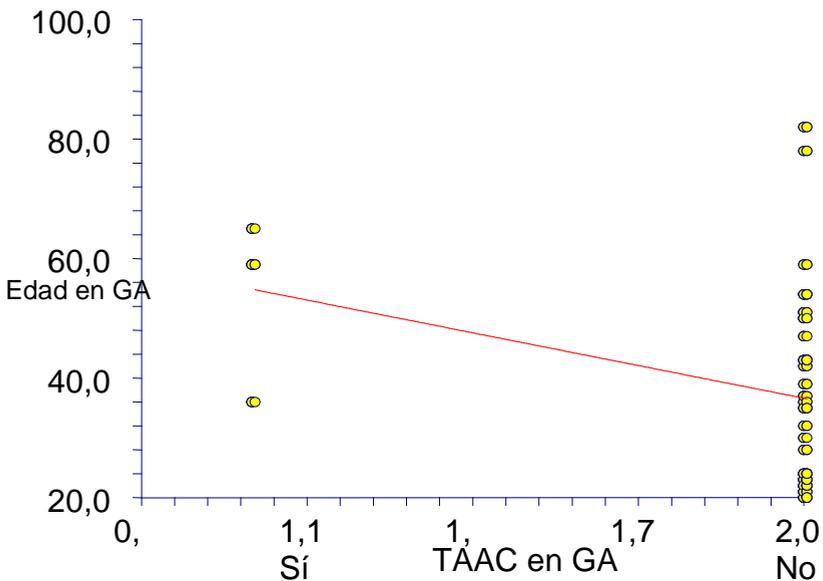


Figura 30. Relación de la edad con el TAAC en GA.

Pendiente -18.2237, correlación -0,3317, coeficiente de variación 0,039.

IV. RESULTADOS

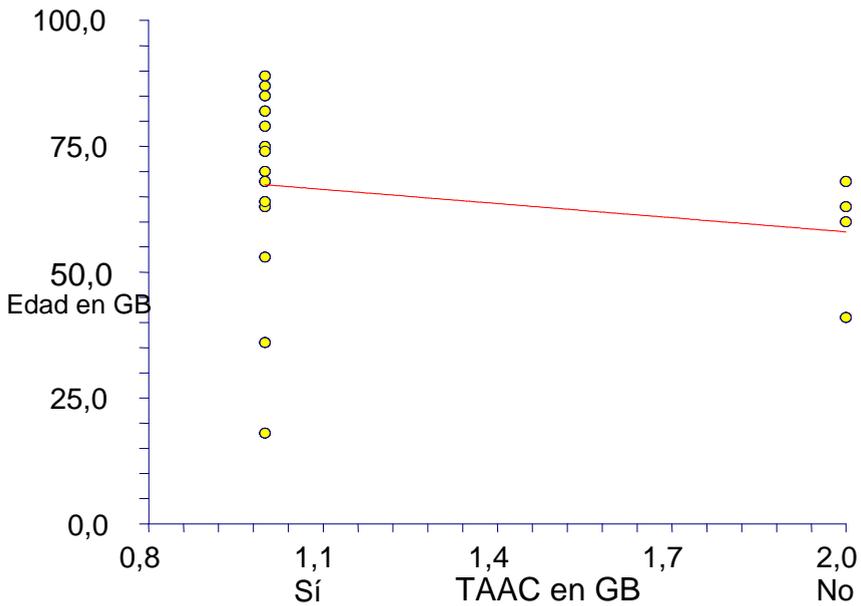


Figura 31. Relación de la edad con el TAAC en GB.

Pendiente -9.3571, correlación -0,2136, coeficiente de variación 0,027.

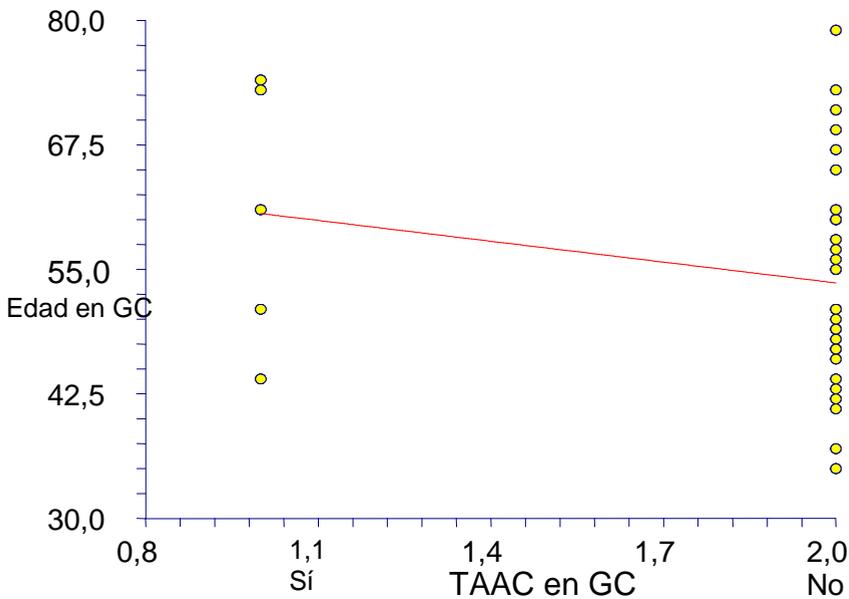


Figura 32. Relación de la edad con el TAAC en GC.

Pendiente -6.9548, correlación -0,2161, coeficiente de variación 0,020.

La tabla 30 muestra la relación edad – tratamiento con antiagregantes - anticoagulantes en GA, GB Y GC.

Grupo	Pendiente	Correlación
GA	-18.2237	-0.3317
GB	-9.3571	-0.2136
GC	-6.9548	-0.2161

Tabla 30. Relación edad–tratamiento con antiagregantes–anticoagulantes en GA, GB Y GC.

A más edad, más tratamiento con antiagregantes – anticoagulantes.

En GA es más fuerte la correlación pues el rango de edad es más amplio. Las más jóvenes con candidiasis no toman antiagregantes – anticoagulantes.

3.10. Relación entre la edad y el tratamiento con anticolinérgicos

Las figuras 33, 34 y 35 muestran la relación de la edad con la existencia de tratamiento concomitante con anticolinérgicos en GA, GB y GC respectivamente.

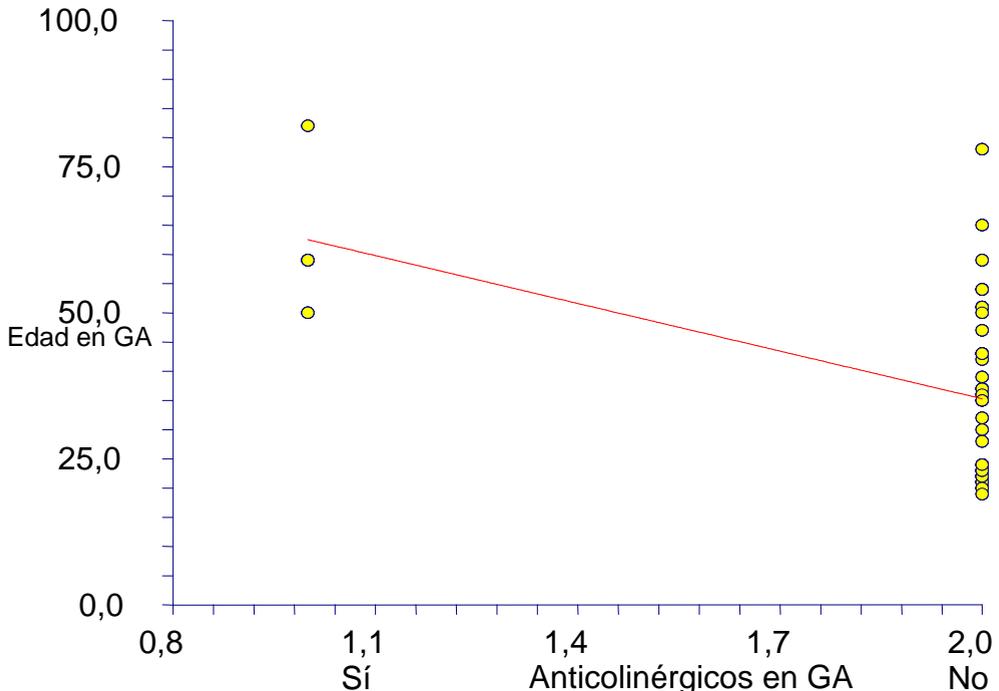


Figura 33. Relación de la edad con el tratamiento anticolinérgico en GA.

Pendiente -27.2179, correlación -0,4879, coeficiente de variación 0,037.

IV. RESULTADOS

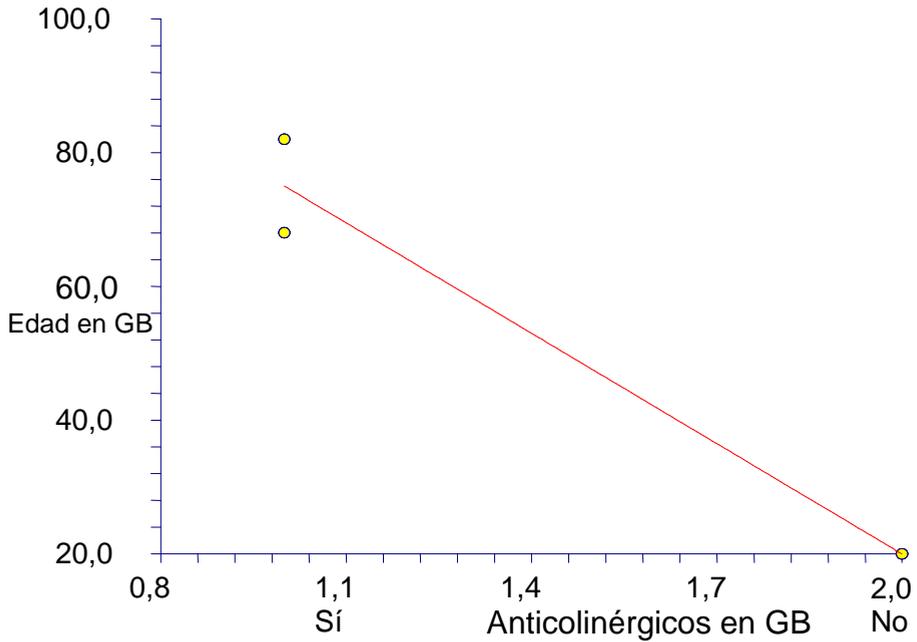


Figura 34. Relación de la edad con el tratamiento anticolinérgico en GB.

Pendiente -55.0000, correlación -0,9766, coeficiente de variación 0,010.

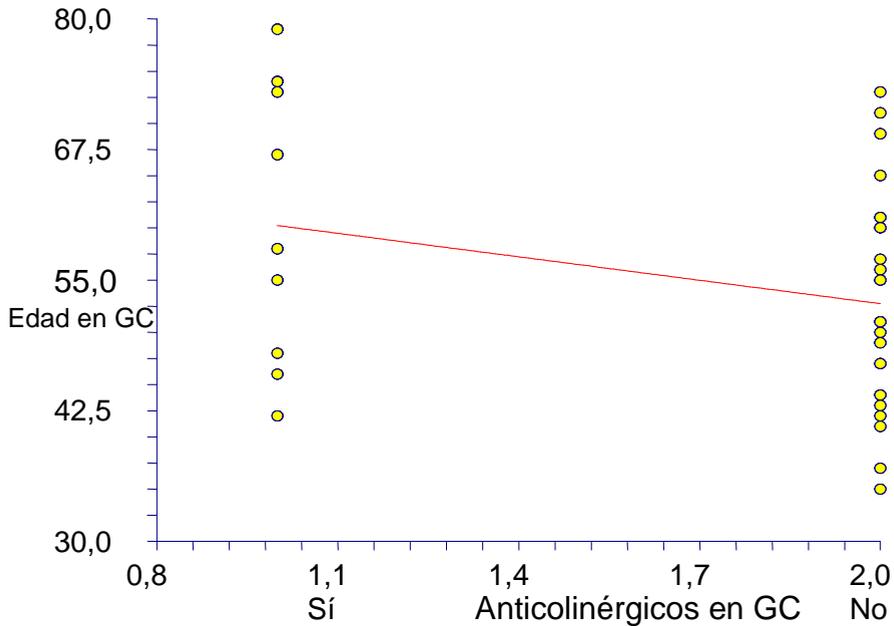


Figura 35. Relación de la edad con el tratamiento anticolinérgico en GC.

Pendiente -7.4815, correlación -0,2911, coeficiente de variación 0,019.

La tabla 31 muestra la relación edad – tratamiento con medicamentos con efecto anticolinérgico en GA, GB Y GC.

Grupo	Pendiente	Correlación
GA	-27.21	-0.4800
GB	-55.00	-0.9766
GC	-7.48	-0.2911

Tabla 31. Relación edad – tratamiento con medicamentos con efecto anticolinérgico en GA, GB Y GC.

A más edad, más tratamiento con medicamentos con efecto anticolinérgico.

Mayor correlación en GB: posiblemente por uso indebido de los anticolinérgicos en ITUR para los síntomas de urgencia y frecuencia debidos a las ITUR

Menor relación, prácticamente nula, en GC, porque GC no tienen síntomas ni de urgencia ni de frecuencia.

3.11. Relación entre la edad y el tratamiento con anticonceptivos hormonales orales

La figura 36 muestra la relación de la edad con la existencia de tratamiento concomitante con anticonceptivos hormonales orales (ACHO) en GA.

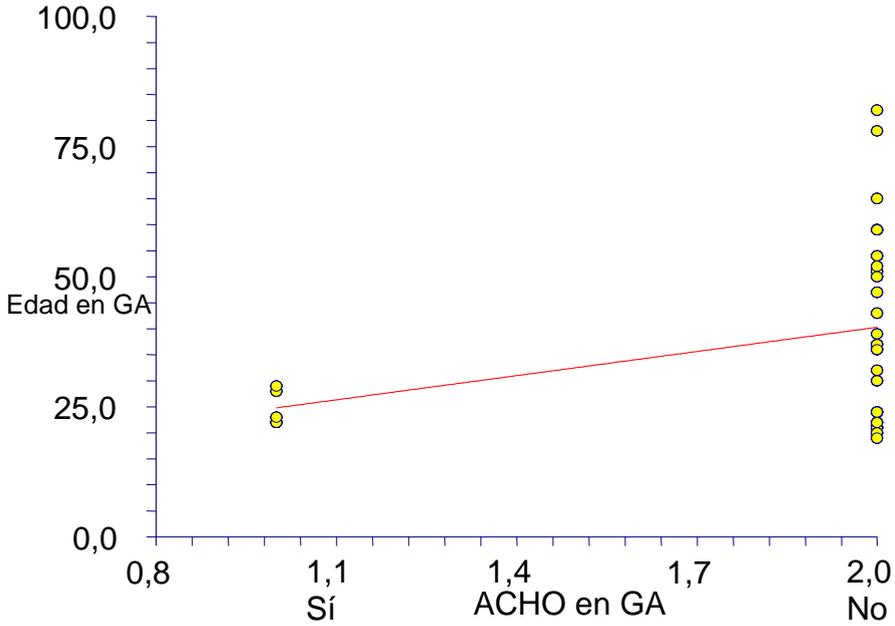


Figura 36. Relación de la edad con el tratamiento ACHO en GA.

Pendiente +15.4647, correlación +0.3065, coeficiente de variación 0,042.

A menor edad, más tratamiento con ACHO. Las mujeres de más edad están con menopausia.

3.12. Relación entre la edad y antecedentes de cesárea

La figura 37 muestra la relación de la edad con el antecedente de estar intervenida de cesárea en GB.

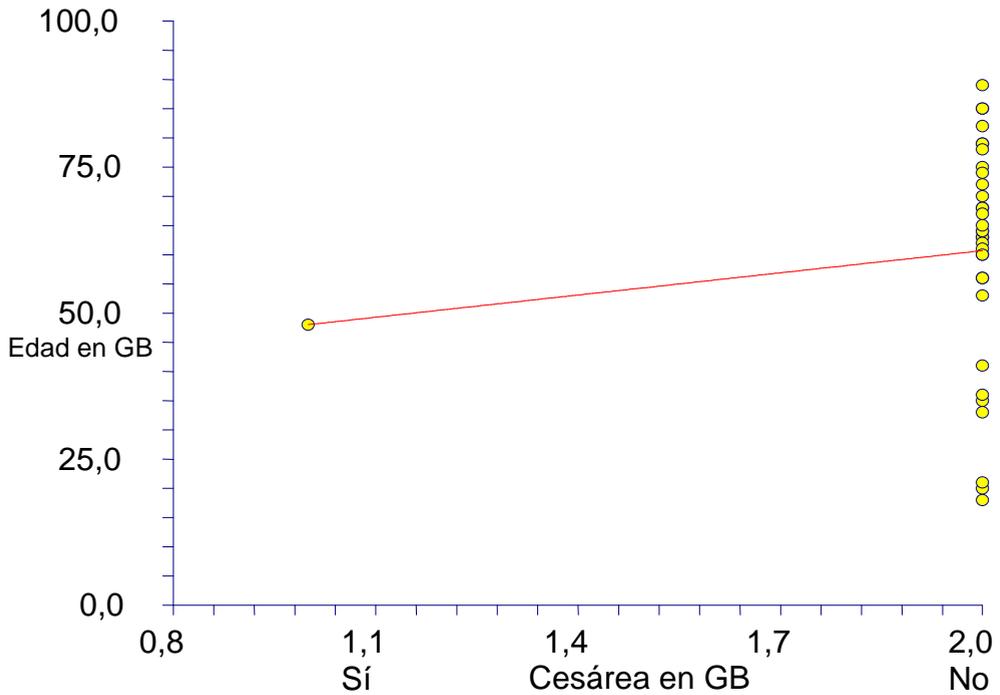


Figura 37. Relación de la edad con el antecedente de cesárea en GB.

Pendiente +12.6667, correlación +0.1142, coeficiente de variación 0,031.

En GB, a menor edad, más cesáreas en su historial clínico, ya que las mujeres de mayor edad tenían partos en edad más joven.

También puede influir el factor del Sistema Sanitario: en esos años en el Área de Salud del estudio, se practicaban menos cesáreas.

4. RELACIÓN ENTRE HTA Y DM.

4.1. Relación entre HTA y DM en GA.

La figura 38 muestra la relación de la HTA con la DM en GA.

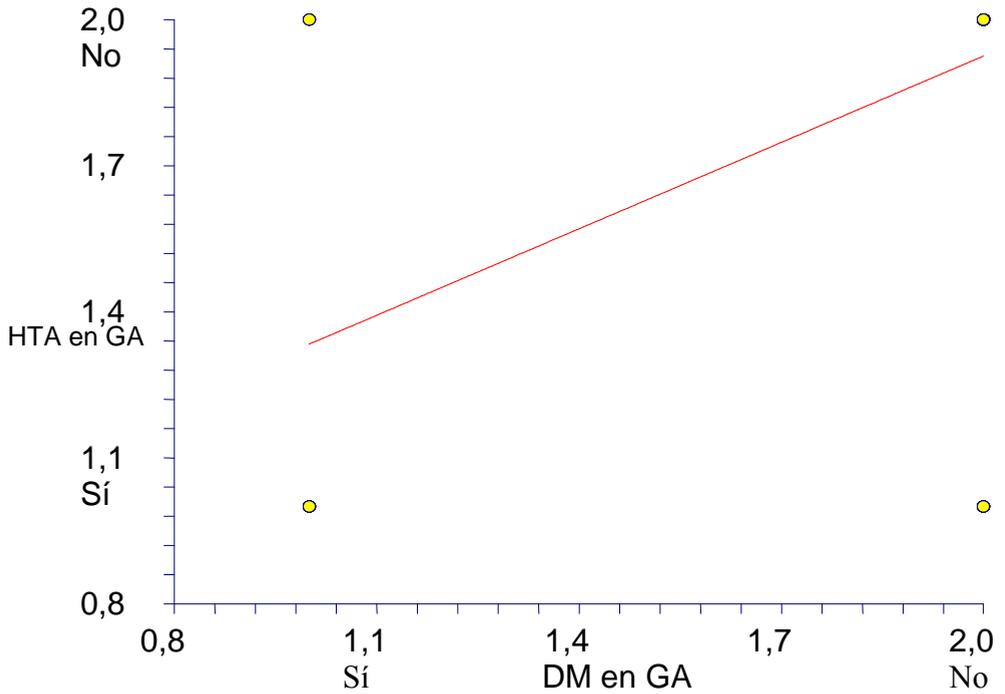


Figura 38. Relación de la HTA con la DM en GA.

Pendiente +0.5917, correlación +0.4702, coeficiente de variación 0,015.

4.2. Relación entre HTA y DM en GB.

La figura 39 muestra la relación de la HTA con la DM en GB.

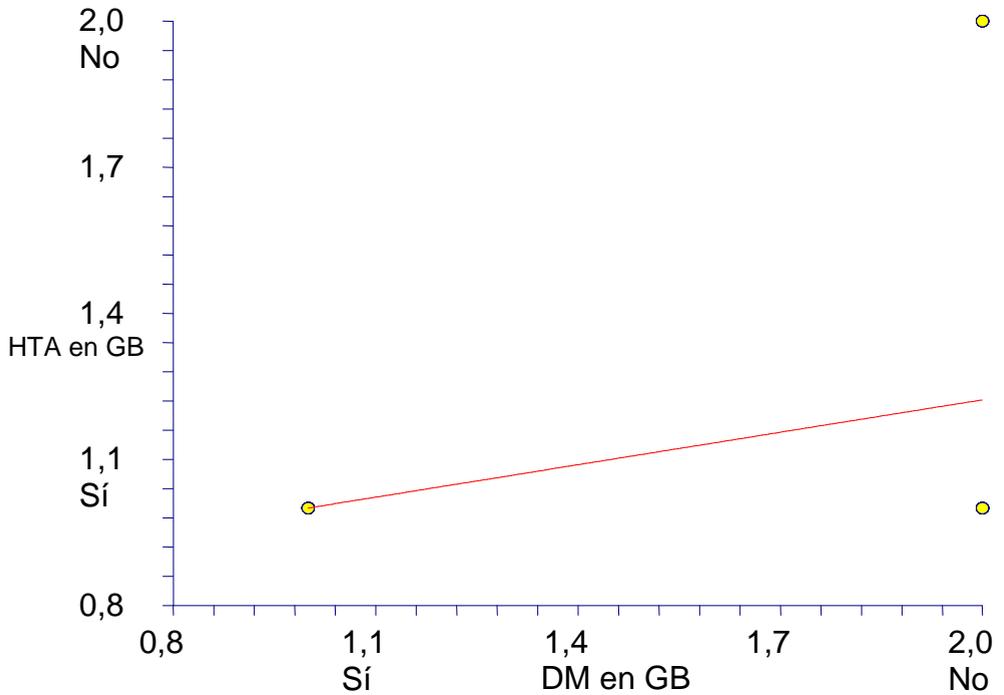


Figura 39. Relación de la HTA con la DM en GB.

Pendiente +0.2222, correlación +0.3203, coeficiente de variación 0,028.

4.3. Relación entre HTA y DM en GC.

La figura 40 muestra la relación de la HTA con la DM en GC.

IV. RESULTADOS

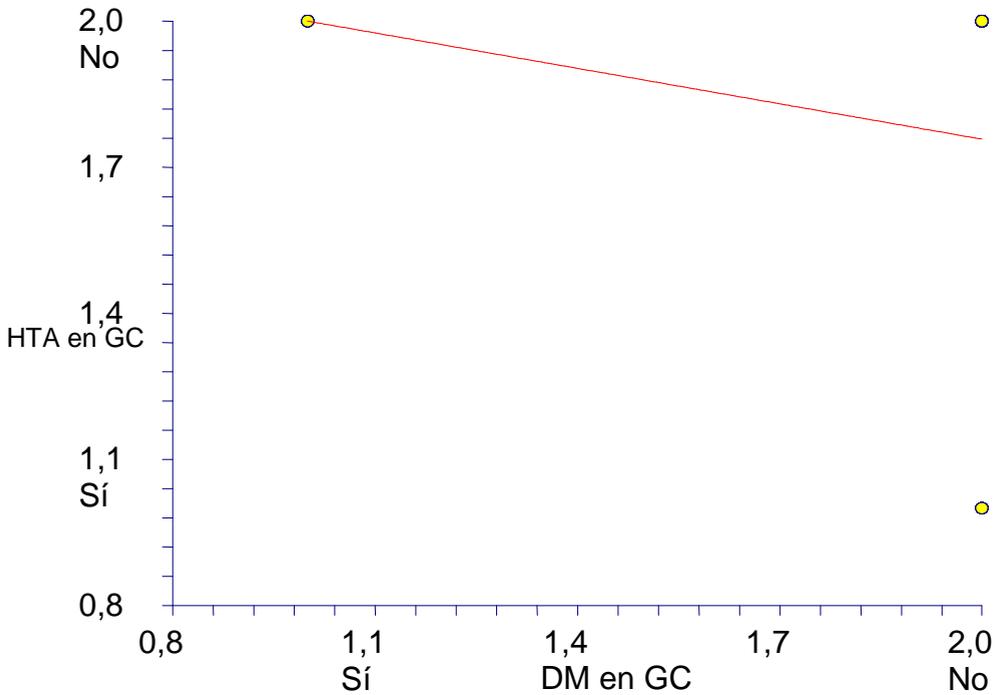


Figura 40. Relación de la HTA con la DM en GC.

Pendiente-0.2424, correlación -0.1612, coeficiente de variación 0,023.

La tabla 32 muestra la relación entre HTA y DM en GA, GB y GC.

Grupo	Pendiente	Correlación
GA	+0.5917	+0.4702
GB	+0.2222	+0.3203
GC	-0.2424	-0.1612

Tabla 32. Relación HTA y DM en GA, GB y GC.

En GA, a más HTA, más DM.

En GB, a más HTA, más DM.

En GC, a más HTA, menos DM.

En GA: en las mujeres con candidiasis, es más frecuente la concomitancia de DM e HTA.

En GC: en las mujeres sin ITU, no hay concomitancia de DM e HTA.

5. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE HTA Y EL NÚMERO PROMEDIO DE UC REGISTRADOS.

5.1. Relación entre HTA y el número promedio de UC registrados en GA.

La figura 41 muestra la relación de la HTA y el número promedio de UC registrados en GA.

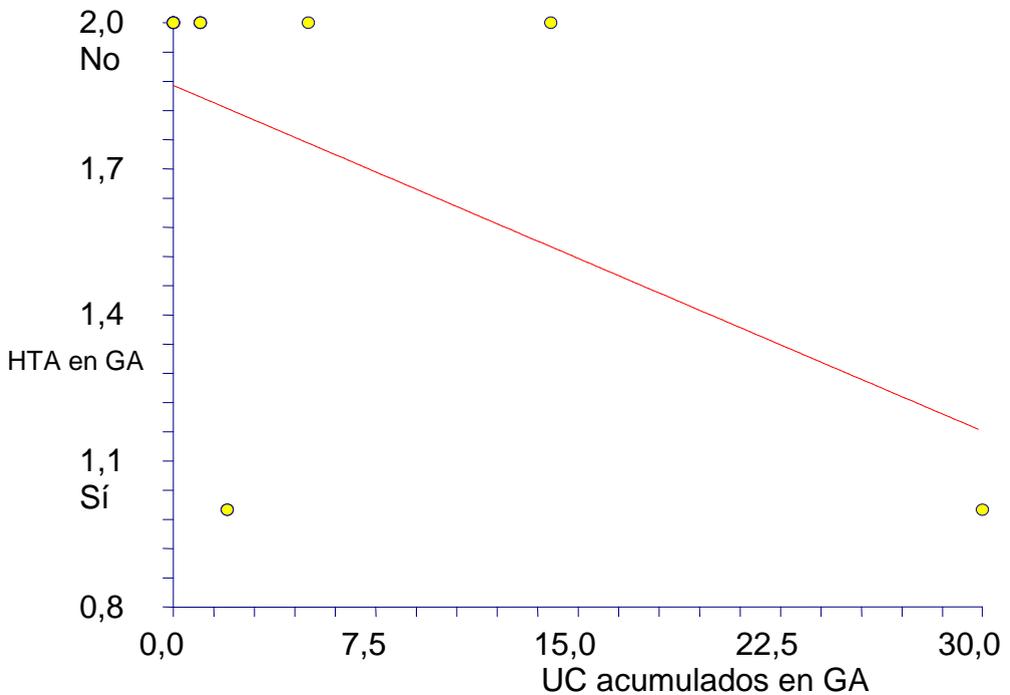


Figura 41. Relación de la HTA y el número promedio de UC registrados en GA.

Pendiente-0.0237, correlación -0.4649, coeficiente de variación 0,022.

5.2. Relación entre HTA y el número promedio de UC registrados en GB.

La figura 42 muestra la relación de la HTA y el número promedio de UC registrados en GB.

IV. RESULTADOS

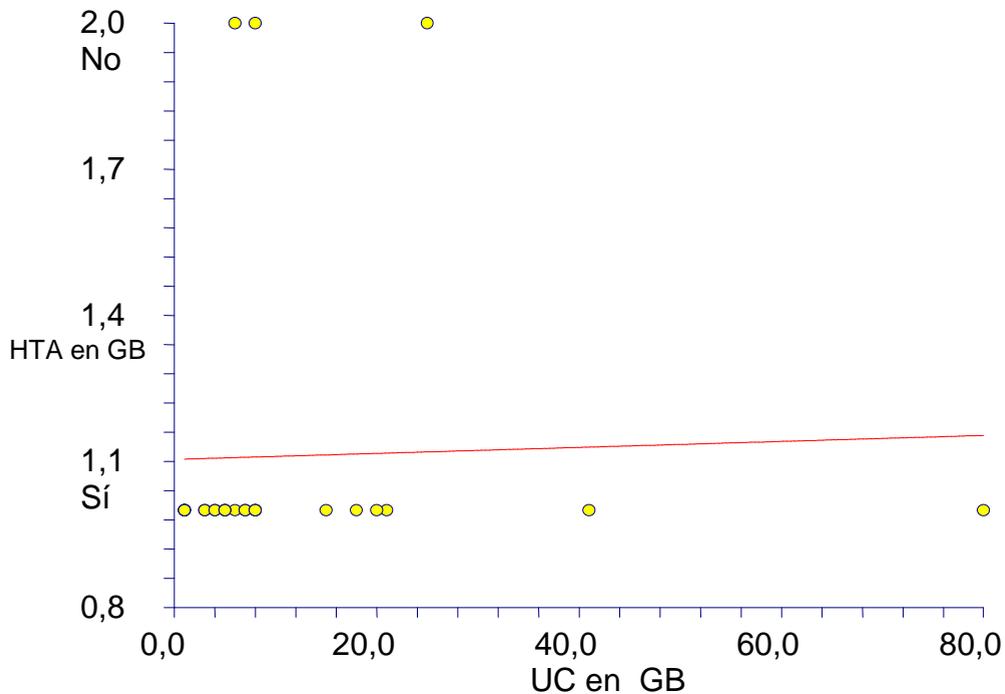


Figura 42. Relación de la HTA y el número promedio de UC registrados en GB.

Pendiente +0.0006, correlación +0.0316, coeficiente de variación 0.29.

La tabla 33 muestra la relación entre HTA y el número de UC registrados en GA y GB.

Grupo	Pendiente	Correlación
GA	-0.0237	-0.4649
GB	+0.0006	+0.0311

Tabla 33. Relación entre HTA y el número de UC registrados en GA y GB.

En GA, más UC+ cuando la paciente tiene HTA.

En GB, más UC+ cuando la paciente no tiene HTA.

La presencia de HTA se asocia con UC+ a *Candidas*.

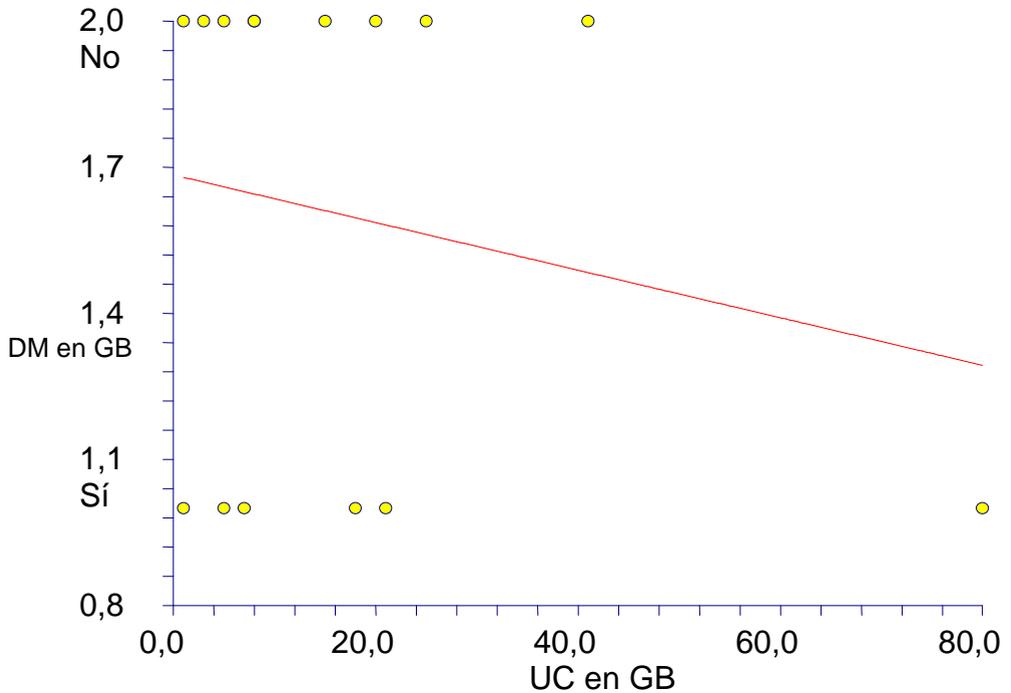


Figura 44. Relación de la DM y el número promedio de UC registrados en GB.
 Pendiente-0.0049, correlación -0.1977, coeficiente de variación 0.032.

La tabla 34 muestra la relación entre DM y el número de UC registrados en GA y GB.

Grupo	Pendiente	Correlación
GA	+0.0065	+0.1224
GB	-0.0049	-0.1977

Tabla 34. Relación entre DM y el número de UC registrados en GA y GB.

En GA, más UC+ cuando la paciente no tiene DM.

En GB, más UC+ cuando la paciente tiene DM.

La presencia de DM, ¿puede condicionar la intensidad de los síntomas y la realización de cultivos? El número de UC registrados cuando hay DM es superior sólo cuando hay ITUR sin *Candidas*.

¿Se realiza más vigilancia de ITU en mujeres con DM de mayor edad?

¿Se realizan menos UC en mujeres diabéticas más jóvenes?

Esto puede conducir a la conclusión de que la vigilancia sanitaria en mujeres más jóvenes es inferior.

7. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LA DISTRIBUCIÓN DE LAS ESPECIES BACTERIANAS EN EL GRUPO A SEGÚN EL TIPO DE *CANDIDA* AISLADA, SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA EXPRESADA.

La tabla 35 y la figura 45 recoge la distribución de las distintas especies de *Candidas* aisladas.

Especie de Candida	N	% de aislamientos
<i>C. albicans</i>	320	71.45
<i>C. spp.</i>	57	12.82
<i>C. glabrata</i>	43	7.35
<i>C. tropicalis</i>	24	5.29
Células clue	19	3.07

Tabla 35. Distribución de las distintas especies de *Candidas* aisladas.

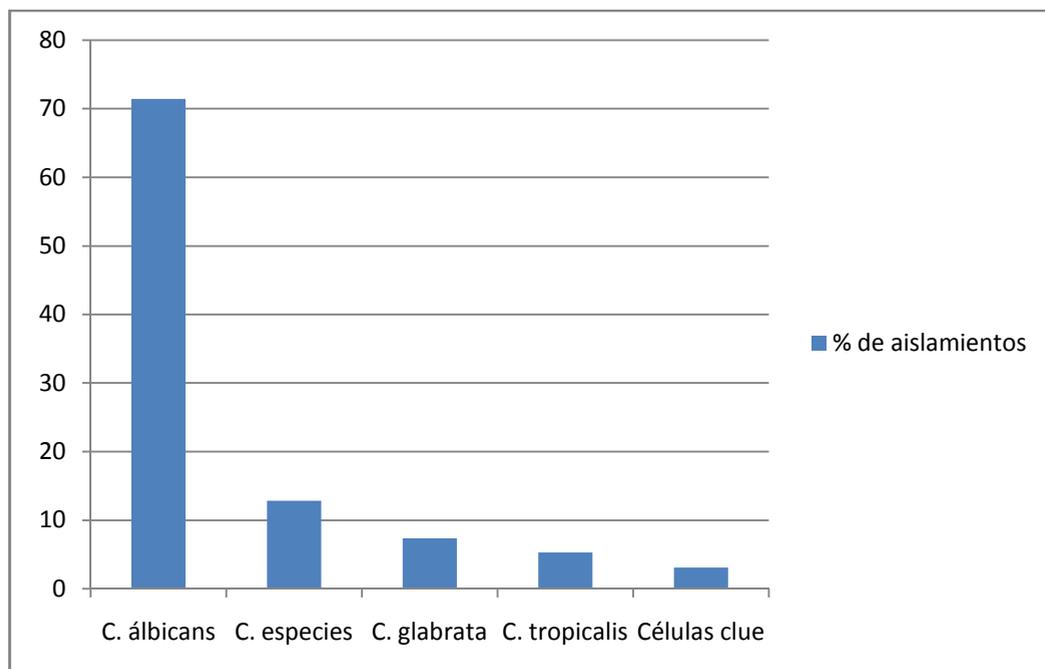


Figura 45. Distribución de las distintas especies de *Candidas* aisladas.

La *C. tropicalis* se encontró en mujeres de mayor edad (edad media 51.2 años, mediana 59 años), mientras que células clue (edad media 32.66, mediana 29 años) y *C. albicans* (edad media 38 años, mediana 36) se encontraron en mujeres más jóvenes.

Tabla 36. Distribución de las especies de *Candida* encontradas en GA.

La tabla 36 y las figuras 46 y 47 muestran la distribución de la edad de las pacientes según la especie de *Candida* aislada. La edad de las pacientes que presentaban *Candida tropicalis* y *C. glabrata* fue superior a las que presentaban *Candida albicans* y *C. especies* y células clue (p=0.001).

Especie de <i>Candida</i>	Edad media	Error estándar	Mediana
<i>Albicans</i>	38	0.72	36
Clue	32.66	3.44	29
<i>Glabrata</i>	49.12	2.31	50
<i>Tropicalis</i>	51.2	2.67	59
<i>Especies</i>	38.23	1.65	35

Tabla 36. Edad de las pacientes según la especie de *Candida* aislada.

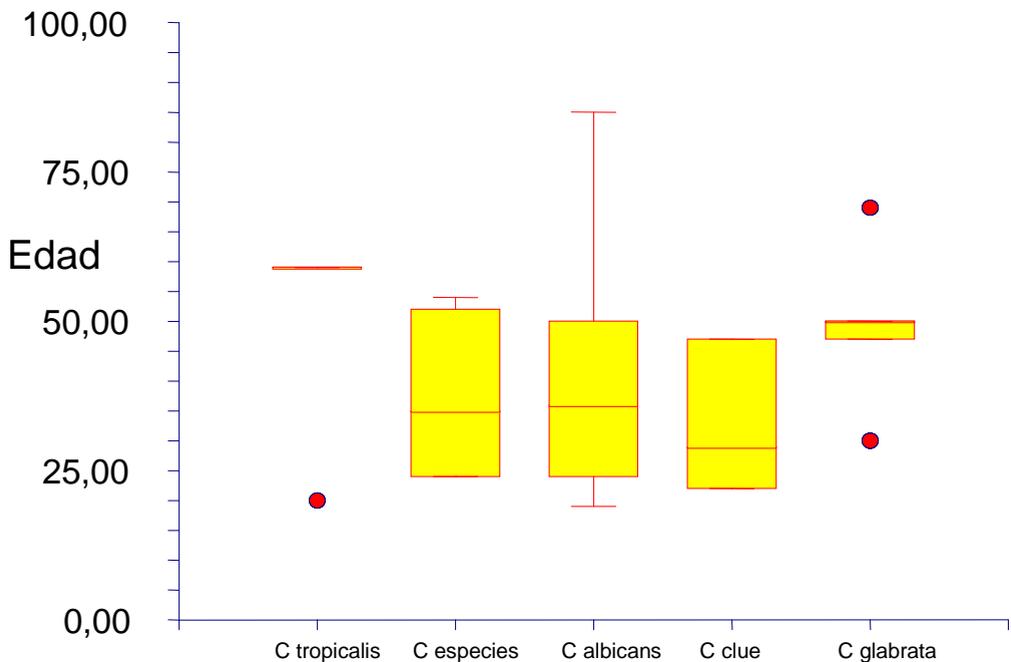


Figura 46. Distribución de la edad de las pacientes según la especie de *Candida* aislada.

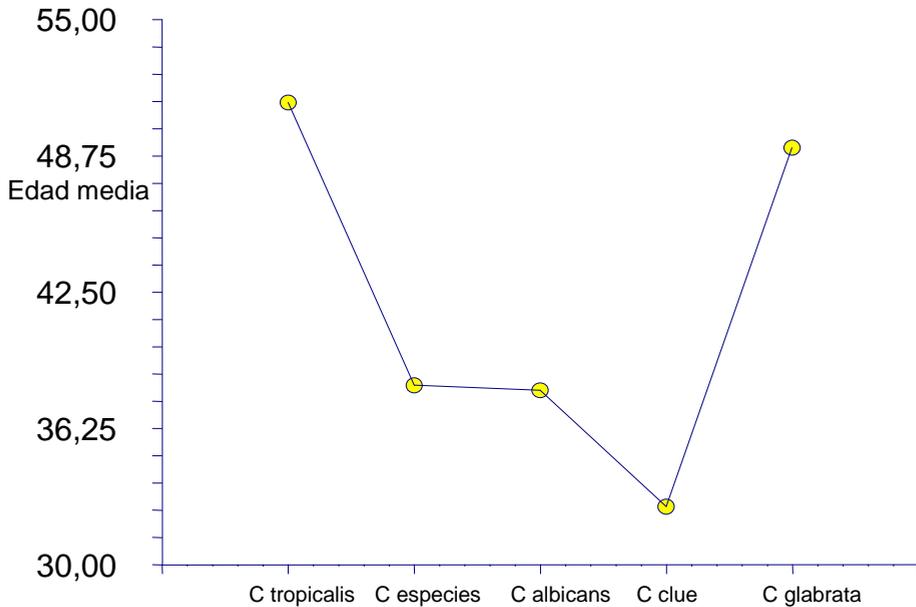


Figura 47. Edad media de las pacientes según la especie de *Candida* aislada.

7.1. Especies bacterianas aisladas en las pacientes con *Candida albicans*

La tabla 37 muestra las sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de *Candida albicans*.

Sensibilidad expresada por las bacterias encontradas en el grupo <i>Candida albicans</i>	n	%*	Bacterias	Resistencia
Cotrimoxazol, levofloxacino	6	2.10	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Fosfomicina
Ampicilina	5	1.75	<i>Enterococcus faecalis</i>	
Nitrofurantoína Amoxicilina/ácido clavulánico	11	3.86	<i>Enterococcus faecalis</i>	Ciprofloxacino
Nitrofurantoína Ampicilina Penicilina	20	7.01	<i>Enterococcus faecalis</i>	

Fosfomicina Cotrimoxazol	5	1.75	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ciprofloxacino Meticilina
Fosfomicina Cefuroxima axetilo	5	1.75	<i>Escherichia coli</i>	
Nitrofurantoína Ciprofloxacino Fosfomicina	10	3.50	<i>Escherichia coli</i>	Cotrimoxazol (50%) Cotrimoxazol + Amoxicilina/ácido clavulánico (50%)
Nitrofurantoína Ciprofloxacino Cotrimoxazol	5	1.75	<i>Escherichia coli</i>	Amoxicilina/ácido clavulánico + Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación
Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol	86	30.17	<i>Escherichia coli</i>	Ciprofloxacino + Aminoglucósidos (9.30%), Ciprofloxacino (4.65%)
	6	2.10	<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina
Nitrofurantoína Fosfomicina Amoxicilina/ácido clavulánico , Ertapenem	6	2.10	<i>Escherichia coli</i>	Cotrimoxazol
Nitrofurantoína Fosfomicina Gentamicina	11	3.86	<i>Escherichia coli</i>	Ciprofloxacino (50%) Ciprofloxacino + Cotrimoxazol (50%)
Nitrofurantoína Fosfomicina Cefuroxima axetilo	5	1.75	<i>Escherichia coli</i>	Ciprofloxacino Cotrimoxazol
Ciprofloxacino Fosfomicina Cotrimoxazol	11	3.86	<i>Escherichia coli</i>	
Ciprofloxacino Fosfomicina Amoxicilina/ácido clavulánico	5	1.75	<i>Escherichia coli</i>	Cotrimoxazol
Ciprofloxacino Fosfomicina Gentamicina	14	4.91	<i>Proteus penneri</i>	1 Cotrimoxazol (50%)
	5	1.75	<i>Escherichia coli</i>	Amoxicilina/ácido clavulánico (50%)

IV. RESULTADOS

Ciprofloxacino Fosfomicina Cefuroxima axetilo	11	3.86	<i>Escherichia coli</i>	Cotrimoxazol
Ciprofloxacino Cotrimoxazol Amoxicilina/ácido clavulánico	5	1.75	<i>Proteus mirabilis</i>	
Ciprofloxacino Cotrimoxazol Gentamicina	6	2.10	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	6	2.10	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
Fosfomicina Cotrimoxazol Gentamicina	17	5.96	<i>Escherichia coli</i>	
	7	2.45	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ciprofloxacino Meticilina
Fosfomicina Amoxicilina/ácido clavulánico Cefuroxima axetilo	6	2.10	<i>Escherichia coli</i>	Ciprofloxacino Cotrimoxazol
	5	1.75	<i>Klebsiella oxytoca</i>	
Nitrofurantoína Cotrimoxazol Gentamicina Cefuroxima axetilo	7	2.45	<i>Klebsiella oxytoca</i>	
Ciprofloxacino, Tobramicina, Piperazilina/tazobactam	5	1.75	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

*% sobre el total de las sensibilidades registradas.

Tabla 37. Sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de *Candida albicans*.

7.2. Especies bacterianas aisladas, sensibilidades y resistencias en pacientes con *Celulas clue*

Sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de Células clue (incluido como grupo “grupo *Candida 2*” aunque no se trate de levaduras).

En 7 de 19 casos (36.84%) se registraron UC+ a E coli sensible a nitrofurantoína, Fosfomicina y cefuroxima – axetilo y resistentes a cotrimoxazol.

7.3. Especies bacterianas aisladas, sensibilidades y resistencias en pacientes con *Candida glabrata*

La tabla 38 muestra las sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de *Candida glabrata* (grupo *Candida* 3).

Sensibilidad expresada por las bacterias encontradas en el grupo <i>Candida glabrata</i>	n	%*	Bacterias	Resistencia
Amoxicilina/ácido clavulánico	10	23.25	<i>Streptococcus agalactiae</i>	
Nitrofurantoína, Ampicilina	6	13.95	<i>Enterococcus faecalis</i>	Ciprofloxacino, cotrimoxazol
Nitrofurantoína , Fosfomicina, Cotrimoxazol	6	13.95	<i>Escherichia coli</i>	
Nitrofurantoína, Fosfomicina, Gentamicina	6	13.95	<i>Escherichia coli</i>	cotrimoxazol
Ciprofloxacino, Cotrimoxazol Gentamicina	5	11.62	<i>Klebsiella oxytoca</i>	
Fosfomicina, Cotrimoxazol, Cotrimoxazol Gentamicina	10	23.25	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	

*% sobre el total de las sensibilidades registradas.

Tabla 38. Sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de *Candida glabrata*.

7.4. Especies bacterianas aisladas, sensibilidades y resistencias en pacientes con *Candida tropicalis*

La tabla 39 muestra las sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de *Candida tropicalis* (grupo *Candida* 4).

IV. RESULTADOS

Sensibilidad expresada por las bacterias encontradas en el grupo <i>Candida tropicalis</i>	n	*	Bacterias	Resistencia
Fosfomicina , Meropenem	10	50	<i>Enterococcus cloacae</i>	Cotrimoxazol Amoxicilina/ácido clavulánico (100%)
			<i>Citrobacter koseri</i>	0
Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol	6	25	<i>Escherichia coli</i>	Ciprofloxacino (100%)
Ciprofloxacino 2 Fosfomicina 3 Cotrimoxazol 4	6	25	<i>Escherichia coli</i>	Amoxicilina/ácido clavulánico (100%)

*% sobre el total de las sensibilidades registradas.

Tabla 39. Sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de *Candida tropicalis*.

7.5. Especies bacterianas aisladas, sensibilidades y resistencias en pacientes con *Candida especies*

La tabla 40 muestra las sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de *Candida especies* (grupo *Candida* 5).

Sensibilidad expresada por las bacterias encontradas en el grupo <i>Candida especies</i>	N	%*	Bacterias	Resistencia
Gentamicina, Cefuroxima axetilo	6	10.71	<i>Proteus mirabilis</i>	Ciprofloxacino, Cotrimoxazol

Nitrofurantoína, Fosfomicina, Gentamicina	17	30.35	<i>Escherichia coli</i>	Ciprofloxacino, Cotrimoxazol
	6	10.71	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Ciprofloxacino, Cotrimoxazol
Ciprofloxacino, Cotrimoxazol, Gentamicina	6	10.71	<i>Citrobacter freundii complex</i>	Nc
Ciprofloxacino, Cotrimoxazol, Cefuroxima axetilo	11	19.64	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fosfomicina
Nitrofurantoína, Fosfomicina, Cotrimoxazol, Gentamicina	5	8.92	<i>Escherichia coli</i>	Ciprofloxacino, cotrimoxazol
Nitrofurantoína, Fosfomicina, Gentamicina, Cefuroxima axetilo	5	8.92	<i>Escherichia coli</i>	Amoxicilina/ácido clavulánico , Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación

*% sobre el total de las sensibilidades registradas.

Tabla 40. Sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de *Candida* especies.

La tabla 41 muestra el tipo de aislamientos bacterianos, sensibilidad y resistencias en GB.

Tipo de bacteria en GB	n	%	Sensibilidad	n	%	Resistencia	n	%
<i>E coli</i>	176	55.34	Ciprofloxacino	2	1.13	Cotrimoxazol	1	50
						Nitrofurantoína, Cotrimoxazol, Amoxicilina/ clavulánico	1	50
			Nitrofurantoína, fosfomicina	20	11.36	Cotrimoxazol	12	60
						Ciprofloxacino, Cotrimoxazol	9	40

IV. RESULTADOS

		Ciprofloxacino, cefuroxima axetilo	7	3.97	Nitrofurantoína, Cotrimoxazol, Amoxicilina/clavulánico	7	100
		Nitrofurantoína, Fosfomicina, cotrimoxazol	50	28.40			
		Nitrofurantoína Fosfomicina, Gentamicina	29	16.47	cotrimoxazol	19	65.51
				5.68	Ciprofloxacino, cotrimoxazol, amoxicilina/clavulánico	10	34.48
		Nitrofurantoína, fosfomicina cefuroxima axetilo	10	0.56	Cotrimoxazol	10	100
		Nitrofurantoína, cotrimoxazol fosfomicina	1	5.68			
		Nitrofurantoína, cotrimoxazol, Gentamicina	10	14.77	Ciprofloxacino	10	100
		Ciprofloxacino, Fosfomicina, cotrimoxazol	26	5.68	Nitrofurantoína, Amoxicilina/clavulánico	10	38.46
		Ciprofloxacino, Fosfomicina, Gentamicina	10	5.11	Nitrofurantoína, Cotrimoxazol, Amoxicilina/clavulánico	10	100
		Nitrofurantoína, Fosfomicina, Gentamicina cefuroxima axetilo	9	0.56	Amoxicilina/clavulánico	7	77.77
		Ciprofloxacino, Fosfomicina, Cotrimoxazol	1	5.26			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	38	Fosfomicina, gentamicina	2	71.05	Nitrofurantoína, Ciprofloxacino, cotrimoxazol	2	100
		Nitrofurantoína, Fosfomicina, Cotrimoxazol	27	23.68			
		Ciprofloxacino, Cotrimoxazol, Cefuroxima axetilo	9	33.33			

<i>Proteus mirabilis</i>	30		Cefuroxima axetilo	10	3.33	Cotrimoxazol, amoxicilina/clavulánico, gentamicina	1	10
			Ciprofloxacino, cotrimoxazol, amoxicilina/clavulánico, gentamicina	9	90			
			Cotrimoxazol, amoxicilina/clavulánico,	1	30			
			cotrimoxazol, amoxicilina/clavulánico, gentamicina	9	33.33			
			Ciprofloxacino, cotrimoxazol, amoxicilina/clavulánico, gentamicina	10	27.5			
<i>Enterococcus faecalis</i>	40		amoxicilina/clavulánico	11	47.5	Ciprofloxacino	1	9.09
			Nitrofurantoína, amoxicilina/clavulánico	19	25	Ciprofloxacino	9	47.36
			Cotrimoxazol, amoxicilina/clavulánico	10	100			
<i>Corynebacterium coyleae</i>			Amoxicilina/clavulánico gentamicina,	10				
Contaminada	24							

Tabla 41. Tipo de aislamientos bacterianos, sensibilidad y resistencias en GB.

La tabla 42 muestra las sensibilidades, tipo de bacterias y resistencias en GB.

Sensibilidad en GB	n	%	Tipo de bacteria	n	Resistencia	n
Nitrofurantoína	2	0.67	<i>E coli</i>	2	Ciprofloxacino, aminoglucósidos	1
					Fosfomicina, cotrimoxazol	1
Ciprofloxacino	4	1.35	<i>E coli</i>	2	Cotrimoxazol	1
					Nitrofurantoína, cotrimoxazol, amoxicilina clavulánico	1
			<i>Klebsiella</i>	2	Cotrimoxazol	1

IV. RESULTADOS

			<i>pneumoniae</i>		Cotrimoxazol, aminoglucósidos	1
Amoxicilina clavulánico	11	3.71	<i>Enterococcus faecalis</i>	11	Ciprofloxacino	1
Gentamicina	1	0.33	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	Nitrofurantoína, ciprofloxacino, cotrimoxazol	1
Cefuroxima axetilo	10	3.37	<i>Proteus mirabilis</i>	10	Cotrimoxazol, amoxicilina/clavulánico, gentamicina	1
					Ciprofloxacino, cotrimoxazol, amoxicilina/clavulánico, gentamicina	7
Imipenem+amikacina	9	3.04	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	Ciprofloxacino, cotrimoxazol	9
Nitrofurantoína, Fosfomicina	21	7.09	<i>E coli</i>	21	Cotrimoxazol	11
					Ciprofloxacino, Cotrimoxazol	10
Nitrofurantoína amoxicilina/clavulánico	19	6.41	<i>Enterococcus faecalis</i>	15	Ciprofloxacino	7
Ciprofloxacino Cefuroxima axetilo	7	2.36	<i>E coli</i>	7	Nitrofurantoína Cotrimoxazol amoxicilina/clavulánico	7
Fosfomicina gentamicina	7	2.36	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	Ciprofloxacino Cotrimoxazol	3
					Nitrofurantoína Ciprofloxacino Cotrimoxazol	4
Cotrimoxazol amoxicilina/clavulánico	11	3.71	<i>Enterococcus faecalis</i>	10		
			<i>Proteus mirabilis</i>	1		

amoxicilina/clavulánico gentamicina	10	3.37	<i>Corynebacterium coyleae</i>	10		
Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol	59	19.93	<i>E coli</i>	49		
			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10		
Nitrofurantoína Fosfomicina gentamicina	29	9.79	<i>E coli</i>	29	Cotrimoxazol	19
					Ciprofloxacino Cotrimoxazol amoxicilina/clavulánico	10
Nitrofurantoína Fosfomicina Cefuroxima axetilo	10	3.37	<i>E coli</i>	10	Cotrimoxazol	10
Nitrofurantoína Cotrimoxazol gentamicina	10	3.37	<i>E coli</i>	10	Ciprofloxacino	10
Ciprofloxacino Fosfomicina Cotrimoxazol	27	9.12	<i>E coli</i>	27	Nitrofurantoína amoxicilina/clavulánico	10
Ciprofloxacino Fosfomicina gentamicina	10	3.36	<i>E coli</i>	10	Nitrofurantoína Cotrimoxazol amoxicilina/clavulánico	10
Ciprofloxacino Cotrimoxazol Cefuroxima axetilo	9	3.04	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9		
Fosfomicina Cotrimoxazol Nitrofurantoína	1	0.33	<i>E coli</i>	1		
Cotrimoxazol amoxicilina/clavulánico gentamicina	9	3.04	<i>Proteus mirabilis</i>	9		
Nitrofurantoína Fosfomicina gentamicina Cefuroxima	10	3.37	<i>E coli</i>	10	amoxicilina/clavulánico	8

IV. RESULTADOS

axetilo					
Ciprofloxacino Cotrimoxazol amoxicilina/clavulánico gentamicina	10	3.37	<i>Proteus mirabilis</i>	10	

Tabla 42. Sensibilidades expresadas, tipo de bacterias y resistencias en GB.

La tabla 43 muestra la distribución de bacterias, sensibilidad (S) y resistencia (R) registradas según el tipo de aislamientos calificados como Candida.

Bacterias especies en GA	<i>Candida albicans</i>			Células clue			<i>C. glabrata</i>			<i>C. tropicalis</i>			C. especies			
	%	S (%)	R (%)	%	S (%)	R (%)	%	S (%)	R (%)	%	S (%)	R (%)	%	S (%)	R (%)	
<i>E coli</i>	67.18	N, F, Co	C, Ami 9.30%	36.84	N, F, Ce	Co	27	N, F, Co	Co	50	N, F, Co	C	47.36	N, F, G	C, Co	
		30.17	C 4.65					13.95	50		50	30.35				
	5.96	F, Co, G						N, F, G	Co		C, F, Co	A		N, F, Co G	C, Co	
		13.95	100	50	8.92	8.92										
	1.75	F, Ce														
	3.50	N, C, F	Co 50													
		Co, A	50													
	1.75	N, C, Co	A, Cefal													
	2.10	N, F, A, Erta	Co													
	3.86	N, F, G	C 50													
C, Co		50														

		N, F, Ce 1.75	C, Co 100											
		C, F, Co 3.86												
		C, F, A 1.75	Co 100											
		C, F, G 1.75	A 100											
		C, F, Ce 3.86	Co 100											
		F, a, Ce 2.10	C, Co 100											
<i>Enterococcus faecalis</i>	12.18	N, Amp, P 7.01												
		N, A 3.86	C											
<i>Staphylococcus aureus</i>	5.62	F, Co, G 2.45	C, M											
		N, F, Co 2.10	C, M											
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3.75	N, Co, G, Ce 2.45					11.62	C, Co, G				5.26	N, F, G 10.71	C, Co
		F, A, Ce 1.75										21.05	C, Co, Ce	F 19.64
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.18	C, Co, G 1.75					23.25	F, Co, G						
<i>Proteus penneri</i>	2.18	C, F, G 4.91	Co 50											
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.87	C, T, Pi/Ta 1.75												
<i>Staphylococcus</i>	1.87	C, Co, G												

IV. RESULTADOS

<i>saprophyticus</i>		2.10													
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.56	Co, L 2.10	F												
<i>Proteus mirabilis</i>	1.56	C, Co, A 1.75										10.52	G, Ce 10.71	C, Co	
<i>Enterococcus cloacae</i>								25	F, Me 25	Co, A 10					
<i>Citrobacter koseri</i>								25	F, Me 25						
<i>Citrobacter freundii complex</i>												15.78	C, Co, G 10.71		
<i>Streptococcus agalactiae</i>						23.25	A								

A: amoxicilina. Ami: aminoglucósidos. Amp: ampicilina. C: Ciprofloxacino. Ce: cefuroxima axetilo. Cefa: cefalosporinas de 1ª y 2ª generación. Co:cotrimoxazol. F: Fosfomicina. G: gentamicina. L: Levofloxacino.M: meticilina. Me: meropenem. N: Nitrofurantoína. P: penicilina. Pi: piperacilina. T: tobramicina. Ta: tazobactam

Tabla 43. Distribución de bacterias, sensibilidad (S) y resistencia (R) registradas según el tipo de *Candida*.

La tabla 44 muestra la distribución de las bacterias, sensibilidad y Resistencia en GB.

Especies en GB	%	S (%)	R (%)
<i>E coli</i>	55.34	C1.13	C 50
			N. Co, A 50
		N, F 11.36	Co 60
			C, Co 40
		C, Ce 3.97	N, Co, A 100
		N, F, Co 28.40	
		N, F, G 16.47	C 65.51
			C, Co, A 34.48
		N, F, Ce 5.68	Co 100
N, Co, F 0.56			
N, Co, G 5.68	C 100		
C, F, Co 14.77	N, A 38.46		

		C, F, G 5.68	N, Co, A 100
		N, F, G, Ce 5.11	A 77.77
		C, F, Co 0.56	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11.95	F, G 5.26	N, C, Co 100
		N, F, Co 71.06	
		C, Co, Ce 23.68	
<i>Proteus mirabilis</i>	9.43	Ce 33.33	Co, A G 10
			C, Co, A, G 90
		Co, A 3.33	
		Co, A, G 30	
		C, Co, A, G 33.33	
<i>Enterococcus faecalis</i>	12.58	A 27.5	C 9.09
		N, A 47.5	C 47.36
		Co, A 25	
<i>Corynebacterium coyleae</i>	3.14	A, G 100	
Contaminada	7.55		

A: amoxicilina. C: Ciprofloxacino. Ce: cefuroxima axetilo. Co:cotrimoxazol. F: Fosfomicina. G: gentamicina. N: Nitrofurantoína.

Tabla 44. Distribución de las bacterias, S y R en GB.

En GA se describen 14 especies bacterianas diferentes frente a solo 5 especies en GB.

En GA para la *E coli* se encuentran hasta 13 variantes de combinaciones de S y R, frente a 12 combinaciones en GB.

No hubo diferencia significativa del número de aislamientos de *E coli* en GA (58.96%) y GB (55.34%) ($p=0.3384$).

Hubo diferencia significativa en la sensibilidad expresaba frente a ciprofloxacino de *E coli* en GA (8.42%) y GB (13.20%) ($p=0.0417$).

Hubo diferencia significativa en la sensibilidad expresaba frente a fosfomicina de *E coli* en GA (36.28%) y GB (48.74%) ($p=0.0007$).

Hubo diferencia significativa en la resistencia expresaba frente a ciprofloxacino de *E coli* en GA (7.34%) y GB (12.26%) ($p=0.0241$).

Hubo diferencia significativa en la resistencia expresada frente a cotrimoxazol de *E coli* en GA (9.28%) y GB (24.84%) ($p=0.0001$).

V. DISCUSIÓN

1. DEFINICIONES

1.1. Definición de ITU

La definición de ITU está claramente establecida en el documento de consenso de la IUGA de 2010, donde se especifican los criterios microbiológicos de la definición de ITU (378).

Existe una amplia variabilidad en los criterios diagnósticos y en la utilización e interpretación de las pruebas complementarias (379).

Existe mayor riesgo de ITU en niños, mujeres embarazadas, ancianos, pacientes con lesiones de médula espinal y/o catéteres, diabéticos, esclerosis múltiple, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y en aquellos pacientes con anomalías urológicas subyacentes, como puede ser incontinencia urinaria, prolapso vesical, cistocele, residuo postevacuación, hipermovilidad del cuello vesical, asociados o no con una disminución de los estrógenos (380).

En el adulto no obstruido, las mujeres no embarazadas, la infección urinaria aguda no complicada se cree que es una enfermedad benigna, sin consecuencias médicas a largo plazo. Sin embargo, la ITU baja, aún asintomática, eleva el riesgo de pielonefritis, parto prematuro y la mortalidad fetal en mujeres embarazadas, y se asocia con alteración de la función renal y la etapa final de enfermedad renal entre los pacientes pediátricos (381, 382).

Las mujeres embarazadas no parecen ser más propensas a las infecciones urinarias que otras mujeres. Según algunos informes, alrededor de 4-5% de las mujeres embarazadas desarrollan una infección urinaria. Los cambios hormonales y los cambios en la posición de las vías urinarias durante el embarazo hacen que sea más fácil para las bacterias causar pielonefritis (383). Se ha demostrado que en el 30% de las "cistitis no complicadas" existe afectación silente del parénquima renal, cuando han durado los síntomas de la cistitis más de siete días o ha habido otro episodio de ITU en el mes anterior (384).

1.2. Bacteriuria asintomática (BA)

En el año 1956 Kass demuestra que la determinación del número de microorganismos presentes en la orina vesical, constituye un método que permite discernir la presencia o ausencia de multiplicación bacteriana en el tracto urinario (385). En los años 60 y 70, la práctica cada vez más extendida y rutinaria de la realización de urocultivos, confirmó la descripción de Kass, lo que condujo a la aceptación de lo que pasó a denominarse bacteriuria asintomática o bacteriuria encubierta (386).

Son métodos indirectos de diagnóstico rápido “las pruebas enzimáticas”, que se comercializan en tiras reactivas (Dop-sticks) e incluyen la prueba de Griess (detección de nitritos) y prueba de esterasa leucocitaria (detección de piuria). Son fáciles de realizar, rápidas y baratas. Presentan una sensibilidad muy variable, dependiendo de la población estudiada y del ámbito de atención, en general inferior al 80% y los resultados positivos deben ser confirmados o apoyarse en la historia clínica y/o combinación de otras pruebas. Y a pesar de la poca homogeneidad de los estudios, el resultado negativo de las dos pruebas permite excluir ITU con bastante fiabilidad Andreu, 2011 #405}(387).

En cuanto a la cistitis aguda no complicada, si existe algún síntoma de vaginitis, es conveniente realizar una tira reactiva. Si resulta positiva, la probabilidad de bacteriuria es del 80%. Si es negativa se reduce a un 20%. Una clínica poco clara de ITU con tira reactiva negativa, obliga a replantear el diagnóstico. Ante una clínica clara de cistitis, una tira reactiva negativa no descarta presencia de bacteriuria. Por lo tanto, el análisis con tira reactiva es una alternativa razonable al análisis de orina para diagnosticar una cistitis aguda no complicada (Grabe, Bjerklund-Johansen et al. 2013)(388).

Una vez aceptada su existencia, se plantearon múltiples controversias sobre su importancia, su influencia en el estado de salud, su posible progresión hacia la aparición de ITU sintomáticas, la potencial existencia de un sustrato anatómico malformativo de base en el sistema urinario, su relación con la producción de cicatrices renales y, sobre todo, si los pacientes debían ser tratados o no con antibióticos (389).

La bacteriuria asintomática se acompaña de piuria en el 30% de mujeres jóvenes sanas, el 25-50% de las embarazadas, el 78% de los diabéticos y en el 90% de los ancianos. El significado clínico de la presencia de leucocituria asociado a BA es desconocido. Se diagnostica piuria cuando hay 10 leucocitos por campo a gran aumento (CGA) (x400) en el sedimento resuspendido de una alícuota de orina centrifugada o por centilitro de orina no centrifugada. Para la exploración habitual también pueden emplearse tiras reactivas, incluida una prueba de leucocitesterasa y valoraciones de hemoglobina y nitrito (386).

En la edad adulta, la frecuencia de bacteriuria asintomática aumenta en determinados grupos, como gestantes jóvenes y mujeres diabéticas, y alcanza hasta el 40% en mujeres de 80 años y el 20% en varones de igual edad. En muchas ocasiones remite espontáneamente, mientras que en otras puede subsistir e incluso asociarse, posteriormente, a infecciones sintomáticas (390). El papel de la diabetes y de la incontinencia urinaria en la prevalencia de BA está poco claro, puesto que no todos los estudios existentes correlacionan estas patologías.

En nuestro medio, se ha encontrado que la incontinencia urinaria e infección se encuentran asociados con alta prevalencia. Descartando el sesgo

asociado al tipo de cinta utilizada, técnica o habilidad del cirujano, la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo favorece la disminución de las infecciones y mejora la calidad de vida (391).

Además, las mujeres intervenidas por incontinencia urinaria de esfuerzo que presentaban ITU asociadas preoperatoriamente, presentan mayor prevalencia en el postoperatorio de detrusor hipoactivo y cistocele subclínico que las que no padecen ITU concomitantes. La prevalencia de infección urinaria encontrada en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo fue del 30%. La corrección quirúrgica de la IUE mediante TOT fue más exitosa en mujeres sin ITU concomitantes (85%) que en las que sí tenían ITU concomitantes (79.36%), aunque esta diferencia no llegó a ser significativa (392).

En nuestro estudio, las pacientes incluidas tenían ITU confirmada por UC, habitualmente realizado por su médico de Atención Primaria. No se ha llevado a cabo un screening general en población asintomática, por lo tanto, no se ha investigado el aspecto de la bacteriuria asintomática.

El diagnóstico microbiológico de la ITU debe ser practicado en todos los casos, excepto en las cistitis no complicadas de las mujeres jóvenes, que dado la predictibilidad de los agentes etiológicos que la producen y su sensibilidad antimicrobiana, basta con confirmarla mediante el estudio de los elementos formes de la orina (22).

Sin embargo, en nuestro estudio, al igual que en la práctica clínica habitual, esta práctica es difícil cumplirla.

1.3. Bacteriuria significativa en adultos

La etiología de las ITU se ha mantenido igual desde que se dispone de información y varía dependiendo del tipo de infección, de la existencia o no de factores predisponentes, de los tratamientos antimicrobianos previos, y del ámbito de adquisición, es decir comunitario o nosocomial (393).

1.4. ITU recurrentes

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

Según la definición de ITUR por la Guía Europea de Urología (16), los pacientes no deben presentar subyacente ningún trastorno funcional ni estructural, es decir, todas las pacientes diagnosticadas de ITUR de forma rutinaria, incluso en estudios de investigación, no han de presentar ningún trastorno de los siguientes:

- hipermovilidad del cuello vesical
- insuficiencia esfinteriana
- trastorno trófico de mucosa vaginal
- cistocele en grado alguno.

En la práctica, esto implicaría realizar en todos los casos sospechosos estudios urodinámicos, y no es un procedimiento habitual, diagnosticándose las ITUR únicamente por la repetición de infecciones.

La cistitis recurrente

Las consecuencias de una cistitis crónica pueden ser graves incluso después de eliminar la infección con un tratamiento antibiótico (394).

Se ha demostrado experimentalmente que el desarrollo de cistitis crónica durante 14 ó 28 días, utilizando el marcador sérico KC como biomarcador de cistitis crónica, previo a un tratamiento antibiótico para eliminar la infección, sensibiliza a los individuos para una ITUR con síntomas agudos severos por una cepa de bacteria uropatógena diferente. Aquellos individuos que resolvieron espontáneamente la infección estaban completamente protegidos del ataque de los uropatógenos. Estos estudios identificaron un punto de control temprano en el huésped que no solo determina el resultado de la infección aguda, sino que también determina la susceptibilidad a una cistitis recurrente. Está por determinar este mecanismo del mencionado punto de control agudo y si un biomarcador similar puede ser identificado en mujeres con ITUR. Sin embargo, sí se ha descrito un modelo experimental de cistitis recurrente que reproduce dos aspectos importantes del problema clínico: la falta de inmunidad protectora y la presencia de síntomas (394).

Se ha demostrado que el polimorfismo TLR4, que se asocia con descenso de señalización TLR4 y de la producción de citocina in vitro, desciende significativamente el riesgo de ITUR en mujeres premenopáusicas (395).

1.5. Diagnóstico diferencial de la disuria recurrente

Los diagnósticos diferenciales más comunes de disuria recurrentes se enumeran a continuación (396), describiendo las características asociadas más frecuentes a los sucesivos diagnósticos:

- Pielonefritis aguda: Náuseas, fiebre, dolor en costado/ángulo costovertebral, piuria;
- Vaginitis atrófica: Mujeres posmenopáusicas, sin etiología infecciosa;
- Cáncer de vejiga: Frecuencia, urgencia, hematuria;

- Cistitis: Frecuencia, urgencia, piuria, bacteriuria, varilla de orina positivo para los nitratos;
- Herpes genital: Disuria, fiebre, dolor vulvar, vesículas agrupadas, adenopatía inguinal;
- Cistitis intersticial: Frecuencia, urgencia, síntomas de larga evolución, dolor en la vejiga o la uretra que se alivia con la micción; cultivos negativos de orina, úlceras o hemorragias identificables en cistoscopia;
- Irritación: Los síntomas relacionados con la ingesta alimentaria, una sustancia química irritante u otras exposiciones;
- Vejiga hiperactiva: Urgencia, frecuencia, y, posiblemente, incontinencia, sin disuria;
- Infecciones de transmisión sexual: El flujo vaginal, la historia de las relaciones sexuales sin protección;
- Uretritis: Los síntomas retardados o el historial de síntomas, las relaciones sexuales sin protección, prueba positiva para *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*;
- Vaginitis: Irritación externa, dispareunia, secreción vaginal, hidróxido de potasio positiva.

En nuestro estudio, todos los diagnósticos de ITU se realizaron mediante urocultivos positivos.

A pesar de la recurrente mención en los estudios de investigación en ITU a la relación demostrada de la ITUR y las relaciones sexuales, e incluso especificando que si son frecuentes, como por ejemplo aclara en la Guía Europea es mejor una pauta continua de antibiótico profiláctico que una pauta postcoital (36, 112, 397).

En nuestra serie encontramos un perfil de actividad sexual femenina muy diferente a estos estudios. Se establecieron diferentes categorías según la actividad sexual: ≥ 2 coitos/semana; 1-2 coitos/mes; 0-1 coito/año. No se encontraron diferencias significativas en la calificación de actividad sexual entre GA, GB al igual que ya se comprobaba en investigaciones de nuestro grupo de estudio (213).

Concuerdan estos hallazgos de la diferencia en el perfil sexual de la mujer en nuestro medio con investigaciones de nuestro entorno sobre la calidad de vida y la afectación sexual en relación a la salud (398).

Un aumento en el volumen urinario residual después de la evacuación (es decir, más de aproximadamente 50 ml) es un factor de riesgo independiente para las ITU recurrentes en las mujeres posmenopáusicas (399).

En nuestra área, se ha encontrado que corregir la incontinencia urinaria disminuye la incidencia de ITU (392).

1.6. Infección urinaria complicada

En 1991, S. Conrad define como infecciones complicadas aquellas infecciones urinarias que conducen a severas complicaciones, sepsis urinaria, deterioro de función renal y/o cicatrización renal (400).

Una ITU se considera complicada cuando afecta a enfermos con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, instrumentación del mismo, portadores de sonda vesical, insuficiencia renal crónica, diabetes, inmunodepresión o con microorganismos multirresistentes. Estos factores condicionan la gravedad de la infección, una mayor incidencia de complicaciones y/o una mayor dificultad terapéutica (22).

En nuestra serie, se han estudiado los diagnósticos secundarios, que podrían derivar a UTIs complicadas, con o sin concomitancia de candidiasis.

La bacteriuria en mujeres con diabetes mellitus (DM) es 2-4 veces superior a las que no padecen la enfermedad. La glucosuria altera la fagocitosis de los polimorfonucleares (401).

En nuestro estudio, se ha estudiado la DM como diagnóstico secundario, para estudiar su relación con ITUR y candidiasis.

Factores predisponentes a la ITU complicada

Lo más frecuente es que las bacterias accedan al tracto urinario vía ascendente. Existen unas pocas excepciones a esta regla, una de ellas es la infección renal en consumidores de drogas intravenosas: los microorganismos más frecuentes en esta situación son los que integran la flora cutánea, en especial el *Staphylococcus aureus*. Una segunda excepción son los pacientes con infecciones miliares que comienzan en otro lugar, en otro punto de entrada, y son transportadas por vía hematogena hasta los riñones. Dada la exuberancia de la vascularización renal, entre las secuelas más frecuentes están las renales (402).

En nuestro estudio, no hemos incluido pacientes con alto riesgo de ITU complicada.

Habitualmente es necesario valorar el estado general del paciente, a través del perfil hematológico y la bioquímica sérica completa. Además, es imprescindible algún estudio de imagen para descartar otras complicaciones, fundamentalmente en pacientes con malformaciones renales congénitas y en inmunodeprimidos o ancianos (403).

El uso de antibióticos para hacer frente a otros problemas complica la situación al limitar las opciones terapéuticas disponibles (403).

En nuestra serie, algunas pacientes habían presentado infecciones febriles en sus antecedentes, pero ninguna en el año anterior a ser incluidas en el estudio.

Volvemos a señalar, la ortodoxia que requiere la definición de ITUR según la guía europea de Urología vigente: han de ser ITU no complicadas, sin fiebre, sin ninguna alteración funcional o estructural del aparato urinario subyacente (404), lo cual, no siempre está corroborado con precisión.

1.7. Sepsis de origen urológico

La sepsis continúa siendo una de las causas fundamentales de muerte, las secuelas de morbilidad ocasionan una importante carga asistencial, sin que ambas hayan sido sustancialmente reducidas a pesar de los avances en la terapéutica antibiótica. En los servicios de urgencias hospitalarias es crucial la orientación sindrómica inicial para la identificación del foco en los pacientes con sospecha de sepsis, la adecuada recogida de muestras microbiológicas y la elección de tratamiento antimicrobiano empírico. El perfil clínico del paciente y sus antecedentes son fundamentales en la búsqueda del foco y la etiología de la sepsis (405).

En la Conferencia de Consenso sobre sepsis celebrada en 2003 (406) se modificaron los criterios diagnósticos de SIRS y se adicionaron variables que representaban mejor la respuesta clínica a la infección. Si bien los marcadores no son infalibles y muchos de los pacientes con sepsis no muestran todas las características y por el contrario, pacientes que no tienen sepsis muestran algunas, indefectiblemente la presencia de estos marcadores debe llevar a una alta sospecha a la búsqueda sistemática de un foco infeccioso (407).

1.8. Candidiasis vulvo vaginal

La candidiasis vaginal (o vulvovaginal) es una enfermedad inflamatoria de la vagina, producida por diferentes especies de *Candida*, debida generalmente a condiciones fisiológicas alteradas que determinan disminución de la inmunidad local y se caracteriza principalmente por la presencia de flujo vaginal blanco, inodoro como “leche cortada”, prurito, sensación de quemadura, eritema y edema vaginal (316), (289).

Como hemos comprobado, es una patología ampliamente diagnosticada en la práctica clínica diaria.

1.9. Candiduria

Es de destacar que existe mucha incertidumbre a la hora de diferenciar entre colonización e infección. Podría considerarse 10^3 UFC/mL como punto de corte para definir infección (408). Para ello se ha estimado que la carga fúngica encontrada podría ser relevante para diferenciar la colonización de la infección, ya que se ha establecido una correlación estadísticamente significativa entre candiduria pesada ($>10^4$ UFC / ml de orina) y un alto Índice de Colonización de Pittet¹ ($> 0,5$) (409).

Es muy importante una correcta recolección de la muestra de orina, ya que se puede contaminar fácilmente durante la toma, dando lugar a falsos positivos.

2. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO ECONÓMICO

Las infecciones de tracto urinario son la segunda infección más frecuente, después de las respiratorias. Supone un gasto importante. En Europa los datos de la prevalencia de los distintos tipos de ITU y de su impacto en la calidad de vida recogen resultados similares a los publicados en USA (404).

Alrededor del 53% de todas las mujeres y del 14% de los hombres experimentarán al menos una ITU a lo largo de su vida (410).

Conduciendo a un promedio de 6.8 millones de visitas médicas ambulatorias, 1.3 millones de visitas urgentes ambulatorias y 245,000 hospitalizaciones al año, con un coste anual de alrededor de 2.4 billones de dólares sólo en Estados Unidos (411).

La *Escherichia coli* es el agente infeccioso en más del 80% de ITU no complicadas, las cuales ocurren en pacientes con un tracto urinario anatómicamente normal sin anomalías estructurales o lesiones inflamatorias (412).

3. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN URINARIA

El urocultivo no suele ser necesario en la mayoría de las mujeres con cistitis no complicada, y su solicitud no debe ser motivo de retrasar el inicio del tratamiento, ya que los microorganismos causales y su susceptibilidad a los antibióticos son normalmente predecibles. El urocultivo está indicado en casos de duda diagnóstica, fracasos de tratamiento, mujeres embarazadas, hombres, ancianos con signos clínicos de infección, infección urinaria recurrente, o en infecciones urinarias complicadas (inmunocomprometidos, alteraciones anatómicas...) (413).

4. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA

4.1. Recomendaciones generales según el espectro bacteriano

El principal problema que plantea al clínico es la selección del antimicrobiano para el tratamiento de las mismas, puesto que en un primer momento no se dispone de los resultados del cultivo ni del antibiograma (393) (83).

Las ITU se tratan clásicamente con trimetoprim/sulfametoxazol o ciprofloxacino para erradicar la cepa infectantes. Se ha documentado el aumento de resistencias a estos antibióticos (414).

Después de un tratamiento primero exitoso, sucede con frecuencia una infección recurrente. Se estima que el 27% experimentarán una recurrencia dentro de los 6 meses siguientes a la infección original y el 2.7% experimentarán una tercera infección durante este tiempo (415).

Continuamos sin conocer cuál es el reservorio de las reinfecciones, teniendo en cuenta que es la misma cepa la que se encuentra en el 25-100% de los casos de ITU recurrentes (416).

Es importante destacar el peligro que supone el aumento de las resistencias a antibióticos que se están produciendo en los últimos años.

4.2. Tratamiento de ITU aguda no complicada

En un estudio de Mc Kinnell et al. realizan un análisis exhaustivo y complejo de coste y sensibilidad microbiológica para determinar el nivel de resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol y fluorquinolonas que debería existir para justificar la utilización de nitrofurantoína como tratamiento empírico inicial en la ITU desde el punto de vista económico, teniendo en cuenta la respuesta clínica (pero se debe tener en cuenta limitaciones de un estudio de análisis de datos retrospectivo) (417). En él se observa que la nitrofurantoína tiene un coste inferior cuando la prevalencia de resistencias de los uropatógenos a las fluoroquinolonas es superior al 12% o al TMP/SMX es superior al 17% (417).

5. PROFILAXIS EN INFECCIONES URINARIAS DE REPETICIÓN NO COMPLICADAS

5.1. Profilaxis antimicrobiana

En la prevención de las ITUR no complicadas en mujeres, en la guía europea de Urología se recomienda la opción de profilaxis antimicrobiana siempre después de que hayan fracasado la modificación del comportamiento y medidas que no sean un tratamiento antibiótico (404).

Se ha de confirmar la erradicación previa de una ITU mediante un urocultivo negativo 1 ó 2 semanas después de finalizado el tratamiento (404).

La elección del antibiótico se ha de basar en la identificación y el patrón de susceptibilidad del microorganismo causante de la ITU y los antecedentes de las alergias del paciente (404).

Los regímenes de drogas más recomendados son la profilaxis continua con trimetoprim-sulfametoxazol 40/200 mg diarios, trimetoprim-sulfametoxazol 40/200 mg 3 veces por semana, ó nitrofurantoína 50 mg diaria (404).

La elección del antimicrobiano ha de hacerse según la política de antibióticos local. En nuestro medio, tanto el TMP/SMX como la nitrofurantoína 50 mg en dosis nocturna es una buena opción (418). Se ha de tener en cuenta que la nitrofurantoína puede presentar efectos adversos, principalmente en pacientes a partir de los 50 años, y aunque muy infrecuentes, puede ocasionar reacciones pulmonares y alergias cutáneas. Otras opciones podrían ser pautas diarias continuas con una sola dosis de norfloxacin (200 mg) o cefalexina (125 mg), o bien fosfomicina-trometamol 3 g cada 10 días (419, 420).

La profilaxis en dosis única postcoital puede ser una buena opción cuando la ITU se relaciona con el coito. Una relación causal se puede sospechar cuando el intervalo entre el coito y la infección es de 24-48 horas de manera consistente. Las ventajas serían la utilización de menores dosis de antibióticos y menos efectos adversos. Los antibióticos recomendados son los mismos que para la profilaxis continua (419, 420).

El tratamiento antibiótico iniciado por la propia paciente puede aconsejarse en mujeres con ITU poco frecuentes (≤ 2 episodios al año), con infecciones repetidas bien documentadas, que estén motivadas y con una buena relación médico-paciente. En estos casos se ha demostrado una buena correlación entre el diagnóstico de la propia paciente y el resultado microbiológico. El médico prescribe un antimicrobiano que la paciente se auto administrará sólo en caso de aparecer los síntomas de cistitis aguda. Si éstos no desaparecen en 48 horas la paciente deberá acudir a su médico. Esta estrategia no es aconsejable si hay riesgo elevado de padecer infecciones de transmisión

sexual, ya que puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento de las mismas (419, 420).

En la guía vigente conjunta de la Sociedad Castellano Leonesa de Medicina Familiar y Comunitaria y la Asociación Castellano Leonesa de Urología se especifica como primera opción para la profilaxis antibiótica continua el cotrimoxazol 40/200 mg/día (418).

En estudios anteriores ya se había demostrado una gran superioridad de la vacuna bacteriana polivalente frente a la profilaxis continua con cotrimoxazol ((213). En foros científicos se criticó la elevada proporción de resistencias a este último, aunque es el antibiótico recomendado en nuestro medio como primera opción (404, 418).

La profilaxis bacteriana como primera línea de actuación frente a ITUR se plantea cada vez más en la comunidad científica, para evitar el aumento de las resistencia a antibióticos.

5.1.1. Trimetoprim/sulfametoxazol o cotrimoxazol

En la ITU no complicada, se ha usado de rutina trimetoprim-sulfametoxazol. Algunos estudios comunicaron que su susceptibilidad era baja, por tanto, recomendaban usar macrodantina, cefalosporinas de primera y segunda generaciones, amoxicilina-ácido clavulánico y, a veces, quinolonas (177).

Tanto en la Guía Europea vigente como en la regional, es el primer fármaco recomendado para profilaxis antimicrobiana en ITUR (404, 418).

Cotrimoxazol 160/80 mg dos veces al día durante 3 días o trimetoprim 200 mg durante 5 días sólo deben considerarse fármacos de primera elección en las regiones con unas tasas conocidas de resistencia de *E.coli* < 20% (81, 93).

La combinación trimetoprim-sulfametoxazol es habitualmente activa frente a los siguientes microorganismo: *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus*; *Streptococcus pneumoniae* y *S. viridans*; numerosas enterobacteriaceas; *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, y *Stenotrophomonas maltophilia*. Los enterococos, la *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, y anaerobios suelen ser resistentes o son menos susceptibles (421). El TMP-SMX es también efectivo frente a *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes*, muchas especies de *Nocardia*, la *Yersinia* enterocolítica y la *Legionella pneumophila* (170, 422, 423).

5.1.2. Nitrofurantoína

La nitrofurantoína se asocia con un grado muy bajo de resistencia bacteriana en la flora fecal, cercano al 2% (424). Este fármaco tiene la ventaja de

ser eliminado en altas concentraciones por el tracto urinario durante períodos breves, lo cual lleva a erradicar las infecciones que se están iniciando, pero no disminuyen las enterobacterias en la vagina ni en la flora fecal (424).

La única indicación de nitrofurantoína es la infección urinaria, pero actualmente se usa poco. Puede emplearse para la profilaxis de infecciones urinarias cuando se realiza cateterismo o instrumentación del tracto urinario inferior, sin embargo estudios recientes demostraron que la profilaxis diaria con nitrofurantoína cuando se realiza cateterización no reduce el riesgo de ITU posoperatoria tras reconstrucción pélvica (425).

Son sensibles a nitrofurantoína, *E.coli*, *S. Aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria* y *S. Epidermidis*. Los *Enterobacter* and *Klebsiella* requieren dosis más altas y algunas cepas pueden ser resistentes. Se consideran susceptibles a la nitrofurantoína aquellos gérmenes que son inhibidos por concentraciones de hasta 25 µg/ml, mientras que son considerados como resistentes aquellos que requieren concentraciones de 100 µg/ml o más (174).

5.1.3. Resistencia antimicrobiana de los patógenos urinarios

Se ha publicado que los datos de sensibilidad publicados sobre uropatógenos pueden sobredimensionar los porcentajes de resistencias, ya que se realizan en base a infecciones en las que se solicita cultivo, correspondientes fundamentalmente a infecciones complicadas o resistentes al tratamiento (22). Sin embargo en nuestro medio es habitual realizar un UC a las 1-2 semanas después de haber terminado el tratamiento antibiótico.

Respecto a las resistencias desarrolladas por *E. coli*, tanto para la nitrofurantoína como la fosfomicina, dos antibióticos de uso terapéutico específico en infecciones urinarias, las tasas de resistencia se han encontrado bajas: la nitrofurantoína con un 3,8% y pocas variaciones entre las comunidades autónomas (excepto Asturias con un 13,0%). Los porcentajes de resistencia a la fosfomicina fueron incluso inferiores (1,7%), aunque habían aumentado de forma significativa desde el 2000 (0,9%); no se observaron diferencias valorables en relación con el sexo, la edad o la distribución geográfica de los pacientes (22).

Se han descrito como factores de riesgo asociados a las infecciones comunitarias por enterobacterias productoras de BLEE: la hospitalización previa, el tratamiento antibiótico en los meses previos (incluyendo cefalosporinas de tercera y de segunda generación, penicilina y quinolonas), la infección urinaria recurrente, la edad avanzada, la diabetes y el sexo masculino (426, 427).

El aumento de cepas resistentes a antibióticos

El aumento de bacterias Gramnegativas patógenas con multirresistencias a antibióticos representa una amenaza para la salud humana.

Se está produciendo un incremento sin precedentes de aparición de cepas resistentes y hay solo unos pocos nuevos antibióticos activos contra algunas bacterias Gram-negativas (428).

El aumento de las resistencias de las bacterias Gramnegativas se debe primeramente a los genes de resistencia a antibióticos transportados en plásmidos que se pueden diseminar eficientemente entre las poblaciones bacterianas. Las cepas bacterianas y los plásmidos pueden ser también rápidamente transportados por todo el mundo por las migraciones y viajes de los humanos. A gran escala esta diseminación no se detecta, siendo las cepas resistentes transportadas en la flora humana normal y solo son evidentes cuando son la causa de una infección endógena como una ITU (429).

En nuestro estudio, hemos incluido los datos de resistencia a antibióticos de los distintas especies bacterianas encontradas, comparándolas entre los grupos con candidiasis concomitante (GA) y sin candidiasis concomitante (GB). Se encontraron diferencias significativas en la resistencia expresada frente a ciprofloxacino y cotrimoxazol entre GA y GB, siendo superiores las resistencias en el grupo sin candidiasis concomitante (GB) para ambos.

5.2. Profilaxis no antimicrobiana

5.2.1. Medidas higiénico-dietéticas

En nuestro grupo de trabajo y dentro del Grupo de Suelo Pelviano de nuestra área de salud, desde el año 2003 se estableció un protocolo de tratamiento profiláctico de las ITUR que incluía biofeedback de suelo pelviano con electrodos de superficie sin electroestimulación, en principio para las mujeres con ITUR y algún grado de incontinencia urinaria con o sin hipermovilidad del cuello vesical (430).

Años después, se ha seguido en esta línea de investigación, de la relación de las ITUR y la corrección de la incontinencia urinaria (391, 431).

5.2.2. Profilaxis inmunoactiva frente a las infecciones urinarias

En el contexto de la necesidad de pautas profilácticas, por la propia naturaleza de la enfermedad, dependiente de características del huésped y del patógeno, variables geográficas y temporales, la carestía del manejo de las ITU, y el gran problema de salud pública que supone la aparición de resistencias, se

abren líneas de investigación para encontrar una vía profiláctica que excluya la administración de antibióticos en las pacientes con ITUR (193).

Se han propuesto numerosas vacunas frente a las ITU durante los últimos 20 años. Incluyen vacunas sistémicas y mucosas, utilizando *E.coli* uropatógenas muertas por calor o proteínas recombinantes, incluyendo adhesinas de las fimbrias y proteínas de la membrana externa (432-442).

A pesar de todos los esfuerzos, solo dos vacunas dirigidas contra un amplio array de cepas de *E.coli* uropatógena, una usando una mezcla de 10 cepas de *E.coli* uropatógena muertas por calor y otra utilizando fimbrias H recombinantes, demostraron una protección significativa en animales contra la cistitis después de un ataque por *E.coli*, la cual supone el 90% de las ITU (432-434, 438).

Aunque las vacunas elaboradas con bacterias muertas por calor mostraron resultados prometedores en la reducción de la frecuencia de las ITUR con la aplicación vaginal en mujeres sexualmente activas de edades entre 20 - 50 años en ensayos clínicos fase II (438), estas vacunas no fueron aprobadas (394).

Mobley y cols propusieron la utilización de los receptores de la adquisición de hierro que se encuentran en la membrana externa de la *E coli* uropatógena como antígenos para una vacuna mucosa (439).

Uno de estos antígenos, el IutA, induce protección contra la infección vesical. Alteri describió la utilización de datos genómicos y proteómicos previamente establecidos para identificar seis receptores de hierro de la membrana externa asociados a patógenos: ChuA, Hma, Iha, IreA, IroN and IutA, como potenciales dianas para vacunas contra *E coli* uropatógena. De este modo, una vacuna que incluya receptores de la adquisición del hierro múltiples puede mejorar la protección (439).

Terapia inmunoactiva

Aunque no es una vacuna en el sentido tradicional del término, Uro-Vaxom®, aprobado en algunos países, demostró ser efectivo en la profilaxis de ITU en humanos con historia de ITUR crónica, en numerosos estudios doble ciego controlados, de forma similar a la profilaxis antibiótica (209, 210, 443).

Uro-Vaxom® está compuesto por extractos bacterianos de 18 cepas de *E. coli*. Se toma una vez al día vía oral durante 3 meses. Después necesita "asistencia o refuerzo" con regímenes adicionales cada 6 - 12 meses (444, 445).

Se considera que actúa como un agente inmunoactivo.

Un estudio demostró que los ratones tratados oralmente con Uro-Vaxom® durante 10 días presentaban un aumento de la IL-6 y el interferón

gamma en la vejiga urinaria, y tras la estimulación de la vejiga con lipopolisacárido, exhibían una marcada reducción de la inflamación (427).

Los estudios sugieren que el efecto antiinflamatorio no está mediado por el sistema inmunitario adaptativo, si no que apuntan a la hipótesis de que el Uro-Vaxom® induce tolerancia al lipopolisacárido como mecanismo de protección de los pacientes contra las ITUR (446) (Hawn, 2009 #4034).

5.2.2.1. Vacunas bacterianas polivalentes

Efectos en humanos. Mecanismo de acción

Para aumentar las defensas celulares, el sistema innato inmunitario tiene unos componentes humorales muy bien caracterizados, como son el sistema complemento, “lipopolysaccharide-binding (LPS) protein” (LPB), proteína C reactiva y otras pentraxinas, colectinas (como “mannose-binding lectin -MBL-) y péptidos antimicrobiales, incluyendo defensinas. Estas proteínas del sistema inmunitario innato están involucradas en la detección de estructuras microbianas y en los mecanismos efectores de para facilitar la eliminación de la infección (447).

La detección de microorganismos a través de PRRs de la superficie de células da lugar a la activación de las células que los expresan. Estas células de primera línea de la inmunidad innata son macrófagos, células dendríticas, células epiteliales, mastocitos, etc. (Figura 48).

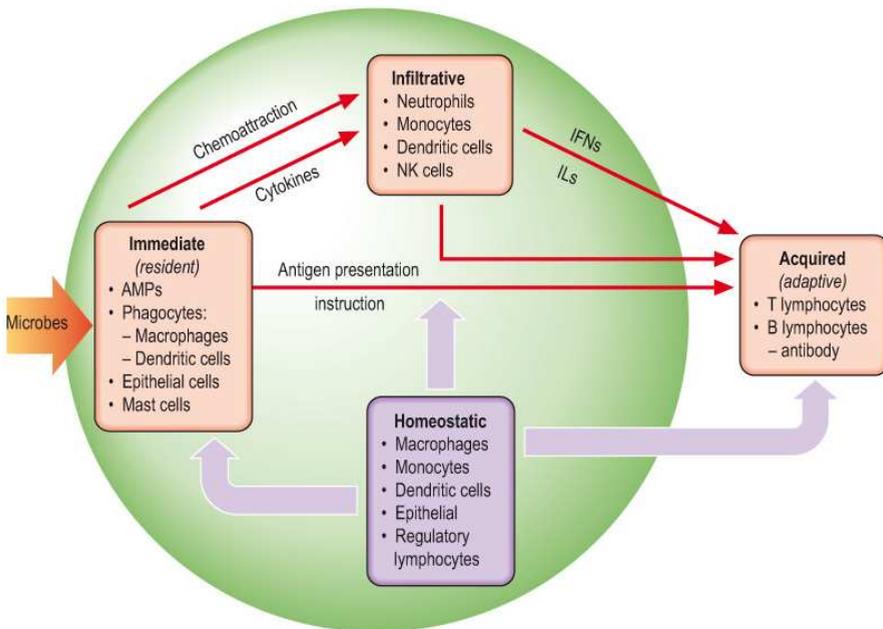


Figura 48. Espectro de la respuesta inmunitaria innata (448)(Liu, Zasloff et al. 2010)

Como puede apreciarse en el figura 48, la respuesta inmunitario innata frente a los microorganismos, puede describirse a grandes rasgos como antimicrobiana u homeostática. La respuesta antimicrobiana comienza con las capas protectoras antimicrobianas de péptidos y con la detección por las células inmunitarios que se encuentran en la superficie. A menudo, esta respuesta inmediata es suficiente para proteger al huésped, pero si esta primera capa o las defensas del huésped no son adecuadas, entonces la respuesta de primera línea a los infiltrados celulares de la respuesta inmunitario innata se activan cuando se acercan a la fuente de inflamación. Las células inmunológicas responsables tanto, de la respuesta inmediata, como de la retardada, estimulan la respuesta inmunitario y entrenan a los linfocitos por dos vías la presentación de antígenos y la coestimulación. La respuesta homeostática debida a las células inmunológicas responsables de la inmunidad innata, desregulan la respuesta inflamatoria y la antimicrobiana cuando ya no se necesitan para optimizar la utilización de recursos y el bienestar del huésped (Liu, Zasloff et al. 2010).

5.3. Seguimiento de los pacientes con ITUR.

La definición de ITU no complicada en adultos de la guía europea de Urología incluye la cistitis aguda y la pielonefritis en individuos por otra parte sanos. Estas ITU ocurren con más frecuencia en mujeres sin anomalías estructurales o funcionales, trastornos renales o comorbilidades que pudieran conducir a resultados de gravedad y que precisan más atención (23).

En la muestra investigada se estudiaron múltiples diagnósticos secundarios que han sido analizados en relación a la edad en los grupos de estudio, alergias, partos, hipertensión arterial , diabetes mellitus, antecedentes de afectación osteoarticular, afectación neurógena, histerectomía, legrado, cesárea, operación de incontinencia urinaria, tratamiento con antidepressivos/ansiolíticos, tratamiento inmunosupresor, tabaquismo activo, tratamiento hemorreológico - antiagregante - anticoagulante, tratamiento con anticolinérgicos y tratamientos con anticonceptivos hormonales.

También se analizaron el tipo de bacteria encontrado, así como su sensibilidad y resistencia.

Diagnóstico clínico

El diagnóstico de cistitis aguda no complicada se puede realizar con alta probabilidad basándose en la historia clínica de síntomas irritativos urinarios: disuria, frecuencia y urgencia, y la ausencia de secreción vaginal o irritación, en las mujeres que no tienen otros factores de riesgo para padecer ITU complicada (123).

Sin embargo, para ser ortodoxos con los criterios de inclusión de las pacientes seleccionadas, sólo se incluyeron pacientes con ITU demostrada mediante urocultivo.

Diagnóstico de laboratorio

El test urinario dipstick está muy extendido en nuestro medio en Atención Primaria. Es una alternativa razonable y aceptada tanto en la guía europea en los casos de cistitis aguda no complicada (449, 450) como en la guía Atención Primaria – Urología vigente a nivel regional (418).

Sin embargo, este proceder no ha sido utilizado en el presente estudio como medio diagnóstico de ITU.

Por otra parte, el urocultivo es obligatorio en los casos de sospecha de pielonefritis, síntomas que no se resuelven en 2-4 semanas después de completar el tratamiento y en las mujeres con síntomas atípicos (175, 451).

Un recuento $>10^3$ cfu/mL de uropatógenos es un diagnóstico microbiológico en mujeres que presentan síntomas de cistitis aguda complicada (452).

Las mujeres que presentan síntomas atípicos bien en el caso de cistitis aguda no complicada, bien en el caso de pielonefritis aguda no complicada, así como aquellas en las que fracasa el tratamiento antibiótico apropiado, han de ser investigadas en mayor profundidad (404).

Seguimiento

Un urinoanálisis o urocultivo de rutina a pacientes asintomáticas no está indicado según la guía europea (453).

Sin embargo, en nuestro medio, es un proceder habitual el realizar un urocultivo de control pasados al menos 7 días tras la finalización del ciclo antibiótico de tratamiento.

En mujeres cuyos síntomas no se resuelven al final del tratamiento, y aquellas en las que sí se resuelven los síntomas pero vuelven a aparecer en 2 semanas, se han de realizar urocultivos con antibiograma según la guía europea de Urología. Para indicar el tratamiento en estas situaciones, se debe suponer que el microorganismo infectante no es sensible al antibiótico utilizado en primer lugar, y se ha de indicar un nuevo tratamiento de 7 días de duración con otro antibiótico distinto (404).

Resistencias microbiana.

Los factores principales que influyen en esta progresión etiopatogénica son: la utilización masiva de antibioterapias de amplio espectro, en especial en los portadores de sondas urinarias, el tipo de patología urológica subyacente

y el estado inmunológico del paciente. La inmunodepresión, al igual que sucede en otras patologías infecciosas, constituye el factor más importante que agrupa el colectivo de enfermos con mayor probabilidad neo-etiológica (59).

Concepto de resistencias bacteriana.

Desde el principio de la era antibiótica los fenómenos de resistencia a estas sustancias han sido descritos. Se ha encontrado que la prevalencia de organismos patógenos humanos resistentes a los antibióticos es cada vez mayor, pero el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos que controlen estos es mucho más lento.

Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes causan una amplia morbilidad y mortalidad. Asimismo causan un mayor coste por mayor estancia hospitalaria y complicaciones.

Los pacientes con ITU complicadas, tanto extrahospitalarias como nosocomiales, tiende a presentar una diversidad de microorganismos con una mayor prevalencia de resistencia a antibióticos y mayores tasas de fracaso del tratamiento cuando no puede corregirse la anomalía subyacente.

En cuanto a las resistencias desarrolladas por *E.coli*, tanto para la nitrofurantoína como la fosfomicina, dos antibióticos de uso terapéutico específico en ITU, las tasas que se han encontrado son bajas. Los porcentajes de resistencia a la fosfomicina fueron incluso inferiores, aunque habían aumentado de forma significativa desde el 2000 (22).

En un estudio multicéntrico realizado en Brazil y varios países europeos, incluido España, entre 2003 y 2006 en mujeres con cistitis no complicadas, se encontraron pocos problemas de resistencia en *S. Saprophyticus*, con resistencia natural a fosfomicina y resistencia adquirida únicamente a la ampicilina en un 36% y a cotrimoxazol en el 10% de las cepas. Las cepas de *Klebsiella pneumoniae* (íntrinsecamente resistentes a amoxicilina) presentaban porcentajes de resistencia superiores para nitrofurantoína, fosfomicina y cefalosporinas comparado con *E.coli*. En *P.mirabilis* se encontraron niveles de resistencia inferiores frente a betalactámicos y superiores a otras familias antibióticas (22).

En nuestro estudio, encontramos diferencias significativas en la resistencia expresaba frente a ciprofloxacino de *E coli* en GA (7.34%) y GB (12.26%) ($p=0.0241$) y frente a cotrimoxazol de *E coli* en GA (9.28%) y GB (24.84%) ($p=0.0001$).

En definitiva, *E.coli* es el microorganismo más prevalente en la ITU en cualquier situación, lo cual está en consonancia con aportaciones anteriores en la literatura científica, que aseguran que los bacilos gramnegativos son el colectivo que agrupa a los principales y más numerosos agentes responsables de las infecciones urinarias (59).

6. PATOGENIA DE LAS INFECCIONES DE ORINA

6.1. Fisiopatología general de las ITU

En condiciones normales, la orina y las vías urinarias son estériles, mientras que la uretra distal está colonizada por microbiota cutánea y vaginal: corynebacterias, estreptococos, estafilococos, lactobacilos, etc., pudiendo en ocasiones y de forma transitoria, albergar a *E. coli* u otros bacilos gramnegativos. Previamente a un episodio de ITU se produce una colonización vaginal y periuretral persistente a partir de microorganismos que provienen del colon. Desde estas localizaciones un pequeño número de bacterias ascienden a la vejiga y más excepcionalmente a la pelvis y al parénquima renal. Estas bacterias son eliminadas por el flujo y las propiedades antibacterianas de la orina y en menor medida por la presencia de IgA secretora y los escasos leucocitos polimorfonucleares presentes en la superficie vesical. Si dichas bacterias no pueden ser eliminadas, se inicia o bien una colonización (adhesión del microorganismo al uroepitelio, su reproducción y eliminación por orina) o bien una infección (implica lesión del epitelio vesical), dependiendo presumiblemente del equilibrio entre la virulencia de la bacteria, el tamaño del inóculo, los mecanismos defensivos locales y la presencia o no de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario (22).

A partir del concepto de virulencia bacteriana o patogenicidad en las vías urinarias se deduce que no todas las especies bacterianas son igual de capaces de provocar una infección. Cuanto más comprometidos se encuentran los mecanismos de defensa naturales (por ejemplo, obstrucción o sondaje vesical), menor es la necesidad de virulencia de una cepa bacteriana para producir infección. Esto se ve respaldado por la observación *in vitro* bien documentada de que las bacterias aisladas de pacientes con una ITU complicada no suelen expresar factores de virulencia. El concepto de virulencia también indica que determinadas cepas bacterianas dentro de una misma especie están equipadas exclusivamente con factores de virulencia especializados, por ejemplo, diferentes tipos de fimbrias, que facilitan el ascenso de las bacterias desde la flora fecal, el introito vaginal o la zona periuretral hasta la uretra y el interior de la vejiga o, con menos frecuencia, permiten que los microorganismos alcancen los riñones y desencadenen una inflamación sistémica (386).

6.2. Factores predisponentes del huésped

Las vías urinarias son normalmente estériles gracias a una serie de mecanismos de defensa excepto la porción más inferior de la uretra. Los principales mecanismos de defensa son el flujo de orina y el desprendimiento de células epiteliales, en las cuales las bacterias pueden estar adheridas. Las vías de acceso al aparato urinario son la vía hematógena y la vía ascendente. La primera

se observa en pacientes con infecciones generalizadas graves y en pacientes inmunocomprometidos. La segunda es el mecanismo más frecuentemente observado. El sistema inmunitario humoral y celular tiene aquí un papel de importancia menor. No obstante, se han descrito varios factores asociados a la infección urinaria (454).

En nuestro grupo de investigación, en el origen de la formación de la Unidad de Suelo Pelviano, por parte de Urología se incluyó la indicación de ITUR para la realización de biofeedback perineal sin electroestimulación con electrodos de superficie, con objeto de mejorar la dinámica miccional y prevenir ITU por vía ascendente (431).

Aunque “tradicionalmente” se ha considerado que el sistema inmunitario humoral y celular tiene en el tracto urinario inferior un papel de importancia menor, ya hace tiempo que algunos estudios describían varios factores asociados a la infección urinaria (454).

La prevalencia más elevada de las ITU en mujeres es presumiblemente por su uretra corta (455).

En la bibliografía científica, es habitual que se mencione la relación positiva entre ITUR y la menor longitud de la uretra en la mujer respecto al varón (456).

Sin embargo, no hay estudios que demuestren directamente la relación entre la longitud de la uretra de mujeres que sí tienen ITUR y que no tienen ITUR.

Se invocan como factores del huésped que previenen la ITU el pH ácido, la flora vaginal normal y anticuerpos específicos cervico-vaginales (457).

La uretra y la unión ureterovesical son barreras mecánicas que previenen el ascenso de la infección. En la vejiga, los microorganismos se multiplican, colonizan la mucosa vesical e invaden la superficie. Aunque la orina apoya el crecimiento de la mayoría de los uropatógenos, la vejiga tiene varios mecanismos para prevenir la bacteriuria:

1. Una capa de mucopolisacáridos **que recubre el epitelio vesical y previene la colonización.**
2. La proteína de Tamm-Horsfall, la cual es un uromucoide que se adhiere a las fimbrias P y previene la colonización.
3. El flujo urinario y la contracción vesical que previene el estasis y la colonización.

La infección vesical supone un paso para una subsecuente migración a los riñones, donde los organismos tales como las *E coli* fimbrias-P se adhieren a las células de los túbulos renales. Salvo los casos de uropatía obstructiva, estas

cepas de *E coli* son la causa más frecuente de pielonefritis. Cuando hay obstrucción urinaria, la adherencia bacteriana no tiene importancia. Otros factores del huésped que previenen la infección renal son la alta osmolaridad, alta concentración de amonio, los fagocitos y un flujo urinario alto (81).

Cualquier factor que contribuya al flujo retrógrado de la orina facilita el desarrollo de pielonefritis, como el reflujo de orina de vejiga a los uréteres por cierre incompleto de válvulas urétero-vesicales. Otras alteraciones neurológicas como vaciamiento incompleto de la vejiga, los efectos secundarios del embarazo sobre el peristaltismo, la dilatación del uréter y la diabetes son también factores de riesgo importantes para la aparición de pielonefritis y diseminación al torrente sanguíneo. La presencia de un catéter uretral aumenta el riesgo de infección de las vías urinarias en un 5% cada día, porque facilita el ascenso bacteriano. La litiasis urinaria, una vez colonizada, sirve como reservorio de bacterias o bien las bacterias mismas pueden contribuir a su formación. La presencia de bacterias en el parénquima renal durante la pielonefritis induce una respuesta celular y humoral marcada. Las células inflamatorias tales como los leucocitos polimorfonucleares migran dentro del intersticio por estímulos quimiotácticos y entonces liberan radicales libres de oxígeno (O_2 , OH y H_2O_2) y enzimas lisosómicas dentro de su ambiente (458).

Aunque estos productos son esenciales para eliminar a las bacterias, también son responsables parcialmente de los efectos deletéreos en las células del huésped, incluyendo daño a tejidos y formación de cicatrices, con la resultante de modificación permanente de la función renal. Una vez que la bacteria pasa las barreras naturales, continúa su crecimiento y se liberan localmente endotoxinas, se activan los macrófagos y otras células (endoteliales, linfocitos, renales), se liberan citocinas (factor de necrosis tumoral, IL-1, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 e interferón gamma) y otros mediadores de la inflamación (leucotrienos, tromboxanos, prostaciclina, prostaglandinas y factor activador de plaquetas), y finalmente aumenta localmente la producción de óxido nítrico. A las 48 horas, los leucocitos polimorfonucleares infiltran los túbulos, hay evidencia de fagocitosis activa y ya es evidente el daño a las células tubulares, hay edema mitocondrial y la morfología de núcleos y membrana basal tubular es irregular. Diversos factores locales incluyendo hiperosmolaridad, pobre oxigenación y aporte vascular limitado, impiden la actividad natural de los mecanismos de defensas local y humoral, favoreciendo el crecimiento de bacterias y la progresión de la infección en la médula renal (459).

6.3. La micción normal y el urotelio

Previamente a colonizar la mucosa vesical, los uropatógenos han de ascender por la uretra contra el flujo de orina, Los defectos funcionales o anatómicos que comprometan la micción normal, como la incontinencia

urinaria, predisponen a las mujeres sanas postmenopáusicas a cistitis recurrentes (460).

El urotelio

Aunque la orina esté depositada en la vejiga durante mucho tiempo, para que los microbios se adhieran a la mucosa, han de evitar ser eliminados durante una micción intermitente, que esté debilitada (461).

El epitelio mucoso del tracto urinario inferior, conocido como urotelio, es una barrera crítica contra las ITU.

Se extiende desde la uretra proximal hasta la pelvis renal y consiste en una capa única epitelial pseudostratificada comprendiendo una capa de células basales y de células transicionales cubierta por una capa de células superficiales en paraguas facetadas, las cuales son grandes, planas, las células epiteliales con diferenciación completa (462).

Las células epiteliales pueden eliminar a las bacterias uropatógenas

Se ha demostrado que después de la internalización, las bacterias uropatógenas pueden residir en vesículas fusiformes llamadas Rab27b/CD63/Caveolin-1 positivas, que semejan a los lisosomas secretorios y que están también involucrados en la regulación del área de superficie de la membrana plasmática apical, sólo para ser expulsados por un mecanismo que requiere a los Toll like receptor 4 (TLR4), AMP cíclico, Rab27b, y caveolin-1 (463) (464, 465).

En nuestro estudio, hemos encontrado que en mujeres con ITUR hay mayor concomitancia de DM e HTA que en aquellas que no sufren infecciones.

6.4. Defensa inmunitaria innata vesical

La señalización de la defensa inmunitaria innata juega un papel importante en la defensa del huésped contra patógenos Gram-negativos (466).

Por ejemplo, factores inducibles, como el complemento (467) y péptidos antimicrobianos como las catelicidinas (468) son secretados por el huésped en la orina con efectos antimicrobianos.

Entre las más conocidas respuestas innatas a los uropatógenos es el receptor de patrón de reconocimiento LPS, Toll-like receptor 4 (TLR4). Los mecanismos por los que la señal vía TLR4 controla las infecciones vesicales es complejo (394, 469-471).

Svanborg y cols demostraron que los niños con bacteriuria asintomática, que no desarrollaban infecciones ascendentes graves, presentaban con más

frecuencia ciertos polimorfismos del promotor Tlr4 que se asociaban con una expresión reducida de TLR4 mientras que mantenían una señalización TLR4 normal (472, 473).

6.5. Factores dependientes del patógeno

Dado que la gran mayoría de episodios de ITU están producidos por microorganismos que provienen del colon, la flora fecal del paciente condiciona en gran medida la etiología de la ITU. En las heces de personas sanas coexisten una media de 3 clones distintos de *E. coli*, con un rango de 1 a 9. Predominan los *E. coli* de los grupos filogenéticos A (33%) y D (31%), seguidos por el B1 (19%) y B2 (17%). Sin embargo el 36% de mujeres albergan al menos un clon B2, los cuales suelen comportarse como los clones dominantes y exhiben un gran potencial virulento. Aproximadamente en el 90% de mujeres con cistitis no complicada producida por *E. coli*, el clon urinario está presente en las heces ya sea solo o acompañado de otros clones. Todo ello sugiere que la colonización fecal por *E. coli* B2 puede promover la abundancia del mismo y la pauciclinalidad y ello contribuir a las posteriores etapas de la patogénesis de la ITU (22).

En nuestro estudio, las bacterias que se aislaron tanto en el Grupo A como en el Grupo B, son similares a los que se suelen asociar a las UTIR de acuerdo a la bibliografía. En GA se describen 14 especies bacterianas diferentes frente a solo 5 especies en GB. No hubo diferencia significativa del número de aislamientos de *E coli* en GA (58.96%) y GB (55.34%) ($p=0.3384$).

En nuestro estudio, encontramos diferencias significativas en la sensibilidad expresaba frente a ciprofloxacino de *E coli* entre el GA (8.42%) y GB (13.20%) ($p=0.0417$) y frente a fosfomicina de *E coli* en GA (36.28%) y GB (48.74%) ($p=0.0007$).

7. CANDIDIASIS EN EL SISTEMA GENITO URINARIO

7.1. Localización fisiológica de *Candida spp*

Candida albicans es considerada un hongo patógeno oportunista en mamíferos, entre ellos el hombre, que puede causar varias formas de candidiasis, desde infecciones superficiales en mucosas hasta enfermedades sistémicas que comprometen la vida, predominantemente, en individuos con el sistema inmunitario debilitado (254).

La dualidad morfológica es de gran relevancia para la patogenicidad de *C. albicans*. Hay pruebas suficientes de que la forma levaduriforme se asocia principalmente con el comensalismo, mientras que la forma hifa se asocia con la patogenicidad (260).

A la hora de diagnosticar una candidiasis hay que distinguir entre colonización e infección, ya que muchas especies del género *Candida* suelen estar presentes como comensales inocuos en el hombre, por ello deben evaluarse los datos de laboratorio así como el cuadro clínico (270).

7.2. Balanitis candidiasica

De manera similar tracto vaginal, pero a frecuencias más bajas, el glande del pene puede ser colonizado de manera asintomática con *Candida spp*, que a menudo se contagia por contacto sexual (275).

7.3. Candidiasis vulvo vaginal

7.3.1. Epidemiología

La candidiasis vulvovaginal constituye la segunda causa en orden de frecuencia de vaginitis en mujeres en edad fértil (281), (288), (474) así como en adolescentes; en estas se encontró que el 28% de las vaginitis eran causadas por *Candida*, y un 93% correspondían a *C. albicans* (475), (476).

En dos estudios epidemiológicos basados en información auto-reportada a partir de muestras aleatorias de mujeres que viven en los Estados Unidos, se encontró que entre el 55% y el 56% de de las mujeres experimentaron al menos un episodio de candidiasis vulvovaginal durante su vida y que el 8% de las mujeres experimentaron candidiasis vulvovaginal recurrente (cuatro o más episodios documentados de vulvovaginitis por *Candida spp* en un periodo de 12 meses) (285), (305).

En los Estados Unidos, Europa y Australia, *C. albicans* es la especie más comúnmente identificada en las mujeres con candidiasis vulvovaginal (76-89%), seguido por *C. glabrata* (7 a 16%) (302).

Los datos de nuestro estudio son similares en cuanto a la distribución de especies de *Candida* encontradas. En nuestra serie, el 71.45 % correspondió a *C. albicans*, seguida de *C. glabrata* con el 7.35% de los aislamientos.

Dentro de nuestra serie, destaca que en mujeres de mayor edad es mayor la presencia de *C. tropicalis* y *C. glabrata*. Por el contrario, en mujeres más jóvenes, se encuentra en mayor proporción *C. albicans*.

7.3.2. Factores de riesgo

La candidiasis vulvovaginal se produce en presencia de factores que favorecen la virulencia de *Candida* o que disminuyen las defensas locales, pudiendo diferenciar entre los factores dependientes del patógeno y los factores dependientes del huésped: (377).

- Factores dependientes de *C. albicans*: (377)
 - Capacidad de adhesión
 - Germinación
 - Fenotipo
- Factores dependientes del huésped: (377)
 - Gestación
 - Toma de anticonceptivos orales o terapia estrogénica
 - Diabetes Mellitus
 - Antibioterapia de amplio espectro: tetraciclinas, ampicilina, cefalosporina
 - Factores locales que incrementan humedad o dificultan la transpiración de la vulva.
 - Inmunosupresión

Los datos de nuestro estudio muestran que la concomitancia de candidiasis vaginal e ITUR es más frecuente en mujeres más jóvenes, en las que toman anticonceptivos hormonales orales, en las fumadoras y en aquellas con antecedentes de parto distócico.

7.3.3. Diagnóstico y tratamiento

La presencia de *Candida spp.* en la vagina, en ausencia de inmunosupresión o mucosa dañada, no suele ser asociado con signos de la enfermedad y nos referimos a ella como colonización (477).

En contraste a la colonización asintomática, nos referimos candidiasis vaginal cuando existen signos y síntomas de inflamación junto a la presencia de *Candida spp.* y en ausencia de otra etiología infecciosa (477)

En el tratamiento de las candidiasis vaginales no complicadas, se logra un éxito de más del 90% de los casos, mediante una terapia con dosis única o de corta duración. Existen varios fármacos, tanto por vía tópica como oral, sin evidencia de la superioridad de cualquier fármaco o vía de administración (317), aunque entre los fármacos aplicados tópicamente, los azoles son más eficaces que la nistatina (318).

Debido a que los antimicóticos orales y tópicos han demostrado resultados equivalentes para el tratamiento las candidiasis vaginales (478), ambos tratamientos: fluconazol 150 mg en una toma administra por vía oral o agentes tópicos por vía intravaginal, han recibido la misma recomendación en las directrices de la IDSA (Infectious Disease Society of America) y de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, y no se da preferencia a ninguno de los tratamientos (317, 319).

Para las mujeres con candidiasis vaginales recurrentes que prefieren el tratamiento con fármacos tópicos en lugar de oral, se recomienda el tratamiento vaginal con clotrimazol (óvulos vaginales de 500 mg una vez a la semana, u óvulos vaginales de 200 mg dos veces a la semana) durante 6 meses (317)

Los pacientes con candidiasis vaginales recurrentes sin tratamiento de mantenimiento tienen una tasa de recurrencia de más del 70% en los primeros 6 meses después del tratamiento exitoso de candidiasis vaginal (479), mientras que una tasa de recurrencia del 40% al 50% después de los 12 meses tras el cese de la terapia de mantenimiento (480).

7.4. Candiduria

7.4.1. Epidemiología

La incidencia de Candiduria es incierta y depende de la población estudiada y tiene que ser cuidadosamente comparada, debido a las discrepancias anteriormente esbozadas sobre definiciones de candiduria (302).

El consenso general es que la candiduria es muy común en pacientes hospitalizados (262), (349), (337), (334). Hay evidencia de que la incidencia está vinculada al uso de antibióticos (481).

Otros estudios indican que entre el 11% al 30% de las infecciones del tracto urinario nosocomiales son causadas por *Candida spp* (262), (300), (482).

En este estudio, nos hemos centrado en la candidiasis vulvovaginal, por lo que no hemos incorporado pacientes con candiduria.

7.4.2. Factores de riesgo

Estos factores incluyen anormalidades anatómicas del tracto urinario, enfermedades concomitantes, uso de sondas uretrales, cirugía abdominal, estancias en UCI, uso de antibióticos de amplio espectro, diabetes mellitus, edad avanzada y el sexo femenino (349), (337), (300), (482), (483).

En un estudio multicentrico realizado en UCIs de España, se encontraron los siguientes factores de riesgo para candiduria: edad mayor de 65 años, sexo femenino, diabetes mellitus, uso de antibióticos previos, ventilación mecánica, nutrición parenteral y la duración de la estancia hospitalaria (349).

Sólo un estudio ha comparado factores de riesgo entre candidurias adquiridas en pacientes ambulatorios frente candiduria nosocomial, y los factores de riesgo encontrados fueron similares (332).

7.4.3. Diagnóstico y tratamiento

La tarea más difícil al enfrentarse a un paciente con candiduria, es decidir si es debido a una muestra de orina contaminada, a un organismo colonizando la vejiga y/o catéter, o una infección del tracto urinario superior o inferior. Adicionalmente, la candiduria puede ser una manifestación de una candidemia, en lugar de un signo de una infección del tracto urinario. Existen varios criterios de diagnóstico disponibles, y el cuadro clínico debe ser usado en muchas circunstancias (270). Los pacientes que presentan infección del tracto urinario superior por *Candida*, tienen síntomas similares a los pacientes con infecciones bacterianas. Suelen presentar urgencia urinaria, frecuencia urinaria, disuria, y malestar suprapúbico. Algunos se quejan de neumaturia. No se suelen encontrar síntomas sistémicos, ni signos de la infección (268).

La presencia de catéteres urinarios permanentes hace que la erradicación de candiduria sea muy difícil. A menudo, la simple eliminación del catéter sin la administración de fármacos antifúngicos muestra que el huésped ha sido capaz de limpiar el organismo de la orina (344).

Debido a que la bacteriuria es común en los pacientes que tienen candiduria, se recomienda el tratamiento de la infección bacteriana primero. Muchas veces los síntomas del paciente remiten tras el tratamiento antibacteriano, y no se necesita la terapia antifúngica. Sin embargo, otros pacientes podrán requerir terapia tanto para bacterias como los hongos (268).

Para los pacientes que presentan candiduria persistente y síntomas de cistitis, el tratamiento recomendado es con fluconazol oral. La dosis recomendada es de 400 mg inicialmente, seguido de 200 mg al día durante 14 días (317), (408).

Dosis más bajas durante pocos días están desaconsejadas, ya que las infecciones del tracto urinario por *Candida spp.* deben ser vistos como infecciones complicadas, lo que requiere mayores dosis y tiempos de tratamiento más largos (268).

Para los pacientes que tienen candiduria persistente y cuyos síntomas sugieren pielonefritis, el fluconazol es también el tratamiento de elección. La dosis recomendada es de 200 a 400 mg al día durante 2 semanas (317)

Las ecografías del tracto urinario deben ser considerados esenciales en cualquier paciente sometido a tratamiento para pielonefritis por *Candida spp.* para evaluar la existencia de obstrucción y la presencia de complicaciones, tales como la formación de bolas fúngicas, absceso perinefrítico o pielonefritis enfisematosa (268).

7.5. Respuesta inmunitaria del huésped en candidiasis genitourinarias

Todas las manifestaciones de candidiasis son dependientes del huésped, y por lo tanto la respuesta inmunitaria del huésped es un elemento crucial de la patogénesis y la interacción huésped-patógeno (358).

En relación a la candidiasis genitourinaria, hay muchos trabajos publicados respecto a las respuestas inmunitarias del huésped a la candidiasis vulvovaginal (360), (359).

Por el contrario, prácticamente no hay estudios realizados sobre la respuesta inmunitaria del huésped a la candiduria, y por lo tanto la distinción entre enfermedad y comensalismo en esta enfermedad es enigmática (302).

Los estudios realizados por Fidel y cols, sugieren que las células epiteliales vaginales juegan un papel crucial en los mecanismos de defensa contra candidiasis vulvovaginal (359), (484). Estos autores plantean la hipótesis de que a raíz de la interacción de *Candida* con las células epiteliales vaginales, la candidiasis vulvovaginal se asocia con síntomas que promueven una respuesta leucocitaria inflamatoria y síntomas clínicos concomitantes (359), (484). Además, estos estudios indican que los neutrófilos contribuyen a la patogénesis y la inflamación local en candidiasis vulvovaginal. Estas conclusiones están soportadas por el hecho de que la neutropenia, un importante factor de riesgo para la candidiasis diseminada, no es un factor de riesgo para la candidiasis vulvovaginal (359), (484).

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. La concomitancia de candidiasis vaginal e ITUR es más frecuente en mujeres más jóvenes respecto a la que presentan ITUR sin candidiasis.

2. La concomitancia de candidiasis vaginal e ITUR es más frecuente en mujeres que toman anticonceptivos hormonales orales, fumadoras y con antecedente de parto distócico.

3. En mujeres con ITUR sin candidiasis, en las de mayor edad se detectan más tratamientos con fármacos de efecto anticolinérgico respecto a las mujeres con candidiasis.

4. En las mujeres con ITUR hay mayor concomitancia de DM e HTA que en aquellas que no sufren infecciones, y esta relación es mayor en las mujeres con candidiasis.

5. En las mujeres con HTA se encuentra una correlación positiva con el número de UC positivos registrados en mujeres con HTA y candidiasis.

6. En las mujeres con DM se encuentra una correlación positiva con el número de UC positivos registrados en mujeres con ITUR sin candidiasis.

7. *Candida tropicalis* se encuentra en mujeres de mayor edad y *Candida albicans* en mujeres más jóvenes.

8. En las ITUR en mujeres con candidiasis concomitante se encuentra una mayor variedad de especies bacterianas respecto a las que no presentan candidiasis.

9. La sensibilidad expresada de *E coli* frente a Ciprofloxacino y Fosfomicina es inferior en mujeres que sufren ITUR con candidiasis concomitante.

VII. ANEXOS

ANEXO 1. Abreviaturas utilizadas en el texto

ACHO	Anticonceptivos hormonales orales
ANOVA	Análisis de la varianza.
APD	Antecedente de parto distócico.
APFIEQ-CyL	Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas de Castilla y León.
BA	Bacteriuria asintomática.
BEA	Betalactamasas de espectro ampliado.
CFU	Unidades formadoras de colonias
CHMP	Comité de Evaluación de Medicamentos de uso Humano.
CO	Monóxido de carbono.
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CTD≈DTC	Documento Técnico Común
CVV	Candidiasis Vulvo-Vaginal
DAMP	Daño-Asociado a Patrones Moleculares
DM	Diabetes mellitus.
DSGG	Disialosil-galactosil-globósido.
EAU	European Association of Urology.
E. coli	Escherichia coli.
EMA	European Medicines Agency: acrónimo hasta diciembre de 2009 → EMA: European Medicines Agency: desde diciembre de 2009, vigente actualmente.
FDA	Food and Drug Administration.
H2O2	Agua oxigenada o peróxido de hidrógeno.
HTA	Hipertensión arterial.
ICUD	International Consultation on Urological Diseases
ITU	Infección del tracto urinario.
ITUAC	Infección del tracto urinario asociadas a catéter.
ITUR	Infecciones del tracto urinario de repetición.
IUE	Incontinencia urinaria de esfuerzo.

MALT	Mucosa asociated lymphoid tissue.
NKT	Natural killer T cells.
PAI	Islas de patogenicidad.
PBP	Proteínas fijadoras de penicilina.
PRR	Receptores de Reconocimiento de Patógenos.
PSA	Antígeno prostático específico
R	Resistencia.
RLR	retinoic acid-inducible gene-I (RIG-)-like receptors.
S	Sensibilidad.
SD	Standart desviation.
SF36	Short Form 36
SGG	Sialosil-galactosil-globósido.
SMX	Sulfametoxazol.
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
TAS	Tensión arterial sistólica.
TC	Tomografía computerizada.
TLR	Toll like receptor.
TMP	Trimetoprim.
TOT	Transobturator tape.
UC	Urocultivo.
UCI	Unidad de cuidados intensivos.
UFC	Unidad formadora de colonias.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.

ANEXO 2. Leyenda de figuras

Figura 1. Imágenes de levaduras y de las hifas de <i>Candida albicans</i>	86
Figura 2. Porcentaje de aislamientos de las distintas especies de hongos del género <i>Candida</i>	87
Figura 3. Clasificación de las candidiasis.....	88
Figura 4. Histograma de distribución de la edad en GA.	123
Figura 5. Histograma de distribución de la edad en GB.	124
Figura 6. Histograma de distribución de la edad en GC.....	125
Figura 7. Edad en GA, GB y GC.....	126
Figura 8. Media de edad en GA, GB y GC.	127
Figura 9. Relación entre la edad y la condición de alergias en GA.....	135
Figura 10. Relación entre la edad y la condición de alergias en GB.	136
Figura 11. Relación entre la edad y la condición de alergias en GC.....	136
Figura 12. Relación de la edad con la HTA en GA.....	137
Figura 13. Relación de la edad con la HTA en GB.....	138
Figura 14. Relación de la edad con la HTA en GC.....	138
Figura 15. Relación de la edad con la DM en GA.....	139
Figura 16. Relación de la edad con la DM en GB.....	140
Figura 17. Relación de la edad con la DM en GC.....	140
Figura 18. Relación de la edad con la afectación neurogénica en GA.	141
Figura 19. Relación de la edad con la afectación neurogénica en GB.	142
Figura 20. Relación de la edad con la afectación neurogénica en GC.....	142
Figura 21. Relación de la edad con el antecedente de haber sido intervenida quirúrgicamente de IU en GA.	144
Figura 22. Relación de la edad con el antecedente de haber sido intervenida quirúrgicamente de IU en GB.	144
Figura 23. Relación de la edad con el TAA en GA.....	145
Figura 24. Relación de la edad con el TAA en GB.....	146
Figura 25. Relación de la edad con el TAA en GC.	146
Figura 26. Relación de la edad con el TI en GA.	147

Figura 27. Relación de la edad con el tabaquismo en GA.....	148
Figura 28. Relación de la edad con el tabaquismo en GB.....	149
Figura 29. Relación de la edad con el tabaquismo en GC.....	149
Figura 30. Relación de la edad con el TAAC en GA.	150
Figura 31. Relación de la edad con el TAAC en GB.	151
Figura 32. Relación de la edad con el TAAC en GC.....	151
Figura 33. Relación de la edad con el tratamiento anticolinérgico en GA.....	152
Figura 34. Relación de la edad con el tratamiento anticolinérgico en GB.....	153
Figura 35. Relación de la edad con el tratamiento anticolinérgico en GC.....	153
Figura 36. Relación de la edad con el tratamiento ACHO en GA.....	155
Figura 37. Relación de la edad con el antecedente de cesárea en GB.....	156
Figura 38. Relación de la HTA con la DM en GA.....	157
Figura 39. Relación de la HTA con la DM en GB.....	158
Figura 40. Relación de la HTA con la DM en GC.....	159
Figura 41. Relación de la HTA y el número promedio de UC registrados en GA.	160
Figura 42. Relación de la HTA y el número promedio de UC registrados en GB.	161
Figura 43. Relación de la DM y el número promedio de UC registrados en GA.....	162
Figura 44. Relación de la DM y el número promedio de UC registrados en GB.....	163
Figura 45. Distribución de las distintas especies de Candidas aisladas.	165
Figura 46. Distribución de la edad de las pacientes según la especie de Candida aislada.	166
Figura 47. Edad media de las pacientes según la especie de Candida aislada.	167
Figura 48. Espectro de la respuesta inmunitario innata.....	199

ANEXO 3. Leyenda de tablas

Tabla 1: Agentes etiológicos de ITU en un estudio multicéntrico español.....	23
Tabla 2: Patógenos asociados con diversas condiciones clínicas.....	24
Tabla 3: Factores de riesgo para sufrir ITUR.....	26
Tabla 4: Factores indicativos de una posible ITU complicada.....	27
Tabla 5: Relación entre cuadros clínicos de ITU y patógenos.....	40
Tabla 6: Recomendaciones terapéuticas según EAU.....	43
Tabla 7: Recomendaciones terapéuticas según a EAU.....	47
Tabla 8: Régimen de tratamiento de la bacteriuria asintomática y la cistitis durante el embarazo.....	52
Tabla 9: Regímenes de tratamiento de la pielonefritis durante el embarazo	53
Tabla 10: Factores de riesgo asociados a ITU en mujeres postmenopáusicas.....	54
Tabla 11: Criterios de ITU en los niños.....	57
Tabla 12: Opciones de tratamiento antibiótico como tratamiento empírico	62
Tabla 13: Pautas de profilaxis antibiótica continua para mujeres con ITUR.....	63
Tabla 14: Pautas de profilaxis antibiótica poscoital para mujeres con ITUR.....	63
Tabla 15: Recomendaciones de la EAU en ITUR no complicadas.....	64
Tabla 16: TLR en humanos y agonistas.....	75
Tabla 17: Factores virulentos asociados a E.coli.....	83
Tabla 18. Especies de Candida spp. identificadas en mujeres con candidiasis vulvovaginal.	92
Tabla 19. Especies de Candida spp. identificadas pacientes con candiduria.....	98
Tabla 20. Edad en GA, GB y GC.....	126
Tabla 21. Distribución de diagnósticos secundarios en GA, GB y GC.....	128
Tabla 22. Comparación de diagnósticos secundarios entre GA y GB.....	129
Tabla 23. Comparación de diagnósticos secundarios entre GA y GC.....	130

Tabla 24. Comparación de diagnósticos secundarios entre GB y GC.....	132
Tabla 25. Relación edad – HTA en GA, GB y GC.....	139
Tabla 26. Relación edad – DM en GA, GB y GC.....	141
Tabla 27. Relación edad – Afectación neurogénica en GA, GB y GC.....	143
Tabla 28. Relación edad – tratamiento ansiolítico - antidepresivo concomitante.....	147
Tabla 29. Relación edad – tabaquismo en GA, GB Y GC.	150
Tabla 30. Relación edad – tratamiento con antiagregantes - anticoagulantes en GA, GB Y GC.....	152
Tabla 31. Relación edad – tratamiento con medicamentos con efecto anticolinérgico en GA, GB Y GC.	154
Tabla 32. Relación HTA y DM en GA, GB y GC.....	159
Tabla 33. Relación entre HTA y el número de UC registrados en GA y GB.....	161
Tabla 34. Relación entre DM y el número de UC registrados en GA y GB.....	163
Tabla 35. Distribución de las distintas especies de Candidas aisladas.	165
Tabla 36. Edad de las pacientes según la especie de Candida aislada.....	166
Tabla 37. Sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de Candida albicans.....	167
Tabla 38. Sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de Candida glabrata.	170
Tabla 39. Sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de Candida tropicalis.....	171
Tabla 40. Sensibilidades y resistencias expresadas para las bacterias concomitantes en el grupo de Candida especies.....	171
Tabla 41. Tipo de aislamientos bacterianos, sensibilidad y resistencias en GB.....	172
Tabla 42. Sensibilidades expresadas, tipo de bacterias y resistencias en GB.....	174
Tabla 43. Distribución de bacterias, sensibilidad (S) y resistencia (R) registradas según el tipo de Candida.	177
Tabla 44. Distribución de las bacterias, S y R en GB.....	179

ANEXO 4. Cuadernos de recogida de datos (CRD).

Código de paciente:

Control:

-Inicial

-Mes 1

-Mes 3

-Mes 12

-Año:

Edad:

Antecedentes personales y familiares:

- Antecedentes personales médicos:

-Antecedentes personales quirúrgicos:

-Antecedentes personales ginecológico – obstétricos:

Segundos diagnósticos:

Hábitos tóxicos:

Tratamientos concomitantes:

Urocultivos:

Microorganismo:

-Especie

-Sensibilidad registrada

-Resistencia registrada

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Grabe M, Bjerklund-Johansen T. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology Guidelines. 2013:162.
2. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. National health statistics reports. 2008(8):1-29.
3. Cohn EB, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in adults. ScientificWorldJournal. 2004;4 Suppl 1:76-88.
4. Howes D, Henry S. Urinary Tract Infection. Female. 2005.
5. Carmona-Morena J, Alonso-Moreno F. Bacteriuria asintomática en la consulta de atención primaria. Inf Ter Sist Nac Salud. 2008;32:45-51.
6. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. BMJ. 2010;340:c199.
7. Tolkoff-Rubin N, Cotran R. Infección del tracto urinario, pielonefritis y nefropatía por reflujo. El Riñón Tratado de Nefrología. 2. Philadelphia: Brenner and Rector; 2008. p. 1203-38.
8. Sedor J, Mulholland SG. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. Urol Clin North Am. 1999;26(4):821-8.
9. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. The American journal of medicine. 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
10. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010;50(5):625-63.
11. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. J Urol. 2002;168(4 Pt 2):1720-2.
12. Gales AC, Jones RN, Gordon KA, Sader HS, Wilke WW, Beach ML, et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998). The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2000;45(3):295-303.
13. Ruden H, Gastmeier P, Daschner FD, Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of

- the First National Prevalence Study (NIDEP). *Infection*. 1997;25(4):199-202.
14. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerging infectious diseases*. 2001;7(2):342-7.
 15. Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. *Med Clin North Am*. 1991;75(2):495-513.
 16. Grabe M, Bjerklund-Johansen T. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology Guidelines*. 2010:162.
 17. Bjerklund-Johansen T, Botto H, Cek M, Grabe M. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an ESU/ESIU classification system. *Internat J Antimicrob Agents*. 2011;385:64-70.
 18. Nicolle L. Update in Adult urinary tract infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;13(6):552-60.
 19. Recommended terminology of urinary-tract infection. A report by the members of the Medical Research Council Bacteriuria Committee. *Br Med J*. 1979;2(6192):717-9.
 20. Écija-Peiró J, Vázquez-Martul M. Bacteriuria asintomática. García-Nieto V, Santos-Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B, editors. Madrid: Aula Médica; 2006.
 21. Group NA-BR. Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne. *Arch Dis Child*. 1975;50:90-102.
 22. Andreu-Domingo A, Cacho J, Coira-Nieto A, Lepe-Jimenez J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2011;29(1):52-7.
 23. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(3):551-81.
 24. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Archives of internal medicine*. 1960;105:194-8.
 25. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*. 2008;54(5):1164-75.
 26. Andreu A, Planells I. 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;130:481-6.

27. Foster R. Uncomplicated urinary tract infections in women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35:235-48.
28. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, et al. Recurrent urinary tract infection. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC.* 2010;32(11):1082-101.
29. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2011;52(1):23-30.
30. Harrison W, Holmes K, Belding M. A prospective evaluation of recurrent urinary tract infection in women. *Clin Res.* 1974;22:125.
31. Foxman B, Schaeffer A. *Urinary tract infections in adults.* National Institutes of Health Publication. 2011.
32. Stapleton AE, Stroud MR, Hakomori SI, Stamm WE. The globoseries glycosphingolipid sialosyl galactosyl globoside is found in urinary tract tissues and is a preferred binding receptor *In vitro* for uropathogenic *Escherichia coli* expressing pap-encoded adhesins. *Infection and immunity.* 1998;66(8):3856-61.
33. Stapleton A, Nudelman E, Clausen H, Hakomori S, Stamm WE. Binding of uropathogenic *Escherichia coli* R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status. *The Journal of clinical investigation.* 1992;90(3):965-72.
34. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2000;30:152-6.
35. Stern JA, Hsieh YC, Schaeffer AJ. Residual urine in an elderly female population: novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *The Journal of urology.* 2004;171(2 Pt 1):768-70.
36. Hooton T. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Agentes Antimicrob.* 2001;17(4):259-68.
37. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *The Journal of infectious diseases.* 2000;182(4):1177-82.

38. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*. 2002;287(20):2701-10.
39. Rubin R, Shapiro E, Andriole V, Davis R, Stamm W. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1992;15(1):216-27.
40. Kallenius G, Mollby R, Svenson SB, Helin I, Hultberg H, Cedergren B, et al. Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet*. 1981;2(8260-61):1369-72.
41. Neal DE, Jr., Dilworth JP, Kaack MB, Didier P, Roberts JA. Experimental prostatitis in nonhuman primates: II. Ascending acute prostatitis. *The Prostate*. 1990;17(3):233-9.
42. Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11(3-4):189-96; discussion 213-6.
43. Neal-Jr D. Infecciones del tracto urinario complicadas. *Urol Clin N Am* 2008;35(1):13-22.
44. Neal DE, Jr. Host defense mechanisms in urinary tract infections. *Urol Clin North Am*. 1999;26(4):677-86, vii.
45. Osborne CA, Klausner JS, Lees GE. Urinary tract infections: normal and abnormal host defense mechanisms. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice*. 1980;9(4):587-609.
46. León-Gil C, García-Castrillo-Riesgo L. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Emergencias*. 2007;19:260-72.
47. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. Critical care medicine*. 1989;17(5):389-93.
48. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *French Bacteremia-Sepsis Study Group. American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(3 Pt 1):617-24.
49. Centers-for-disease-control. Current trends increase in hospital discharge survey rates for septicaemia: United States, 1979-1987. *MMWR*. 1990;39:31-4.

50. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive care medicine*. 2003;29(4):530-8.
51. Vincent JL, Korkut HA. Defining sepsis. *Clinics in chest medicine*. 2008;29(4):585-90, vii.
52. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2001;344(10):699-709.
53. Martin G, Mannino D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. . *The New England journal of medicine*. 2003;348(16):1546-54.
54. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England journal of medicine*. 2003;348(2):138-50.
55. Rosser CJ, Bare RL, Meredith JW. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. *American journal of surgery*. 1999;177(4):287-90.
56. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, Group ES. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive care medicine*. 2004;30(4):580-8.
57. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
58. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1250-6.
59. Dalet F, Rio Gd. Infecciones urinarias. Dalet F, Rio Gd, editors. Barcelona: SmithKline Beecham; 1997.
60. Chenoweth CE, Saint S. Urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25(1):103-15.
61. Gruneberg R, Leigh D, Brumfitt W. E. coli serotypes in urinary infection: studies in domiciliary antenatal and hospital practice. O'Grady F, Brumfitt W, editors. London: Oxford Univer. Press; 1968.
62. Rantz LA. Serological grouping of Escherichia coli. Study in urinary tract infection. *Archives of internal medicine*. 1962;109:37-42.

63. Kunin CM, Deutscher R, Paquin A, Jr. Urinary Tract Infection in School Children: An Epidemiologic, Clinical and Laboratory Study. *Medicine* (Baltimore). 1964;43:91-130.
64. Vosti KL, Goldberg LM, Monto AS, Rantz LA. Host-Parasite Interaction in Patients with Infections Due to Escherichia Coli. I. The Serogrouping of E. Coli from Intestinal and Extraintestinal Sources. *The Journal of clinical investigation*. 1964;43:2377-85.
65. Pryles CV, Glagovsky A. Serological Characterization of Escherichia Coli. Study in Acute and Recurrent Urinary Tract Infections in Infants and Children. *Pediatrics*. 1965;36:219-24.
66. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med*. 1989;110(2):138-50.
67. Valkenburg HA. Epidemiology of urinary tract infections. *Eur Urol*. 1987;13 Suppl 1:5-8.
68. Dalet F, Rio Gd. Etiología y características demográfico-clínicas de las infecciones urinarias no complicadas. *Act Fund Puigvert*. 1991;10:241-54.
69. Blanco L. Problemática de las infecciones urinarias en España.: Ed. Liade; 1989.
70. Mirón-Canelo J. Calidad de vida relacionada con la salud: un indicador de resultados y efectividad clínica. Lorenzo-Gómez M, editor. Salamanca: Ratio Legis; 2013.
71. Lorenzo S. Comentario: Estructura, proceso y resultado de la Atención Sanitaria. *Rev Calidad Asistencial*. 2001;16(Supl 1):1.
72. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *The Milbank Memorial Fund quarterly*. 1966;44(3):Suppl:166-206.
73. Alonso J, Prieto L, Antó J. La versión española de SF 36 Health Survey: Cuestionario de Salud SF 36: in instrumento para la medida de resultados clínicos. *Medicina clinica*. 1995;104:771-76.
74. Badia J, Alonso J. La medida de la salud. Guías de escala en español. 4th edition ed. Barcelona: Edittec; 2007.
75. Mirón-Canelo J, Alonso-Sardón M. Medidas de frecuencia, asociación e impacto. *Rev Medicina y Seguridad en el Trabajo*. 2008;54:93-102.
76. Vilagut G. The Spanish version of the short form 36 health survey: a decade of experience and new developments. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 2005;19(2):135-50.

77. Boletín-INFAC. Infección urinaria en el adulto. Boletín INFAC. 2004;12(9):41-4.
78. McIsaac WJ, Moinuddin R, Ross S. Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis. *Archives of internal medicine*. 2007;167(20):2201-6.
79. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. European Association of Urology Guidelines. 2010.
80. Lavocat MP, Granjon D, Allard D, Gay C, Freycon MT, Dubois F. Imaging of pyelonephritis. *Pediatric radiology*. 1997;27(2):159-65.
81. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*. 1993;329(18):1328-34.
82. García-Alvaréz S, Caamaño-Troitiño A. Estudio de resistencias en atención primaria de las infecciones del tracto urinaria. *Cad Aten Primaria*. 2011;18:181-7.
83. Horcajada J, Sorlí L, Montero M. Tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas del tracto urinario inferior. Tratamiento de la Pielonefritis Aguda. In: Pigrau C, editor. Infecciones del tracto urinario. Madrid: ERGON; 2013. p. 57-72.
84. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay A. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2010;340:2096.
85. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez J, Muños A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63(3):568-74.
86. Gagliotti C, Balode A, Baquero F, Degener J, Grundmann H, Gur D, et al. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2011;16(11).
87. Sánchez-Artola B. Factores de riesgo de *E. coli* resistente a quinolonas en infección urinaria comunitaria Madrid: <http://medicina-intensiva.com>; 2011 [cited 2012 24 abril 2011]. REMI 1626].
88. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract

- infection in women. The Cochrane database of systematic reviews. 2005(2):CD004682.
89. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of infection*. 2009;58(2):91-102.
 90. Lecomte F, Allaert F. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin*. 1997;19:399-404.
 91. Nicolle L. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;46(1):35-9.
 92. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Archives of internal medicine*. 2007;167(20):2207-12.
 93. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):554-6.
 94. Rafalsky V, Andreeva I, Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(3):CD003597.
 95. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA*. 2000;283(12):1583-90.
 96. Klausner HA, Brown P, Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Current medical research and opinion*. 2007;23(11):2637-45.
 97. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher A, Kahn J. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008;71(1):17-22.
 98. Cronberg S, Banke S, Bergman B, Boman H, Eilard T, Elbel E, et al. Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with

- ceftibuten in acute pyelonephritis initially treated with intravenous cefuroxime. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2001;33(5):339-43.
99. Naber K, Schoenwald S, Hauke W. [Cefpodoxime proxetil in patients with acute uncomplicated pyelonephritis. International, prospective, randomized comparative study versus ciprofloxacin in general practice.]. *Chemotherapie Journal*. 2001;10:29-34.
100. Stamm WE, McKevitt M, Counts GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1987;106(3):341-5.
101. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(5):e103-20.
102. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;29(4):745-58.
103. Kahlmeter G, Eco.Sens. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;51(1):69-76.
104. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnik LP, et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *International journal of antimicrobial agents*. 2005;26(5):380-8.
105. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, Tambyah PA, Naber KG. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;31 Suppl 1:S68-78.
106. Alvarez G. Infección urinaria y embarazo. Diagnóstico y terapéutica. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. 2006;XIII(155).

107. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005;40(5):643-54.
108. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(2):CD000490.
109. Llor C, Moragas A. Tratamiento y prevención de las infecciones urinarias de repetición. *FMC*. 2011;18:146-55.
110. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(3):CD002256.
111. Hooton T. Urinary Tract Infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. 2012.
112. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1992;14(4):810-4.
113. Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 1995;86(4 Pt 1):560-4.
114. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1998;92(2):249-53.
115. Brown JS, Grady D, Ouslander JG, Herzog AR, Varner RE, Posner SF. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. *Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group*. *Obstetrics and gynecology*. 1999;94(1):66-70.
116. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol*. 2000;10(8):509-15.
117. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infectious disease clinics of North America*. 1997;11(3):647-62.
118. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4):CD001500.

119. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. The Cochrane database of systematic reviews. 2003(2):CD001405.
120. Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141(7):817-20.
121. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology.* 2003;62(4 Suppl 1):45-51.
122. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ.* 2004;170(4):469-73.
123. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993;329(11):753-6.
124. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA.* 1994;271(10):751-4.
125. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am.* 1987;1(4):713-29.
126. Lin D, Huang S, Lin C, Tung Y, Huang T, Chiu N, et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of Age. *Pediatrics.* 2000;105(2):20.
127. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ.* 1989;299(6701):703-6.
128. Schulman SL. Voiding dysfunction in children. *Urol Clin North Am.* 2004;31(3):481-90, ix.
129. Shapiro ED. Infections of the urinary tract. *The Pediatric infectious disease journal.* 1992;11(2):165-8.
130. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics.* 1999;103(4):e39.
131. Abrahamsson K, Hansson S, Jodal U, Lincoln K. Staphylococcus saprophyticus urinary tract infections in children. *European journal of pediatrics.* 1993;152(1):69-71.
132. Ma JF, Shortliffe LM. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am.* 2004;31(3):517-26, ix-x.

133. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(2):417-22.
134. Cavagnaro F. [Urinary tract infection in childhood]. *Revista chilena de infectologia : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*. 2005;22(2):161-8.
135. Watson A. Pediatric urinary tract infection. . *EAU Update Series* 2. 2004:94-100.
136. Koch VH, Zuccolotto SM. [Urinary tract infection: a search for evidence]. *Jornal de pediatria*. 2003;79 Suppl 1:S97-106.
137. Sadeleer CD, Boe VD, Keuppens F, Desprechins B, Verboven M, Piepsz A. How good is technetium-99m mercaptoacetyltriglycine indirect cystography? *Eur J Nucl Med*. 1994;21(3):223-7.
138. Piaggio G, Degl' Innocenti ML, Toma P, Calevo MG, Perfumo F. Cystosonography and voiding cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatric nephrology*. 2003;18(1):18-22.
139. Huang J, Sung J, Chen K, Ruaan M, Shu G, Chuang Y. Acute bacterial nephritis: a clinicoradiologic correlation based on computer tomography. . *Am J Med*. 1992;93(3):289-98.
140. Larcombe J. Urinary tract infection in children. *BMJ*. 1999;319(7218):1173-5.
141. Smellie JM, Rigden SP, Prescod NP. Urinary tract infection: a comparison of four methods of investigation. *Arch Dis Child*. 1995;72(3):247-50.
142. listed Na. Fluoroquinolones in children: poorly defined risk of joint damage. . *Prescrire Int*. 2004;13(73):184-6.
143. Grady R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003;22(12):1128-32.
144. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *The Pediatric infectious disease journal*. 1997;16(1):11-7.
145. Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(1):CD003772.
146. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(1):CD003966.

147. Tran D, Muchant DG, Aronoff SC. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(1):93-9.
148. Khan AJ. Efficacy of single-dose therapy of urinary tract infection in infants and children: a review. *Journal of the National Medical Association*. 1994;86(9):690-6.
149. Hellerstein S. Urinary tract infections. Old and new concepts. *Pediatric clinics of North America*. 1995;42(6):1433-57.
150. Smellie JM, Gruneberg RN, Bantock HM, Prescod N. Prophylactic cotrimoxazole and trimethoprim in the management of urinary tract infection in children. *Pediatric nephrology*. 1988;2(1):12-7.
151. Arant BS, Jr. Vesicoureteral reflux and evidence-based management. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(5):620-1.
152. Crosby NH, Sanders WL, Uldall PR. Infections of the Urinary Tract in Young Men. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 1964;110:176-8.
153. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *International journal of antimicrobial agents*. 2003;22 Suppl 2:89-93.
154. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2003;35(1):34-9.
155. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(5):e103-20.
156. Kumasawa J, Matsumoto T. Complicated Urinary Tract Infections. *Infectiology*. 1997(1):19-26.
157. Matsumoto T, Kumazawa J. Urinary Tract Infection in Geriatric Patients. *International journal of antimicrobial agents*. 1999;11(3-4):269-73.
158. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs*. 1997;53(4):583-92.
159. Wells W, Woods G, Jiang Q, Gesser R. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed

- by an appropriate oral therapy. . The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2004;53(SUPPL 2):67-74.
160. Sahm D, Vaughan D, Thornsberry C. Antimicrobial resistance profiles among Escherichia (EC) urinary tract isolates in the United States: a current view. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); San Francisco, CA, USA.1999.
 161. Lerner S, Price S, Kulkarni S. Microbiological studies of fosfomycin trometamol against urinary isolates in vitro. : Basel: Karger; 1988.
 162. Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. Drugs. 2004;64(12):1359-73.
 163. Rubin R, Shapiro E, Andriole V, Davis R, Stamm W. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Norrby S, editor. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1993. 294-310 p.
 164. Wagenlehner F, Wagenlehner C, Schinzel S, Naber K. Prospective, randomized, multicentric, open, comparative study on the efficacy of a prophylactic single dose of 500 mg levofloxacin versus 1920 mg trimethoprim/ sulfamethoxazole versus a control group in patients undergoing TUR of the prostate. . Eur Urol. 2005;47(4):549-56.
 165. Grabe M, Forsgren A, Bjork T, Hellsten S. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. European journal of clinical microbiology. 1987;6(1):11-7.
 166. Grabe M, Shortliffe L, B BL. Risk factors. In: Naber K, Pechère J, Kumazawa J, editors. Nosocomial and health care associated infections in urology. Birmingham: Health Publications Ltd; 2001. p. 35-57.
 167. Blumenberg E, Abrutyn E. Methods for reduction of UTI. . Current opinion in urology. 1997;7:47-51.
 168. Epp A, Saskatoon S. Recurrent Urinary Tract Infection. Guía de práctica clínica elaborada por el Comité de Uroginecología de la Sociedad de Obstetrícia y Ginecología de Canadá. 2010;250(32 (11)):1082-90.
 169. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. The American journal of medicine. 1990;89(3):255-74.

170. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1995;332(11):693-9.
171. Vogel F, Bodmann K-F, Chemotherapy. TegotPESf. [Recommendations for empiric parenteral initial therapy of bacterial infections in adults.]. *Chemotherapie Journal* 2004;13:46-105.
172. Lashev LD, Mihailov R. Pharmacokinetics of sulphamethoxazole and trimethoprim administered intravenously and orally to Japanese quails. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics.* 1994;17(5):327-30.
173. Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Paediatric drugs.* 2013;15(2):93-117.
174. Mandell G, Petri W. Fármacos antimicrobianos: sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos contra infecciones de vías urinarias. . 9th ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 1996.
175. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *The New England journal of medicine.* 2003;349(3):259-66.
176. Zinner S, Mayer K. Sulfonamides and trimethoprim. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005.
177. Bachman J, Heise R, Naessens J, Timmerman M. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 1993;270(16):1971-4.
178. Abarzua C, Zajac C. Reevaluación de la sensibilidad antimicrobiana de patógenos urinarios en el embarazo. . *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2002;67:226-23.
179. Faro S, Fenner DE. Urinary tract infections. *Clinical obstetrics and gynecology.* 1998;41(3):744-54.
180. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1994;18(1):1-10; quiz 1-2.
181. Naber KG. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):331-41.
182. Fridodt-Moller N. Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for

- antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):546-53.
183. Wagenlehner FM, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006;12 Suppl 3:67-80.
 184. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *American family physician*. 1999;59(5):1225-34, 37.
 185. Keating GM. Fosfomicin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*. 2013;73(17):1951-66.
 186. Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatric nephrology*. 2013.
 187. Nickel JC. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: Part 2--Modern management. *J Urol*. 2005;173(1):27-32.
 188. Geerts AF, Eppenga WL, Heerdink R, Derijks HJ, Wensing MJ, Egberts TC, et al. Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(9):1701-7.
 189. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995;273(1):41-5.
 190. Pelletier LJ, Michalak D, Carter J, Daughtry J, Madden R, Barnard L. A comparison of macrobid (nitrofurantoin monohydrate/ macrocrystals) and macrodantin (nitrofurantoin macrocrystals) in the treatment of acute episodes of uncomplicated urinary tract infections. *Adv Ther*. 1992;9:32-45.
 191. Irvani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1999;43 Suppl A:67-75.

192. Sangrador CO. Manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2008;10(2):39-64.
193. Gonzalez-Chamorro F, Palacios R, Alcover J, Campos J, Borrego F, Damaso D. [Urinary tract infections and their prevention]. *Actas Urol Esp*. 2012;36(1):48-53.
194. Epp A, Larochelle A. Recurrent urinary tract infection 2010.
195. Tan TL, Bergmann MA, Griffiths D, Resnick NM. Stop test or pressure-flow study? Measuring detrusor contractility in older females. *Neurourology and Urodynamics*. 2004;23(3):184-9.
196. Lorenzo-Gomez M, Padilla-Fernandez B, Gomez-Garcia A, Hernandez-Alonso M, Garcia-Criado F, Mirón-Canelo J, et al. Biofeedback with Pelvic Floor Electromyography as complementary treatment in women with chronic inflammatory disorders, infectious and non-infectious, of the inferior urinary tract. In: Radja M, editor. *Electromyography*. 1. Rijeka, Croatia.: InTech; 2012.
197. Lee SJ, Shim YH, Cho SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatric nephrology*. 2007;22(9):1315-20.
198. Anukam K, Osazuwa E, Osemene G, Ehigiagbe F, Bruce A, Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2006;8(12-13):2772-6.
199. Karlsson M, Scherbak N. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 enhances NF-kappaB activation in *Escherichia coli*-stimulated urinary bladder cells through TLR4. *BMC Microbiol*. 2012;12:15.
200. Beerepoot M, Ter Riet G, Geerlings SE. Lactobacilli vs Antibiotics to Prevent Recurrent Urinary Tract Infections: An Inconclusive, Not Inferior, Outcome-Reply. *Archives of internal medicine*. 2012;172(21):1690-4.
201. McMillan A, Dell M, Zellar MP, Cribby S, Martz S, Hong E, et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces*. 2011;86(1):58-64.
202. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus* GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *Bmj*. 2001;322(7302):1571.
203. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against

- urinary tract infection in women. *The Canadian journal of urology*. 2002;9(3):1558-62.
204. Gonzalez-Chamorro F, Palacios R. Urinary tract infections and their prevention. *Actas Urol Esp*. 2012;36(1):48-53.
 205. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *The Journal of urology*. 2007;177(6):2357-60.
 206. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2012;172(13):988-96.
 207. Stapleton AE. Cranberry-containing products are associated with a protective effect against urinary tract infections. *Evidence-based medicine*. 2013;18(3):110-1.
 208. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):143-50.
 209. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):451-6.
 210. Naber K, Cho Y, Matsumoto T, Schaeffer A. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a metaanalysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2009;33(2):111-9.
 211. Grischke EM, Ruttgers H. Treatment of bacterial infections of the female urinary tract by immunization of the patients. *Urol Int*. 1987;42(5):338-41.
 212. Nayir A, Emre S, Sirin A, Bulut A, Alpay H, Tanman F. The effects of vaccination with inactivated uropathogenic bacteria in recurrent urinary tract infections of children. *Vaccine*. 1995;13(11):987-90.
 213. 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*. 2012.

214. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Note for guidance on the clinical evaluation of vaccines., (2005).
215. COMMITTEE-FOR-HUMAN-MEDICINAL-PRODUCTS(CHMP). European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use. European-Medicines-Agency, editor. Londres.: European-Medicines-Agency; 2005.
216. Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(2 Suppl 2):S24-32.
217. Janeway CA, Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annual review of immunology*. 2002;20:197-216.
218. Liu A, Zasloff M, Johnston R. Innate immunity. 7th edition ed. Adkinson N, editor. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010.
219. Lavelle EC, Murphy C, O'Neill LA, Creagh EM. The role of TLRs, NLRs, and RLRs in mucosal innate immunity and homeostasis. *Mucosal immunology*. 2010;3(1):17-28.
220. Boele LC, Bajramovic JJ, de Vries AM, Voskamp-Visser IA, Kaman WE, van der Kleij D. Activation of Toll-like receptors and dendritic cells by a broad range of bacterial molecules. *Cellular immunology*. 2009;255(1-2):17-25.
221. Kabelitz D, Medzhitov R. Innate immunity--cross-talk with adaptive immunity through pattern recognition receptors and cytokines. *Current opinion in immunology*. 2007;19(1):1-3.
222. Rock FL, Hardiman G, Timans JC, Kastelein RA, Bazan JF. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(2):588-93.
223. Gay NJ, Keith FJ. *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature*. 1991;351(6325):355-6.
224. Sabroe I, Read RC, Whyte MK, Dockrell DH, Vogel SN, Dower SK. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2003;171(4):1630-5.
225. Tlaskalova-Hogenova H, Tuckova L, Lodinova-Zadnikova R, Stepankova R, Cukrowska B, Funda DP, et al. Mucosal immunity: its role in defense and allergy. *International archives of allergy and immunology*. 2002;128(2):77-89.
226. Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R, Russell MW. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal immunology*. 2008;1(1):31-7.

227. Stamfy T, Wehener N, Nihara G, Condy M. The immunological of recurrente bacteriuria: role of cervicovaginal antibody in enterobacterial colonization of the introital mucosa. . *Medicine*. 1978;57:47.
228. Fowler J, Stamey T. Studies of introital colonization in women with recurrente urinary infections. The role of bacterial adherence. . *J Urol*. 1977;117:172.
229. Schaeffer A, Jones J, Dunn J. Association of in vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrente urinary tract infections. . *N Engl J Med*. 1981;304:1062.
230. Parsons C, Mulholland S, Anwar H. Antibacterial activity of bladder surfasse mucin duplicated by exogenous glycosaminoglycan (Heparin). . *Infect Immun*. 1979;24:552.
231. Parson C, Pollen J, Anwar H. Antibacterial activity of bladder surfasse mucin duplicated n the rabbit bladder by exogenous glycosaminoglycan (sodium pentosanpoly sulfate). . *Infect Immun* 1980;27:876.
232. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *The New England journal of medicine*. 1996;335(7):468-74.
233. Martin JD, Izquierdo JB, Vegas AG, Rosillo JC. La infeccion urinaria recurrente en urologia: pautas diagnosticas y terapêuticas. . Madrid.
234. Wofgang K, Joklik D. *ZINSSER MICROBIOLOGY*. . Panamericana EM, editor. Buenos Aires1994.
235. Brock T, Madigan M. *MICROBIOLOGY*. Hispanoamericana, editor. Mexico1993.
236. Davis D, Dulbeco R. *Tratado de Microbiología*. Salvat, editor. Buenos Aires1994.
237. Valore EV, Park CH, Icreti SL, Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(3):561-8.
238. Kaewsrichan J, Peeyananjarassri K, Kongprasertkit J. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2006;48(1):75-83.
239. Wira CR, Fahey JV, Sentman CL, Pioli PA, Shen L. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunological reviews*. 2005;206:306-35.

240. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108 Suppl 1:4680-7.
241. Cadieux PA, Burton J, Devillard E, Reid G. Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2009;60 Suppl 6:13-8.
242. Antonio MA, Hillier SL. DNA fingerprinting of *Lactobacillus crispatus* strain CTV-05 by repetitive element sequence-based PCR analysis in a pilot study of vaginal colonization. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(5):1881-7.
243. Aroutcheva A, Gariti D, Simon M, Shott S, Faro J, Simoes JA, et al. Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):375-9.
244. Matu MN, Orinda GO, Njagi EN, Cohen CR, Bukusi EA. In vitro inhibitory activity of human vaginal lactobacilli against pathogenic bacteria associated with bacterial vaginosis in Kenyan women. *Anaerobe*. 2010;16(3):210-5.
245. Carson HJ, Lapoint PG, Monif GR. Interrelationships within the bacterial flora of the female genital tract. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 1997;5(4):303-9.
246. Matsuzaki T, Chin J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunology and cell biology*. 2000;78(1):67-73.
247. Rodriguez JM, Martinez MI, Horn N, Dodd HM. Heterologous production of bacteriocins by lactic acid bacteria. *International journal of food microbiology*. 2003;80(2):101-16.
248. Zarate G, Nader-Macias ME. Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells. *Letters in applied microbiology*. 2006;43(2):174-80.
249. Funstuck R, Smith J, Tschape H, Stein G. Pathogenic aspects of uncomplicated urinary tract infection: recent advances. *Clin Nephrol* 1997;47:13.
250. Dalet F, Segovia T, Rio GD. The role of *E.coli* adhesins in the pathogenesis of urinary infection. *Rev Clin Esp*. 1991;189:8.
251. Brinton CC, Jr. Non-flagellar appendages of bacteria. *Nature*. 1959;183(4664):782-6.

252. Sabaté M, Moreno E, Pérez T, Andreu A, Prats G. Detection of pathogenicity island markers in commensal and uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006;12(9):880-6.
253. Pardi G, Cardozo EI. Algunas consideraciones sobre *Candida albicans* como agente etiológico de candidiasis bucal. . *Acta Odontol Latinoam*. 2002;40:9-17.
254. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):133-63.
255. Elias ML, Soliman AK, Mahoney FJ, Karam El-Din AZ, El-Kebbi RA, Ismail TF, et al. Isolation of cryptococcus, *Candida*, *Aspergillus*, *Rhodotorula* and *nocardia* from meningitis patients in egypt. *J Egypt Public Health Assoc*. 2009;84(1-2):169-81.
256. Samson J. Candidiosis buccales: Epidémiologie, diagnostic et traitement. *Rev Mens Suisse Odontostomatol*. 1990;100(548-559).
257. Webb BC, Thomas CJ, Willcox MD, Harty DW, Knox KW. *Candida*-associated denture stomatitis. Aetiology and management: a review. Part 1. Factors influencing distribution of *Candida* species in the oral cavity. *Aust Dent J*. 1998;43(1):45-50.
258. Brown C, Baker D, Barker I. *Mycotic diseases of the gastrointestinal tract*. M.G. Maxie E, Jubb, Kennedy, and Palmer's *Pathology of Domestic Animals*, Elsevier, editor. Philadelphia 2007.
259. Greene C, Chandler F. *Candidiasis and rhodotorulosis*. . Greene, Editor. 2006:627-33.
260. Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG*. 2014.
261. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(4):317-22.
262. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(8):510-5.
263. Verduyn Lunel FM, Meis JF, Voss A. Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;34(3):213-20.

264. Achkar J, Fries B. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev.* 2010(2):253-73.
265. Edwards J, Mandell G, Bennett J, Dolin R. Candida species. Diseases. PaPol, editor. Philadelphia 2009.
266. Gentry L, Price M. Urinary and genital Candida infections. Bodey GPyF, 5, editor. New York: Candidiasis. Raven Press; 1985.
267. Fidel PL, Jr., Sobel JD. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(3):335-48.
268. Kauffman CA. Diagnosis and management of fungal urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):61-74.
269. Ono F, Yasumoto S. [Genital candidiasis]. *Nihon Rinsho.* 2009;67(1):157-61.
270. Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD, Newman CA. Candida urinary tract infections--diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 6:S452-6.
271. pocket. DM. Diccionario Mosby pocket de medicina, enfermería y ciencias de la salud. . Ed, editor: Editorial Elsevier España; 2004.
272. Aridogan IA, Izol V, Ilkit M. Superficial fungal infections of the male genitalia: a review. *Crit Rev Microbiol.* 2011;37(3):237-44.
273. Rodin P, Kolator B, Med J. Carriage of yeasts on the penis. 1976;1:1123-4.
274. Davidson F. Yeasts and circumcision in the male. *Br J Vener Dis.* 1977;53(2):121-2.
275. Edwards S. Balanitis and balanoposthitis: a review. *Genitourin Med.* 1996;72(3):155-9.
276. Lisboa C, Ferreira A, Resende C, Rodrigues AG. Infectious balanoposthitis: management, clinical and laboratory features. *Int J Dermatol.* 2009;48(2):121-4.
277. Dockerty WG, Sonnex C. Candidal balano-posthitis: a study of diagnostic methods. *Genitourin Med.* 1995;71(6):407-9.
278. Ruhnke M. Skin membrane infections. Calderone R, editor. Washington DC: ASM Press; 2002.
279. Schuman P, Sobel JD, Ohmit SE, Mayer KH, Carpenter CC, Rompalo A, et al. Mucosal candidal colonization and candidiasis in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1161-7.

280. Bava J. Incidencia de la vaginitis candidiásica en diferentes grupos etarios. Su relación con otras formas de vaginitis y con la fisiología vaginal. . *Rev Arg Micol* 1989;12:12-5.
281. Pimentel B, Reynolds M. "Candidiasis Vaginal". *Rev Paceaña Med Fam.* 2007;4(6):121-7.
282. Romero P. Vulvovaginitis en niñas y adolescentes. . *Rev Chil Pediatr.* 1999;70(3).
283. Bauters TG, Dhont MA, Temmerman MI, Nelis HJ. Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(3):569-74.
284. Beigi RH, Meyn LA, Moore DM, Krohn MA, Hillier SL. Vaginal yeast colonization in nonpregnant women: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):926-30.
285. Geiger AM, Foxman B, Gillespie BW. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis among university students. *Am J Public Health.* 1995;85(8 Pt 1):1146-8.
286. García H, García S, Copolillo E, Cora E, Barata A, Vay C. Prevalencia de candidiasis vaginal en embarazadas. . *Argent Microbiol* 2006;38.
287. Gallardo J, Valdés S, Días M, Romay C. Comportamiento de las enfermedades de transmisión sexual en pacientes con sepsis ginecológica. . *Cubana de Obstetricia y Ginecol* 2000;126(1):00.
288. Gonzales-Pedraza A, Ortiz Z, Dávila M, Valencia G. Infecciones cervicovaginales más frecuentes: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2007;33(2).
289. Buscemi L, Arechavala A, Negroni R. [Study of acute vulvovaginitis in sexually active adult women, with special reference to candidosis, in patients of the Francisco J. Muniz Infectious Diseases Hospital]. *Rev Iberoam Micol.* 2004;21(4):177-81.
290. Villalobos N, Ameur R, Colina M, Hernandez E. Flora vaginal en pacientes seropositivas y seronegativas del virus de inmunodeficiencia humana. . *Rev Ginecol Obstet Venez.* 2004;64(3).
291. Ruhnke M, Calderone R. Skin and mucous membrane infections. candidiasis. Ca, editor. Washington DC: ASM Press; 2002.
292. Fan SR, Liu XP, Li JW. Clinical characteristics of vulvovaginal candidiasis and antifungal susceptibilities of *Candida* species isolates among patients in southern China from 2003 to 2006. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(4):561-6.

293. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2155-62.
294. Corsello S, Spinillo A, Osnengo G, Penna C, Guaschino S, Beltrame A, et al. An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110(1):66-72.
295. Holland J, Young ML, Lee O, S CAC. Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans*. *Sex Transm Infect.* 2003;79(3):249-50.
296. Spinillo A, Capuzzo E, Gulminetti R, Marone P, Colonna L, Piazzzi G. Prevalence of and risk factors for fungal vaginitis caused by non-*albicans* species. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(1 Pt 1):138-41.
297. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, Trama JP, Adelson ME, Mordechai E, et al. Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol.* 2008;46(4):1501-3.
298. Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG.* 2015;122(6):785-94.
299. Nyirjesy P, Seeney SM, Grody MH, Jordan CA, Buckley HR. Chronic fungal vaginitis: the value of cultures. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(3 Pt 1):820-3.
300. Febre N, Silva V, Medeiros EA, Wey SB, Colombo AL, Fischman O. Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. *J Clin Microbiol.* 1999;37(5):1584-6.
301. de Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis.* 2002;2:1.
302. Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):253-73.
303. Villalobos N, Ameer R, Colina M, Hernandez E. Flora vaginal en pacientes seropositivas y seronegativas del virus de inmunodeficiencia humana. . *Rev Ginecol Obstet Venez* 2004;64(3).
304. Costa M, Fernandes ODFL, Silva MR. Candidiase vulvovaginal: aspectos clínicos, tratamento oral e susceptibilidade «in vitro». . *Rev Patol Trop.* 2003;32:145-62.
305. Foxman B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. *Am J Public Health.* 1990;80(3):329-31.

306. Ruhnke M, Calderone R. Skin and mucous membrane infections. . candidiasis. Ca, editor. Washington DC: ASM Press; 2002.
307. Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(2):203-11.
308. Fidel PL, Jr. Host defense against oropharyngeal and vaginal candidiasis: Site-specific differences. *Rev Iberoam Micol.* 1999;16(1):8-15.
309. Lockhart SR, Reed BD, Pierson CL, Soll DR. Most frequent scenario for recurrent *Candida* vaginitis is strain maintenance with "substrain shuffling": demonstration by sequential DNA fingerprinting with probes Ca3, C1, and CARE2. *J Clin Microbiol.* 1996;34(4):767-77.
310. Steele C, Leigh J, Swoboda R, Fidel PL, Jr. Growth inhibition of *Candida* by human oral epithelial cells. *J Infect Dis.* 2000;182(5):1479-85.
311. Wormley FL, Jr., Steele C, Wozniak K, Fujihashi K, McGhee JR, Fidel PL, Jr. Resistance of T-cell receptor delta-chain-deficient mice to experimental *Candida albicans* vaginitis. *Infect Immun.* 2001;69(11):7162-4.
312. Lacaz C, da S, Porto E, Martins JC, Heins-Vaccari E, Melo NTd. Tratado de Micología Médica Ed, editor. Sao Paulo 2002.
313. Vazquez J, Sobel J, Walsh T, Rex J. Mucosal Candidiasis. . Infections. F, editor: *Infect Dis Clin N Amer* 2002.
314. Pimentel S, Reynolds M. "Candidiasis Vaginal". *Rev Paceaña Med Fam.* 2007;4(6):121-7.
315. Ciudad-Reynaud A. Infecciones vaginales por *Candida*: Diagnostico y tratamiento. . *Rev Per Ginecol Obstet.* 2007;53:159-66.
316. Pimentel S, Reynolds M. "Candidiasis Vaginal". . *Rev Paceaña Med Fam* 2007;4(6):121-7.
317. Pappas P, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. . *Clin Infect* 2009;48(503-535).
318. Workowski KA, 55: SMBR. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recommend.* 2006;55:1-94.
319. Zapardiel L, Fuente JDL, Bajo J. Guia practica de Urgencias en Obstetricia y Ginecología de acuerdo a los protocolos de las SEGO. . Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2008.
320. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med.* 1997;337(26):1896-903.

321. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, et al. Treatment of complicated *Candida* vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(2):363-9.
322. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med.* 2004;351(9):876-83.
323. Shahid Z, Sobel JD. Reduced fluconazole susceptibility of *Candida albicans* isolates in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: effects of long-term fluconazole therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(3):354-6.
324. Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis with intermittent ketoconazole prophylaxis. *Obstet Gynecol.* 1985;65(3):435-40.
325. Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, Tempfer C, Ozbal A, Haytouglu E, et al. Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. *BJOG.* 2009;116(11):1499-505.
326. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Analysis of 33 cases. *Gastroenterology.* 1984;86(3):503-13.
327. Phillips AJ. Treatment of non-*albicans* *Candida* vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):2009-12; discussion 12-3.
328. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):266-72.
329. Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied Health. *Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied Health.*
330. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). European Study Group on Nosocomial Infections. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(10):523-31.
331. Passos XS, Sales WS, Maciel PJ, Costa CR, Miranda KC, Lemos Jde A, et al. *Candida* colonization in intensive care unit patients' urine. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100(8):925-8.

332. Colodner R, Nuri Y, Chazan B, Raz R. Community-acquired and hospital-acquired candiduria: comparison of prevalence and clinical characteristics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(4):301-5.
333. De Francesco MA, Ravizzola G, Peroni L, Negrini R, Manca N. Urinary tract infections in Brescia, Italy: etiology of uropathogens and antimicrobial resistance of common uropathogens. *Med Sci Monit*. 2007;13(6):BR136-44.
334. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med*. 1991;91(3B):72S-5S.
335. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2008;34(2):292-9.
336. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, Gangnon RE, Li Z, Pirsch JD, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10):1413-21.
337. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):14-8.
338. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1695-703.
339. Xess I, Jain N, Hasan F, Mandal P, Banerjee U. Epidemiology of candidemia in a tertiary care centre of north India: 5-year study. *Infection*. 2007;35(4):256-9.
340. Linder N, Klinger G, Shalit I, Levy I, Ashkenazi S, Haski G, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(4):663-7.
341. Trofa D, Gacser A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):606-25.
342. Helbig S, He Q, Jain N, Wang X, Kohli R, Gialanella P, et al. Diagnosis of candiduria in the clinical setting. . PA O, Rivard RG, Conger NG, Nguyen MX, Hospenthal DR, editors. Philadelphia: IDSA; 2009.
343. Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E, Campbell JR. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2005;147(2):166-71.

344. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1660-6.
345. Long SS, Stevenson DK. Reducing Candida infections during neonatal intensive care: management choices, infection control, and fluconazole prophylaxis. *J Pediatr*. 2005;147(2):135-41.
346. Manzoni P, Monstert M, Agriesti G, Priolo C, Galletto P, Farina D. Neonatal fungal infections: the state of the art. *J Chemother*. 2007;19 Suppl 2:42-5.
347. Manzoni P, Stolfi I, Pagni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2483-95.
348. Harris AD, Castro J, Sheppard DC, Carmeli Y, Samore MH. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):926-8.
349. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jorda R, Carrasco N, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med*. 2003;29(7):1069-76.
350. Siddique M, Gayed N, McGuire N. Salient features of *Candida* pyelonephritis in adults. *Infect Dis Clin Pract* 1992;1:239-45.
351. Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 6:S371-6.
352. Phillips JR, Karlowicz MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(2):190-4.
353. Vazquez-Tsuji O, Campos-Rivera T, Ahumada-Mendoza H, Rondan-Zarate A, Martinez-Barbabosa I. Renal ultrasonography and detection of pseudomycelium in urine as means of diagnosis of renal fungus balls in neonates. *Mycopathologia*. 2005;159(3):331-7.
354. Kale H, Narlawar RS, Rathod K. Renal fungal ball: an unusual sonographic finding. *J Clin Ultrasound*. 2002;30(3):178-80.
355. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections--treatment. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 6:S457-66.
356. Ang BS, Telenti A, King B, Steckelberg JM, Wilson WR. Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. *Clin Infect Dis*. 1993;17(4):662-6.
357. Gross M, Winkler H, Pitlik S, Weinberger M. Unexpected candidemia complicating ureteroscopy and urinary stenting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17(8):583-6.

358. Richardson M, Rautemaa R. How the host fights against *Candida* infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14:4363-75.
359. Fidel PL, Jr. History and update on host defense against vaginal candidiasis. *Am J Reprod Immunol*. 2007;57(1):2-12.
360. Cassone A, De Bernardis F, Santoni G. Anticandidal immunity and vaginitis: novel opportunities for immune intervention. *Infect Immun*. 2007;75(10):4675-86.
361. Pudney J, Quayle AJ, Anderson DJ. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone. *Biol Reprod*. 2005;73(6):1253-63.
362. Ildgruben AK, Sjoberg IM, Hammarstrom ML. Influence of hormonal contraceptives on the immune cells and thickness of human vaginal epithelium. *Obstet Gynecol*. 2003;102(3):571-82.
363. Bohler K, Klade H, Poitschek C, Reinthaller A. Immunohistochemical study of in vivo and in vitro IgA coating of *Candida* species in vulvovaginal candidiasis. *Genitourin Med*. 1994;70(3):182-6.
364. de Carvalho RJ, Cunha CM, Silva DA, Sopelete MC, Urzedo JE, Moreira TA, et al. [IgA, IgE and IgG subclasses to *Candida albicans* in serum and vaginal fluid from patients with vulvovaginal candidiasis]. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):434-8.
365. Mathur S, Koistinen GV, Horger EO, 3rd, Mahvi TA, Fudenberg HH. Humoral immunity in vaginal candidiasis. *Infect Immun*. 1977;15(1):287-94.
366. Mendling W, Koldovsky U. Immunological investigations in vaginal mycoses. *Mycoses*. 1996;39(5-6):177-83.
367. De Bernardis F, Liu H, O'Mahony R, La Valle R, Bartollino S, Sandini S, et al. Human domain antibodies against virulence traits of *Candida albicans* inhibit fungus adherence to vaginal epithelium and protect against experimental vaginal candidiasis. *J Infect Dis*. 2007;195(1):149-57.
368. Fan SR, Liao QP, Liu XP, Liu ZH, Zhang D. Vaginal allergic response in women with vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101(1):27-30.
369. Regulez P, Garcia Fernandez JF, Moragues MD, Schneider J, Quindos G, Ponton J. Detection of anti-*Candida albicans* IgE antibodies in vaginal washes from patients with acute vulvovaginal candidiasis. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;37(2):110-4.

370. Weissenbacher TM, Witkin SS, Gingelmaier A, Scholz C, Friese K, Mylonas I. Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in vaginal fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144(1):59-63.
371. Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ. A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81(2):412-6.
372. Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ. Vaginal eosinophils and IgE antibodies to *Candida albicans* in women with recurrent vaginitis. *J Med Vet Mycol.* 1989;27(1):57-8.
373. White DJ, Vanthuyne A, Wood PM, Ayres JG. Zafirlukast for severe recurrent vulvovaginal candidiasis: an open label pilot study. *Sex Transm Infect.* 2004;80(3):219-22.
374. Svanborg-Eden C, Svennerholm AM. Secretory immunoglobulin A and G antibodies prevent adhesion of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun.* 1978;22(3):790-7.
375. Svanborg Eden C, Andersson B, Hagberg L, Hanson LA, Leffler H, Magnusson G, et al. Receptor analogues and anti-pili antibodies as inhibitors of bacterial attachment in vivo and in vitro. *Ann N Y Acad Sci.* 1983;409:580-92.
376. Uehling DT, James LJ, Hopkins WJ, Balish E. Immunization against urinary tract infection with a multi-valent vaginal vaccine. *J Urol.* 1991;146(1):223-6.
377. 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.
378. Haylen B, Ridder D, Freeman R, Swift S, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2010;21(1):5-26.
379. Little P, Moore M, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes J, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;340(c):199.
380. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2008(2):CD005131.

381. Foxman B. Epidemiología de las infecciones del tracto urinario: incidencia, la morbilidad y costos económicos. *Am J Med.* 2002;113(1):5-13.
382. Hooton T, Bradley S, Cardenas D, Colgan R, Geerlings S, Rice J, et al. Diagnosis, prevention and treatment of catheter associated urinary tract infection in adults: 2009 International Practice Guidelines. from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2010;50(5):625-63.
383. Sharma J, Aggarwal S, Singhal S, Kumar S, Roy K. Prevalence of urinary incontinence and other urological problems during pregnancy: a questionnaire based study. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2009;279(6):845-51.
384. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe J. *Procedimientos en Microbiología Clínica.* Cercenado E, Cantón R, editors. Madrid: SEIMC; 2010.
385. Kass E. Asymptomatic Infections of the Urinary Tract. *Trans Assoc Amer Physicians.* 1956;69:59-63.
386. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology Guidelines.* 2010:162.
387. Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC urology.* 2004;4:4.
388. Bombardó DM, Palma AJ. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systemic review and meta-analysis. *BMC Family Practice.* 2011;12:111.
389. Members-of-the-Medical-Research-Council-Bacteriuria-Committee. Recommended terminology of urinary-tract infection. *Br Med J.* 1979;2:717-9.
390. Écija-Peiró J, Vázquez-Martul M. Bacteriuria asintomática. In: García-Nieto V, Santos-Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B, editors. *Nefrología Pediátrica.* 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2006. p. 521-6.
391. Lorenzo-Gómez M, Collazos-Robles R, Padilla-Fernández B, Virseda-Rodríguez A, Nieto-Huertos A, Silva-Abuín J. Relación entre la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo y la infección del tracto urinario. . *Asociación Española de Urología Libro de abstracts.* 2012(LXXVII Congreso Nacional de Urología. Vigo. 13-16 Junio 2012):P-306.

392. Collazos-Robles R. Relación entre la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante cinta suburetral transobturatriz y la infección del tracto urinario. . Salamanca (España): Universidad de Salamanca; 2013.
393. Andreu A, Planells I. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin*. 2008(130):481-6.
394. Hannan T, Mysorekar I, Hung C, Isaacson-Schmid M, Hultgren S. Early Severe Inflammatory Responses to Uropathogenic *E. coli* Predispose to Chronic and Recurrent Urinary Tract Infection. *PLoS Pathog*. 2010;6:e1001042.
395. Hawn T, Scholes D, Li S, al. e. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS One* 2009;4(e5990).
396. Bogart L, Berry S, Clemens J. Symptoms of Interstitial Cystitis, painful bladder 1 syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *The Journal of urology*. 2007;177:450-6.
397. Albert X, Huertas I, Pereiro, II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(3):CD001209.
398. Royo FC. Función Sexual Femenina en Castilla y León: Rangos de Normalidad. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2010.
399. Stern J, Hsieh Y, Schaeffer A. Residual urine in an elderly female population: novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *The Journal of urology*. 2004;171(2Pt1):768-70.
400. Conrad S, Busch R, Huland H. Complicated Urinary Tract Infectious. *Eur Urol*. 1991;19(Suppl 1):16-22.
401. Bautista-Cruz F, Escalier-Palmer M, Frías-Salcedo J. Infección urinaria en el paciente diabético. *Rev Sanid Milit Mex*. 1996;50(6):231-3.
402. Neal D, Dilworth P, Kaack M, Didier P, Roberts J. Experimental prostatitis in nonhuman primates: II. Ascending acute prostatitis. *The Prostate*. 1990;17:233-9.
403. Neal-Jr D. Infecciones del tracto urinario complicadas. *Urol Clin N Am*. 2008;35(1):13-22.

404. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Pickard R, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology Guidelines. ArnHem, The Netherlands 2013. p. 110.
405. León-Gil C, García-Castrillo-Riesgo L, Moya-Mir M, Artigas-Raventós A, Borges-Sa M, Candel-González F, et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Emergencias*. 2007;19:260-72.
406. Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1250-6.
407. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 2005;33(7):1538-48.
408. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):19-24.
409. Chabasse D. [Yeast count in urine. Review of the literature and preliminary results of a multicenter prospective study carried out in 15 hospital centers]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2001;20(4):400-6.
410. Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *The Journal of urology*. 2005;173(4):1281-7.
411. Litwin M, Saigal C, Yano E, Avila C, Geschwind S. Urologic diseases in America Project: analytical methods and principal findings. *The Journal of urology*. 2005;173:933-7.
412. Warren J. *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*. . Washington, DC: ASM Press 1996:439.
413. Hooton T. *Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women.*: Wolters Kluwer Health; 2011 [cited 2011].
414. Gupta N, Yadav A, Choudhary U, Arora DR. *Citrobacter bacteremia in a tertiary care hospital*. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2003;35(10):765-8.
415. Foxman B. *Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors*. *Am J Public Health* 1990;80:331-3.

416. Horcajada JP, Soto S, Gajewski A, Smithson A, Jimenez de Anta MT, Mensa J, et al. Quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* strains from phylogenetic group B2 have fewer virulence factors than their susceptible counterparts. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(6):2962-4.
417. McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(6):480-8.
418. Gutierrez-Perez M, Lorenzo-Gomez M. Infecciones urinarias. In: GUTIERREZ-PEREZ M, AMÓN-SESMERO J, editors. MANEJO DE LA PATOLOGÍA UROLÓGICA EN ATENCIÓN PRIMARIA. 1. Valladolid: MI Gutiérrez-Pérez; 2013. p. 47-105.
419. Llor C, Moragas A. Tratamiento y prevención de las infecciones urinarias de repetición. *Form Med Contin Aten Prim*. 2011;18(3):146-55.
420. Epp A, Saskatoon S, A Larochelle, Lambert Q. Recurrent Urinary Tract Infection. Guía de práctica clínica elaborada por el Comité de Uroginecología de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá. *JOGC*. 2010;250(32 (11)):1082-90.
421. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Annals of internal medicine*. 1992;117(5):390-8.
422. Dagan R, Einhorn M, Lang R, Pomeranz A, Wolach B, Miron D, et al. Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children. *The Pediatric infectious disease journal*. 1992;11(3):198-203.
423. Williams JW, Jr., Holleman DR, Jr., Samsa GP, Simel DL. Randomized controlled trial of 3 vs 10 days of trimethoprim/sulfamethoxazole for acute maxillary sinusitis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995;273(13):1015-21.
424. Schaeffer A. Catheter-associated bacteriuria. *Urol Clin North Am*. 1986;13:735-47.
425. Dieter AA, Amundsen CL, Edenfield AL, Kawasaki A, Levin PJ, Visco AG, et al. Oral antibiotics to prevent postoperative urinary tract infection: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(1):96-103.

426. Horcajada J, Fariñas M. Implicaciones de las resistencias bacterianas en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(1):1-3.
427. Angel Diaz M, Ramon Hernandez J, Martinez-Martinez L, Rodriguez-Bano J, Pascual A, Grupo de Estudio de Infeccion H. [Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(9):503-10.
428. Livermore D. Has the era of untreatable infections arrived? . *J Antimicrob Chemother* 2009;64(Suppl 1):29-36.
429. Hannan T, Totsika M, Mansfield K, Moore K, Schembri M, Hultgren S. Host-Pathogen Checkpoints and Population Bottlenecks in Persistent and Intracellular Uropathogenic *E. coli* Bladder Infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(3):616-48.
430. LORENZO-GÓMEZ M, SEBASTIÁN-LÓPEZ C, ABUÍN JS, GARCÍA-CRIADO F, editors. Aplicación y aprendizaje del biofeedback perineal y de la electroestimulación vaginal en la incontinencia urinaria de esfuerzo. VI Jornadas Nacionales de Fisioterapia; 2004 26 y 27 de Marzo de 2004; Salamanca: Universidad de Salamanca.
431. Padilla-Fernandez B, Gomez-Garcia A, Hernandez-Alonso M, Garcia-Cenador M, Mirón-Canelo J, Geanini-Yagüez A, et al. **Biofeedback With Pelvic Floor Electromyography As Complementary Treatment In Chronic Disorders Of The Inferior Urinary Tract**. In: Radja M, editor. *Electromyography*. 1. Rijeka. Croacia: InTech; 2012.
432. Uehling D, Hopkins W, James L, Balish E. Vaginal immunization of monkeys against urinary tract infection with a multi-strain vaccine. *J Urol*. 1994;151(214-216).
433. Langermann S, Palaszynski S, Barnhart M, al. e. Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. . *Science (New York, NY)*. 1997;276:607-11.
434. Langermann S, Mollby R, Burlein J, al. e. Vaccination with FimH adhesin protects cynomolgus monkeys from colonization and infection by uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis*. 2000;181:774-8.
435. Schmidhammer S, Ramoner R, Holtl L, Bartsch G, Thurnher M, Zelle-Rieser C. An *Escherichia coli*-based oral vaccine against urinary tract infections potently activates human dendritic cells. . *Urology*. 2002;60(521-526).

436. Poggio T, Torre JL, Scodeller E. Intranasal immunization with a recombinant truncated FimH adhesin adjuvanted with CpG oligodeoxynucleotides protects mice against uropathogenic *Escherichia coli* challenge. . *Can J Microbiol.* 2006;52:1093-102.
437. FitzGerald M, Graziano S. Cambios anatómicos y funcionales del tracto urinario inferior durante el embarazo. *Clínicas Urológicas de Norteamérica.* 2007;34(1):7-12.
438. Hopkins W, Elkahwaji J, Beierle L, Levenson G, Uehling D. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. . *J Urol.* 2007;177:1349-53.
439. Alteri C, Hagan E, Sivick K, Smith S, Mobley H. Mucosal immunization with iron receptor antigens protects against urinary tract infection. . *PLoS Pathog* 2009;5(e1000586).
440. Wieser A, Romann E, Magistro G, Hoffmann C, Norenberg D, Weinert K, et al. A multiepitope subunit vaccine conveys protection against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in mice. . *Infect Immun* 2010;78:3432-42.
441. Wieser A, Guggenberger C, Pritsch M, Heesemann J, Schubert S. A novel ex vivo set-up for dynamic long-term characterization of processes on mucosal interfaces by confocal imaging and simultaneous cytokine measurements. . *Cell Microbiol* 2011;13:742-51.
442. Wieser A, Magistro G, Norenberg D, Hoffmann C, Schubert S. First multi-epitope subunit vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* delivered by a bacterial type-3 secretion system (T3SS). . *Int J Med Microbiol.* 2011.
443. Tammen H. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. . The German Urinary Tract Infection Study Group *Br J Urol* 1990;65:6-9.
444. Birder L, Kanai A, Cruz F, Moore K, Fry C. Is the urothelium intelligent? *Neurourol Urodyn.* 2010;29:598-602.
445. Benevolo-de-Andrade T, Monteiro-Maia R, Cosgrove C, Castello-Branco L. BCG Moreau Rio de Janeiro: an oral vaccine against tuberculosis—review. . *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005;100:459-65.
446. Beeson P. Development of tolerance to typhoid bacterial pyrogen and its abolition by reticulo-endothelial blockade. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1946;61:248-50.

447. Turvey S, Broide D. Innate immunity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125:S24-32.
448. Liu A, Zasloff M, Johnston R. Innate Immunity. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 1. 7th. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 19-35. In: Adkinson N, Busse W, Bochner B, Holgate S, Simons F, Lemanske R, editors. *Middleton's Allergy: Principles and Practice 1 7th* : Mosby Elsevier; 2010 p 19-35. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 19-35.
449. Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract*. 1988;38(313):363-5.
450. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Archives of internal medicine*. 2000;160(16):2537-40.
451. McEwen L, Farjo R, Foxman B. Antibiotic prescribing for cystitis: how well does it match published guidelines? *Ann Epidemiol*. 2003;13(6):479-83.
452. Kunin C. Detection, prevention and management. 5th edition ed. Kunin C, editor. Philadelphia, USA: Lea & Febiger.; 1997.
453. Nicolle L. La infección urinaria complicada en adultos. *J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(6):349-60.
454. Koneman E. DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO.). 5ª ed. Buenos Aires-Argentina: Editorial Medica Panamericana; 2000.
455. Wofgang K, Joklik D, Willett H. ZINSSER MICROBIOLOGY. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 1994.
456. Najar MS, Saldanha CL, Banday KA. Approach to urinary tract infections. *Indian journal of nephrology*. 2009;19(4):129-39.
457. Stamey TA. Pathogenesis and treatment of urinary tract infections. 1980.
458. Lagomarsino-Ferrari E. Infección del tracto urinario. 2008 [cited 2008].
459. Davis D, Dulbeco R, Eisen H, Ginsberg H, Barry-Wood W. *Tratado de Microbiología*. 3ª ed. Buenos Aires: Salvat; 1994.
460. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;30(1):152-6.
461. Thomas WE, Trintchina E, Forero M, Vogel V, Sokurenko EV. Bacterial adhesion to target cells enhanced by shear force. *Cell*. 2002;109(7):913-23.

462. Wu XR, Kong XP, Pellicer A, Kreibich G, Sun TT. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney international*. 2009;75(11):1153-65.
463. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infection and immunity*. 2001;69(7):4572-9.
464. Bishop BL, Duncan MJ, Song J, Li G, Zaas D, Abraham SN. Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nature medicine*. 2007;13(5):625-30.
465. Song J, Bishop BL, Li G, Grady R, Stapleton A, Abraham SN. TLR4-mediated expulsion of bacteria from infected bladder epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(35):14966-71.
466. Ragnarsdottir B, Lutay N, Gronberg-Hernandez J, Koves B, Svanborg C. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nature reviews Urology*. 2011;8(8):449-68.
467. Springall T, Sheerin NS, Abe K, Holers VM, Wan H, Sacks SH. Epithelial secretion of C3 promotes colonization of the upper urinary tract by *Escherichia coli*. *Nature medicine*. 2001;7(7):801-6.
468. Chromek M, Slamova Z, Bergman P, Kovacs L, Podracka L, Ehren I, et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nature medicine*. 2006;12(6):636-41.
469. Hagberg L, Hull R, Hull S, McGhee J, Michalek S, Eden CS. Difference in susceptibility to gram-negative urinary tract infection between C3H/HeJ and C3H/HeN mice. . *Infection and immunity*. 1984;46:839-44.
470. Hopkins W, Gendron-Fitzpatrick A, McCarthy D, Haine J, Uehling D. Lipopolysaccharideresponder and nonresponder C3H mouse strains are equally susceptible to an induced *Escherichia coli* urinary tract infection. . *Infection and immunity*. 1996;64:1369-72.
471. Hopkins W, Gendron-Fitzpatrick A, Balish E, Uehling D. Time course and host responses to *Escherichia coli* urinary tract infection in genetically distinct mouse strains. . *Infection and immunity*. 1998;66:2798-802.
472. Ragnarsdottir B, Samuelsson M, Gustafsson M, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. . *J Infect Dis* 2007;196:475-84.

473. Ragnarsdottir B, Jonsson K, Urbano A, et al. Toll-like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection. . *PLoS One* 2010;5(e10734).
474. Buscemi L, Arechavala A, Negroni R. Estudio de las vulvovaginitis agudas en pacientes adultas, sexualmente activas, con especial referencia a la candidiasis, en el hospital de infecciosas Francisco J.Muñiz. . *Rev Iberoam Micol.* 2004;21:177-81.
475. Escobar M, Gryngarten M, Gruñeiro L, Pipman V, Bergadá I, Alonso G. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de vulvovaginitis en niñas prepúberes. . *Arch Argent Pediatr.* 2000;98:412-4.
476. Martinez M, Barria P, Meneses R, Oyarzún P, Sandoval J. Vulvovaginitis en la adolescencia: Estudio etiológico. . *Chil Obstet ginecol* 2003;68(6).
477. Achkar J, Fries B. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):253-73.
478. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG.* 2002;109(1):85-95.
479. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. A prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *N Engl J Med.* 1986;315(23):1455-8.
480. Sobel J, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. 2004;351:876-83.
481. Weinberger M, Sweet S, Leibovici L, Pitlik SD, Samra Z. Correlation between candiduria and departmental antibiotic use. *J Hosp.* 2003;53:183-6.
482. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. *Clin Infect Dis.* 2001;32(11):1602-7.
483. Hamory BH, Wenzel RP. Hospital-associated candiduria: predisposing factors and review of the literature. *J Urol.* 1978;120(4):444-8.
484. Fidel PL, Jr., Barousse M, Lounev V, Espinosa T, Chesson RR, Dunlap K. Local immune responsiveness following intravaginal challenge with Candida antigen in adult women at different stages of the menstrual cycle. *Med Mycol.* 2003;41(2):97-109.