

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

PREVENCIÓN DE LA AFECTACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO CON PROFILAXIS ANTIBIÓTICA FRENTE A VACUNA BACTERIANA

TESIS DOCTORAL

D. Carlos Andrés Müller Arteaga
Salamanca, 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“Prevención de la afectación de la función renal en las infecciones del tracto urinario con profilaxis antibiótica frente a vacuna bacteriana“,realizado por D. Carlos Andrés Müller Arteaga, 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 1 de marzo de 2016.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.

DRA. D.^a MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESOR CONTRATADO DOCTOR, PROFESORA DRA. D.^a MARÍA PILAR FRAILE GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE NEFROLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICAN: Que D. Carlos Andrés Müller Arteaga ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Prevención de la afectación de la función renal en las infecciones del tracto urinario con profilaxis antibiótica frente a vacuna bacteriana“, 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 1 de marzo de 2016.

Fdo. Profa. Dra. D.^a M.F. Lorenzo Gómez, Profa. Dra. D.^a M.P. Fraile Gómez.

A mis padres,
ejemplo de vida, esfuerzo y motivación

AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible este trabajo.

A mis directoras, Dra. Lorenzo Gómez y Dra. Fraile Gómez por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal.

Al Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez por estimular mi interés por la investigación, por su constante, desinteresado y absoluto apoyo, tiempo, dedicación y consejo científico en la metodología y desarrollo de este estudio.

A los Doctores Doña Bárbara Padilla Fernández, D. Sebastián Valverde Martínez, D. Álvaro Virseda Rodríguez, Doña Cristina Salvatierra Pérez y D. Juan Núñez Otero, por su ayuda y trabajo en equipo a lo largo de todo el proyecto. Al Dr. D. Angel Gil Vicente por su apoyo, consejo y ayuda desde el inicio de este trabajo.

A mis padres, por su apoyo incondicional siempre, por sus enseñanzas de la vida, por apoyar mis decisiones.

A mi esposa, por su amistad y estar siempre a mi lado compartiendo todo y disfrutando juntos de esta vida.

A mis hijos, tres estímulos constantes para ser cada día mejor y dar lo mejor.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	15
1. Infección del tracto urinario	17
1.1. Definición	17
1.2. Epidemiología.....	18
1.3. Importancia en la calidad de vida e impacto económico	20
1.4. Etiología.....	21
1.5. Patogenia.....	26
1.5.1. Factores dependientes del patógeno	27
1.5.1.1 .Inherentes al propio microorganismo	27
1.5.1.2. Resistencia bacteriana al suero	28
1.5.1.3. Resistencia microbiana	29
1.5.2. Factores predisponentes a la infección urinaria.....	30
1.5.3. Mecanismos de invasión bacteriana	32
1.6. Clasificación	35
1.7. Síndromes clínicos.....	41
1.7.1. ITU no complicadas en adultos	41
1.7.1.1. Cistitis	41
1.7.1.2. Pielonefritis aguda	44
1.7.1.3. Bacteriuria asintomática	47
1.7.2. ITU complicada debido a trastornos urológicos	48
1.8. Tratamiento.....	51
1.8.1. Tratamiento de la ITU no complicada en el adulto	53
1.8.2. Tratamiento de la ITU complicada	56
1.8.3. Elección del tratamiento	57
1.8.4. Duración del tratamiento	59
1.8.5. Seguimiento después del tratamiento	60
1.8.6. Resistencia a antibióticos.....	60
2. INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE.....	62
2.1. Definición y epidemiología	62
2.2. Clasificación	62
2.3. Factores de riesgo	63
2.4. Etiología.....	64

2.5. Patogenia.....	65
2.6. Tratamiento de las ITU recurrentes no complicadas	65
2.7. Profilaxis	66
2.7.1. Antimicrobiana	66
2.7.2. Profilaxis inmunoactiva	68
2.7.3. Estrógenos locales	69
2.7.4. Probióticos	70
2.7.5. Arándanos o proantocianidinas.....	71
2.7.6. D-Manosa	72
2.7.7. Instilaciones vesicales.....	72
2.7.8. Otros productos.....	72
3. Daño renal	73
3.1. Lesión renal aguda	74
3.1.1. Definición y epidemiología	74
3.1.2. Clasificación	75
3.1.3. Diagnóstico	76
3.1.4. Patogenia.....	78
3.1.4.1. Necrosis tubular aguda.....	83
3.1.5. Tratamiento	86
3.1.6. Complicaciones.....	89
3.1.7. Pronóstico	89
3.1.8. Prevención	91
3.2. Insuficiencia renal crónica	92
3.2.1. Definición	92
3.2.2. Epidemiología.....	92
3.2.3. Etilogía.....	92
3.2.4. Diagnóstico	93
3.2.5. Estadios. Clasificación.....	95
3.2.6. Evaluación	95
3.2.7. Evolución.....	97
4. Relación entre la infección urinaria y el daño renal	97
4.1. Etiología.....	97
4.2. Patogenia.....	98

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	99
III .MATERIAL Y MÉTODOS	103
3.1. Material.	106
3.1.1 .Historiales clínicos.	106
3.1.2. Instalaciones.	106
3.2. Método.	107
3.2.1. Selección muestral.	107
3.2.2. Diseño del estudio.....	108
3.2.3. Grupos de estudio.	107
3.2.4. Variables estudiadas.	108
3.2.5. Consentimientos informados.	108
3.2.6. Conflicto de intereses.	109
3.2.7. Costes.....	110
3.2.8. Estudios estadísticos	110
IV. RESULTADOS	111
1. Edad.....	113
2. Diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes personales médicos, quirúrgicos, obstétrico-ginecológicos, hábito tabáquico	117
2.1. HTA y edad.....	121
2.2. HTA y filtración glomerular	124
2.3. Relación entre la presencia de HTA y de DM	128
2.4. Relación entre DM y edad	130
2.5. Relación entre DM y la filtración glomerular.....	132
3. Tiempo de seguimiento.....	135
4. Urocultivos positivos en el periodo estudiado.....	138
5. Filtrado glomerular (FG)	139
V. DISCUSIÓN	143
5.1 .Infección del tracto urinario.....	145
5.1.1. Definición	145
5.1.2. Epidemiología.....	145
5.1.3. Calidad de vida e impacto económico	146
5.1.4. Etiología.....	147
5.1.5. Patogenia.....	148
5.1.6. Infección del tracto urinario.....	149
5.1.7. Bacteriuria asintomática	149

5.1.8. Tratamiento.....	150
5.1.9. Resistencia a antibióticos.....	150
5.2. Infección del tracto urinario recurrente	151
5.2.1. Tratamiento de las ITUR	152
5.3. Daño renal	154
5.4. Infección del tracto urinario y daño renal.....	155
5.4.1. Etiología.....	156
5.4.2. Patogenia.....	156
5.4.3. Factores dependientes de la bacteria.....	157
5.4.4. Factores dependientes del huésped	159
5.4.5. Otros factores.....	162
VI. CONCLUSIONES	167
VII. ANEXOS	171
7.1. Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto	173
7.2. Anexo 2. Leyenda de gráficos	177
7.3. Anexo 3. Leyenda de tablas	179
VIII. BIBLIOGRAFÍA	181

I. INTRODUCCIÓN

1. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

1.1. Definición.

La infección del tracto urinario (ITU) está definida como la presencia de un número significativo de bacterias en el tracto urinario que ocasiona una respuesta inflamatoria del urotelio, asociada a síntomas, bacteriuria y piuria. Esta presencia de bacterias en la vía urinaria puede o no producir síntomas.

Historicamente esto no fue siempre aceptado de esta forma. Antes de la teoría de las bacterias de Koch a finales del siglo XIX, la fisiopatología de las ITU era poco conocida y estudiada y las discusiones se basaban en los síntomas. En el antiguo Egipto, a través de información obtenida del papiro de Ebers, se recomendaba la mirra y otras hierbas para el tratamiento de los síntomas urinarios. Hipócrates creía que las enfermedades provenían del desequilibrio en los 4 humores. Rufus de Efeso, en la antigua Roma, escribió el primer libro de Urología donde hacía mención a la nefritis, causada por las excesivas relaciones sexuales, el montar a caballo y “humores” inapropiados; en el absceso renal, se recomendaba el uso de agentes caústicos pero no el drenaje quirúrgico. Posteriormente Galeno consideró la etiología del absceso renal dependiente de la litiasis y su drenaje era un signo de buena evolución. En la Edad media inició el estudio de la orina con sus características como el olor, claridad, color, etc. Avicena describió la historia natural de las enfermedades renales como la nefritis, pielitis, tuberculosis, abscesos y cálculos. Los avances posteriores fueron escasos. La teoría de las bacterias cambió de forma radical los conceptos en cuanto a ITU. En los años de 1880, la inflamación vesical era tratada con medidas conservadoras como el reposo en cama, compresas tibias de hierbas, baños de asiento, etc. El ácido tánico y gálico se utilizaron en el tratamiento de la inflamación vesical y, cuando no podían ser ingeridos, se inyectaban directamente en la vejiga. William P. Osler describió los esquemas de tratamiento conservador y activo para la fiebre urinaria. El siglo XX representó un cambio importante en esta patología con el desarrollo de los antisépticos urinarios, fármacos de uso vía oral e intravenosa. Más adelante el desarrollo de nuevos antibióticos, esquemas de tratamiento, pruebas diagnósticas, etc, fueron determinantes para el control de esta patología(1).

La bacteriuria es la presencia de bacterias en la orina, será significativa de acuerdo a un contexto clínico, dependiendo de la presencia de síntomas, tipo de bacteria, número de unidades formadoras de colonias detectadas (UFC) así como el método de recogida de la muestra, y el género del paciente (2).

La bacteriuria significativa y los síntomas pueden no siempre presentarse de forma conjunta, puede haber mujeres con síntomas de ITU y urocultivos negativos hasta en un 20% de los casos; también puede darse la condición a la inversa, ausencia de síntomas con bacteriuria significativa: Bacteriuria asintomática (BA)(3).

La piuria es la presencia de leucocitos en orina y es indicativa, en general, de la presencia de una respuesta inflamatoria del epitelio urinario a una agresión. La bacteriuria sin piuria refleja colonización bacteriana; la piuria sin bacteriuria obliga a descartar patologías como la tuberculosis, litiasis o enfermedades malignas (Schaefer 2004).

Las ITU son una de las infecciones más comunes en los humanos después de las respiratorias. Se calcula que afecta a más de 7 millones de personas en Estados Unidos por año(4) y causa hasta un 40% de las sepsis por infecciones nosocomiales, relacionadas generalmente con la presencia de catéteres(5).

Las ITU afectan a diferentes partes del aparato urinario, con características y tratamiento distinto(6); debido a su elevada frecuencia representa un problema sanitario importante. En los Estados Unidos representan aproximadamente 100.000 ingresos hospitalarios al año, principalmente por pielonefritis (6). La vía de contaminación más común ocurre por el ascenso de bacterias procedentes del tracto gastrointestinal (*E. coli*) a través de la uretra. Debido a las características anatómicas de la región genital, este mecanismo de infección hace más susceptibles a las mujeres de padecer ITU (Grabe, Bartoletti et al. 2014). Existe un equilibrio entre los factores de ataque de las bacterias y los mecanismos de defensa del huésped, en el momento en que se rompe este equilibrio ocurre el sobrecrecimiento y la colonización bacteriana. Esta relación bacteria/huésped provocará que la colonización se resuelva espontáneamente sin producir sintomatología o con síntomas escasos o, se produzca una ITU.

1.2. Epidemiología.

La ITU es la segunda causa de infección más frecuente en la población general después de las respiratorias. Durante el primer año de vida son más frecuentes en varón, generalmente secundarias a anomalías congénitas en el tracto urinario, principalmente uretrales. En los adultos, hasta los 60 años son más frecuentes en mujeres que en hombres estando en relación con sus características anatómicas. Las mujeres entre los 15 y 29 años presentan la más alta incidencia (aproximadamente un 20%) en periodos de actividad sexual y durante los embarazos(7). En el hombre son más frecuentes la prostatitis

y uretritis; mientras que en la mujer es más frecuente la cistitis aguda. La presencia de bacteriuria en la niñez se relaciona con un mayor riesgo de ITU sintomática en el adulto.

La prevalencia de la bacteriuria en la población general tiene una distribución epidemiológica en forma de “J”, con elevada frecuencia en las mujeres muy jóvenes y posteriormente un incremento progresivo a medida que aumenta la edad, tanto en hombres como en mujeres. La distribución de acuerdo al tipo de ITU tiene un patrón diferente. La incidencia estimada en mujeres mayores de 18 años es de 12,6%, siendo sólo del 3% en hombres del mismo grupo de edad (7).

Para las mujeres, el riesgo de tener ITU en relación con cistitis, a lo largo de su vida es superior al 50% (8). Las mujeres son entre 8 y 30 veces más propensas a padecer una ITU que los hombres (9). Las dos poblaciones de mayor riesgo para padecer ITU son las mujeres sexualmente activas entre los 20 a 40 años y las mujeres postmenopáusicas; la incidencia aumenta con la edad siendo el pico principal a los 20 años. A los 24 años, aproximadamente 1/3 de las pacientes han recibido tratamiento para un episodio de ITU (2, 10)

La pielonefritis es el tipo de ITU menos común con una tasa de 12-13 pacientes por 100.000 habitantes/año(2). En las mujeres sexualmente activas se estima una incidencia de pielonefritis aguda es de 18 casos por 10.000 mujeres, de las que el 7% precisaran hospitalización(11).

La prevalencia de bacteriuria asintomática en general es de un 3,5% (1-5%); en mujeres sanas se calcula en un 1%; sin embargo, esta se incrementa hasta el 10% en las mujeres a los 60 años y, hasta un 20% en mujeres de 80 años. En pacientes institucionalizados la prevalencia es mayor pudiendo alcanzar hasta un 50% en mujeres y un 35% en hombres. Su incidencia también se ve aumentada en mujeres embarazadas (2-10%) y, en el caso de ciertas enfermedades crónicas concomitantes como la diabetes (0,7-27%) y los lesionados medulares (23-89%)(2, 6).(12).

La prevalencia de ITU está aumentada bajo ciertos factores de riesgo como la diabetes mellitus. Otros factores de riesgo están en relación con alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario y las enfermedades sistémicas que puedan afectarlo. En el caso de enfermedades que comprometen la inmunidad no está del todo establecido; la bacteriuria aumenta en aquellos casos en los que los linfocitos CD4 se encuentran por debajo de 200 células/ml.(6).

En el varón tanto la BA como la ITU sintomática son poco comunes, estimándose una incidencia anual de 5-8 episodios por 10.000 varones con edad menor a 65 años. En

el varón joven y de mediana edad los episodios de ITU casi siempre están en relación con una anomalía urológica o con una prostatitis crónica subyacente. Sin embargo, existe un mayor número de episodios en hombres asociado a factores de riesgo como la homosexualidad, pacientes infectados por el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) y en no circuncidados. A partir de los 50 años la prevalencia aumenta progresivamente en relación a la disfunción de vaciado causada generalmente por la patología prostática y/o las manipulaciones urológicas como la inserción de catéteres(11). La ITU es muy frecuente en pacientes portadores de sonda vesical(13).

La ITU es la primera causa de infección nosocomial y en un 80% de los casos está asociada al uso de catéteres. Representa el 40% de las infecciones adquiridas en el hospital. En los pacientes hospitalizados que requieren cateterización uretral se reporta colonización bacteriana hasta en un 25% aumentando el riesgo de desarrollar ITU en un 5% a partir de la primera semana(7, 14).

1.3. Importancia en la calidad de vida e impacto económico.

Las ITU representan un problema importante para el Sistema de Salud debido a su alta incidencia. Los recursos invertidos en el diagnóstico y tratamiento, así como el impacto en la calidad de vida y la productividad deben ser considerados.

Las ITU son la segunda infección más frecuente después de las respiratorias y ocasionan un gasto importante. En USA las ITU suponen 7 millones de visitas médicas anuales, incluidas dentro de estas 2 millones a causa de cistitis (15).

Se deben considerar los costes directos relacionados con el número de visitas médicas, el tratamiento farmacológico (antimicrobianos y otros), gastos hospitalarios y costes no médicos relacionados con los días de enfermedad. Los costes indirectos a nivel laboral y de actividades de la vida diaria también deben ser cuantificados(2).

Se ha informado que el 15% de antibióticos que se prescriben ambulatoriamente son para el tratamiento de las ITU, suponiendo un coste anual de más de un billón de dólares (16). En Europa, los pocos estudios publicados, arrojan unas cifras similares (17). A estos recursos debe añadirse aquellas pacientes automedicadas que no consultan al médico y que pueden representar hasta un 11%; en estos casos la elección del antibiótico fue por la propia persona en un 48% generalmente con base a experiencia en tratamientos previos; el 38% por se realizó por recomendación del farmacéutico y, el 14% por consejo de un familiar o persona relacionada(18).

Los costes directos e indirectos asociados con las ITU adquiridas en comunidad exceden los 1.6 billones de dólares. Las ITU suponen 100,000 hospitalizaciones al año, sobre todo en relación con cuadros de pielonefritis. Cada episodio de ITU en mujeres premenopausicas está asociado con 6,1 días de alteración de la capacidad laboral; 2,4 días de ausentismo escolar en promedio y, 0,4 días de reposo en cama(15).

Las ITU figuran entre las primeras causas de ingreso y morbilidad en los Servicios de Medicina Interna siendo responsables del incremento en los días de hospitalización, costes y mortalidad(19).El desarrollo de una ITU nosocomial incrementa los días de hospitalización y los costes del ingreso en 842 dólares (año 2010) (7).

La Comisión Europea estima que la población europea mayor de 65 años aumentará 1,5 veces entre 2000 y 2030; la Oficina de Censo de los Estados Unidos estima que las mujeres mayores e 65 años serán el doble. Dada la prevalencia de las ITU en esta población, esta situación hace preveer un número importante de ITU a los que tendrá que hacer frente los Sistema de Salud con los costos que esto supone, tanto directos como indirectos (20).

El aspecto psicológico de las ITU, incrementado en aquellos casos de ITUR, también es importante. La sensación de invalidez, las molestias contínuas por los síntomas y el sentimiento de frustración en cada episodio de ITU altera el estado de ánimo. La comprensión por parte de su entorno es importante. Desde el punto de vista sanitario, en muchas ocasiones no es una enfermedad que genere baja laboral a pesar de la repersusión que pueden tener los síntomas en la actividad diaria.

1.4. Etiología

En condiciones normales la orina es estéril, la uretra distal está colonizada por flora cutánea o vaginal en el sexo femenino.La orina es un medio excelente para el crecimiento bacteriano, es por esto que no debe sorprender el hecho que múltiples bacterias puedan crecer en orina. Los mecanismos de defensa del huésped son los que no permiten la colonizaciónpor estas bacterias. Las bacterias que causan ITU son aquellas que desarrollan o tienen mecanismos específicos que les permiten sobrevivir en el ambiente del tracto urinario(7).

En la gran mayoría de los casos de ITU el agente etiológico son las bacterias; sin embargo, virus y hongos también pueden ser responsables de las ITU. La etiología será diferente si la ITU se desarrolla en el contexto ambulatorio (en la comunidad) o nosocomial (en el hospital). Hay que diferenciar la etiología de las ITU causadas en la

comunidad, en las que predominan la *E. coli* (80-90%) o el *Staphylococcus saprophyticus* (5-10%), de las que se observan a nivel hospitalario donde predominan la *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* o *Enterococcus*, así como la especie de *Cándida spp*(2).

La etiología varía de acuerdo al tipo de infección, el ámbito de adquisición y la presencia de factores predisponentes (19).

La infección es dependiente de un único germen en el 95% de los casos; sin embargo, en pacientes con ciertas patologías o condiciones como los portadores de sonda vesical permanente, sometidos a manipulación urológica, o condiciones como la vejiga neurógena o presencia de fistulas, suele ser polimicrobiana. En aquellos pacientes sin los factores de riesgo descrito, el aislamiento de distintas cepas en los urocultivos suele corresponder a contaminación(19).

La gran mayoría de episodios de ITU están producidos por microorganismos que provienen del colon y por tanto, la flora fecal del paciente condiciona en gran medida su etiología. En un estudio nacional multicéntrico realizado entre febrero y junio del 2006, en el que se estudiaron orinas procedentes de pacientes de ambos sexos y de cualquier edad, con infección urinaria baja adquirida en la comunidad con sospecha clínica y confirmación microbiológica procedente de 15 laboratorios de microbiología de hospitales de 9 comunidades autónomas se encontraron (figura 1): *Escherichia coli* (*E. coli*) 71%, *Klebsiella spp.* 6,8%, *Proteus spp.* 6,6% y *Enterococcus spp.* 5,5% (11).

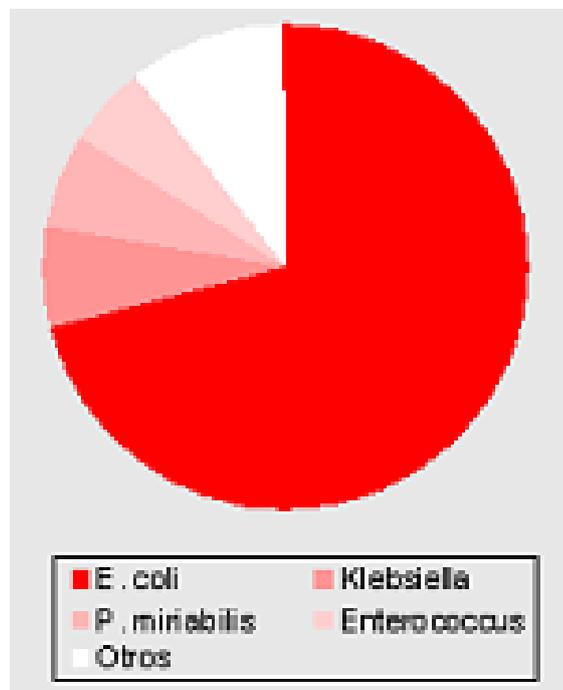


Figura 1. Etiología de la ITU (11).

En todos los grupos analizados *E. coli* fue el germen aislado con mayor frecuencia aunque en varones lo fue menos que en mujeres como se puede ver en la figura 2.

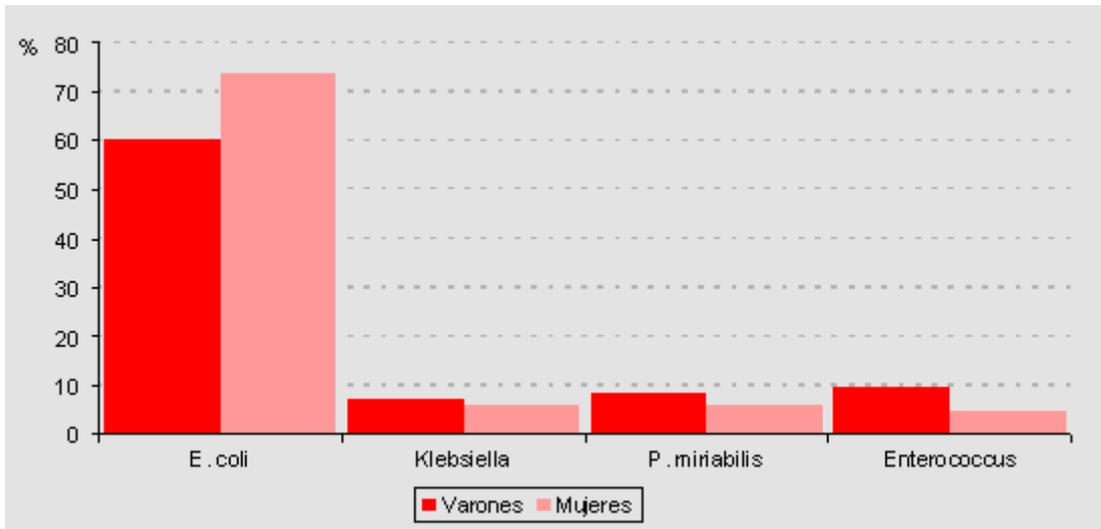


Figura 2. Gérmenes causantes de ITU; Distribución por sexos (11).

La *E. Coli* constituye un grupo heterogéneo de microorganismos que se puede clasificar en 3 grupos: *E. coli* comensal, presente en la barrera mucosa del intestino, es generalmente benigna y producirá solo infección a través de la disrupción de los mecanismos de defensa de la integridad intestinal; *E. coli* patogénica intestinal, existen diferentes variedades con diferentes patogenicidad y relacionadas con distintas enfermedades, entre estas variedades se encuentran: enterotoxigénica, enteroinvasiva, enteropatógena, enterohemorrágica, etc. y *E. coli* patogénica extraintestinal, causante de las ITU entre otras infecciones por presentar características diferenciadoras capaces de evadir la respuesta inmune del huésped. La clasificación tradicional de esta *E. Coli* productora de ITU se realiza con base a sus diferentes antígenos: O (somático) (del que existen alrededor de 180 serotipos distintos), K (polisacárido capsular) y H (flagelar)(2).

Los estudios más recientes sobre bacterias se basan en las secuencias de ARN de las bacterias, a través de estos se han entendido múltiples aspectos relacionados con aspectos de las ITU en cuanto a la adherencia, colonización, adaptación al medio ambiente intravesical, evasión de la respuesta inmune y persistencia de los uropatógenos en el medio (21)

La *E. coli* puede ser considerada a través de su estructura genética clonal. Existen 4 grupos filogenéticos bien reconocidos: A, B1, B2 y D. La *E. coli* comensal está asociada con los grupos filogenéticos A o B1; la patogénica intestinal, con los A, B1 o D y; la patogénica extraintestinal, principalmente con el grupo B2 y en menor grado con el D(2).

Estos genes codifican en las bacterias factores extra-intestinales de virulencia, siendo tanto más virulentas cuanto más factores concurren en ellas. Las *E. Coli* de los grupos B2 y D producen más del 83% de las cistitis, pielonefritis y sepsis urinarias. La mayor parte de los factores de virulencia están relacionados con el grupo B2(2, 22).

La *E. colicomensal*, con los grupos filogenéticos A y B1 posee pocos factores de virulencia, y solo causan infección urinaria cuando existen factores favorecedores generalmente relacionados con alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped. La dinámica de las poblaciones de *E. coli* en la flora fecal parece jugar un papel importante en la producción de la infección. La proporción de mujeres que albergan un clon *E. coli* B2 en heces, se incrementa desde un 36% en mujeres sanas hasta un 71% en mujeres con ITU y, este clon B2 se asocia a la abundancia, dominancia, pauciclinalidad y gran virulencia de la bacteria y contribuir a las posteriores etapas del desarrollo de la ITU(22). El grupo A está más relacionado con la resistencia antimicrobiana (2).

El aislamiento de *estreptococos del Grupo B* en gestantes indica una colonización vaginal. *Corynebacterium urealyticum* (CDC grupo D2) causa cistitis incrustantes por cristales de estruvita en pacientes sometidos a cirugía urológica. Los adenovirus, especialmente el tipo 11 y el BK virus pueden causar cistitis hemorrágica en niños y en pacientes hematológicos respectivamente(11).

Los anaerobios raramente son patógenos urinarios; su aislamiento indica la presencia de una fístula enterovesical. La patogenicidad de *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y *Gardnerella vaginalis* es discutible, por lo que su aislamiento debe ser valorado minuciosamente. En mujeres jóvenes sexualmente activas con síndrome uretral agudo, piuria y orina estéril debe investigarse *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y Virus Herpes Simple. Asimismo en pacientes adultos con piuria y orina estéril debe investigarse a *Mycobacterium tuberculosis*(11).

La producción de ITU por *Proteus spp* indica con frecuencia afectación renal, lo cual se debe a la presencia de flagelos que le permiten ascender en contracorriente y alcanzar la pelvis renal; además, la producción de ureasa que alcaliniza la orina está involucrada en el desarrollo de litiasis. *Staphylococcus saprophyticus* produce un 10% de las cistitis no complicadas en mujeres jóvenes. *Staphylococcus aureus* puede causar infección por vía ascendente en pacientes con sonda vesical permanente; sin embargo, la vía más habitual de infección para este patógeno es la hematógena. *Enterococcus spp* es común en ancianos con obstrucción del tracto de salida urinario y portadores de sonda urinaria (19)

La figura 3 muestra las tasas de resistencia que se encontraron para cepas de *E. coli*. Se encontraron tasas de resistencia por encima del 30% a amoxicilina y cotrimoxazol, inferiores al 10% a amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas de segunda y tercera generación, del 3,8% a nitrofurantoína y del 1,7% a fosfomicina. La resistencia a ciprofloxacino fue del 23,9%, con importantes diferencias dependiendo de la edad (6,7% en < 40 años frente al 33,9% en > 60, $p < 0,001$) y de las zonas geográficas (desde el 12,5 hasta el 37,3%) (11).

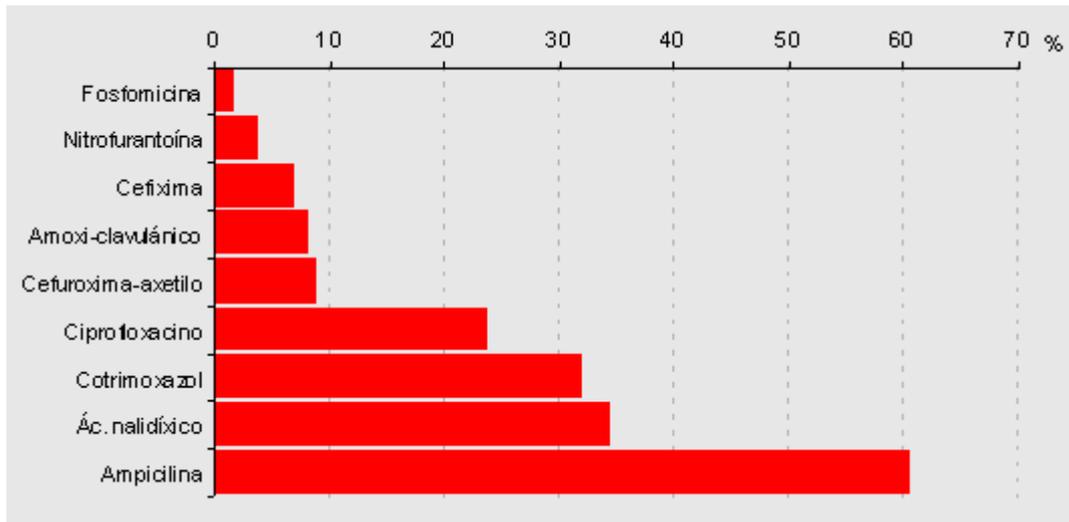


Figura 3. Tasas de resistencia que se encuentran para cepas de *E. coli* (11).

Con respecto a la amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima se reportan estudios con tasas de resistencia de hasta el 25% en algunas comunidades autónomas. Las tasas de resistencia más bajas corresponden a fosfomicina (menos del 3%), nitrofurantoína y a las cefalosporinas de tercera generación(19).

En los últimos años se ha observado un aumento progresivo de las ITU adquiridas en la comunidad producidas por cepas de *E. coli* portadoras de betalactamasas de espectro extendido, representando hasta el 5% de lo reportado a nivel nacional. Estas se observan de forma más frecuente en pacientes ancianos, institucionalizados, con antecedentes de diabetes mellitus o hepatopatía, ITU de repetición, alteraciones anatómicas subyacentes, hospitalización previa y tratamiento antibiótico reciente (especialmente cefalosporinas y quinolonas). Las betalactamasas de espectro ampliado son enzimas que hidrolizan las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, la cefuroxima y el aztreonam. La resistencia a betalactámicos genera una resistencia cruzada a quinolonas y cotrimoxazol. En casos de

ITU por estas bacterias estaría indicado el tratamiento con fosfomicina como primera elección (19).

Las ITU causadas por anaerobios han sido documentadas pero son muy raras, su presencia debe sospecharse en pacientes con bacterias Gram negativas en la orina, sintomáticos y con cultivos habituales negativos; en estos casos deben obtenerse muestras en medios especiales para estas bacterias. Estos gérmenes se encuentran en infecciones supuradas del aparato urinario. La infección por *Mycobacterium tuberculosis* y otras Micobacterais debe sospecharse ante la presencia de piuria estéril (23).

La infección por otros patógenos como la *Candida spp* suele ser por vía hematógica y presentarse en pacientes con neutropenia prolongada, aquellos que reciben nutrición parenteral, tratamiento con corticoides y/o antibióticos de amplio espectro(19).

1.5. Patogenia.

La principal vía de acceso de los microorganismos al tracto urinario inferior es ascendente, a través de la uretra, aunque también pueden llegar al mismo por vía hematógica o linfática (menos frecuente). Dadas las diferencias anatómicas de la uretra femenina, esto explica una incidencia más elevada de esta patología en la mujer. La uretra distal está colonizada por bacterias con origen en la piel, vagina y tracto gastrointestinal. También explica la relación entre esta patología y la inserción de catéteres (Grabe, Bartoletti et al. 2014). Las bacterias que ascienden por la uretra son eliminadas por arrastre con el flujo miccional de salida y las propiedades antimicrobianas de la orina (Ig A secretora y leucitos polimorfonucleares) presentes en la mucosa uretrovesical (13).

En el origen y desarrollo de una bacteriuria influyen múltiples factores tales, como: la edad del paciente, la coincidencia de pluripatología o la instrumentación de la vía urinaria. Sin embargo, sobre todas ellas consideramos dos factores básicos: los ligados a la propia virulencia del microorganismo y los dependientes del huésped (24). Otros autores consideran básicos 3 factores en relación con las ITU: huésped, patógeno y ambiente(25).

La alteración del equilibrio entre los factores patogénicos de la bacteria y los mecanismos de defensa del huésped son los que provocan el desarrollo de la enfermedad. La capacidad infectiva de un microorganismo depende de su virulencia, así como del número y densidad del inóculo que debe superar la resistencia (mecanismos defensivos) del huésped.

1.5.1. Factores dependientes del patógeno: Factores de virulencia bacteriana.

La virulencia es la capacidad relativa de un patógeno de causar enfermedad. Los factores de virulencia son las propiedades del organismo de superar los mecanismos de defensa del huésped. Dentro de los factores de virulencia se encuentran adhesinas, toxinas, proteínas, etc.; estos son codificados por genes o plásmidos.

1.5.1.1. Inherente al propio microorganismo.

E. coli ha desarrollado mecanismos para sobrevivir en el tracto urinario evadiendo los mecanismos de defensa del huésped; los mecanismos principales que contribuyen a esto son la formación de biofilm y la invasión de las células uroteliales (7).

E. Coli ha sido siempre considerado como un patógeno extracelular; sin embargo, estudios recientes han demostrado la capacidad de esta bacteria de convertirse en un patógeno intracelular. En modelos animales, se ha demostrado una vía de infección intracelular vesical (IBC) con múltiples fases en las que termina formando un “nicho” responsable de la patogenia de la enfermedad y que puede explicar una de las teorías de las ITUR. Esta vía también se ha sugerido como mecanismo patogénico para la *Klebsiella pneumoniae* y el *Streptococcus del grupo A*, por lo que no es una vía exclusiva de la *E. coli*(2).

El fenómeno de la adherencia bacteriana es uno de los aspectos más importantes en la etiopatogenia de la ITU, es el evento que da inicio a la ITU. Por adhesión entendemos la capacidad de una bacteria para unirse al epitelio del huésped mediante unas sustancias de naturaleza proteica denominadas genéricamente *adhesinas*. Las adhesinas reconocen los receptores del urotelio. Se han descrito en un gran número de bacterias, especialmente en la familia *Enterobacteriaceae*, siendo *E. coli* el microorganismo donde mejor se conocen. Hay dos tipos:

– *Adhesinas fimbriadas*. Se encuentran en el extremo de un apéndice filiforme que emerge de la superficie de la bacteria en número variable (pili o fimbria). Una bacteria puede tener entre 100 y 400 pili. La *E. Coli* puede tener desde el punto de vista antigénico y funcional un único pili o múltiples y diferentes en la misma bacteria. De acuerdo con el tipo de receptor se han descrito diversos tipos de adhesinas fimbriadas. Las *fimbrias tipo I* o manosa-sensibles (MS), presentes en la mayor parte de cepas de *E. coli* serotipo O, se unen específicamente al epitelio vesical y al moco urinario rico en proteína de Tamm-Horsfall con un alto contenido en residuos de manosa. El tipo I es importante en los mecanismos de colonización, invasión y persistencia de la *E coli* en el tracto urinario. Las *fimbrias tipo II* o tipo P por su adherencia a eritrocitos fenotipo P, son manosa resistentes

(MR) y tienen un receptor específico glicosfingolípido. Son las que alcanzan la pelvis y el parénquima renal. Existen tres clases de adhesinas P, cada una de las cuales reconoce tres diferentes isoreceptores en el urotelio. La mayoría de los *E. coli* productores de pielonefritis expresan P-pili con adhesinas tipo II que reconocen mejor los receptores existentes en riñón. Los *E. coli* responsables de cistitis expresan a su vez las adhesinas tipo III. (21, 26).

- *Adhesinas no fimbriadas* o *ligandinas* son sustancias localizadas en la superficie bacteriana como polímeros de carbohidratos, polisacáridos, ácidos grasos o proteínas de alto peso molecular. El *antígeno O* contenido en una endotoxina bacteriana se asocia a mayor capacidad de adherencia bacteriana porque disminuye la motilidad del músculo liso. En el uréter ocasiona una reducción o pérdida de la peristalsis facilitando su ascenso y producción de infección en las vías urinarias altas(27).

1.5.1.2. Resistencia bacteriana al suero.

El ambiente del urotelio es muy limitado en cuanto a nutrientes; las bacterias han desarrollado mecanismos para la agresión y lograr la liberación de nutrientes, así como permitir la invasión y su diseminación. La resistencia a la actividad bactericida del suero, producción de alfa-hemolisina, factor necrotizante nefrotóxico, colicina V y ureasa incrementan la virulencia bacteriana causando alteraciones en la morfología y función de la célula huésped que conlleva a la lisis célula (2, 21, 28).

Experimentalmente Mostafari y cols. Han demostrado que *E. coli* produce un factor soluble que se une a la capa de glicosaminoglicanos produciendo un daño estructural y, en consecuencia, incrementando la adherencia bacteriana (29).

El ambiente urinario es muy bajo en hierro por lo que numerosas bacterias han desarrollado mecanismos para atrapar este mineral a través de la producción de sustancias como la arebactina y yersiniabactina. Los últimos desarrollo en vacunas están investigando este mecanismo de acción (21).

Proteus mirabilis produce 2 toxinas: Hemolisina y aglutinina toxica que están implicadas en el daño tisular y su diseminación hacia el riñón produciendo pielonefritis. *P. aeruginosa* produce elastasas, isoenzima S, fosfolipasa C también involucradas en la producción de pielonefritis (21).

La ureasa es producida por varias bacterias (*P. mirabilis*, *S. saprophyticus*, *K pneumoniae*, *P. aeruginosa*) y tiene un papel importante en la colonización y persistencia de ITU. Esta enzima es responsable de la producción de amonio y CO₂ a partir de urea,

resultando en una elevación del pH urinario y la producción de cristales de calcio y estruvita (fosfato amónico magnésico) en orina y en catéteres (21).

1.5.1.3. Resistencia microbiana.

E. coli presenta una serie de mecanismos de defensa que le permiten luchar contra los sistemas antibacterianos del huésped. Los principales son los polisacáridos de cápsula que interfieren con la fagocitosis y protegen de la opsonización y lisis del complemento. Los polisacáridos de cápsula de los grupos 2 y 3 están muy relacionados con la patogenia de las ITU. Adicionalmente las proteínas de membrana TraT e Iss le confieren resistencia al suero al interferir con los mediadores del complemento (2).

Algunos de los antimicrobianos que utilizamos en el tratamiento de las ITU promueven la aparición de resistencias. Este hecho constituye uno de los mayores problemas en las enfermedades infecciosas por la gran capacidad de los microorganismos para modificar su información genética y desarrollar defensas frente a las moléculas de los antimicrobianos. Básicamente se produce por alteración de la estructura del ADN nuclear por mutación propia o por transferencia genética de la información mediante diversos mecanismos de transformación, traducción o resistencia plasmídica. *E. coli*, como máximo exponente de los agentes causales de ITU se hace resistente mediante la producción de β -lactamasas. Entre los factores fundamentales en la inducción de resistencias están las dosis y pautas antimicrobianas inadecuadas así como la falta de uso de aquellos fármacos cuya actividad se ajusta más al espectro de sensibilidad del microorganismo, es decir “selectivos” con actividad limitada a determinados microorganismos, en lugar de antimicrobianos de “amplio espectro” que se ofrecen como una panacea para el tratamiento de las infecciones por cualquier agente microbiano. Al hablar del tratamiento analizaremos con más detenimiento sus implicaciones terapéuticas. En la tabla 1 se muestra un resumen de los factores de virulencia (30).

Capacidad de adherencia: <p style="text-align: center;">Adhesinas fimbriadas: Fimbrias tipo I (MS) Fimbrias tipo II o P (MR)</p> Adhesinas no fimbriadas (ligandinas)
Antígenos K y O
Resistencia a la actividad bactericida del suero
Producción de: <p style="text-align: center;">Hemolisina Colicina V Ureasa Factor de solubilidad</p>
Resistencia antimicrobiana

Tabla 1: Factores de virulencia de la *E coli*(30).

1.5.2. Factores predisponentes a la infección urinaria

Factores dependientes del huésped: Mecanismos defensivos del huésped.

Los factores de riesgo asociados a la infección del tracto urinario son cambiantes dependiendo fundamentalmente de la edad, los hábitos sexuales y las condiciones fisiológicas y anatómicas del mismo. En el intervalo de edad comprendido entre los 15 y los 50 años, los principales factores son el coito, el uso de diafragma y/o espermicida, la antibioticoterapia previa, madre con infecciones de repetición, 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. Entre los 50 y los 70 años los factores predisponentes comprenden la depleción estrogénica, la cirugía urogenital, la incontinencia urinaria, el cistocele, el residuo postmiccional, el estatus 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 (31).

En la tabla 2 se muestran los factores de riesgo para infecciones del tracto urinario relacionados con el huésped.

Población	Factores de riesgo
Mujeres jóvenes	Relaciones sexuales y frecuencia Uso de espermicidas y diafragma ITU previa Antecedente familiar de ITU en la madre Primer episodio de ITU antes de los 15 años Administración reciente de antibióticos
Mujeres posmenopáusicas	Incontinencia urinaria Presencia de cistocele Residuo posmiccional Cirugía ginecológica previa Diabetes Enfermedad neurológica
Varones	Anomalía anatómica Disminución de la actividad bactericida prostática
Varones jóvenes	Homosexualidad Conservación del prepucio Relaciones sexuales con mujeres colonizadas por uropatógenos Inmunodepresión
Varones y mujeres con sonda uretral	Duración del sondaje, diabetes, colonización uretral, incorrecciones en el cuidado de la sonda (desconexiones del circuito cerrado)

Tabla 2: Factores de riesgo para infecciones del tracto urinario relacionados con el huésped (32).

Las secreciones vaginales de mujeres no colonizadas por bacterias inhibe la adherencia bacteriana a través de la Ig. A secretora, una glucoproteína primaria responsable de la receptividad de la secreción vaginal (23).

Con la excepción de la mucosa uretral, el tracto urinario resiste habitualmente la colonización bacteriana y elimina con eficacia los microorganismos patógenos y no patógenos que acceden a la vejiga. El pH bajo de la orina, la elevada osmolaridad y el urotelio constituyen una barrera impermeable contra la agresión bacteriana y la adherencia; el flujo urinario evita la ascensión de las bacterias. Factores solubles en la orina como lactoferrina, lipocalina, Ig. A secretora y la proteína de Tamm-Horsfall, el complemento y péptidos antimicrobianos tienen un importante papel en la defensa contra la infección principalmente a través de la inhibición de la capacidad de adherencia bacteriana (2, 33).

Otro factor que se encuentra involucrado en los mecanismos de defensa del huésped tiene que ver con las hormonas femeninas; los estrógenos tienen gran importancia

en la patogenia de las ITU. El déficit estrogénico favorece la adhesión bacteriana al urotelio, así mismo se han demostrado cambios cíclicos y repetitivos en relación al ciclo menstrual en mujeres fértiles y que explicarían procesos de ITU de repetición (23).

Los principales mecanismos de defensa del huésped están en relación con la propia orina y el proceso de la micción: un adecuado flujo urinario junto con una dilución de gérmenes en una micción completa y sin residuo postmiccional son preventivos para las ITU.

En la tabla 3 se muestran los mecanismos de defensa antibacterianos y los factores que los interfieren, estos son múltiples y actúan a distinto nivel del aparato urogenital (34, 35).

Orina
Osmolaridad
pH
Ácidos orgánicos
Urea
Factores hidrodinámicos
Flujo urinario: Dilución
Micción: Vaciado-residuo.
Factores vaginales
pH
Inmunoglobulinas
Factor prostático
Inmunoglobulinas
Factores vesicales
Antiadhesinas
Inmunoglobulinas
Proteína de Tamm-Horsfall
Actividad antimicrobiana de la mucosa
Factores renales
Osmolaridad
Complemento
Fagocitosis

Tabla 3: Mecanismos defensivos del huésped (30).

1.5.3. Mecanismos de invasión bacteriana.

Existen cuatro vías de acceso de los microorganismos al aparato urinario, que por orden de frecuencia son: la vía ascendente, la vía directa, la hematogena y la linfática (36).

En la infección urinaria habitual, la *vía canalicular* **33** *diabetes* **3333a** el mecanismo más común. Las bacterias procedentes del intestino grueso, especialmente *E. coli* y otras *Enterobacteriaceae*, alcanzan la vía urinaria por vecindad al periné y el introito vaginal de la mujer, donde, si fallan los mecanismos defensivos, se adhieren y multiplican. De allí pasan a la uretra y, por simple ascenso (motilidad) o por factores favorecedores (coito, flujo turbulento), alcanzan la vejiga. En el varón se coloniza la uretra distal (meato y uretra penénea). Una vez en la vejiga tienen que superar los factores hidrodinámicos y los mecanismos defensivos urinarios y vesicales. Las bacterias con fimbrias tipo I se adhieren a los receptores D-manosa de naturaleza glucoproteica, proliferando y dando lugar a bacteriuria. Los patógenos con fimbrias tipo II o P tienen mayor facilidad para ascender por el uréter. La producción de endotoxinas, ligadas al antígeno O, disminuye la peristalsis ureteral creando una situación más favorecedora para el ascenso. Las bacterias móviles tienen capacidad de ascender en contra del flujo urinario siempre que éste sea menor de 25 ml/seg.

En infecciones por hongos, la vía ascendente es menos frecuente y presenta un curso subagudo. Son más frecuentes en pacientes con factores de riesgo como diabéticos y aquellos con alteraciones anatómicas en la vía urinaria (19)

La *vía directa* es la segunda en frecuencia y está relacionada con todo tipo de instrumentación genitourinaria como el cateterismo uretral, punción renal o la cirugía endoscópica que actualmente representa más del 50% de la cirugía urológica (30).

La flora microbiana rectal contamina la zona perineal y, desde allí las bacterias emigran hasta la uretra. En varones y en mujeres sanos es relativamente frecuente el aislamiento en esas estructuras de bacterias gramnegativas y grampositivas.

La sola inserción de un catéter en la vejiga urinaria resulta en ITU en 1-2 % de los casos (36), el riesgo de infección se incrementa en 4 veces (7).

Cada día que el catéter permanece colocado, se incrementa el riesgo de bacteriuria entre un 3 y 10% (7). Los catéteres permanentes colocados con sistemas de drenaje abierto resultan en bacteriuria en casi el 100% de los casos en los primeros 3-4 días. Hasta un 5% por día de los pacientes sondados presentan bacteriuria significativa (36). El ascenso de bacterias por esta vía podría dificultarse y retrasarse con la colocación de sistemas cerrados y válvulas antirreflujo; sin embargo, finalmente la infección se produce por paso de las bacterias entre el catéter y la mucosa uretral, resultando en bacteriuria casi en el 100% de los pacientes a las 4 semanas (Grabe, Bartoletti et al. 2014).

Una característica que mantiene las ITU en el paciente sondado se deben a que los microorganismos construyen en la propia sonda un biofilm, intra y/o extraluminal, en el que quedan secuestrados (37). La ITU secundaria a cateterismos es la infección nosocomial más frecuente. La bacteriuria asociada a catéter no requiere tratamiento antibiótico(7).

La *vía hematógena* es común y generalmente es secundaria a un proceso infeccioso que provoca bacteriemia (generalmente está involucrado *Staphylococcus aureus*) o fungemia (*Candida sp*) con la que los patógenos alcanzan el tracto urinario. También es una vía de infección en pacientes inmunodeprimidos y adictos a drogas intravenosas. Otros microorganismos involucrados en esta vía son la *Salmonella* y *Micobacterias*. En general, *Candida albicans* produce infección por esta vía aunque en un número escasos de casos puede también infectar a través de ascenso por catéteres, sobretodo en pacientes tratados previamente con antibióticos (Grabe, Bartoletti et al. 2014). La entrada al tracto urinario se produce a nivel de la corteza renal, situación que se ve favorecida por la presencia de obstrucción o litiasis. También la próstata, el testículo y el epidídimo pueden ser infectados por esta vía (2, 30).

Cuando la infección se produce por vía hematógena suele ser afectar al riñón de forma bilateral con formación de microabscesos en corteza y medula. En el caso de hongos como la *Candida* puede presentarse necrosis papilar con desprendimiento de células y formación de “bolas fúngicas”. Los pacientes diabéticos o con alteraciones anatómicas en la vía urinaria son más susceptibles de desarrollar estas complicaciones (19).

La infección renal de microorganismos por *vía linfática* desde colon o vejiga no ha sido claramente demostrada, ni clínica, ni experimentalmente. Se describe como mecanismo la infección por contigüidad a través de un foco anexo como por ejemplo, un absceso del psoas o una infección intestinal grave. Hay poca evidencia que soporte que esta vía tenga un papel importante en el desarrollo de las ITU. Para algunos autores esta no es considerada una vía de infección(23).

En el caso de la pielonefritis la vía ascendente es la más común (95%) de los casos). Una vez en el tejido renal, la bacteria actúa y estimula una respuesta a la infección mediante un doble mecanismo: inmunitario y defagocitosis que aunque tienen como finalidad la neutralización de los patógenos, los mismos fenómenos de quimiotaxis, opsonización y liberación de radicales, entre otros e inducirán la muerte de la célula tubular con posterior esclerosis, retracción renal y formación de cicatriz. Así pues, la lesión renal ligada a pielonefritis es dependiente de una cascada de eventos. Las bacterias producen endotoxinas estimulando la secreción de citoquinas que inducen una respuesta

inflamatoria con quimiotaxis ocasionando la extravasación de polimorfonucleares que a su vez liberan productos tóxicos, como radicales de O² libre, lisozimas, los cuales finalmente producen la lesión tisular renal irreversible. El riñón se aumenta de tamaño y se produce hiperemia. La prevención de estas lesiones de carácter irreversible requiere el bloqueo de estos mecanismos, ya sea a través de la acción precoz de los antimicrobianos o, mediante interferencias con la liberación o actividad de las citocinas (38). Por el momento, nuestra capacidad preventiva reside únicamente en un diagnóstico y tratamiento lo más rápido y eficaz posible.

La ITU es la causa más frecuente de bacteriemia por *E. coli*. El riesgo de bacteriemia se incrementa con la edad siendo muy significativo después de los 80 años, es mayor en hombres que en mujeres y en especial, en pacientes portadores de catéteres, con una mortalidad cercana al 5%. (7).

1.6. Clasificación.

Las ITU se clasifican, según su localización anatómica, en bajas, que incluyen uretritis, cistitis y prostatitis y; en altas o pielonefritis (PA) que incluyen el absceso renal. La bacteriuria asintomática (BA) se define como la presencia de más de 100.000 UFC/ml. En dos muestras de orina en ausencia de sintomatología clínica.

Otra clasificación las divide en complicadas y no complicadas. Una ITU se considera complicada cuando coexiste con alguna de las siguientes condiciones: anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, instrumentación del mismo, portadores de sonda vesical o de nefrostomía, insuficiencia renal crónica (IRC), trasplantados renales, diabetes, inmunodepresión, embarazo, síntomas de más de 7 días de evolución, obstrucción del tracto urinario o con presencia de microorganismos multirresistentes(10). Estos factores condicionan la gravedad de la infección, una mayor incidencia de complicaciones y/o una mayor dificultad en el tratamiento (31).

La ITU aislada es aquella que ocurre como primera infección o bien separadas al menos 6 meses de una infección, suelen ser adquiridas en la comunidad y más frecuentes en las mujeres (23).La ITU no complicada ocurre en personas sin las anomalías descritas anteriormente

La obstrucción del tracto urinario puede complicarse con shock séptico, pionefrosis, absceso renal o perinefrítico. La infección urinaria en el varón, en la infancia y en el paciente sondado, poseen unas características especiales que deben tenerse en cuenta en su diagnóstico microbiológico (39).

La nomenclatura estandarizada de las ITU de la Guía Europea de infecciones urológicas del 2012 para clínicos e investigadores las clasifica según el nivel anatómico de la infección, el grado de severidad, los factores de riesgo subyacentes y los hallazgos microbiológicos(6).

La tabla 4 muestra la clasificación tradicional y actualizada de ITU según lo propuesto por la Sección Europea de Infecciones en Urología (ESIU) (6)

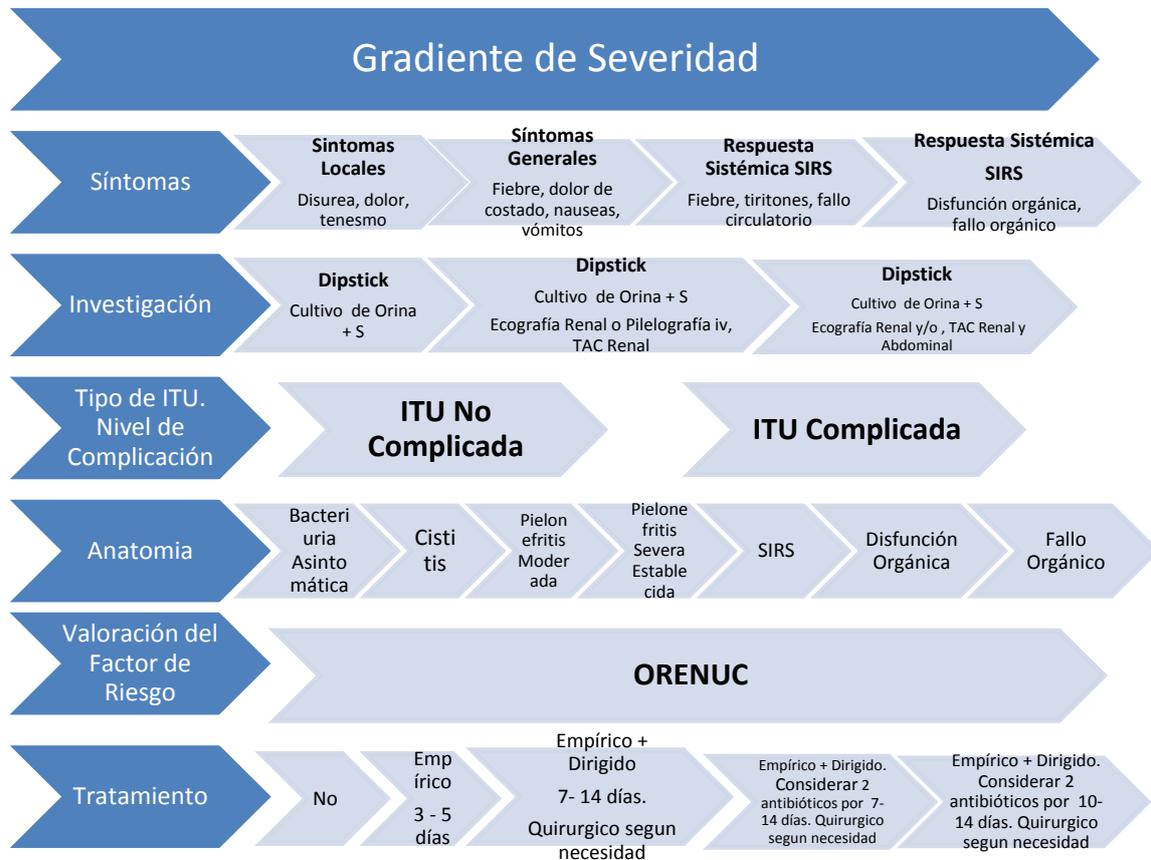


Tabla 4: Traducido de “clasificación tradicional y mejorada de ITU según lo propuesto por la Sección Europea de Infecciones en Urología (ESIU)”(6). ORENUC: Siglas que representan los factores de riesgo del huésped en las ITU.

La tabla 5 muestra los factores de riesgo del huésped para las ITU según la ESIU.

Tipo de riesgo	Categoría del factor de riesgo	Ejemplos de factor de riesgo
O	No asocia o no conoce factor de riesgo	-Mujer sana premenopáusica
R	Factores de riesgo para ITU recurrente pero sin riesgo de resultado grave	-Comportamiento sexual y mecanismos contraceptivos -Deficiencia hormonal en postmenopáusica -Tipo secretor de ciertos grupos sanguíneos -DM controlada
E	Factores de riesgo extraurogenital con riesgo de resultado más grave	-Embarazo -Varón -DM mal controlada -Inmunosupresión relevante -Trastornos del tejido conectivo -Prematuridad
N	Nefropatía con riesgo de resultado grave	-Insuficiencia renal relevante -Nefropatía poliquística
U	Factores de riesgo urológico con riesgo de resultado grave que se puede resolver con tratamiento	-Obstrucción ureteral (estenosis, litiasis...) -Catéter urinario temporal -Bacteriuria asintomática más en combinación con otro factor de riesgo: Embarazo, intervención urológica. -Disfunción vesical neurogénica controlada -Cirugía urológica
C	Catéter urinario permanente y factor de riesgo urológico irresoluble, con riesgo de resultado más grave	-Cateterismo urinario prolongado -Obstrucción urinaria no resuelta --Disfunción vesical neurogénica mal controlada

Tabla 5. Factores de riesgo del huésped para las ITU según la ESIU (6).

La ITU puede presentarse una como uretritis, cistitis, pielonefritis, urosepsis, infección de glándulas genitales masculinas. La cistitis se considera de grado bajo de severidad; la pielonefritis de moderado o severo; y grave, la urosepsis. Puede no haber factores de riesgo, o factores de riesgo para infecciones de orina recurrentes. Los microorganismos patógenos pueden ser considerados susceptibles, con susceptibilidad reducida o multirresistentes (6, 40).

La tabla 6 muestra los parámetros para clasificar las ITU y evaluar su severidad (6, 40).

Presentación clínica	Grado de severidad	Factores de riesgo ORENUC	Patógenos: Especies: Grado de susceptibilidad
Uretritis	1. Bajo: Cistitis	O: No factor de riesgo	Susceptible
Cistitis	2. Pielonefritis moderada	R: Factor de riesgo de ITU recurrente	Susceptibilidad reducida
Pielonefritis	3. Pielonefritis establecida severa	E: Factor de riesgo extraurogenital	Multirresistente
Urosepsis	4. Síndrome de respuesta 38 diabetes 3838 ar sistémica	N: Factor de riesgo nefropático	
Infección de glándulas genitales masculinas	5. Disfunción orgánica	U: Factor de riesgo urológico	
	6. Fallo orgánico	C: Factor de riesgo: Catéter	

Tabla 6. Parámetros para clasificar las ITU y evaluar su severidad (6, 40).

La tabla 7 muestra los criterios para el diagnóstico de ITU, modificados de acuerdo con IDSA/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines (6, 36).

Categoría	Descripción	Hallazgos clínicos	Hallazgos de laboratorio
1	ITU aguda no complicada en mujer; cistitis aguda no complicada en mujer	Disuria, urgencia, frecuencia, dolor suprapúbico, no síntomas urinarios en la 4 semanas previas al episodio	>10WBC/mm ³ >10 ³ cfu/mL*
2	Pielonefritis aguda no complicada	Fiebre, escalofríos, dolor en el flanco; otros diagnósticos excluidos; no historia o evidencia clínica de anomalías urológicas (ecografía, radiografía)	>10WBC/mm ³ >10 ⁴ cfu/mL*
3	ITU complicada	Cualquier combinación de síntomas de las cate 1 ó 2 de arriba, uno o más factores asociados con ITU complicada	>10WBC/mm ³ >10 ⁵ cfu/mL*en mujer >10 ⁴ cfu/mL*en hombre o en orina recogida por cateterismo en mujer
4	Bacteriuria asintomática	No síntomas urinarios	>10WBC/mm ³ >10 ⁵ cfu/mL*en dos cultivos consecutivos de orina del chorro medio separados más de 24 horas
5	ITU recurrente (profilaxis antimicrobiana)	Al menos 3 episodios de ITU no complicada documentado por cultivo en los últimos 12 meses: Solo mujeres sin anomalías estructurales o funcionales.	<10 ³ cfu/mL*

Tabla 7. Criterios para el diagnóstico de ITU, modificado de acuerdo con IDSA/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines (6). Todos los recuentos de piuria se refieren a orina no centrifugada. *Uropatógenos en cultivo del chorro medio de la orina.

En relación al punto número 5 de la tabla xxx la definición de ITU recurrente es aquella en la que existen al menos tres episodios de ITU no complicada documentada por cultivo en los últimos 12 meses en mujeres sin anomalías estructurales ni funcionales subyacentes(6).

Otra clasificación hace referencia al ambiente en el que se ha producido la ITU, identificando las ITU domiciliarias o ambulatorias en aquellos pacientes que no están hospitalizados o institucionalizados al momento de la infección y, las ITU nosocomiales o asociadas a la atención de salud en aquellos pacientes ingresados(23).

Datos generales de laboratorio.

El número de bacterias presentes en una muestra de orina es relevante para el diagnóstico de ITU; sin embargo, existen variaciones de acuerdo al tipo de infección y características del paciente. Los siguientes contajes bacterianos son clínicamente relevantes:

- $>10^3$ UFC/ml de bacterias en cistitis no complicada en la mujer.
- $>10^4$ UFC/ml de bacterias en pielonefritis no complicada en la mujer.
- $>10^5$ UFC/ml de bacterias en mujeres o $>10^4$ UFC/ml en hombres o muestra de cateterismo directo en ITU complicada.
- Cualquier número de bacterias en muestras obtenidas por punción suprapúbica.
- $>10^5$ UFC/ml de bacterias en 2 cultivos separados al menos 24 horas con similar patógeno en la bacteriuria asintomática

Existen variaciones que deben ser tomadas en cuenta en el contexto clínico de estas mediciones, tales como: la presencia de fiebre, el tiempo que la orina permanece almacenada en vejiga antes de obtener la muestra, los pacientes inmunocomprometidos, etc. Por este motivo, para una adecuada aproximación diagnóstica y terapéutica deben tenerse en cuenta, no solo los datos de laboratorio de orina, sino también los síntomas y resultados de otros análisis (sangre) (6).

La cifra de 10^5 UFC/ml. Que se utiliza habitualmente en el diagnóstico de ITU tiene dos limitaciones. La primera es que el 20-40% de las mujeres con ITU sintomática presentan recuentos bacterianos entre 10^2 y 10^4 UFC/ml. Debido en ocasiones al elevado tiempo de duplicación de las bacterias en orina y, a la escasa carga bacteriana en la muestra dependiente de un vaciado frecuente producto de los síntomas de la ITU. La segunda limitación es el sobrediagnóstico que puede presentarse en algunos casos por la gran carga bacteriana que tienen los pacientes con ITU frecuentes en el periné(23).

1.7. SINDROMES CLINICOS

1.7.1. ITU no complicadas en adultos.

Las ITU agudas no complicadas en adultos incluyen episodios de cistitis aguda y pielonefritis aguda en individuos por lo demás sanos (36).

Estas ITU se observan en las mujeres sin alteraciones estructurales y funcionales en el tracto urinario, ni enfermedades renales o comorbilidades que podrían conducir a resultados más graves y por lo tanto requerir de una atención adicional (41).

1.7.1.1. Cistitis.

Es una infección urinaria localizada en la vejiga. La cistitis no complicada se caracteriza por la presencia de disuria, poliaquiuria y micción imperiosa (síndrome miccional), a menudo acompañados de dolor suprapúbico, orina maloliente y hematuria, en ausencia de fiebre. En la mujer y, especialmente en los ancianos, es relativamente frecuente la incontinencia urinaria. La sintomatología es producto de la inflamación del urotelio. En mujeres ancianas estos síntomas pueden no estar en relación con la presencia de ITU (6). La presencia de fiebre, dolor lumbar o puño-percusión positiva indican pielonefritis. También se considera cistitis no complicada aquellas ITU de pacientes diabéticos en ausencia de alteraciones estructurales y/o funcionales de esta enfermedad (lo que convertiría el episodio en complicado), tal como en el caso de pacientes con insuficiencia renal (6).

El síndrome uretral agudo en mujeres, fue un término descrito en 1980, y que se caracteriza por la presencia de síndrome miccional, con cultivos cuantitativos de chorro medio de orina $<10^5$ UFC/ml. Y piuria. No se trata exclusivamente de la infección de la uretra anterior, ya que en estas mujeres la bacteria está también presente en la vejiga urinaria en muestras obtenidas por punción suprapúbica (31).

Los cambios histopatológicos de las cistitis son los esperados para la inflamación; el infiltrado inflamatorio inespecífico suele estar limitado a la túnica propia de la mucosa que, en aquellos casos de cronicidad desarrollará engrosamiento fibroso y rigidez de la pared vesical (Cotran, 1989 #206).

La mayoría de los síntomas no tienen una duración mayor de 3 días, siendo la hematuria la de menor duración con 1,88 días y la poliaquiuria la de mayor con 3,14 días. El riesgo de progresión en la bacteriuria a pielonefritis es muy bajo (1%); sin embargo, la presencia de ITU incrementa el riesgo de pielonefritis en 4,4 veces (3).

Un 30% de los pacientes con cistitis padecen infección del parénquima renal, ocurriendo principalmente en varones, en mujeres embarazadas y menores de 5 años, pacientes con ITU durante el último mes, clínica de más de una semana de evolución, inmunodepresión, diabetes, insuficiencia renal, anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria o infección urinaria por *Proteus* spp (31).

El diagnóstico de cistitis es clínico. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la BA, condición que no representa infección y que no requiere tratamiento salvo en situaciones concretas que se detallarán en el apartado correspondiente. El diagnóstico diferencial se plantea con la presencia de disuria como único síntoma. En el varón se debe incluir en el diagnóstico diferencial la uretritis y la prostatitis, donde aparecerá secreción uretral. En la mujer la disuria puede ser debida a uretritis, cervicitis o vaginitis, existiendo la presencia de flujo o descarga vaginal. También el diagnóstico diferencial debe tener en cuenta otras patologías que provocan síntomas generales pero en ausencia de infección. El síndrome de dolor vesical, la cistopatía intersticial, la endometriosis, etc. Deben ser consideradas en casos de recurrencias de síntomas o cronicidad.

Diagnóstico de Laboratorio

Los análisis de tira reactiva en orina, en comparación con la microscopía urinaria, es una alternativa razonable para el análisis de orina para el diagnóstico de la cistitis aguda no complicada (42, 43). La presencia de nitritos y leucocito-esterasa son importantes para el diagnóstico de ITU. La prueba de la esterasa leucocitaria en tira de orina tiene una sensibilidad del 75-96% y una especificidad del 94-98%; los falsos positivos se producen por contaminación por flujo vaginal e infección por *Trichomonas vaginales*; los falsos negativos, en casos de glucosuria, proteinuria o presencia de ácido ascórbico u oxálico. Es indicativo de piuria la presencia de más de 10 leucocitos/microL (19).

Los nitritos positivos indican la presencia de infección por bacterias Gram negativas que transforman los nitratos en nitritos por lo que su capacidad de indicar ITU está limitada a las enterobacterias, como *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*. Las bacterias Gram positivas como *Staphylococcus* o *Streptococcus* no determinan presencia de nitritos al igual que *Pseudomona* spp, *Acinetobacter* spp y *Candida* spp. Por estos motivos esta determinación es altamente específica (>90%) pero poco sensible (50%); los falsos positivos se presentan en casos de escasa cantidad de gérmenes o poco tiempo de permanencia de la orina en la vejiga (10, 44).

El análisis del sedimento de orina incrementa la sensibilidad y especificidad de la tira de orina. Un sedimento urinario que demuestra nitritos, leucocitos (más de 5 por campo) y bacterias es altamente sugestivo de ITU. Si la muestra contiene un número mayor de 15 a 20 células epiteliales por campo de alta resolución, esta muestra debe considerarse contaminada y debe repetirse el análisis (10).

La leucocituria no es específica de ITU, puede estar presente de forma habitual en población anciana hasta en un 30-50% de los pacientes y en otras patologías del tracto urinario (litiasis, nefritis intersticial, uretritis y enfermedades malignas); también pueden estar ausente en caso de obstrucción, neutropenia o pH alcalino (generalmente en relación con infección por *Proteus spp* o *Corynebacterium urealyticum*)(19).

La bacteriuria puede ser detectada utilizando la tinción de Gram y permite una adecuada aproximación para el tratamiento empírico; sin embargo, su sensibilidad es escasa para concentraciones de bacterias por debajo de 10^5 UFC/ml por lo que su uso es, en ocasiones, limitado en el caso de ITU complicada donde los recuentos bacterianos suelen ser mayores (19).

Los cultivos de orina no están recomendados en el caso de cistitis no complicada de la mujer con síntomas menores a una semana. Se recomienda para los pacientes con: Sospecha de pielonefritis aguda, síntomas que no se resuelven que recurrentes dentro de las 2 a 4 semanas después de la finalización del tratamiento y, aquellas mujeres que presentan síntomas atípicos, así como mujeres embarazadas y hombres con sospecha de ITU (6, 15, 45).

La adecuada recolección de la muestra para cultivo es determinante para el diagnóstico. La muestra debe obtenerse preferiblemente de la primera orina de la mañana y no se debe exagerar la ingesta de líquidos para evitar la dilución de la misma y que el conteo de bacterias disminuya. Por otra parte, no se debe diferir su obtención al día siguiente cuando se inicie un tratamiento antibiótico empírico. Las muestras se recogen por micción espontánea obteniendo la orina de la mitad de la micción para reducir la contaminación por la flora uretral. En la medida de lo posible, se debe evitar su obtención en los días de menstruación. Tras su recolección debe procesarse en las primeras 2 horas y, si no es posible, deberá mantenerse a una temperatura de 4 °C. La obtención por sondaje está indicada cuando no se logra micción espontánea, en niños y pacientes con vejiga neurógena entre otros. Se deben desechar los primeros 15-30 ml., la técnica debe ser cuidadosa para evitar la contaminación (19).

Otra vía para la obtención de muestras para urocultivo es la aspiración suprapúbica, muy útil en recién nacidos y en pacientes con paraplejía. Cualquier recuento bacteriano en la orina obtenida por esta vía es diagnóstico de ITU (23).

Un recuento de colonias de $>10^3$ UFC/ml de uropatógenos en una muestra del chorro medio de orina sería microbiológicamente diagnóstico de ITU en mujeres que presentan síntomas de cistitis aguda no complicada (46).

Los urocultivos pueden ser negativos en las siguientes condiciones: Tratamiento antibiótico empírico previo, micción reciente, obstrucción de la vía urinaria o infecciones que no comunican con la vía, pH urinario muy bajo o infecciones que requieren otros medios de cultivo no habituales o de crecimiento lento (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y *Mycobacterium*)(19).

La práctica sistemática de estudios de 44iabet no se recomienda de rutina. Los pacientes que presentan síntomas atípicos de cualquier cistitis aguda no complicada o pielonefritis aguda no complicada, así como aquellos que no responden adecuadamente a la terapia antimicrobiana deben ser considerados para estudios diagnósticos adicionales (36).

1.7.1.2. Pielonefritis aguda.

Es una infección que afecta al tracto urinario superior. Cursa con fiebre elevada, escalofríos, dolor lumbar y puño-percusión positiva (hipersensibilidad en el ángulo costovertebral), asociados habitualmente a síndrome miccional y con menor frecuencia a náuseas y vómitos. En el recién nacido y en el anciano los síntomas no son tan característicos y el motivo de consulta puede ser deterioro del estado general, confusión, síntomas abdominales o respiratorios, o bien descompensación de una diabetes. En los ancianos pueden presentarse como fiebre sin ningún foco aparente con deterioro del estado general. Es más frecuente en las mujeres. Suele cursar con leucocitosis con desviación a la izquierda y bacteriemia en el 20-30% de los pacientes. Aproximadamente una tercera parte de los casos con bacteriemia presentarán shock séptico (31). En mujeres embarazadas se requiere especial atención ya que puede ser causa de parto prematuro. Los pacientes diabéticos presentan un riesgo incrementado de complicaciones por las alteraciones metabólicas (hiperglicemia, coma hiperosmolar, cetoacidosis, etc.) y la progresión de la infección en el parénquima renal que, dependiendo del microorganismo, puede producir abscesos, producción de gas (pielonefritis enfisematosa) con posibilidad de daño renal y alta tasa de mortalidad (6).

La infección alcanza al riñón principalmente por vía ascendente, aunque en otros casos la vía hematogena es la responsable. Puede haber afectación de uno o ambos riñones cuyo tamaño puede ser normal o estar agrandado. Histológicamente existe inflamación tubular e intersticial aguda del parénquima y pelvis renal. Se presenta como una necrosis supurativa o con la formación de pequeños abscesos en la sustancia renal por destrucción tisular; en las primeras etapas se limitan al intersticio pero posteriormente se rompen hacia los tubulos. El glomérulo suele resistir la infección que terminará circundándolo. El proceso puede ser focal o difuso. Si la infección persiste conducirá a la formación de un absceso renal o perirrenal, piodrositis o pielonefritis enfisematosa (Cotran, 1989 #206).

El riesgo de daño renal e IRC es bajo en el transcurso de una pielonefritis; sin embargo, bajo ciertas condiciones como el reflujo vesicoureteral, historia de abuso de analgésicos, litiasis renal y obstrucción de la vía urinaria se puede producir dicho daño o bien empeorar la evolución de la enfermedad incrementándose en el caso de afectación renal previa (6). El deterioro de la función renal obliga a descartar otras causas que pueden ser el origen de la pielonefritis.

La pielonefritis es uno de los procesos infecciosos más frecuentes en urgencias, pudiendo ser el origen de sepsis e incluso producir la muerte (13).

El diagnóstico debe ser precoz dada las posibles complicaciones que pueden presentarse. En cuanto al diagnóstico de laboratorio, el análisis de orina (por ejemplo, utilizando el método de tira reactiva), incluyendo la evaluación de los glóbulos blancos, rojos y nitratos, es recomendable para el diagnóstico rutinario (47). Sin embargo, en aquellos casos de origen obstructivo pueden no evidenciarse cambios en las características de la orina por lo que la aproximación clínica de síntomas y signos debe prevalecer.

Los hallazgos de laboratorio son similares a los de la cistitis; sin embargo, la presencia de cilindros leucocitarios es característica y obedece al paso de cantidades de neutrófilos hacia los conductores colectores que son posteriormente excretados en la orina. Se recomienda realizar una Gram de la muestra de orina para orientar el inicio del tratamiento (10).

Los datos del urocultivo son similares a lo descrito para la cistitis. Los recuentos de colonias $>10^4$ UFC/ml de uropatógenos se considera que son indicativos de bacteriuria clínicamente relevante (48).

Aproximadamente un 20-30% de los pacientes con pielonefritis presentan bacteriemia, pudiendo llegar hasta el 50% en los casos de pielonefritis grave complicada.

Por lo que los hemocultivos son importantes. Estos pueden ser muy útiles cuando no se obtengan resultado de urocultivos o los mismos estén contaminados (19).

La evaluación del tracto urinario superior con la ecografía debe realizarse para descartar una obstrucción urinaria o litiasis renal. Las investigaciones adicionales, tales como una tomografía computarizada, la urografía excretora, la gammagrafía renal (DMSA). Se deben considerar en casos de fiebre persistente después de 72 horas de tratamiento, sospecha clínica de complicación local, signos de shock o IRA (36).

La radiología simple tiene un papel limitado pero debe indicarse en casos de sospecha de litiasis urinaria o pielonefritis enfisematosa. La ecografía tiene una alta sensibilidad en la detección de patologías del tracto urinario y permite una aproximación diagnóstica rápida y sin radiación. En la ecografía podrá observarse aumento del tamaño renal secundario al edema inflamatorio, microabscesos y obstrucción tubular por contenido purulento con zonas hipo e hiperecogénicas; el seno renal puede estar desplazado. El TAC con contraste es más sensible que la ecografía para el diagnóstico de áreas de nefritis focal y abscesos de pequeño tamaño, también permite observar modificaciones en el tamaño renal y zonas de baja atenuación en aquellas áreas de mayor inflamación. En la gammagrafía la captación de Tc-99 DMSA por las células tubulares en las zonas afectadas disminuye de forma significativa (19).

La pielonefritis crónica se caracteriza por la inflamación crónica del intersticio, túbulos y vías urinarias superiores que provoca fibrosis focal y asimétrica, secundaria y destrucción del parénquima. Puede ser de causa infecciosa o no infecciosa. El riñón se caracteriza por disminución de su tamaño y la presencia de cicatrices que se localizan con frecuencia en los polos. En el caso de la etiología infecciosa existe una migración de las bacterias a los túbulos renales con la producción de una respuesta inflamatoria que produce destrucción tisular y fibrosis con daño renal. La sintomatología está ausente o es poco específica. Puede producir alteraciones de las cifras de función renal. En muchas ocasiones puede ser un hallazgo radiológico que se relaciona con los antecedentes de ITU del paciente (49).

1.7.1.3. Bacteriuria asintomática.

El crecimiento bacteriano en pacientes asintomáticos es común y corresponde a una colonización comensal; el problema surge cuando esta colonización se transforma en infección. La BA se define por la presencia de al menos 2 urocultivos positivos con $>10^5$ UFC/ml. Con el mismo microorganismo en mujeres o, 1 en hombres, en ausencia de síntomas o signos que sugieran ITU (10, 50).

Fue descrita inicialmente por Kass en 1.955 con el nombre de Bacteriuria no significativa(51).

Se acompaña de piuria en el 30% de mujeres jóvenes sanas, el 25- 50% de las embarazadas, el 78% de las diabéticas y en el 90% de los ancianos. El significado clínico de la presencia de leucocituria asociado a BA es desconocido. Recuentos muy elevados pueden persistir durante años sin que el paciente desarrolle síntomas urinarios (31).

Su presentación en hombres jóvenes es infrecuente pero puede detectarse en el contexto de cuadros de prostatitis crónica.

La BA no causa daño renal ni alteración de su función.

La tabla 8 muestra los criterios diagnósticos de bacteriuria asintomática, el grado de evidencia científica (LE: *level of evidence*) y los grados de recomendación (GR).

	LE	GR
En mujeres un contaje $\geq 10^5$ UFC/ml de microorganismos en una muestra de orina por micción es diagnóstico de bacteriuria.	2b	B
En varones un contaje $\geq 10^3$ UFC/ml de microorganismos en una muestra de orina por micción es diagnóstico de bacteriuria.	2 ^a	B
En varones recogiendo la muestra de orina con catéter condón un recuento de $\geq 10^5$ UFC/ml es un criterio diagnóstico cuantitativo apropiado.	2 ^a	B
En pacientes portadores de catéteres, un contaje de $\geq 10^5$ UFC/ml es diagnóstico de bacteriuria.	2b	B
En una muestra de orina recogida por catéter usado sólo para esa recogida, un recuento ≥ 100 UFC/ml es bacteriuria.	2 ^a	B
Piuria en ausencia de síntomas o signos en una persona con bacteriuria no ha de ser interpretado como una infección sintomática o una indicación para terapia antimicrobiana.	2b	B

Tabla 8. Criterios de diagnóstico de bacteriuria asintomática (36).

El screening para el tratamiento de la bacteriuria asintomática se recomienda en:

- Mujeres embarazadas (52).
- Antes de un procedimiento genitourinario invasivo en el que exista un riesgo de sangrado de la mucosa (53).

El screening para el tratamiento de la bacteriuria asintomática no se recomienda en:

- Mujeres premenopáusicas no embarazadas, mujeres postmenopáusicas. Los residentes de centros de atención a largo plazo, pacientes con catéter uretral permanente (53).

- Mujeres con diabetes (54).

- Varones saludables (55).

- Pacientes con lesión medular(56).

- Los pacientes con candiduria (57).

- El screening para el tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes con trasplante renal después de los primeros 6 meses no se recomienda (36).

La presencia de bacteriuria asintomática y una inadecuada aproximación conlleva a un sobrediagnóstico de ITU y sobretratamiento (7).

Un 50% de las BA tratadas con antibiótico recurren en los primeros 6 meses, esto condiciona múltiples regímenes de tratamientos consecutivos que condicionan aumento de resistencia bacteriana (58).

El tratamiento de la BA no ha demostrado su eficacia en el caso de hombres y mujeres jóvenes sin factores de riesgo, en pacientes postmenopausicas, institucionalizados o con antecedentes de diabetes mellitus; en el caso de mujeres con ITU de repetición sin factores de riesgo asociados tampoco ha demostrado su eficacia, salvo el tratamiento de la colonia responsable de la ITU. En mujeres embarazadas con BA se produce pielonefritis en un 20-40% de los casos, existe una asociación débil con parto prematuro por lo que deben seguirse las recomendaciones específicas de las guías en estos casos(6).

Las opciones de tratamiento son similares, en cuanto al tipo y duración del mismo, a las de la ITU con o sin factores de riesgo; no debe administrarse un tratamiento empírico sino basado en los resultados del urocultivo. La respuesta al tratamiento se valora con la realización de un urocultivo posterior(6).

1.7.2. ITU complicada debido a trastornos urológicos.

Definición y clasificación.

Una ITU complicada es una infección urinaria asociada con una condición, tal como anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario, la presencia de una

enfermedad subyacente que interfiere con los mecanismos de defensa del huésped, lo que incrementa los riesgos de complicaciones de la infección o el fallo del tratamiento (36).

Una amplia variedad de bacterias pueden causar una ITU complicada. El espectro bacteriano es mucho mayor que en las ITU no complicadas, y los patógenos suelen tener una mayor resistencia a los agentes antimicrobianos. Los *enterobacteriaceae* son los patógenos predominantes, siendo la *E. coli* el más común. Sin embargo, otras bacterias como la *Pseudomonas aeruginosa* y cocos Gram-positivos (*estafilococos* y *enterococos*) también pueden presentarse, dependiendo de las condiciones subyacentes.

En las litiasis de la vía urinaria se observan con mayor frecuencia infecciones por *Pseudomonas sp.* Y *Proteus*, y con una menor frecuencia de *E. coli* y *Enterococo*. En el caso de los pacientes portadores de catéteres urinarios la etiología es similar pero debe considerarse la presencia de biofilms por lo que el tratamiento será solo efectivo en las fases iniciales antes de la formación del mismo (36).

En los pacientes con vejiga neurógena la ITU representa la segunda causa de muerte después de las cardiorrespiratorias, así como la principal causa de ingreso. En este grupo de pacientes los factores de riesgo son la sobredistensión vesical, el vaciado vesical incompleto, la baja acomodación, presencia de litiasis, obstrucción del tracto de salida e instrumentación de la vía urinaria. Está demostrado que el cateterismo vesical intermitente tiene ventajas considerables con respecto a la sonda vesical permanente siendo la disminución de las ITU una de ellas. Los síntomas y signos en este grupo de pacientes son distintos a los habituales e incluyen cambios en las características de la orina, aumento de la frecuencia miccional, mayor espasticidad, disreflexia autonómica, etc. (59).

La antibioticoterapia reciente, la infección nosocomial u hospitalización, ITU previa en el último mes son causas de la amplia variedad de bacterias involucradas y sus espectro de resistencia (60).

Con respecto a la infección nosocomial asociada a la inserción de catéteres debe evitarse con medidas como la adecuada manipulación e inserción de los mismos de acuerdo a las buenas prácticas médicas, la utilización de sistemas cerrados y la duración mínima de colocación de acuerdo a la patología del paciente. Cuando se realiza una manipulación urológica, el riesgo de bacteriuria es del 5-6% dentro del Hospital mientras que disminuye al 1% cuando se hace en ambiente ambulatorio (61).

Dos criterios son obligatorios para definir una UTI complicada: Un cultivo de orina positivo y uno o más de los factores presentes en la siguiente lista (36):

- La presencia de un catéter permanente ostent (uretral, ureteral, renal) o el uso de la cateterización vesical intermitente.
- Residuo postmiccional mayor de 100 ml.
- Uropatía obstructiva de cualquier etiología, por ejemplo, obstrucción de la salida vesical (incluida vejiga neurogénica), cálculos y tumores.
- Reflujo vesicoureteral u otras anomalías funcionales
- Modificaciones del tracto urinario, tales como derivaciones: asa ileal o neovejiga.
- Cistitis rádica o química.
- ITU en los periodos peri y postoperatorio
- Insuficiencia renal y trasplante, diabetes mellitus e inmunodeficiencia.

La edad o el sexo del paciente no son criterios para el diagnóstico de ITU complicada (6).

La ITU complicada debido a trastornos urológicos puede ser dividida en 2 grupos:

- Pacientes en los que los factores de complicación pueden ser eliminados con tratamiento: p.e litiasis susceptible de extracción, retirada de catéteres.
- Pacientes en los que el factor de complicación no puede ser eliminado de forma satisfactoria con el tratamiento: p.e. catéteres permanentes, vejiga neurogénica.

Presentación clínica.

La ITU complicada puede estar o no estar asociada a síntomas clínicos, como pueden ser disuria, urgencia, frecuencia, dolor de costado, dolor en el ángulo costovertebral, dolor suprapúbico y fiebre. La presentación clínica puede variar desde una grave pielonefritis aguda obstructiva con urosepsis o una UTI postoperatoria asociada a catéter, la cual podría desaparecer espontáneamente tan pronto como se retira el catéter. La ITU complicada implica el riesgo de colonización asintomática del riñón, cuyos factores de riesgo son: varón, mayor de 65 años, gestación, clínica de más de 1 semana de evolución, infección por *Proteus spp.* (60)

La presentación clínica a nivel renal puede ser como una nefritis focal bacteriana, absceso renal, absceso perinefrítico, pielonefritis enfisematosa o pielonefritis xantogranulomatosa. También hay que reconocer que los síntomas, especialmente los síntomas del tracto urinario, no sólo son causados por infecciones urinarias, sino también por otros trastornos urológicos, tales como la hiperplasia prostática benigna (HBP), la resección transuretral de la próstata (36).

Aparte de las alteraciones urológicas, las condiciones médicas concomitantes, tales como diabetes mellitus e insuficiencia renal, pueden estar relacionadas con alteraciones urológicas que están a menudo presentes en una ITU complicadas (62).

Cultivos de orina.

La bacteriuria significativa en ITU complicadas se define por la presencia de $>10^5$ UFC/ml y $>10^4$ UFC/ml, en la mitad de la micción de orina de las mujeres y los hombres, respectivamente (36).

Si se toma directamente del catéter una muestra de orina, la presencia de 10^4 UFC/ml puede considerarse relevante. Para un paciente asintomático, dos cultivos de orina consecutivos (al menos 24 h separados) se requieren la presencia de $>10^5$ UFC/ml del mismo microorganismo. El requisito de piuria es >10 células blancas de la sangre (WBC) por campo de alta potencia (x400) en el sedimento resuspendido de una alícuota centrifugada de orina. El método de varillatambién se puede utilizar para la evaluación de rutina, incluyendo las pruebas de leucocitosestera, la hemoglobina y, probablemente, la reacción de nitritos (36).

En pacientes sondados la muestra no debe ser obtenida de la bolsa recolectora; en pacientes portadores de nefrostomía debe incluirse un medio de transporte para anaerobios. En pacientes con reservorio ileal debe introducirse una sonda más allá de la fascia previa retirada completa del dispositivo externo y adecuada limpieza del estoma (44).

El cultivo de litiasis provenientes de la vía urinaria en ITU complicadas puede ayudar a documentar las bacterias presentes en el intersticio (63).

1.8. Tratamiento de las ITU.

El objetivo del tratamiento es la resolución de los síntomas y, en la mayoría de los casos, la esterilización de la orina. Si se utiliza un antibiótico adecuado esto puede lograrse en pocas horas.

La tasa de curación espontánea de las ITU está alrededor del 25% a los 5 a 7 días. Se ha demostrado que hasta un 80% de las ITU bajas no complicadas presentan una curación espontánea a los 5 meses si no reciben tratamiento. Sin embargo, los antibióticos son superiores a placebo en el tratamiento de las ITU (64).

El desarrollo de los antibióticos ha sido el mayor avance en el tratamiento de las ITU. La hexamina y el mercuriocromo utilizados a principios del siglo XX demostraron un valor limitado en el tratamiento. La Penicilina, descubierta en 1928, carecía de efectos

sustanciales sobre las ITU. En 1937 se desarrolló la sulfonilamida con muy buenos efectos en los casos de ITU. La nitrofurantoina se describió en 1953. Hacia 1970 aparecieron los derivados de la penicilina, más efectivos para ITU y el trimetopim-sulfametoxazol (65).

El antibiótico de elección para el tratamiento empírico debe ser activo frente a los patógenos más frecuentes (*E. coli*) y ha de alcanzar una concentración elevada en la orina. Para el tratamiento empírico, la elección del medicamento y su duración dependerá de múltiples factores que deben ser considerados: la historia del paciente y el tipo de bacteria causante de la infección. Deben considerarse la historia personal de alergias, el espectro antimicrobiano de la comunidad o el hospital, la disponibilidad, el patrón de resistencias de la zona, la farmacocinética de la droga así como su excreción en orina y su actividad al pH urinario; también se deben tener en cuenta su efecto en la flora vaginal e intestinal, la tolerabilidad y los efectos secundarios, costes, disponibilidad y las recomendaciones del sistema de salud (64). El test de sensibilidad tiene 48 horas para completarse y es especialmente útil para ayudar al médico a seleccionar el antibiótico que con mayor probabilidad será el más eficaz en el tratamiento de la infección. Un tratamiento distinto y más prolongado puede ser necesario si el primer antibiótico recibido no ha sido efectivo (66).

De acuerdo con estos principios y los patrones de susceptibilidad disponibles en Europa, fosfomicina trometamol 3g. en dosis única, pivmecilinam 400 mg. durante 3 días, y nitrofurantoína 100 mg dos veces al día durante 5 días, se consideran como fármacos de primera elección en muchos países, cuando esté disponible (67-69).

Cotrimoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 3 días o 200mg. De Trimetoprim durante 5 días solamente deben ser considerados como fármacos de primera elección en las zonas con las tasas de resistencia conocidas para *E. Coli* de más de 20% (70, 71).

Las aminopenicilinas no deben ser utilizadas debido al alto porcentaje de resistencia a nivel mundial. Las aminopenicilinas en combinación con betalactamasas (ampicilina/sulbactam o Amoxicilina/ ácido clavulánico) son poco eficaces en régimen de tratamiento corto por lo que no deben ser indicadas en el tratamiento empírico inicial (6). A pesar de las resistencias reportadas en algunas zonas, las fluoroquinolonas no deben ser de primera elección en el tratamiento, debido a sus efectos adversos y a la producción de resistencia. Regímenes alternativos son ciprofloxacino 500mg. dos veces al día, levofloxacino 250mg. dos veces al día, norfloxacino 400mg. Dos veces al día,

yofloxacino 200 mg. Dos veces al día, cada uno con un curso de 3 días. Sin embargo, los efectos adversos tienen que ser considerados (72).

En casos de mujeres embarazadas deberán utilizarse los antibióticos recomendados: penicilinas, cefalosporinas, fosfomicina, nitrofurantoina. En hombres, el tratamiento no debe ser de menos de 7 días y preferiblemente con TMP/SMX o fluoroquinolonas. En el caso de pacientes con IRC la dosis no debe ser ajustada salvo en casos de presentar una TFG <20 ml/min, excepto en aquellos nefrotóxicos como los aminoglicósidos; nitrofurantoina y tetraciclinas están contraindicadas(6).

1.8.1. Tratamiento de la ITU no complicada en el adulto.

Se recomienda el tratamiento empírico en cistitis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas con diferentes pautas posibles. Las recomendaciones actuales para la cistitis no complicada consideran como en primera línea de tratamiento: Furantoina, Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP/SMX) y fosfomicina; como tratamientos de segunda línea, las quinolonas como Ciprofloxacino, Levofloxacino y, en tercera línea de tratamiento, Amoxicilina-clavulánico y Cefdinir. (10).

En caso de pielonefritis el tratamiento debe iniciarse de forma rápida para evitar complicaciones. Antes del inicio del mismo deben obtenerse muestras para urocultivo. El tratamiento de inicio recomendado es Ciprofloxacino; en poblaciones con un índice de resistencia a Ciprofloxacino mayor del 10% o cuando la medicación oral no es tolerada o bien en caso de alergia, se recomienda el uso de Ceftriaxona o aminoglicósidos; también estarían contraindicadas las fluoroquinolonas en el caso de mujeres embarazadas(10) Debe evitarse el uso de fosfomicina y nitrofurantoina debido a que no alcanzan altos niveles en el tejido renal(44).

Las cefalosporinas de tercera generación pueden ser una alternativa al tratamiento. Cotrimoxazol no está indicado como primera línea por la alta tasa de resistencia (superiores al 10%), sin embargo, si se identifica susceptibilidad en el antibiograma puede ser utilizado con adecuada respuesta clínica. Amoxicilina-ácido clavulánico no está recomendada como primera línea de tratamiento en la pielonefritis aguda, salvo en aquellos casos en los que bacterias Gram positivas hayan sido demostradas (6).

En pacientes jóvenes, sin factores de riesgo puede tratarse la pielonefritis de forma ambulatoria siempre que no existan dudas en el diagnóstico y se asegure un adecuado cumplimiento terapéutico. En general, se recomienda administrar una dosis inicial de antibiótico parenteral y vigilar la respuesta en las siguientes 6 a 24 horas; si el paciente se

mantiene estable y el estado general es bueno completará el tratamiento de forma ambulatoria. Los criterios de ingreso hospitalario son: Sepsis grave, presencia de dolor intenso, hematuria franca, IRA, factores de riesgo de resistencia microbiana, pacientes con comorbilidades (anciano, diabético, hepatópata, trasplantado), embarazo, imposibilidad para cumplir el tratamiento por intolerancia a la vía oral o problemas sociales, signos de empeoramiento durante la observación tras la dosis inicial de antibiótico parenteral(44).

En casos graves de pielonefritis y en aquellos en los que el tratamiento vía oral no puede administrarse debido a la presencia de náuseas y vómitos se debe instaurar por vía parenteral y el ingreso hospitalario debe ser considerado. Al mejorar el cuadro clínico puede cambiarse el tratamiento a vía oral y mantenerse hasta completar 2 semanas (6).

En la tabla 9 se muestran las diferentes opciones.

Antibiótico	Dosis diaria	Duración de la terapia
Fosfomicina trometamol	3 g	1 día
Nitrofurantoína	50 mg cada 6 horas	7 días
Nitrofurantoína macrocristalina	100 mg cada 12 horas	5 – 7 días
Pivmecilina*	400 mg cada 12 horas	3 días
Pivmecilina*	200 mg cada 12 horas	7 días
ALTERNATIVAS		
Ciprofloxacino	250 mg cada 12 horas	3 días
Levofloxacino	250 mg 1 vez al día	3 días
Norfloxacino	400 mg cada 12 horas	3 días
Ofloxacino	200 mg cada 12 horas	3 días
Cefpodoxima proxetil	100 mg cada 12 horas	3 días
Si se conoce el patrón de resistencia local (Resistencia de E. coli < 20%)		
Trimetoprim – sulfametoxazol	160/800mg cada 12 horas	3 días
Trimetoprim	200 mg cada 12 horas	5 días

*Disponible solo en Escandinavia, Holanda, Austria y Canadá.

Tabla 9. Tratamiento empírico en cistitis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas (36).

Tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas no embarazadas.

I. Tratamiento oral en casos leves y moderados			
Antibiótico	Dosis diaria	Duración de la terapia	Referencia
Ciprofloxacino ¹	500–750 mg bid	7–10 días	Talan, 2000
Levofloxacino ¹	250–500 mg qd	7–10 días	Harding 2002
Levofloxacino	750 mg qd	5 días	Klausner 2007Peterson 2008
Alternativas			
Cefpodoxima proxetil	200 mg bid	10 días	Naber 2001
Ceftibuten	400 mg qd	10 días	Cronberg 2001
Solo si el patógeno tiene susceptibilidad conocida (No para iniciar terapia empírica)			
Trimetoprim– sulfametoxazol	160/800 mg bid	14 días	Talan, 2000
Co-amoxiclavulanico ^{2,3}	0.5/0.125 g tid	14 días	

1 Dosis baja estudiada, pero los expertos recomiendan dosis altas

2 No se ha estudiado como monoterapia para la pielonefritis aguda no complicada

1 Principalmente para los patógenos Gram-positivos.

Bid: Dos veces al día.

Qd: Cuatro veces al día.

Tabla 10. Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas en casos leves (36).

II. Tratamiento parenteral inicial en casos graves		
Después de la mejoría, el paciente puede cambiar a un régimen oral con uno de los antimicrobianos mencionados hasta completar 1-2 semanas de terapia.		
Antibiótico	Dosis Diaria	Referencia
Ciprofloxacino	400 mg bid	Talan, 2000
Levofloxacino	250–500 mg qd	Harding 2002
Levofloxacino	750 mg qd	Klausner 2007
Alternativas		
Cefotaxima ²	2 g tid	
Ceftriaxona ^{1,4}	1–2 g qd	Wells, 2004
Ceftazidima ²	1–2 g tid	Mouton, 1995
Cefepima ^{1,4}	1–2 g bid	Giamarellou 1993
Co-amoxiclav ^{2,3}	1.5 g tid	
Piperacilina/tazobactam ^{1,4}	2.5–4.5 g tid	Richard, 1998
Gentamicina ²	5 mg/kg qd	
Amikacina ²	15 mg/kg qd	
Ertapenem ⁴	1 g qd	Wells, 2004
Imipenem/cilastatina ⁴	0.5/0.5 g tid	Richard, 1998
Meropenem ⁴	1 g tid	Mouton, 1995
Doripenem ⁴	0.5 g tid	Naber

1/Dosis baja estudiada, pero los expertos recomiendan dosis altas

2No se ha estudiado como monoterapia para la pielonefritis aguda no complicada

3Principalmente para los patógenos Gram-positivos

4El mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada

Tabla 11. Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas en casos graves (36).

1.8.2. Tratamiento de la ITU complicada.

La planificación del tratamiento en este tipo de ITU dependerá de la severidad del cuadro clínico y tiene 3 objetivos: tratamiento o control de la anomalía urológica, tratamiento antimicrobiano y tratamiento de soporte cuando sea necesario (6).

Un aspecto importante es la prevención de este tipo de infección, sobre todo de origen nosocomial y las relacionadas con inserción de catéteres. Se debe atender de forma estricta a la técnica de colocación: preparación antiséptica del área con una correcta manipulación del catéter para evitar el arrastre de bacterias al tracto urinario inferior. Disminuir el riesgo de bacteriemia a través de una adecuada lubricación que disminuya las posibilidades de lesión uretral.

La elección del antibiótico para el inicio del tratamiento empírico se basa en el conocimiento previo de los posibles patógenos del centro y de sus resistencias, así como de la condición y severidad de la complicación del tracto urinario. La elección del antibiótico deberá tener en cuenta los patógenos más relevantes. Generalmente no es posible esperar por el reporte del urocultivo para el inicio del tratamiento empírico; sin embargo, el tratamiento deberá ajustarse al tener los resultados de dichas pruebas para lograr una mejor evolución clínica y disminuir el índice de resistencia. Fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y aminoglicósidos son los más utilizados. En casos de insuficiencia renal deberá ajustarse la dosis de tratamiento (6).

Los pacientes pueden ser tratados en régimen ambulatorio; sin embargo, en casos más severos deberán ser ingresados. Cuando mejore la condición clínica puede cambiarse la vía de tratamiento de parenteral a oral y completar el tiempo recomendado. La severidad de la infección dependerá de la causa subyacente y establecerá el pronóstico(6).

La realización de urocultivos de control entre la primera y segunda semana después del tratamiento y de la corrección de la patología urológica o el tratamiento de la condición médica subyacente es recomendable(6).

1.8.3. Elección del antibiótico en el tratamiento de las ITU.

Con el uso intensivo de cualquier antimicrobiano, especialmente cuando se utiliza en una base empírica en este grupo de pacientes con una alta probabilidad de infección recurrente, dará lugar a la aparición de microorganismos resistentes en infecciones posteriores. Siempre que sea posible, la terapia empírica debe ser sustituida por una terapia ajustada por los organismos infecciosos específicos identificados en el cultivo de orina. Por lo tanto, una muestra de orina para el cultivo debe ser obtenida antes de la iniciación de la terapia, y la selección de un agente antimicrobiano debe ser re-evaluada una vez obtenidos los resultados de los cultivos (73).

Si el tratamiento empírico es necesario, las fluoroquinolonas con excreción principalmente renal se recomiendan debido a que tienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana que cubre la mayor parte de los patógenos esperados, y porque alcanzan niveles de concentración elevados tanto en la orina y los tejidos urogenitales. Las fluoroquinolonas se pueden utilizar por vía oral así como parenteral. La comodidad de uso y perfil de seguridad de este grupo terapéutico ha originado un abuso en su prescripción y el desarrollo de cepas resistentes. Son alternativas una aminopenicilina más inhibidor de la B-lactamasa, cefalosporina de segundo o tercer grado, o, en el caso de la terapia parenteral, un aminoglucósido. Un nuevo grupo oral de carbapenem, ertapenem, en un ensayo aleatorio prospectivo ha demostrado ser tan eficaz como la ceftriaxona (74).

Recomendaciones para la terapia antimicrobiana en Urología.

Diagnóstico	Patógenos	Tratamiento empírico inicial	Duración del tratamiento
Cistitis aguda no complicada	E coli Klebsiella Proteus Staphilococci	TMP-SMX ¹ Nitrofurantoína Fosfomicina trometamol Pivmecillinam Alternativa: Fluorquinolonas ^{2,3}	3.... días 5-7 días 1 día 3-5 días 1-3 días
Pielonefritis aguda no complicada	E coli Klebsiella Otras enterobacterias Staphilococci	Fluorquinolona ² Cefalosporina de 3 ^a generación Alternativa: Aminopenicilina Aminoglucósido	7-10 días
ITU con factores de riesgo	E coli Enterococo Pseudomonas Staphilococci	Fluorquinolona ² Aminopenicilina Cefalosporina de 2 ^a generación	3-5 días tras la defervescencia, control o eliminación del factor de riesgo
ITU nosocomial	Klebsiella Proteus	Cefalosporina de 3 ^a generación Aminoglucósido	
Pielonefritis aguda grave complicada	Enterobacter Otras enterobacterias Candida	En caso de fallo del tratamiento inicial en 1-3 días o según el caso: antipseudomonas: fluorquinolona Acilaminopenicilina Cefalosporina 3 ^a generación Carbapenem Aminoglucósido En caso de Cándida: Fluconazol Anfotericina B	
Prostatitis aguda, crónica	E coli Otras enterobacterias	Fluorquinolona ² Alternativa en prostatitis aguda:	Aguda: 2-4 semanas Crónica: 4-6 semanas
Epididimitis, Ureaplasma aguda	Pseudomonas Enterococci	Cefalosporina de 3 ^a generación	3-5 días tras la defervescencia, control o eliminación del factor de riesgo
Urosepsis	Crónicas: Staphilococci Chamidia Ureaplasma E coli Otras enterobacterias Después de intervenciones quirúrgicas: Patógenos multirresistentes: Pseudomonas Proteus Serratia Enterobacter	Si Clamidia o Ureaplasma: Doxiciclina Macrólido Cefalosporina 3 ^a generación Fluorquinolona ² Antipseudomonoma; Acilaminopenicilina Carbapenem Aminoglucósido	

¹ Sólo en áreas donde la proporción de resistencia a E coli sea < 20%.

² Fluorquinolona con 58 diabetes 58 renal principalmente.

³ Evitar fluorquinolonas en cistitis no complicada siempre que sea posible.

Tabla 12. Recomendaciones para la terapia antimicrobiana en Urología (36).

Si no existe mejoría clínica o existe persistencia de fiebre por más de 72 horas puede deberse a la presencia de bacterias resistente o a presencia de complicaciones locales (abscesos, pionefrosis, etc). En estos casos, deberá obtenerse nuevamente cultivos y realizar estudios de imagen específicos. El tratamiento será parenteral hasta la mejoría del paciente y se valorará el tratamiento quirúrgico (44).

1.8.4. Duración de la terapia antimicrobiana.

Los regímenes de tratamiento pueden ser: *en monodosis*, el cual ha demostrado ser tan efectivo como los tratamientos de más días y con la ventajas de bajo coste, menos efectos adversos y fácil cumplimiento. No está indicado en casos de ITU complicada, ITU con síntomas de más de una semana de duración ni sospecha de infección de vías urinarias altas donde puede ser subóptima. *Régimen de tratamiento corto*, con una duración de no más de 3 días en el caso de cistitis no complicada. Para el caso de la pielonefritis el tratamiento debe indicarse durante 10 a 14 días. No todos los antibióticos son adecuados par aregímenes cortos.

En pielonefritis no complicada se puede acortar el tiempo de tratamiento si este tratamiento está basado en una quinolona (7 a 10 días) o una cefalosporina (10 días) (44).

En las ITU complicadas el tratamiento recomendado es de 7 a 14 días generalmente, pero la duración debe estar estrechamente relacionada con el tratamiento de la anomalía subyacente (48).

A veces es necesaria una prolongación de hasta 21 días de tratamiento, de acuerdo con la situación clínica (75).

Opciones de tratamiento para la terapia antimicrobiana empírica (36).

Antibióticos recomendados para el tratamiento inicial empírico:

- Fluoroquinolonas.
- Aminopenicilina más un inhibidor de β lactamasas.
- Cefalosporinas de 2^a ó 3^a generación.
- Aminoglucósido.

Antibióticos recomendados para el tratamiento empírico en caso de que falle el inicial:

- Fluoroquinolonas si no se usaron inicialmente.
- Ureidopenicilina (piperacilina) más un inhibidor de β lactamasas.
- Cefalosporinas de 3^a generación.

-Carbapenem.

-Tratamiento combinado: Aminoglucósido y un inhibidor de β lactamasas
Aminoglucósido y Fluoroquinolona.

Antibióticos no recomendados para el tratamiento empírico:

-Aminopenicilinas, como la amoxicilina, ampicilina.

-TMP/SMX

-Fosfomicina.

1.8.5. Seguimiento después del tratamiento.

La respuesta al tratamiento puede ser: curación, persistencia de la infección (no resuelta) o infección recurrente.

No se recomiendan visitas de control tras el tratamiento en el caso de las ITU no complicadas en mujeres jóvenes con resolución completa de síntomas. La indicación de realizar urocultivos posteriores al tratamiento de las ITU no complicadas no está indicado, excepto en mujeres embarazadas tanto en el caso de las cistitis como para las pielonefritis. En aquellos casos en los que los síntomas persistan al finalizar el tratamiento o el presentar un nuevo episodio de ITU en las 2 semanas siguientes son indicaciones para realizar urocultivo y antibiograma, asumiendo que la susceptibilidad de la bacteria es diferente al tratamiento indicado. Una nueva pauta de tratamiento durante 7 días debe ser considerada (6).

La mayor probabilidad de la participación de microorganismos resistentes en las ITU's complicadas es otra característica de estas enfermedades infecciosas. Esto no se relaciona a priori con la anomalía urinaria, pero se relaciona más con el hecho de que los pacientes con una infección urinaria complicada tienden a tener infecciones recurrentes (73).

Por estas razones, antes y después de la finalización del tratamiento antimicrobiano, se deben obtener cultivos de orina para la identificación de los microorganismos y la evaluación de las pruebas de sensibilidad (36).

En pacientes tratados de pielonefritis con una recaída en las primeras 2 semanas identificando al mismo patógeno el diagnóstico de pielonefritis no complicada debe ser reconsiderado (6).

1.8.6. Resistencia a antibióticos.

Es de especial importancia el conocimiento de los mecanismos y las tasas de resistencia en *E. coli*, responsable de una amplia mayoría de ITU. En España, en un estudio realizado en el año 2006, se encontraron tasas de resistencia por encima del 30% a

amoxicilina y cotrimoxazol, inferiores al 10% a amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas de segunda y tercera generación, del 3,8% a nitrofurantoína y, del 1,7% a fosfomicina. La resistencia a ciprofloxacino fue del 23,9%, con importantes diferencias dependiendo de la edad (6,7% en < 40 años frente al 33,9% en > 60) y de las zonas geográficas (desde el 12,5 hasta el 37,3%). En un estudio multicéntrico realizado en Brasil y varios estados europeos, incluido España, entre los años 2003 y 2006 en mujeres con cistitis no complicadas, se encontraron pocos problemas de resistencia en *Staphylococcus saprophyticus*, presentando una resistencia natural a fosfomicina y adquirida únicamente a la ampicilina en un 36% y, a cotrimoxazol en el 10% de las cepas. En cuanto a otras enterobacterias, comparando con los datos de *E. coli*, las cepas de *Klebsiella pneumoniae* (intrínsecamente resistentes a amoxicilina) presentaban porcentajes de resistencias superiores para nitrofurantoína, fosfomicina y cefalosporinas y *Proteus mirabilis*, se encontraron niveles de resistencia inferiores frente a betalactámicos y superiores frente a otras familias antibióticas(31).

Los pacientes con infección urinaria por *E. coli* que han recibido quinolonas en los 6 meses anteriores 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 fluorquinolonas es muy elevada, del 31,5% en 2009, siendo los terceros en Europa tras Chipre e Italia(76).

La resistencia a los antibióticos se presenta aún con tratamientos de pocos días. La flora vaginal y del tracto gastrointestinal se modifican de forma significativa. Después de 5 días de tratamiento con Ciprofloxacino en voluntarios sanos, se determinó que la flora microbiana no regresa a la normalidad hasta pasados casi 6 meses (31).

La respuesta bacteriana inicial al antibiótico genera pequeños cambios, por ejemplo, una velocidad más lenta de crecimiento; esto sugeriría que la bacteria volvería a su estado inicial posteriormente; sin embargo, esta reversión raramente ocurre, la bacteria genera mecanismo para corregir la deficiencia (de crecimiento, por ejemplo).

La resistencia bacteriana al inicio del tratamiento que ocasiona una falta de respuesta, puede deberse a los siguientes motivos: presencia de bacterias resistentes al antibiótico indicado, en relación al uso previo de antibióticos en los 3 meses previos; desarrollo de mecanismos de resistencia durante el curso de antibiótico por la propia bacteria o, coinfección por un segundo patógeno resistente o reinfección al disminuir la población dominante inicialmente (44). Otras causas que producen “fallo” del tratamiento son: Uremia por una concentración inadecuada de antibiótico, Necrosis papilar por abuso

de analgésicos, cálculos coraliformes con una gran cantidad de inóculo bacteriano, o el no cumplimiento del régimen de antibiótico indicado (63).

La resistencia bacteriana puede transmitirse de forma horizontal a través de plásmidos, especialmente en el caso de enterobacterias como la *E. coli*, siendo responsable de las actuales resistencias a cefalosporinas de tercera generación así como a otros antibióticos. Otras bacterias producen B-lactamasas responsables de resistencias a Cefamicina, cefalosporinas de 3ra. Generación, carbapenem, etc.(7, 21).

2. INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE

2.1. Definición y epidemiología.

Las ITUR son muy comunes en la práctica clínica habitual, sobretodo en mujeres jóvenes, sanas sin patología estructural del tracto urinario. De forma habitual cursan en brotes con periodos de acalmia entre estos. El padecer 2 o más episodios de ITU en 6 meses o, 3 o más en 1 año define a las ITUR. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, un segundo episodio de ITU es considerado una recurrencia y requiere una aproximación diagnóstica y orientación de tratamiento diferente (77).

La tasa de recurrencia de las ITU en estudios de cohortes esta entre 0,3 – 7,6 episodios por paciente por año, con un promedio de 2,6 infecciones por año. Entre un 30 a 44% de los episodios de ITU tendrán una recurrencia (77). En mujeres sanas el riesgo de recurrencia de una ITU es del 24% a los 6 meses y en aquellas con ITU recurrente el riesgo de un segundo episodio se incrementa hasta el 70% en 1 año (7).

Tal como los episodios de ITU esporádicos, las ITUR influyen negativamente en la calidad de vida del paciente y sus costes (directos e indirectos) son muy elevados, más de 5 billones de dólares en USA (33).

2.2. Clasificación.

La recurrencia de ITU puede presentarse de 2 formas: recidiva o reinfección. La recurrencia se establece por la determinación de un urocultivo negativo entre episodios; la ausencia de este indicaría persistencia.

Las recidivas (10-20% de los casos) suelen producirse en el curso de las 2 a 4 semanas siguientes a la aparente curación del cuadro infeccioso. Se producen por microorganismos que no son erradicados con el tratamiento, se produce la persistencia de la cepa original en el foco de infección. En general, es debida a un tratamiento antibiótico inadecuado o demasiado corto, a la existencia de una anomalía genitourinaria, o al

acantonamiento de las bacterias en un lugar inaccesible para el antibiótico (litiasis renal o prostatitis crónica).

Las reinfecciones (80-90% de los casos) pueden producirse por la misma cepa o por un nuevo microorganismo. Son más frecuentes en la mujer y se identifican más fácilmente si el patógeno es distinto al inicial. Todos los factores que complican la ITU predisponen a la reinfección. En la mayoría de los casos no se demuestran alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario. Por ello son especialmente frecuentes en mujeres postmenopáusicas, en portadores de sonda permanente, varones con adenoma de próstata, etc. Además, padecen reinfecciones aproximadamente un 20% de las mujeres jóvenes que presentan un primer episodio de cistitis (31, 78).

2.3. Factores de riesgo.

Estudios recientes con patrones filogenéticos intentan demostrar una presentación diferente en este sentido siendo más frecuentes las recaídas que las reinfecciones. Estas variaciones dependerán de los diferentes grupos de edad. Las recaídas están relacionadas con el grupo B2, mientras que las reinfecciones con el grupo D. Las recidivas y reinfecciones están relacionadas con una mayor cantidad de factores de virulencia de la bacteria y hemolisinas. (64, 79).

La susceptibilidad para las ITUR es el resultado de la combinación de múltiples factores de riesgo, entre estos: la exposición y colonización bacteriana uretral, la virulencia bacteriana (*E.coli*), la historia previa de ITU y la genética del huésped (25, 33).

En mujeres premenopáusicas los principales factores de riesgo para ITUR: sexualmente activas y los productos espermicidas, así como una nueva pareja sexual. Otros factores considerados habitualmente como de riesgo no se han podido correlacionar con las ITUR, tales como: el vaciado vesical postcoital, historia anterior de enfermedades de transmisión sexual, índice de masa corporal (obesidad), utilizar ropa íntima de algodón y los baños prolongados (77).

Otros factores de riesgo relacionados incluyen la incontinencia urinaria, historia de ITUR premenopáusica y elevado volumen residual (25, 77). También la diabetes tipo II y la obesidad (80).

También se ha demostrado que la colonización bacteriana vaginal por organismos Gram negativos es mayor y más prolongada en mujeres con ITUR, así como una respuesta inmune aberrante y una alteración de la microfauna con una pérdida del número de lactobacilos (64). En mujeres posmenopáusicas, la falta de estrógenos predispone a las IU

recurrentes. Se ha demostrado que la administración de estradiol disminuye de manera significativa el número de episodios de IU, a la vez que aumenta la población vaginal de *Lactobacillus* spp. Y disminuye la de enterobacterias (39).

Menos del 5% de las mujeres con ITUR presentan alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario (81). Las causas urológicas de ITUR son: litiasis infecciosas, riñón atrófico unilateral infectado, duplicación ureteral y uréter ectópico, cuerpos extraños en la vía urinaria, divertículo uretral y glándulas periuretrales infectadas, muñón uretral infectado posterior a nefrectomía, quiste de uraco infectado, quistes de cálices renales comunicantes infectados, absceso perivesical fistulizado a vejiga (82).

Existen factores genéticos relacionados con las ITUR, como el padecer el primer episodio de ITU antes de los 15 años y la historia de ITU en la madre. Estos factores están relacionados con: polimorfismos en los receptores del urotelio encargados de reconocer los uropatógenos, factores de citoquinas con baja expresión, así como receptores encargados de la activación y migración de neutrófilos. Los genes que están asociados con una mayor susceptibilidad a padecer ITUR son: HSPA1B, CXCR1 y 2, TLR1,2,4,5, SIGIRR, TRIF, TRAM MyD88, TIRAP, VEGF, TGF-1B (77). Como en cualquier infección de mucosa, los TLR son los receptores más implicados en el inicio de la infección; el reconocimiento de la bacteria por estos receptores genera una respuesta de citoquinas que favorece el reclutamiento de células inflamatorias. TLR 1 y 2 reconocen lipopéptidos; TLR4, lipopolisacáridos; TLR5, flagelinas (83). Dentro de los factores genéticos también se ha demostrado una predisposición mayor para ITUR en pacientes con antígenos sanguíneos de histocompatibilidad no secretores más que en secretores debido a una susceptibilidad mayor de colonización por *E. coli* con fimbrias P (64).

2.4. Etiología.

La etiología de las ITUR es similar a las ITU esporádicas. *E. coli* es responsable del 68 – 77% de los episodios. En el estudio de las ITUR es primordial el urocultivo (particularmente si no se ha realizado con anterioridad), aún más cuando se presenta un nuevo episodio en las 2 semanas posteriores a haber terminado el tratamiento. Las pruebas de imágenes y la cistoscopia tienen un valor limitado, en la mayoría de los casos no aportarán información adicional pero permiten descartar factores de riesgo que pueden predisponer a nuevos episodios. Existen condiciones clínicas en las que se debe realizar un estudio urológico: historia de cirugía del tracto urinario, anomalías anatómicas conocidas o sospecha de las mismas, pacientes inmunocomprometidos, litiasis, alteraciones del flujo

urinario, volumen residual postmiccional elevado, neumaturia y/o fecaluria, microhematuria persistente o hematuria (77).

2.5 Patogenia.

En la patogenia de las ITUR se ha demostrado que, tras la invasión bacteriana del urotelio y su rápida replicación en el citosol de las células huésped, ocurre la formación de “comunidades bacterianas intracelulares” (IBC) de bacterias que quedan protegidas de la acción de los macrófagos y de la actuación de los antibióticos formando una especie de reservorio bacteriano, este mecanismo fue discutido anteriormente en la patogenia de las ITU en general. También se ha demostrado que, en el caso de *E. coli* puede permanecer acantonada en el intestino del paciente (33, 64). Estudios experimentales demuestran que estas IBC pueden permanecer inactivas durante años con ausencia de síntomas y urocultivos negativos; en momentos en que existe un cambio, como la reorganización de su estructura puede reiniciarse la replicación bacteriana y la reaparición de síntomas (84).

Otro mecanismo en la contaminación periódica de bacterias provenientes del tracto gastrointestinal y la vagina.

La creación de biofilms también está muy relacionada con la patogenia de las ITUR. Los biofilms son estructuras tridimensionales con una matriz bacteriana heterogénea pero funcional con diferentes expresiones de antígenos en su superficie, diferentes tipos de resistencia bacteriana, de utilización de nutrientes y de factores de virulencia. Los biofilms permiten a la comunidad bacteriana una tolerancia mayor a la agresión por los mecanismos del huésped, antimicrobianos y respuesta inmune. En la creación de los biofilms participan las fimbrias, los antígenos bacterianos, etc. Los biofilms están más relacionados con la recaída que con la reinfección en la ITUR (64).

El diagnóstico de las ITUR debe contar con urocultivos positivos. Otras exploraciones como la cistoscopia o imágenes del tracto urinario superior no están indicadas de rutina pero deben considerarse en casos atípicos. La medición del residuo postmiccional es importante (6).

2.6. Tratamiento de las ITU recurrentes no complicadas.

Se recomienda excluir causas anatómicas que puedan predisponer a ITUR en hombres y mujeres postmenopausicas. Existen 4 patrones de respuesta al tratamiento: Curación, persistencia bacteriológica (persistencia del mismo microorganismo a las 48

horas de tratamiento), recaída y reinfección las cuales pueden estar en relación con un tratamiento inadecuado (85).

La mayoría de las recurrencias pueden ser tratadas de la misma forma que las ITU esporádicas. La duración del tratamiento es variable pero 3 a 7 días del mismo se considera razonable, salvo que existan factores de riesgo que puedan predisponer a complicaciones (p.e diabetes). El consejo terapéutico en cuanto a la modificación de hábitos es primordial (77).

La resistencia a antibióticos de los uropatógenos es cada vez mayor lo cual dificulta en muchos casos el tratamiento de las ITUR. Además de los antibióticos se deben considerar otras opciones terapéuticas (33).

La prevención de las ITUR incluye: cambio en los hábitos de comportamiento evitando factores de riesgo, medidas no farmacológicas (no antimicrobianos) y la profilaxis antimicrobiana. En el caso de altos residuos postmiccionales se deben iniciar autocateterismos (6).

La primera consideración en las ITUR es el cambio en los hábitos o patrones de comportamiento en relación con la ingesta hídrica, el vaciado vesical de forma habitual y postcoital, adecuada limpieza de la zona anal tras evacuación, duchas vaginales y ciertas prendas íntimas, etc. (6).

Se puede recomendar al paciente diferentes opciones de tratamiento.

2.7. Profilaxis.

2.7.1. Profilaxis antimicrobiana.

La profilaxis antibiótica puede administrarse de diferentes formas: antibiótico postcoital a bajas dosis, 3 veces por semana o a diario, ajustándose a la actividad sexual de la paciente (si se considera a este como factor de riesgo) o, de forma continua por un período de tiempo. Para la prevención de la ITUR cuyo origen es postcoital debe indicarse profilaxis antimicrobiana cuando otras medidas (cambios de hábitos, recomendaciones generales, etc.) no hayan sido efectivas (6, 77, 85).

Habitualmente la profilaxis antibiótica se utiliza por períodos de entre 3 a 6 meses, aún cuando puede llegar hasta los 12 meses. La elección del antibiótico se realiza con base a la historia de resistencia bacteriana de la paciente, alergias, tolerancia, costes, etc. (77). En pacientes en los que se han completado los 6 meses de profilaxis y presenta nuevos episodios de ITU, esta puede reiniciarse y mantenerse por períodos de hasta 2 a 3 años (79).

La profilaxis antimicrobiana ha demostrado una reducción los episodios de ITU hasta en un 95% en diferentes estudios y poblaciones. En una revisión de más de 19 publicaciones demostró una reducción de episodios de ITU entre 0-0,9 por persona/año comparado con 0,8-3,6 por persona/año en el grupo placebo. El riesgo relativo de recurrencia comparado con placebo fue de 0,21 a favor de la profilaxis antimicrobiana. (79).

La profilaxis postcoital ha demostrado ser efectiva y disminuye la utilización a diario de profilaxis antimicrobiana. Su uso dependerá del patrón de actividad sexual de la pareja(79).

Las tablas 13 y 14 muestran algunos regímenes de profilaxis antimicrobiana continua para las mujeres con ITU recurrentes (36).

Profilaxis	ITU esperadas por año
TMP-SMX* 40/200 mg diario	0–0.2
TMP-SMX 40/200 mg 3 veces/semana	0.1
Trimetoprim 100 mg diario	0–1.5**
Nitrofurantoina 50 mg diario	0–0.6
Nitrofurantoina 100 mg diario	0–0.7
Cefaclor 250 mg diario	0.0
Cefalexina 125 mg diario	0.1
Cefalexina 250 mg diario	0.2
Norfloxacin 200 mg diario	0.0
Ciprofloxacino 125 mg diario	0.0
Fosfomicina 3 g cada 10 días	0.14

*Trimetoprim–sulfametoxazol.

**Alta proporción de recurrencia observada con trimetoprim cuando se usa asociado a resistencia a trimetoprim.

Tabla 13. Profilaxis antimicrobiana continua para las mujeres con ITU recurrentes (86).

Regímenes de profilaxis antimicrobiana postcoital para las mujeres con ITU recurrentes.

Profilaxis	ITU esperada por año
TMP-SMX* 40/200 mg	0.30
TMP-SMX 80/400 mg	0.00
Nitrofurantoina 50 or 100 mg	0.10
Cefalexina 250 mg	0.03
Ciprofloxacino 125 mg	0.00
Norfloxacino 200 mg	0.00
Ofloxacino 100 mg	0.06

*Trimetoprim-sulfamethoxazole

Tabla 14. Profilaxis antimicrobiana postcoital para las mujeres con ITU recurrentes (86).

El autodiagnóstico y el autotratamiento con un régimen acortado de un antimicrobiano se debe considerar en la ITUR no complicada, en algunos pacientes (87). Este planteamiento tiene su base para aquellos pacientes en los que la ITUR es infrecuente o bien ocurre en ciertos períodos por lo que la profilaxis continua pudiese ser innecesaria. Varios estudios prospectivos han demostrado esta opción como segura y adecuada en este grupo de pacientes (85). Esta forma de tratamiento debe limitarse para aquellos pacientes en los que haya sido documentados los episodios de infección previos y estén motivados y concientizados por esta forma de terapéutica, comprendan adecuadamente las instrucciones y tengan una adecuada comunicación con su médico. Deben tener la precaución en caso de sintomatología compatible con pielonefritis o bien si los síntomas no desaparecen a las 48 horas de tratamiento (79).

2.7.2. Profilaxis inmunoactiva.

Las vacunas o inmunomoduladores bacterianos contienen bacterias inactivadas, lisadas o componentes celulares de la bacteria. Se produce una estimulación inespecífica del sistema inmune con una respuesta tanto celular como humoral. Estos preparados producen una estimulación de la fagocitosis, síntesis de IgA secretora, interferón y citoquinas aumentando las defensas del huésped lo que conllevaría a una disminución en el uso de antibióticos.

El desarrollo de vacunas ha aumentado en los últimos años. Muchas se encuentran todavía en fase de experimentación animal. Se han desarrollado vacunas con diferentes

objetivos: (a) impedir la adherencia bacteriana: bloquean la interacción huésped-patógeno evitando la adherencia, son vacunas desarrolladas contra diferentes moléculas de adhesinas que no han demostrado efecto sobre los pili; (b) la inactivación de toxinas (hemolisinas) y proteasa; (c) la adquisición bacteriana de hierro: bloquean el receptor para la captación y transporte del mismo (21).

El uso de profilaxis inmunoactiva está avalado por las guías europeas desde hace años. Las primeras investigaciones con preparados de bacterias (*E coli*) lisados datan desde 1996 por Lettgen, quien demostró su eficacia en comparación a tratamiento con nitrofurantoina. Estudios posteriores prospectivos, doble ciego y con comparación con placebo han demostrado disminución de episodios de ITU hasta en un 35% (20)

OM-89 (Uro-Vaxom[®]) es un inmuno-estimulante oral compuesto por un extracto de 18 serotipos diferentes de *E. coli* que estimulan la respuesta inmune aumentando la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos a través de la regulación en alta de las células dendríticas. Este producto está lo suficientemente bien documentado y se ha demostrado ser más eficaz que el placebo en varios ensayos clínicos aleatorizados reduciendo a la mitad el número de ITU siendo los efectos secundarios similares a placebo (88). Por lo tanto, puede ser recomendado para la inmunoprofilaxis en mujeres con ITU recurrentes sin complicaciones (89). Su eficacia en profilaxis antimicrobiana en otros grupos de pacientes no está establecida.

La vacuna vaginal Urovac[®] contiene 6 serotipos de *E coli* así como bacterias muertas de *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* y *Enterococcus faecalis*. Este producto administrado en óvulos vaginales, estimula la producción de IgG e IgA en el tracto urogenital. Los primeros estudios no demostraron mayor eficacia al comparar con placebo; sin embargo, la introducción de ciclos de refuerzos adicionales en el esquema inicial de vacunación demostró una discreta disminución del número de ITUR (88).

La administración de ciclos de refuerzos adicionales también ha demostrado eficacia en estudios fase II con otros productos como StroVac[®] y Solco-Urovac[®]. Para otros productos de inmunoterapia, como Urostim[®] y Urvakol[®], no hay estudios controlados disponibles (36).

2.7.3. Profilaxis con estrógenos locales.

Uno de los principales factores de riesgo para ITUR en mujeres postmenopáusicas es el déficit estrogénico que provoca atrofia de mucosa y elevación de pH. Está

demostrado que la administración de estrógenos locales incrementa la colonización por lactobacilos que mantienen “controlada” la población de posibles uropatógenos. Su uso intravaginal disminuye de forma significativa los episodios de ITU pero está relacionado con irritación y disconfort hasta en 20% de los pacientes lo cual puede afectar la adherencia. La administración de estrógenos orales no ha demostrado reducción en el número de episodios de ITU. Se debe tener en cuenta la irritación vaginal que se produce en el 6 – 20% de las pacientes con este tratamiento y que podría inducir cambios en el equilibrio del medio vaginal (6, 85, 88).

2.7.4. Profilaxis con probióticos.

Ciertos lactobacilos pueden interferir con la capacidad de adherencia, crecimiento y colonización por uropatógenos a través del bloqueo de sus receptores por la producción de una serie de productos como el peróxido de hidrógeno, ácido láctico y bacteriocinas. No todos los lactobacilos tienen esta propiedad, existen grandes diferencias entre estos por lo que, para que sea eficaz, debe cumplir con estas propiedades (88, 90).

Estos productos se pueden utilizar 1 o 2 veces por semana para la profilaxis. El uso diario del producto oral con cepas GR-1 y RC-14 puede restaurar los lactobacilos vaginales, competir con los patógenos urogenitales, prevenir la vaginosis bacteriana, condiciones que aumentan el riesgo de infección del tracto urinario (91).

La accesibilidad a estos productos es limitada y no universal. Sólo se han investigado específicamente las cepas de *Lactobacillus* para su utilización en la profilaxis. Las cepas de *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus Crispatus* CTV05 no están disponibles actualmente para la profilaxis (36).

El uso diario del producto oral con cepas GR-1 y RC-14 es recomendable ya que puede restaurar los lactobacilos vaginales, competir con patógenos urogenitales, y prevenir la vaginosis bacteriana, que es una condición que aumenta el riesgo de infección del tracto urinario. Cuando existe la disponibilidad, se debe considerar el uso vaginal de probióticos que contengan *L. rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 utilizados 1 o 2 veces por semana, para prevenir la ITU recurrente (91).

A pesar de las aparentes ventajas comunicadas en la literatura, las guías actuales solo recomiendan la utilización de lactobacilos en investigación (6).

2.7.5. Profilaxis con arándanos o proantocianidinas.

Los arándanos han sido utilizados para la profilaxis de ITUR desde hace años. Su mecanismo de acción se basa en que las proantocianidinas A producen la inhibición de la adherencia de la *E. coli* a través de las fimbrias P. La reducción de los episodios de ITU es independiente de su ingesta en zumo o en tabletas (88).

El arándano que se utiliza es el americano, utilizados desde hace muchos años por los indios americanos para el tratamiento de las ITU. El zumo es muy ácido (pH <2,5) aún con endulzantes. Se recomienda su consumo al menos 2 horas después de las comidas y su excreción urinaria es completa a las 12 horas. Además de la inhibición de la adherencia bacteriana in vivo, se ha sugerido que actúa a través de una reducción de la expresión de las fimbrias P en la superficie bacteriana; además, los estudios in vitro demuestran su eficacia en otras bacterias (no solo *E. coli*) como: *Proteusspp*, *P aeruginosa*, *E faecalis*, *S aureus*, *K pneumonie*. Un aspecto muy importante es que no solo actúa sobre las bacterias en el tracto urinario, también se ha postulado su efecto sobre las bacterias del tracto gastrointestinal que potencialmente producirán ITU disminuyendo sus factores de virulencia (adherencia, fimbrias, etc.). Los estudios con arándanos se han realizados, además de en mujeres con ITU de repetición, en pacientes embarazadas, pediátricos y neurógenos (92).

El mayor reto en el uso de este producto ha sido determinar la dosis óptima para prevenir las ITU. Para la práctica clínica cotidiana, se recomienda el consumo diario de productos de arándano, con un mínimo de 36mg/día proantocianidinas A (el compuesto activo); sin embargo, otros autores recomiendan hasta 72 mg/día para lograr protección antibacteriana. La mejor propuesta es utilizar aquellos compuestos que han demostrado actividad biológica clara en la orina (36, 88).

En una revisión Cochrane actualizada en 2013 se concluye que el beneficio de los arándanos en profilaxis es escaso, con una mejor adherencia al zumo que a las tabletas o cápsulas. El mayor beneficio se espera en ITUR como profilaxis con una dosis mínima de 36mg/día proantocianidinas A. Se requiere mayor número de investigaciones (93).

De acuerdo a las guías actuales en las que se reportan los resultados de un meta-análisis de 24 estudios con 4473 pacientes, no se ha observado superioridad de estos productos para disminuir la incidencia de ITUR. Dado los resultados contradictorios con respecto a la literatura, no pueden establecer recomendaciones acerca de su consumo (6).

2.7.6. Profilaxis con D-manosa

Los manósidos y pilicidas han sido desarrollados en los últimos años y su objetivo es bloquear la interacción entre huésped-patógeno inhibiendo las proteínas responsables de la adherencia bacteriana y la posterior formación de reservorio. Pueden actuar de forma sinérgica con los antibióticos.

La D-manosa en dosis diaria de 2gr. Demostró ser superior a placebo y al menos igual de efectiva que la nitrofurantoína en la prevención de las ITUR (94).

2.7.7. Instilaciones endovesicales.

Las instilaciones endovesicales con condroitin-sulfato y ácido hialurónico han sido utilizadas para la reposición de la capa de glucosaminoglicanos (GAG) del urotelio en el tratamiento de la cistopatía intersticial desde finales de la década de 1990, posteriormente su uso se ha extendido en el tratamiento de la cistopatía rádica y las ITUR. La capa de GAG funciona como una capa de moco sobre la superficie del urotelio que brinda protección evitando el contacto directo de la orina y microorganismos con el urotelio lo que facilitaría la adhesión bacteriana y la infección (95).

En un estudio de 57 pacientes con ITUR, la combinación de condroitin sulfato y ácido hialurónico comparado con placebo, ha demostrado una disminución de las recurrencias en 1 año con aumento del tiempo entre recurrencias y mejoría en la cuestionarios de calidad de vida (96).Cicione y cols. Han publicado recientemente un estudio multicéntrico con la administración de instilaciones de condroitin sulfato y ácido hialurónico en una cohorte de 157 pacientes en el que se demuestra una reducción de episodios de ITU de 4,13 a 0,44 al año con un aumento de tiempo entre las infecciones de 94,8 a 178,4 días (97).

Existen varios productos utilizados para las instilaciones vesicales con múltiples estudios publicados pero su comparación es difícil por diferencias en el tipo de sustancia, las concentraciones de las mismas, las dosis y por esquemas de administración, entre otros (95). Este es un motivo por el que, de acuerdo a las guías actuales, no se pueden establecer recomendaciones en cuanto a su uso para la prevención de las ITUR (6).

2.7.8. Otros productos utilizados para la profilaxis.

La utilización de vitamina C (ácido ascórbico) ha demostrado resultados contradictorios en diferentes estudios. En un estudio en pacientes lesionados medulares no demostró una disminución del pH urinario a niveles adecuados con dosis de 500 mg 4

veces/día. Otros estudios establecen que se lograría una disminución de pH con dosis entre 1-4 gr. Con la evidencia actual, diferentes autores consideran que no puede ser recomendado su uso para la prevención de las ITUR (85).

Las sales de Metenamina, a través de la formación de formaldehído ha sido estudiada para la prevención de las ITUR. El mecanismo exacto de funcionamiento se desconoce. Requieren un pH urinario menor de 5,5 para su metabolización. Puede considerarse su uso durante 1 semana para la prevención de ITUR en pacientes sin anomalías del tracto urinario (85).

Angocin[®] es un producto de herboristería que contiene raíz de rábano picante (*Armoracia rusticanae*) y Capuchina (*Tropaeolum majus*) que producen isotiocianatos los cuales han demostrado cierto efecto en la reducción de los episodios de ITU. La acupuntura también ha demostrado cierta eficacia en este sentido. Los estudios de estos tipos de profilaxis son escasos, y se requiere una mayor evidencia para su utilización dentro de protocolos estandarizados (88).

3. DAÑO RENAL

La función del riñón consiste en mantener constante la composición y el volumen del medio interno. Los mecanismos de funcionamiento del riñón permiten excretar, en condiciones normales, cualquier exceso de agua o solutos no metabolizado de la dieta, así como los productos finales del metabolismo del nitrógeno (urea, creatinina).

La excreción diaria de orina es de aproximadamente 1,5 Lts (ó 1 ml/min).

La formación de orina depende de 3 factores: el equilibrio de presiones (hidrostática del capilar glomerular y oncótica del espacio de Bowman), la intensidad del flujo de plasma a través de los glomérulos y, la permeabilidad. Además el área total de superficie de los capilares que filtran es importante.

El rango normal de la Creatinina sérica es 0,8-1,3 mg/dl en el hombre y 0,6-1,0 mg/dl en la mujer, cambios de $\pm 0,3$ mg/dl en distintos laboratorios pueden considerarse como cambios interensayo.

La filtración glomerular (FG) se ve afectada en las siguientes condiciones: por reducción de la presión hidrostática (por ejemplo: shock, hipotensión arterial), aumento de presión en la membrana del espacio de Bowman (uropatía obstructiva), presión oncótica del plasma se eleva (deshidratación, hemoconcentración), descenso del flujo sanguíneo y plasmático (Insuficiencia cardíaca), reducción de la permeabilidad a nivel glomerular (glomerulonefritis), etc.

El deterioro de la función renal puede ser un proceso agudo, subagudo (semanas) o crónico (meses o años), y que a su vez puede tener recaídas agudas.

3.1. Lesión renal aguda (LRA)

3.1.1. Definición.Epidemiología.

Clásicamente, se define la Insuficiencia renal aguda (IRA) como un rápido deterioro de la función renal suficiente como para permitir la acumulación de productos nitrogenados en el organismo.

El término IRA fue sustituido por el LRA como un término más amplio que refleja toda la serie de cambios de se suceden y no sólo la capacidad de eliminación de productos de desecho.

El fracaso renal agudo (FRA) es un síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, caracterizado por un deterioro brusco de la función renal, manifestado por un aumento de la concentración de productos nitrogenados en sangre con o sin disminución del volumen urinario (98).

A pesar de los grandes avances en el campo de la Nefrología, en el caso de la LRA ha sido escaso. Para algunos autores esto se debe a la falta de una definición estandarizada de la misma. La definición **RIFLE**, conocida por su acrónimo en inglés: Riesgo (Risk), Lesión (Injury), Fallo (Failure), Pérdida de función renal (Loss of Kidney function) y Enfermedad renal terminal (End Stage Kidney Disease). Esta definición/clasificación proponía una división con base a uno de dos criterios: la tasa de filtración glomerular (TFG) y la excreción urinaria. Los 3 primeros niveles (R,I,F) podían ser valorados tanto por la TFG como por la excreción urinaria; mientras que los grados L y E representaban estadios clínicos tras el diagnóstico de la LRA. Cada estadio se inicia con la elevación de la creatinina en un 50% (equivalente a una disminución de 1/3 en la TFG). En cuanto a la excreción de orina debía ser menor de 0,5 ml/kg/h en 6 horas. Una de las dificultades de esta definición es que no establecía el tiempo en el que debían ocurrir los cambios. En las revisiones posteriores de esta clasificación se estableció el tiempo en 7 días (Kidney Disease Improving Global Outcomes – KIDGO)(99).

Posteriormente, se valoró que los cambios de más del 50% de incremento de la creatinina eran muy conservadores ya que se observó que cambios menores aumentaban la morbi-mortalidad de los pacientes. Se realizó una revisión de esta definición en 2006, Acute Kidney Injury Network –**AKIN**- incluyendo en la misma una elevación de la creatinina mayor de 0,3 mg/dl en 48 horas (al menos 2 mediciones con 48 horas de diferencia entre ambas); el problema de este cambio es que se necesitaba una creatinina

basal del paciente de la que en muchos casos no se dispone, por lo que se desarrollaron métodos para calcularla por distintas fórmulas (por ejemplo la Modified Diet in Renal Disease –MSDR- asumiendo una TFG de 75-100 ml/min/1,73m²) y, en ocasiones se producía un sobrediagnóstico. La definición más reciente (KIDGO) representa una combinación de las anteriores; define AKI por una elevación mayor de 0,3 mg/dl de creatinina en 48 horas o, mayor de 50% de la basal en 7 días, permaneciendo inalterado el criterio de la excreción urinaria (menor de 0,5 ml/kg/h en 6 horas)(99).(100).

La LRA es la patología médica más común en los pacientes hospitalizados, aproximadamente un 5% de los pacientes hospitalizados desarrolla IRA, aumentado hasta aproximadamente el 20% en las Unidades de cuidados intensivos. La incidencia es muy variable debido a las diferentes definiciones utilizadas(100).

La LRA aumenta hasta en 8 veces la posibilidad de fallecer en los pacientes hospitalizados. La tasa de mortalidad varía entre el 20% en la variedad oligúrica hasta el 90% en la variedad no oligúrica.

El estadio de la clasificación RIFLE se relaciona de forma significativa con la recuperación de la función renal posterior al FRA (pudiendo haber una recuperación completa o secuelas variables en la unidad renal), necesidad de tratamiento específico (diálisis), aumento de los días de ingreso y aumento de la mortalidad hospitalaria (100).

Una disminución del volumen urinario menor de 0,3 ml/kg/h en 6 horas es un marcador de elevación de la mortalidad. Así mismo, el tiempo en el que la creatinina permanece elevada está asociado con peor pronóstico. De estas observaciones surge la necesidad de realizar un diagnóstico precoz por lo que las investigaciones que permiten valorar la patología han avanzado hacia determinaciones de otros productos (biomarcadores) (99).

3.1.2. Clasificación.

Sistema RIFLE

Desarrollada en 2002. El acrónimo ha sido mencionado en párrafos anteriores. Se basa en los descensos porcentuales de la TFG con elevación de la creatinina (con respecto a valores basales) y descenso en la diuresis. Tiene en cuenta la IRC previa. Los valores con creatinina menor de 4 mg/dl son considerados estadio F, siempre que existan aumentos de al menos 0,5 mg/dl. El paciente se clasifica con base al peor criterio (Creatinina, TFG o diuresis) que lo sitúe en el mayor estadio de gravedad. Esta clasificación tiene un valor pronóstico. El período para la clasificación es de 7 días.(98).

Clasificación AKIN

Representa una modificación del Sistema RIFLE. Se divide en estadios funcionales por números que se corresponden con los primeros estadios del sistema RIFLE. Las categorías L y E no aparecen en la clasificación ya que se consideran desenlaces de la enfermedad. Existen 2 diferencias importantes: en el estadio 1 los cambios en pequeñas cantidades de los valores de creatinina (0,3 mg/dl) y el límite de tiempo de 48 horas. Antes de clasificar el estadio se debe optimizar el estado de volemia del paciente y en caso de oliguria debe haber sido descartada la obstrucción de la vía urinaria (98)

Creatinina.

Existe una relación entre la TFG y la creatinina. A través de un modelo matemático de la cinética de la creatinina es posible detectar descensos en la TFG antes de que aparezcan cambios porcentuales en la creatinina. De esta forma se ha realizado una clasificación en 3 estadios con valores de creatinina a de 0,3, 0,5 y 1 mg/dl determinados a las 24 y 48 horas y que se corresponden con descensos aproximados en el aclaramiento de creatinina de entre 19-39% (estadio 1); 30-57% (estadio 2) y, 49-68% (estadio 3). (98)

Los puntos débiles de estas clasificaciones son: No son suficientemente específicas para guiar la práctica clínica, el daño estructural puede preceder en el tiempo a las variaciones de creatinina y/o el volumen urinario, no permiten la diferenciación entre las causas: pre, renal y pos

3.1.3. Diagnóstico.

Los criterios para el diagnóstico han sido discutidos en párrafos anteriores. El diagnóstico se basa en la elevación de la creatinina y/o en la disminución del volumen urinario de acuerdo a los criterios establecidos en la definición.

La determinación de creatinina ha sido, en la práctica clínica, la prueba más utilizada para el diagnóstico de IRA, así como para la valoración del tratamiento. Sin embargo, presenta ciertos inconvenientes como son: su elevación se produce cuando ya existe un daño renal importante con una disminución de la filtración glomerular a la mitad; su concentración depende de los cambios en la masa muscular, por el aumento de la secreción tubular en presencia de deterioro funcional y, por factores extrarrenales como el peso corporal, la edad, sexo, raza, entre otros. Sus ventajas radican en el bajo coste y su disponibilidad universal. Por esto se ha investigado en el desarrollo de biomarcadores como fue discutido anteriormente (98, 101).

En la AKI puede haber disminución del volumen de diuresis; sin embargo, en otras ocasiones este se mantiene por lo que la diuresis conservada no excluye la presencia de AKI.

El primer punto a valorar al diagnóstico es si se trata de un evento agudo o crónico.

El sedimento urinario puede orientar en el diagnóstico de las causas de AKI: la presencia de diferentes tipos de cilindros, de leucocitos polimorfonucleares, cristales, etc.

Biomarcadores.

La determinación de Cistatina C se ha planteado como alternativa para la valoración de la función renal. Esta proteína de bajo peso molecular es producida de forma constante por las células nucleadas y su función es inhibir las proteasas de cisteína, se filtra libremente por el glomérulo y no se secreta. La elevación de la Cistatina C ocurre $1,5 \pm 0,6$ días previo a la elevación de la creatinina (98, 99).

Han sido investigados otros biomarcadores como NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin), también conocida como siderocalina o lipocalina 2. Su expresión esta inducida por el daño epitelial. Permite la detección precoz de la lesión renal aguda tanto isquémica como tóxica con una rápida expresión y detección en orina. Está asociada a una elevación de la mortalidad aun sin cambios en los niveles de creatinina. Sus valores pueden estar influenciados por las infecciones del tracto urinario y la enfermedad renal previa (98, 99).

KIM-1 (Kidney Injury Molecule) es una glicoproteína perteneciente a las inmunoglobulinas que se encuentra expresada en las células del túbulo proximal posterior al daño isquémico o tóxico pudiendo detectarse a las pocas horas en orina. No se expresa en tejidos sanos (98).

IL-18 es una citoquina mediadora de inflamación que se eleva en orina a las pocas horas de la isquemia. Es más específica de la NTA. Se ve afectada en la IRA prerrenal, IRC o ITU (98).

En la valoración diagnóstica de la LRA es muy importante la ecografía renal que nos permitirá establecer la morfología renal y además, descartar el componente obstructivo del FRA.

Es importante la diferenciación entre IRA renal y prerrenal. La clínica y antecedentes del paciente en relación a alteraciones hemodinámicas, ciertos parámetros de laboratorio pueden orientar al diagnóstico.

Un sodio urinario menor de 20 mmol/l, osmolaridad urinaria mayor de 500 mOsm/l, fracción excretada de sodio menor de 1% y el cociente de urea en orina/plasma mayor de 10 sugieren un origen prerrenal (98).

Causas de AKI

La etiología es multifactorial, especialmente el que se desarrolla en el ámbito hospitalario. Las causas pueden variar geográficamente y entre hospitales. En el estudio GEFRAM, se evaluaron 748 casos de IRA en 13 hospitales de Madrid, se observó que las causas más frecuentes fueron: Necrosis tubular aguda (NTA) en el 45% de los casos; IRA prerrenal, 21%; IRC reagudizada (principalmente por NTA o enfermedad prerrenal), 13% y; IRA posrenal, 10% (98).

Existen pocos estudios sobre la etiología del deterioro brusco de la función renal en pacientes con IRC (IRA en pacientes con IRC) (101).

3.1.4. Patogenia. Tipos.

Como ha sido descrito en párrafos anteriores, la AKI puede deberse a múltiples factores. Dentro de su patogenia influyen 3 mecanismos principales que pueden estar presentes de forma independiente, o en ocasiones pueden asociarse, o bien pueden ser unos consecuencias de otros en el contexto de la evolución de la enfermedad. Estos mecanismos han permitido una clasificación clásica pero que mantiene su vigencia. De esta forma encontramos: IRA prerrenal, secundaria a una disminución de la perfusión renal, IRA renal (parenquimatoso) debida a enfermedades del parénquima renal e IRA posrenal ocasionada por una obstrucción en las vías de excreción de la orina (figura 4) (101).

La IRA prerrenal es la causa de IRA en el 40-80% de los casos. Si se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz es reversible. Si no se realiza el tratamiento adecuado se producirá una necrosis tubular aguda (NTA) con aumento de la morbi-mortalidad.

La IRA posrenal representa aproximadamente el 10% de los casos de IRA. La obstrucción en la vía de excreción de la orina podrá presentarse en cualquier punto entre la pelvis renal y la uretra. En el sistema ureteropielocalicial es necesario que la obstrucción se acompañe de alteración de la función en el otro riñón para que se produzcan alteraciones en la FG general.

Excluidas las causas pre y posrenales quedan las causas de IRA renal.

En la IRA pueden asociarse múltiples factores, como se ha mencionado anteriormente, sobretudo en pacientes ancianos con pluripatologías y polimedicación y,

dentro de un ámbito hospitalario. Es un proceso dinámico en el que un estadio puede evolucionar a otro más grave en breve espacio de tiempo (101).

En la anamnesis debemos descartar la existencia de daño renal previo, conocer su inicio y su tasa de progresión. Se debe preguntar al paciente sobre su ingesta hídrica, diuresis, episodios de hipotensión, recientes cambios en el tratamiento (posibles nefrotóxicos) o realización de pruebas diagnósticas (contrastes yodados), entre otros.

La principal aproximación diagnóstica en todo paciente con deterioro de la función renal es una ecografía abdominal para descartar la existencia de obstrucción del flujo urinario, y a la vez, visualizar la morfología renal. La ecografía permite diferenciar si el paciente es portador de un solo riñón anatómico (cirugía o agenesia) o funcional (riñón de pequeño tamaño unilateral de etiología hipoplásico o vascular). También informa sobre la presencia de aneurismas o calcificaciones a nivel aórtico o de las arterias renales, que hagan sospechar un origen vascular del FRA. El deterioro de la función renal con diuresis mantenida no descarta obstrucción, porque la orina que se acumula de forma progresiva en las vías urinarias produce incrementos de presión que pueden llegar a vencer el obstáculo en la vía urinaria y producir cierta diuresis.

Una vez descartado el proceso posrenal, el siguiente paso es distinguir entre una IRA prerrenal y renal. Ciertos antecedentes como la poca ingesta hídrica, la existencia de vómitos, hemorragia, diarrea, tratamiento con diuréticos, etc. ocasionan una disminución del volumen circulante por pérdidas; otras patologías como estados edematosos, pancreatitis, etc. Producen una redistribución del líquido extracelular; la insuficiencia cardíaca y el shock –independiente de su etiología– provocan hipoperfusión renal y están a favor de una IRA prerrenal. En estas situaciones el paciente presenta hipotensión arterial, ortostatismo y taquicardia.

En la IRA prerrenal, no existe daño celular ni tubular en su fase inicial; la función renal mejora con tratamiento adecuado cuando se elimina la causa que lo ha provocado. Es por esto que la IRA prerrenal se conoce también como hipoperfusión renal potencialmente reversible (siempre que la diagnostiquemos y tratemos a tiempo). Si la función renal no mejora y no aumenta la diuresis, significa que la hipoperfusión renal mantenida (no corregida a tiempo) ha progresado y provocado lesiones las estructuras parenquimatosas (generalmente necrosado) habiendoprogresado la IRA prerrenal en IRA renal (parenquimatosa) o NTA de origen isquémico.

El abordaje diagnóstico de la IRA puede realizarse desde 4 puntos de vista:

Diagnóstico sindrómico. Se debe conocer la duración de la enfermedad para confirmar su carácter agudo y descartar la insuficiencia renal crónica (IRC). Puede presentarse un agudización de la IR en el contexto de una IRC. Cuando las alteraciones en los parámetros urinarios se desarrollan en horas o días estaremos ante un proceso agudo. Si se extiende a varias semanas, se trata de un proceso rápidamente progresivo, es decir subagudo. Si se conoce desde hace meses o años, será crónico, pudiendo presentar exacerbaciones agudas.

Debemos averiguar la existencia de controles analíticos previos de la función renal realizados en controles rutinarios o por procesos patológicos, para determinar si el deterioro es agudo o crónico. Es importante conocer la existencia de antecedentes personales y/o familiares de enfermedad renal o de enfermedades sistémicas que suelen tener afectación renal (ej. 80iabetes). En IRA el incremento diario de la creatinina será mayor de 0.3mg/dl/día mientras que en la IRC se habrá mantenido estable. La existencia de síntomas como anorexia, astenia, náuseas, vómitos matutinos, calambres, poliuria, nocturia durante un largo periodo o el tinte urocromo nos indican cronicidad. Así como, buena tolerancia a la anemia, hiperfosforemia, hipocalcemia y acidosis metabólica que no se expliquen por otras causas. Pruebas complementarias o seguimiento de la evolución de paciente pueden ayudarnos al diagnóstico diferencial.

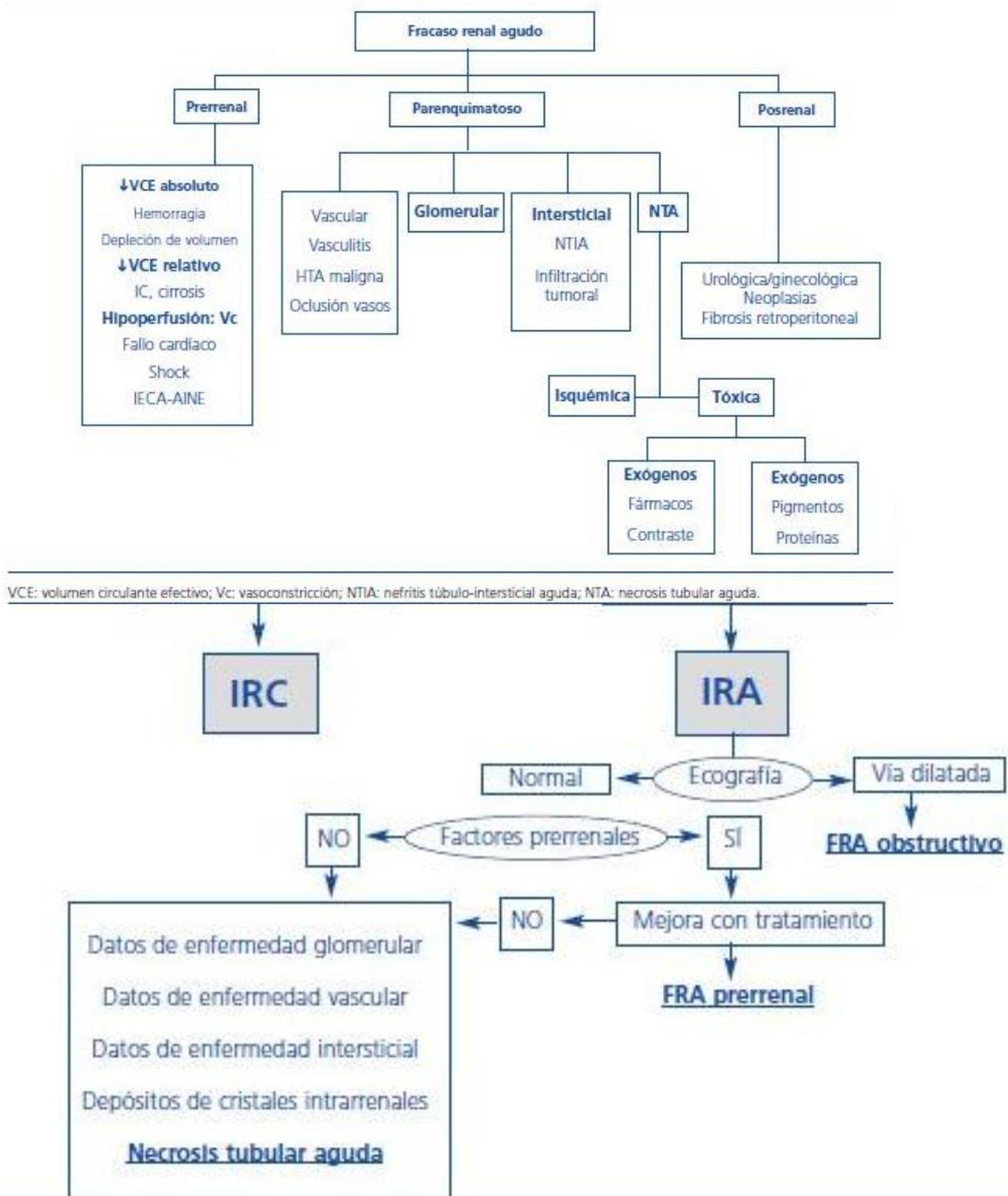
Diagnóstico Funcional. Determinar el grado de deterioro de la función renal. El sistema RIFLE hace referencia a etapas de lesión renal y gravedad reciente (*risk, injury, failure*, del acrónimo) y a dos de pronóstico (*loss, end*). Estratifica la lesión renal aguda según descensos porcentuales del filtrado glomerular, elevaciones de la creatinina sérica respecto a un valor basal y la disminución de la diuresis.

Diagnóstico Fisiopatológico. Será prerrenal si falla la perfusión renal; parenquimatoso, si se alteran las estructuras renales; u obstructivo, si hay un obstáculo al flujo urinario. La primera prueba diagnóstica que debe realizarse ante un deterioro de la función renal es una ecografía abdominal para descartar fracaso renal agudo obstructivo.

Diagnóstico Etiológico. Identificar la causa que ha producido la IRA y determinar el tipo de IRA(101).

Ciertas pruebas pueden ayudarnos en el establecer el diagnóstico diferencial entre FRA prerrenal y NTA. En el sedimento de orina, cuando el fallo es prerrenal, este es normal, inactivo, benigno, acelular, únicamente se suelen encontrar cilindros hialinos. En

la NTA el sedimento es activo con presencia de cilindros granulosos y/o hialinos pigmentados de coloración parduzca (marrónácea) y cilindros con células epiteliales tubulares; generalmente acompañados de hematuria y proteinuria. La presencia de cilindros hemáticos y hematíes dismórficos aparecen en la lesión glomerular, pudiéndose presentar hematuria macroscópica. La proteinuria en orina menor de 1g/24h es frecuente en la NTA; por el contrario, la proteinuria mayor de 1g/24h es típica de la IRA parenquimatosa secundaria a glomerulonefritis, vasculitis, nefritis tubulointersticial aguda y enfermedades sistémicas. Otros indicadores tales como: el sodio urinario, osmolaridad urinaria, la excreción fraccional de sodio (EFNa) y el cociente urinario/plasmático de la urea, son útiles para determinar el diagnóstico etiológico. El estudio de la patología se complementará pruebas bioquímicas más específicas si sospechamos IRA secundaria a enfermedades sistémicas (inmunológicas, serológicas, marcadores tumorales, entre otras). Ante la sospecha de una causa vascular se realizará una ecografía-Doppler renal; en ocasiones puede ser necesario realizar otras pruebas de imagen como un angio-TAC o estudios angiográficos convencionales, considerando el riesgo-beneficio por la toxicidad añadida por el uso de medios de contraste. En aquellos casos de IRA obstructiva en los que la ecografía no permita obtener un diagnóstico etiológico preciso, se valorará la realización de un Uro-TAC que permitirá la visualización completa de los uréteres y permitirá definir y localizar la causa de la obstrucción. La biopsia renal estará indicada ante la sospecha de enfermedades glomerulares (primarias o secundarias), nefritis tubulointersticial aguda y en la IRA de más de 2 semanas de evolución cuando no se ha podido determinar la etiología con otras pruebas; deberán tenerse en cuenta los riesgos asociados a este procedimiento invasivo (101).



VCE: volumen circulante efectivo; Vc: vasoconstricción; NTIA: nefritis túbulo-intersticial aguda; NTA: necrosis tubular aguda.

IRC

IRA

Normal ← Ecografía → Via dilatada

NO ← Factores prerrenales → SI

FRA obstructivo

Datos de enfermedad glomerular
 Datos de enfermedad vascular
 Datos de enfermedad intersticial
 Depósitos de cristales intrarrenales
Necrosis tubular aguda

NO ← Mejora con tratamiento → **FRA prerrenal**

Figura 4. Abordaje diagnóstico de la IRA (101).

3.1.4.1. Necrosis tubular aguda.

La NTA es la forma más frecuente de IRA y presenta especial interés por su prevalencia, severidad y pronóstico. Se manifiesta como una lesión a nivel de las células tubulares, sobre todo en el túbulo proximal y en la porción ascendente gruesa del Asa de Henle. Se trata de lesiones potencialmente letales por necrosis o apoptosis debidas a factores hemodinámicos (NTA isquémica), procesos inflamatorios (NTA nefrotóxica) o lesión tubular directa (tabla 15) (101).

La disfunción tubular ocasiona en muchas ocasiones FRA. Se deben excluir las causas renales, glomerulares e intersticiales. La causa más común es la isquemia renal. En un 60% de los casos está relacionada con cirugías y traumatismos; en el 40%, con causas médicas y; en el 1-2%, con el embarazo. La duración de la isquemia es el factor más importante en la aparición de la NTA. Los agentes nefrotóxicos (fármacos, contrastes, etc.) son una causa importante de NTA de causa médica.

<u>Hemodinámicas</u>	Cirugía cardiovascular Evolución de IRA prerrenal
<u>Tóxicas</u>	Antimicrobianos, contrastes yodados, anestésicos, inmunosupresores quimioterápicos, drogas de abuso, hierbas chinas.
<u>Pigmentos orgánicos</u>	<u>Mioglobina- rabdomiólisis por:</u> Traumatismos musculares, ejercicio intenso, convulsiones, hipertermia maligna, isquemia muscular. <u>Trastornos hidroelectrolíticos:</u> (hipernatremia e hiponatremia, hipofosfatemia, hipocalcemia). Trastornos endocrinológicos (cetoacidosis diabética, hipotiroidismo severo), infecciones, tétanos. Tóxicos: etanol, etilenglicol. <u>Hemoglobinuria:</u> Enfermedades hematológicas, malaria, prótesis mecánicas, circulación extracorpórea, compuestos químicos (anilinas, benceno).
<u>Depósito intratubular</u>	Nefropatía úrica, mieloma múltiple, hipercalcemia severa, hiperoxalurias <u>Fármacos:</u> sulfamidas, tenofovir, indinavir
<u>Otros</u>	Venenos, metales pesados, manitol, EDTA, pamidronato

Tabla 15. Causas más frecuentes de NTA (101).

La fisiopatología de la NTA se explica a través de 2 teorías que, para algunos autores, funcionan de manera conjunta: Teoría vascular y tubular. La teoría vascular propone la producción de menor presión capilar glomerular con menor filtración, se

provoca un flujo tubular lento con necrosis y alteración de las células del túbulo que provocan obstrucción por detritus de la luz tubular, esta obstrucción aumenta la presión intratubular y disminuye el filtrado. La cascada de productos inflamatorios empeora el daño al aumentar la vasoconstricción.

Debido a la compensación renal (reserva renal), en muchas ocasiones los cambios histopatológicos no traducen las alteraciones clínicas de forma similar; es decir, no existe una correlación entre la histopatología y los parámetros funcionales renales.

El diagnóstico de la NTA es de exclusión. Se deben descartar otras causas ya mencionadas de IRA. La respuesta a la administración de volumen permite diferenciarla de la IRA prerrenal. La anuria es rara en la NTA.

La evolución de la NTA se puede dividir en varias fases: Fase de iniciación, de mantenimiento y de recuperación. De forma más específica pueden considerarse 5 fases:

La fase de agresión hemodinámica o tóxica que se puede considerar un continuo con la fase de iniciación y es el inicio de la lesión renal pero se mantiene la integridad celular.

La fase de iniciación ocurre desde el momento en el que actúa la noxa sobre el riñón y ocurre la alteración de la función renal de forma irreversible. Hay lesión de la célula tubular por descenso del flujo sanguíneo y depleción de ATP produciéndose pérdida de microvellosidades, exfoliación, etc. Si se actúa de forma precoz se puede limitar la fase de mantenimiento.

La fase de extensión en la que persiste la hipoxia y la respuesta inflamatoria a predominio de la unión corticomedular. Se produce pérdida de la permeabilidad del túbulo, pasando el fluido renal al intersticio con la consecuencia de disminución de la diuresis efectiva (oliguria). Se produce la muerte celular, necrosis y apoptosis.

La fase de mantenimiento es aquella en la que las células empiezan a recuperarse: desdiferenciación, migración, apoptosis y proliferación como mecanismo para intentar mantener la integridad celular y tubular.

La fase de recuperación se inicia cuando el nitrógeno ureico y la creatinina dejan de aumentar debido a un aumento de la FG. Se mantiene la diferenciación celular y se restablece la polaridad epitelial. En pacientes oligúricos se manifiesta por un aumento del volumen urinario. Esta fase tiene una duración entre 5 y 20 días, siendo mayor en pacientes oligúricos (98)

La oliguria (producción de menos de 400 ml de diuresis en 24h) se ha considerado en el contexto de la NTA; sin embargo, 40% de los pacientes con NTA no presentan

oliguria. En caso de presentar oliguria esta puede durar desde 10 a 14 horas hasta 6 a 8 semanas. Si persiste la oliguria durante más de 4 semanas hay que reconsiderar el diagnóstico de NTA. Las alteraciones plasmáticas de los productos de excreción serán distintas si el paciente es oligúrico o no oligúrico; de esta forma, la morbilidad, complicaciones y mortalidad es menor en el paciente no oligúrico.

Los mecanismos por lo que se produce la oliguria son:

1. La obstrucción de los túbulos colectores que podría condicionar descenso del filtrado en un número importante de nefronas.
2. La activación del mecanismo de *feedback* túbulo-glomerular y la consiguiente vasoconstricción arteriolar por el aumento de concentración de cloruro sódico detectado en la mácula densa.
3. La retrodifusión del fluido tubular en el epitelio dañado. Este mecanismo no disminuye el filtrado glomerular real, pero sí el que puede ser medido con las técnicas habituales.
4. Apoptosis en epitelio proximal y distal.
5. Descenso del flujo sanguíneo en los capilares peritubulares por obstrucción por acumulación leucocitaria.

Las infecciones son una complicación importante en la NTA; se presentan en el 30 a 70% de los casos siendo principalmente a nivel respiratorio y urinario. La función renal sigue mejorando hasta un año después de la IRA. La NTA es una complicación frecuente en la isquemia severa y puede observarse en pacientes sometidos a cirugía mayor o en casos de sepsis, fundamentalmente en ancianos con otras comorbilidades como IRC, diabetes mellitus, arteriosclerosis, desnutrición, entre otras. (101). Después de la NTA pueden persistir de forma indefinida defectos leves a nivel del glomérulo y túbulo renal; sin embargo, la mayoría de los pacientes logran una función renal normal.

Para establecer el diagnóstico de IRA por NTA existen diferentes índices urinarios que permiten su caracterización:

- Sodio urinario menor de 20 mmol/l (esta cifra es muy variable y dependiente de la edad e ingesta de Na^+ en la dieta, a veces puede llegar a ser de 40 mmol/l como se ha reportado en el Hospital Italiano de Buenos Aires e incluso de 70 mmol/l en el Hospital Universitario de Salamanca en las primeras horas de evolución y en ancianos).
- Osmolaridad urinaria mayor de 500 mOsm/l,
- Excreción fraccional de sodio (EFNa) menor de 1%
- Cociente urinario/plasmático de la urea mayor de 10

Para evitar las posibles variaciones geográficas y etarias del Na^+ urinario, es más fiable el cálculo de la EFNa que es el índice con mayor sensibilidad y especificidad, y se calcula con la fórmula $\text{EFNa} = \frac{(\text{Na en orina} \times \text{Creatinina en plasma})}{(\text{Na en plasma} \times \text{Creatinina en orina})} \times 100$, y permite diferenciar el origen: se considera que valores menores de 1 sugieren IRA prerrenal y los mayores de 1-2 corresponden a NTA y en el caso de oclusión total de las arterias renales (>80). Existen excepciones a esta regla, el uso de diuréticos, la IRC, la bicarbonaturia, glucosuria y en la enfermedad de Addison en los que pueden aparecer valores de EFNa mayor de 2 en situaciones de IRA prerrenal. Por el contrario, en las NTA secundarias a mioglobina, hemoglobina y contrastes yodados, la EFNa en muchas ocasiones es menor de 1. Por ello algunos autores defienden que la excreción fraccional de urea menor del 35% es un índice más fidedigno de FRA prerrenal (101).

Las tasas de mortalidad varían entre el 20 y 90%, esta variación se debe a las causas que originan la NTA y a las posibles complicaciones que pueden presentarse en su evolución.

3.1.5. Tratamiento.

El tratamiento precoz de la IRA es importante, dada la alta mortalidad que conlleva. El principio del tratamiento se basa en reconocer y actuar sobre todas aquellas causas que afecten la función renal y que sean curables. Hay que identificar todos los factores prerrenales, posrenales y renales y modificarlos. Es importante:

- a) Identificar los pacientes y situaciones de riesgo: edad avanzada, hipovolemia, hipotensión arterial, sepsis, diabetes mellitus, IRC, insuficiencia hepática, disfunción cardíaca, exposición a nefrotóxicos, entre otros.
- b) Mantener un estado de hidratación adecuado.
- c) Mantener una presión de perfusión adecuada.
- d) Control de la función renal y diuresis en situaciones de riesgo.
- e) Tratamiento precoz de las causas de deterioro de la función renal: tratamiento eficaz de las infecciones y mantenimiento de un adecuado gasto cardíaco.
- f) Utilización cuidadosa de fármacos nefrotóxicos: ajuste de dosis y dosificación única de aminoglucósidos y formas liposomales de anfotericina B.
- g) Manejo adecuado de radiocontrastes.

Tratamiento farmacológico de la NTA en la fase de instauración: Su principal objetivo es evitar la aparición de un daño renal estructural o bien, minimizar las posibles lesiones

parenquimatosas que puedan desarrollarse en este contexto. Existen diversas opciones terapéuticas (como moduladores de la inflamación, antiagregantes, fármacos vasoactivos, entre otros) que se han utilizado a nivel experimental en animales; lamentablemente la eficacia de la mayoría de estos fármacos no se ha demostrado en humanos.

Se debe intentar lograr la excreción de orina. Reducir la ingesta de agua (limitarlo a lo excretado más las pérdidas insensibles), manejo adecuado de electrolitos y nitrógeno ureico, modificar el tratamiento médico que pueda afectar potencialmente la función renal, monitorización clínica y bioquímica.

Tratamiento de la NTA en evolución:

Incluye:

1. Evaluación diagnóstica exhaustiva.
2. Suspensión de todos los fármacos potencialmente nefrotóxicos.
3. Control frecuente (monitorización) de:
 - Diuresis: sondaje vesical si es preciso.
 - Función renal: creatinina y urea.
 - Equilibrio hidroelectrolítico: Na, K, pH, HCO₃⁻
 - Presión de llenado auricular: Presión venosa central o Presión capilar pulmonar.
 - Ventilación pulmonar: clínica, Rayos X de tórax.
4. Mantenimiento de perfusión pulmonar adecuada:
 - Evitar la hipotensión
 - Expansión del volumen circulante
 - Soluciones de NaCl isotónico.
 - Eventualmente bicarbonato.
 - Rara vez se precisan soluciones coloides.
 - Salvo en pacientes con hipopotasemia no administrar KCl.
 - Normalización de la función ventricular
 - Tratamiento de las arritmias.
 - Tratamiento de la HTA.
 - Análogos de las catecolaminas.
5. Tratamiento farmacológico: intentar tratamiento diurético.
6. Tratamientos específicos para la etiología.
7. En ocasiones puede ser necesario iniciar diálisis.

Tratamiento de la NTA establecida: Se debe mantener, en lo posible, la normalidad de las funciones biológicas, esperando la recuperación renal:

- a) Mantener de unas condiciones hemodinámicas, sistémicas y locales adecuadas.
- b) Mantener los diferentes compartimientos líquidos del organismo.
 - Evitar sobrecarga de volumen con restricción de sal (1-2 grs/día).
 - Utilización correcta de diuréticos y ultrafiltración.
 - Mantenimiento de la natremia: Restricción hídrica de menos de 1 litro/día. Restricción de soluciones hipotónicas.
 - Mantenimiento de los niveles de potasio: Dieta hipopotasémica (< 40 mmol/día). Suspender suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio.
 - Mantener el equilibrio ácido – base: Restricción de proteínas (0,6-0,8 g/kg/día). Mantener el bicarbonato sódico para tener un $\text{pH} > 7,2$ o $\text{HCO}_3^- > 15$ mmol/l.
- c) Minimizar el catabolismo de las proteínas endógenas.
- d) Mantenimiento del catabolismo calcio-fósforo.
- e) Evitar disfunciones secundarias de otros órganos.
- f) Utilización correcta de fármacos.

Tratamiento Dialítico convencional

Antes del desarrollo de las técnicas de diálisis y ultrafiltración, la mayoría de los pacientes con IRA morían. La diálisis peritoneal (DP) fue la primera modalidad utilizada para tratar pacientes con IRA. En la actualidad se dispone de tres grupos de técnicas de depuración extrarrenal (TDE) para el tratamiento de la IRA, las cuales son, la DP, la hemodiálisis intermitente (HDI) y la hemofiltración (HF) o hemodiafiltración (HDF) continuas.

La DP es la diálisis más biocompatible que existe ya que utiliza como dializador un órgano propio que es el peritoneo. Es menos eficaz que la HD y las técnicas continuas, y en la actualidad está en desuso. La HDI permite una rápida y elevada depuración de toxinas, pero de forma discontinua, por ello, puede hacerla insuficiente en pacientes hipercatabólicos. Además, los cambios relativamente bruscos del volumen circulante producen, con frecuencia, hipotensión y alteraciones del ritmo cardíaco, que pueden empeorar la hemodinámica en pacientes críticos. La HF o HDF son las técnicas de elección en estos pacientes críticos con IRA que están hemodinámicamente inestables (101).

3.1.6. Complicaciones.

Las complicaciones de la IRA pueden resumirse en:

Líquidos y electrolitos. Las complicaciones derivadas de alteraciones en su equilibrio. Se produce sobrecarga de volumen y alteraciones electrolíticas: hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis, hiperfosfatemia e hipocalcemia.

Síndrome urémico. En IRA prolongada y grave.

Anemia. De causa multifactorial, aparece rápidamente pero no suele ser importante.

Aumento del tiempo de hemorragia. Disfunción plaquetaria, trombocitopenia leve.

Cardiovasculares/Pulmonares Las complicaciones cardiovasculares están en relación a la sobrecarga de volumen que se produce en el fallo agudo de la función renal, siendo la más grave el edema agudo de pulmón; también como consecuencia de la hipertensión arterial generada. Aumenta el riesgo de arritmias debido a la toxicidad miocárdica de la hiperpotasemia en formas oligúricas. Asimismo el riesgo de pericarditis urémica es elevado.

Infecciones Son una de las causas más frecuentes de muerte en la IRA. Del 30-70% de estos fallecimientos se producen como causa de insuficiencia renal intraparenquimatosa por NTA.

Digestivas Incremento del riesgo de hemorragias digestivas, ya que la urea altera la agregación plaquetaria. Suelen ser leves, por úlceras de estrés.

Hipercalcemia En la rabdomiolisis, durante la fase de recuperación se produce una movilización del calcio desde los músculos al líquido extracelular, con la consecuente hipercalcemia y todas las posibles complicaciones derivadas de ella.

(101)

3.1.7. Pronóstico.

El FRA es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de complicaciones no renales y contribuye de manera independiente a la mortalidad del paciente. La duración media del FRA es de 12 a 14 días, con una resolución en los primeros 30 días (recuperación de la función renal o muerte) en el 90% de los casos. La mortalidad actual media de la NTA es del 50% (15% en los casos nefrotóxicos).

La NTA aparece cada vez más en el seno de un fallo multiorgánico observado en las Unidades de cuidados intensivos. La mortalidad es alta (70-80%) si están presentes factores como coma, respiración mecánica, inestabilidad hemodinámica, ictericia y oliguria.

En la NTA por contraste la recuperación suele durar dos semanas. El pronóstico es bueno, pero la mortalidad es mayor en aquellos que desarrollan FRA que en los que no desarrollan. En la NTA por agentes nefrotóxicos (aminoglucósidos) el pronóstico también es bueno.

Antes de la aparición de la terapia renal sustitutiva mediante hemodiálisis, la mortalidad estaba en torno al 95%. Posteriormente pasó al 50-60% si consideramos la media de los últimos 40 años; y actualmente, es del 20%. En el contexto de fallo multiorgánico, la mortalidad alcanza un promedio del 80%, aumentando proporcionalmente con respecto al número de órganos afectados.

La mortalidad es máxima para la IRA que se desarrolla en el postoperatorio o secundaria a politraumatismos. En el caso del fracaso multiorgánico secundario a cirugía por sepsis abdominal, puede llegar hasta el 99% de mortalidad.

En términos de supervivencia, el pronóstico es mucho mejor en aquellos casos de FRA no oligúrico, y su intensidad sirve para valorar la intensidad del fracaso renal agudo. El fallo circulatorio (24%) y la insuficiencia respiratoria (29%) son las complicaciones de insuficiencia renal aguda, con mayor mortalidad.

La clasificación funcional del FRA del sistema RIFLE tiene connotaciones relacionadas con el pronóstico porque asocia el deterioro funcional con la mortalidad. El nivel absoluto de productos nitrogenados en sangre en enfermos con IRA no siempre tiene una correlación evolutiva. En ocasiones, enfermos con niveles elevados de estos productos tienen mejor supervivencia que otros con menor. Esto parece relacionarse con la masa muscular y el estado nutricional del paciente. Por ello el sistema RIFLE introduce una modificación sustancial en la valoración del deterioro funcional del FRA, y es considerar el incremento relativo de los valores de creatinina sérica del enfermo.

La IRA aparece por unas causas e incide sobre un individuo condicionado por su edad, antecedentes personales y enfermedades de base. Estos aspectos determinarán la evolución del paciente y por tanto el juicio pronóstico. Podemos acercarnos a este pronóstico de varias formas: en función del origen del síndrome (según el tipo de IRA y enfermedad de base) o en función de la presencia en el enfermo de una circunstancia determinada (aspectos demográficos, datos clínicos, enfermedades previas, datos analíticos, etc.). Existen sistemas pronósticos empleados en las Unidades de cuidados intensivos que son útiles en la estimación pronóstica de los enfermos con IRA. Los más útiles son APACHE III (*Acute physiology, age and chronic health evaluation II*), SAPS (*Simplified acute physiology score II*) y SOFA (*Sepsis-related organ failure assessment*).

De entre los sistemas pronósticos específicos de fracaso renal agudo destaca el ISI (*Individual severity index*). Éste último es de origen español, muy sencillo de realizar, y permite establecer precozmente el pronósticos de un paciente individual, valorar de modo dinámico la gravedad y pronóstico del paciente a lo largo del curso del proceso agudo durante los primeros 15 días de evolución del FRA y estratificar el riesgo de un grupo de enfermos calculando el índice de gravedad (IS), que no es otra cosa que la media de los ISI de los pacientes del grupo. El ISI se calcula mediante una ecuación que implica las siguientes variables: edad, género, nefrotóxico, oliguria, tensión arterial, ictericia, coma, conciencia y respiración asistida; siendo el ISI la probabilidad de muerte. Cada una variable toma un valor de 1 o 0, dependiendo de su presencia o ausencia, a excepción de la edad que toma el valor de la década de la edad. Si el paciente está sedado, los valores coma y conciencia normal toman valor cero. El ISI sirve para estimar tanto el pronóstico de los enfermos menos graves como el de los más graves. Tiene un umbral discriminativo 0.3 por encima del cual no hay supervivencia de enfermos.

Estos sistemas pronósticos se relacionan con la mortalidad precoz, en general los primeros 60-90 días tras el episodio. La evolución tardía se ha estudiado poco, aunque parece que la edad, la presencia de comorbilidades, haber tenido FRA oligúrico o que la causa del mismo fuera médica influyen en la mortalidad a largo plazo. En la mayor parte de los enfermos, la función renal después de una necrosis tubular aguda mejora a lo largo del primer año. A partir de ese momento, la función renal está condicionada por la edad, la comorbilidad y el nivel de recuperación alcanzado en el momento de alta hospitalaria.

Después de un episodio de IRA la necesidad de hemodiálisis varía entre 1% y 20%. Teniendo en cuenta únicamente los pacientes con NTA como causa del FRA, la necesidad de diálisis periódicas oscila entre el 1% y el 3% (101).

3.1.8. Prevención.

Evitar todas las causas que puedan producir IRA es importante, dada la alta morbimortalidad de la misma. La adecuada indicación de líquidos, el reducir al mínimo posible la indicación de fármacos nefrotóxicos y el control de otros factores agravantes de la función renal como la hipertensión arterial, glicemia, etc.

3.2. Insuficiencia renal crónica (IRC)

3.2.1. Definición.

Se define como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos 3 meses y con implicaciones para la salud(102).

Desde el punto de vista de laboratorio se define como la presencia durante al menos 3 meses de una TFG menor de 60 ml/min/1,73m² o, lesión renal (manifestada por albuminuria, alteraciones del sedimento urinario, en biopsias renales o en técnicas de imagen). Si después de una agresión renal inicial, el problema alguno no remite de forma completa, la función renal declina de forma progresiva y continua en el tiempo (103)

3.2.2. Epidemiología

Representa un importante problema de Salud pública. Afecta hasta el 10% de la población en España en algún grado según datos del estudio EPIRCE (Epidemiología de la IRC en España), pudiendo llegar al 20% en mayores de 64 años. Tiene una elevada morbimortalidad, sobretodo cardiovascular, y un elevado coste en cuanto al consumo de recursos con un anual estimado de más de 800 millones de euros anuales (104).

Las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes son factores de riesgo para su desarrollo por lo que en estos pacientes debe realizarse un cribado de la patología al menos una vez al año con determinaciones de albuminuria y TFG.

3.2.3. Etiología.

Las causas de IRC coinciden con las enfermedades que más frecuentemente provocan afectación de la función renal, siendo la diabetes mellitus y la hipertensión arterial las principales, seguidas de las enfermedades glomerulares (Glomerulonefritis, Nefritis intersticial). Las causas más frecuentes varían según la edad; en menores de 40 años se encuentran el Lupus, las anomalías congénitas del tracto urinario o glomerulonefritis membranosa. En mayores de 55 años se encuentran la enfermedad ateroembólica, el mieloma múltiple, la nefrosclerosis y la nefropatía por medicamentos (103).

Las causas de la insuficiencia renal crónica progresiva se pueden dividir en: Tubulointersticiales (anemia falciforme, trastornos linfoproliferativos, nefropatía por ácido úrico, AINEs, hipertensión arterial), hereditarias (poliquistosis renal), enfermedad renal primaria (Glomerulopatías, Nefropatía por IgA) y enfermedades sistémicas. Dentro de las

causas urológicas (tubulointersticiales) están la obstrucción ureteral, el reflujo vesicoureteral y la hipertrofia prostática (103).

3.2.4. Diagnóstico.

El diagnóstico se basa en la determinación de creatinina y la TFG. La TFG puede determinarse con el aclaramiento de creatinina (medición de la concentración en suero y orina de 24 horas); sin embargo, esto presenta ciertas dificultades como son la recolección de orina en 24 horas y la sobreestimación del FG.

La reducción del FG debe estar documentada en el tiempo para establecer el diagnóstico diferencial con IRA. EN el caso de la IRC reagudizada, el FG será estable antes del evento con una elevación aguda.

Los marcadores directos (inulina, DTPA, EDTA, iodotalamato) son más precisos que el aclaramiento de creatinina, pero su complicada metodología los hace inviables en la práctica clínica rutinaria. El aclaramiento de creatinina es el test más difundido, pero cuando el FG desciende aumenta la secreción tubular de creatinina, por lo que sobrestima el FG real en un 10-30%. Además conlleva el potencial error en la recogida de 24 horas.

Se han desarrollado fórmulas para el cálculo del FG a partir de la Creatinina sérica junto a variables analíticas, demográficas y/o antropométricas, obviando la necesidad de recoger la orina de 24 horas. Las más utilizadas son la MDRD-4 o MDRD-IDMS (Modification of Diet in Renal Disease) en su formato simplificado (4 variables) o completo (6 variables)

La ecuación de CKD-EPI (ChronicKidneyDiseaseEpidemiologyCollaboration) ha demostrado mejores resultados en cuanto a exactitud y precisión (más en valores de FG entre 60 y 90 ml/min/1,73m²) (figura 5). La ecuación de Cockcroft-Gault se ha utilizado para el ajuste de dosis de fármacos, es menos precisa en pacientes mayores de 65 años o con pesos extremos.

El uso de fórmulas está limitado en ciertos casos (IMC <19 o >35 Kg/m², dietas especiales o malnutrición, alteraciones de la masa muscular, amputaciones, menores de 18 años, hepatopatías, embarazadas, FRA (104).

Fórmulas más comunes para el cálculo del FG

MDRD simplificado (4 variables)

$186 \times \text{Creatinina}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,21 \text{ si raza negra})$

MDRD (6 variables)

$170 * \text{Creatinina}^{-0,999} \times \text{Edad}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{Albumina}^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,18 \text{ si raza negra})$

Cockcroft–Gault

$((140-\text{Edad}) \times \text{Peso (kg)} / 72 \times \text{Creatinina}) \times (0,85 \text{ si mujer})$

Aclaramiento Creatinina (Orina 24 hs)

$(\text{Creatinina orina (mg/dl)} \times \text{Volumen orina (ml/min)}) / \text{Creatinina sérica (mg/dl)}$

Raza	Sexo	Creatinina sérica (mg/dl)	Ecuación
Negra	Mujer	$\leq 0,7$	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Cr}_s/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Edad}}$
Negra	Mujer	$> 0,7$	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Cr}_s/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Edad}}$
Negra	Varón	$\leq 0,9$	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Cr}_s/0,7)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Edad}}$
Negra	Varón	$> 0,9$	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Cr}_s/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Edad}}$
Blanca u otra	Mujer	$\leq 0,7$	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Cr}_s/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Edad}}$
Blanca u otra	Mujer	$> 0,7$	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Cr}_s/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Edad}}$
Blanca u otra	Varón	$\leq 0,9$	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Cr}_s/0,7)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Edad}}$
Blanca u otra	Varón	$> 0,9$	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Cr}_s/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Edad}}$

Ecuación CDK-EPI expresada como una sola ecuación: $\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Cr}_s/k, 1)^\alpha \times 0,993^{\text{Edad}} \times [1,018 \text{ si Mujer}] \times [1,159 \text{ si Negra}]$ donde Cr_s corresponde a creatinina sérica estandarizada en mg/dl, k es 0,7 para mujer y 0,9 para varón, α es -0,329 para mujer y -0,411 para varón, \min indica el mínimo de Cr_s/k o 1 y \max indica el máximo de Cr_s/k o 1.

Figura 5. Fórmulas para calcular el filtrado glomerular.

Alternativas adicionales tales como el empleo de Cistatina C, la semisuma del aclaramiento de Creatinina y de urea, no se aplican en la práctica cotidiana y ha visto su utilización muy reducida.

Finalmente, aunque lo deseable es mejorar la precisión y el pronóstico, la monitorización periódica de la Creatinina sérica es la medida más útil para conocer si el FG cambia o se mantiene estable.

3.2.5. Estadios. Clasificación.

La figura 6 muestra los estadios, la descripción y el FG correspondiente.

Estadios	Descripción	FG ml / min / 1,73 m ²
1	Daño renal con FG normal o hiperfiltración	≥ 90
2	Daño renal con leve ↓FG	60-89
3	Moderado ↓FG	30-59
4	Avanzado ↓FG	15-29
5	Fallo renal	< 15 o D

Los estadios 1 y 2 requieren la presencia de daño renal (imagen, sedimento, histología). Los estadios 3-5 pueden tener como única característica el deterioro del filtrado glomerular (FG).
D: en programas de diálisis.

Figura 6. Estadios, descripción y FG correspondiente en la IRC.

El grado de adaptación que existe en cada estadio determinará las alteraciones clínicas y bioquímicas. Si la alteración de la FG es menor del 60% la adaptación fisiológica es completa y no se evidenciarán alteraciones. A medida que la FG cae por debajo del 20% del valor normal, pueden aparecer síntomas como anorexia, náuseas, acidosis, insomnio, fatiga muscular, HTA.

El mecanismo por el cual se ha postulado la progresión de la enfermedad renal es la hipoxia. La hipoxia crónica produce fibrosis en el intersticio y alteración de la función. La muerte celular provoca el aumento de mediadores endógenos de lesión y toxinas que aumentan la agresión (Factor de necrosis tumoral, etc.) (103).

3.2.6. Evaluación.

Albuminuria. Proteinuria.

Constituye la base del diagnóstico y estadiaje de la IRC. La cuantificación de las proteínas no solo incluye la albumina, también deben determinarse otras proteínas como las de origen tubular o cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Se evaluará en una muestra de orina de la primera hora de la mañana.

Tiene importancia en la patogenia de la enfermedad, el pronóstico y la mortalidad de forma independiente a la TFG. También es un marcador independiente del riesgo cardiovascular global. El marcador más sensible que la proteinuria en el contexto de IRC secundaria a diabetes, hipertensión arterial o enfermedad glomerular es el cociente albumina/creatinina (CAC). El hallazgo de un valor de CAC >30 mg/g debe confirmarse en una segunda muestra.

Sedimento urinario

La presencia de cilindros granulosos anchos son típicos de la IRC. Presencia de hematuria o leucocituria por un periodo mayor de 3 meses sin causa urológica o ITU está en relación con Tuberculosis.

Radiología

La ecografía permite descartar la presencia de uropatía obstructiva y o alteraciones en la morfología renal. En la IRC los riñones suelen ser de pequeño tamaño con afectación bilateral, adelgazamiento cortical y superficie irregular. Existen excepciones como en los casos de diabetes, amiloidosis, poliquistosis, mieloma, infiltraciones tumorales y nefropatía por VIH, en donde los riñones pueden estar normales o incluso aumentados de tamaño. Si existe dilatación de la vía urinaria y un parénquima renal disminuido de grosor a nivel cortical supone cronicidad, así como una escasa posibilidad de reversibilidad de la función renal. El uso de la Tomografía esta limitado por el empleo de medios de contraste al igual que en el caso de la Urografía intravenosa. La gammagrafía renal permite la aproximación de la simetría de función. La cistografía permite la valoración del reflujo vesicoureteral.

Biopsia renal

Útil para el diagnostico patología glomerular fundamentalmente.

Categorías o Estadiaje

La KDIGO ha establecido una clasificación pronostica de la IRC con base a la TFG y albuminuria y según su etiología. La causa de la IRC se establece por la presencia o ausencia de alguna enfermedad sistémica con potencial afectación renal. Se establecen 6 categorías en función de la TFG (G1-G5), manteniendo la definición en 60 ml/min/1,73m²; el grado 3 se subdivide en G3a y G3b según la TFG esté entre 59-45 o 44-30 ml/min/1,73m². Estas categorías se complementan con 3 categorías según la concentración del CAC o albuminuria: A1 para valores óptimos o normales altos (<30 mg/g o < 3 mg/mmol); A2 para valores moderadamente aumentados (30-299 mg/g o 3-29

mg/mmol); y A3 para valores muy aumentados (>300 mg/g o > 30 mg/mmol), respectivamente(102, 104)

3.2.7. Evolución.

La progresión de la enfermedad renal se considera cuando se presenta un descenso de la TFG mayor de 5 ml/min/año o mayor de 10 ml/min en 5 años; o también por el cambio de categoría (G1 a G5)siempre que se acompañe de una disminución de la TFG >5 ml/min/1,73m². Pequeñas fluctuaciones no indican progresión. Dicha evolución estará influenciada por múltiples factores como: Proteinuria, microalbuminuria, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, dieta con alto contenido protéico, hiperlipidemia, tabaquismo, obesidad, etnia (raza negra o asiática), fármacos (AINE), uropatía obstructiva, FRA. El control de la hipertensión arterial es esencial para controlar la progresión, así como restricción protéica y de fósforo en la dieta y el control de la glicemia en pacientes diabéticos. La periodicidad de las sucesivas revisiones dependerá del riesgo del paciente y de las enfermedades concomitantes (102, 104).

Después que se produce un descenso de más del 50% de la FG se produce un deterioro progresivo e incesante de la función renal aun cuando la enfermedad que la produce se torne inactiva.La IRC se asocia con una mortalidad elevada en comparación con controles de edades similares. Estas diferencias están asociadas con edad avanzada, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y desnutrición (103).

El tratamiento de la IRC es progresivo e incluye inicialmente el manejo conservador, posteriormente puede ser necesaria la diálisis (peritoneal o hemodiálisis) y el trasplante renal. El tratamiento deberá iniciarse de forma precoz, con el paciente asintomático sin esperar a la aparición de complicaciones. Se deben corregir todos los factores que puedan agravar la función renal tanto prerrenales como posrrenales, así como el tratamiento de la enfermedad subyacente que provocó el daño renal. Evitar agentes nefrotóxicos como los contrastes y ciertos fármacos, control estricto de la hipertensión arterial, modificaciones de la dieta (restricción de sodio y líquidos) y el tratamiento de las infecciones urinarias son necesarios desde las etapas iniciales.

4. RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN URINARIA Y EL DAÑO RENAL

4.1. Etiología.

La historia natural de las ITU en la gran mayoría de los casos tienen un curso benigno, sin embargo, en algunas ocasiones pueden originar gran morbilidad (105).

El desarrollo, evolución y consecuencias de las ITU dependerá principalmente de 2 factores que tienen que ver con la virulencia de la bacteria y con las condiciones del huésped.

Se discute el impacto potencial de las ITU bajo sobre la función renal.

En general, una ITU baja no produce afectación de la función renal (5); sin embargo, aproximadamente un 30% de las pacientes que presentan ITU baja pueden presentar alteración en la función renal. Existen múltiples factores que pueden provocar esta afectación.

Hasta en un 30% de las cistitis existe afectación silente o subclínica del parénquima renal sobretodo cuando hay antecedentes de ITU en el mes previo o ITU de más de 7 días de evolución (58).

Las alteraciones de la función renal pueden llevar a importantes consecuencias incrementando el riesgo de otras complicaciones o de la funcionalidad futura de la unidad renal. Representan el 1% de los ingresos hospitalarios (106).

4.2. Patogenia.

Se intentan explicar los mecanismos por los cuales se puede producir afectación renal en el contexto de una ITU en aquellos pacientes que no tienen factores de riesgo para ITU complicada.

En un importante número de pacientes presentan solo síntomas de pielonefritis subclínica (107), esto corresponde a una afectación silente (colonización) del parénquima renal que se observa hasta en 1/3 de los casos (108, 109).

Existen factores de riesgo para presentar Pielonefritis subclínica: Síntomas de más de una semana antes de iniciar tratamiento, DM, pacientes inmunocomprometidas, embarazadas, alteraciones anatómicas del tracto urinario, reflujo vesicoureteral, historia de pielonefritis en el último año, no mejoría de síntomas en 3 días después de iniciar el tratamiento(110), edad menor de 5 años, infección por *Proteus spp* (108). También puede presentarse en otros casos en los que estos factores no estén presentes.

La mayoría de los pacientes con pielonefritis subclínica tienen recuentos bacterianos $>10^5$ UFC/ml , pero la especificidad de este hallazgo no es suficientemente significativa a nivel clínico (110).

La gammagrafía renal tiene un 86% de sensibilidad para establecer si existe daño renal (110).

II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Si la presencia de ITUR provocan afectación de la función renal, entonces habrá diferencias en la prevención del daño renal en mujeres con ITUR según se realice profilaxis con antibiótico o con vacuna bacteriana polivalente.

OBJETIVOS

1. Investigar la repercusión en la función renal atribuible al padecimiento de las ITUR en mujeres.
2. Investigar la eficacia en la prevención del daño renal atribuible al padecimiento de las ITUR en mujeres que reciben profilaxis con vacuna bacteriana polivalente con respecto a aquellas que reciben profilaxis antibiótica.
3. Investigar los factores que influyen en la protección frente al daño renal utilizando profilaxis convencional con antibiótico en pauta supresiva frente a vacuna bacteriana polivalente.

III. MATERIAL Y METODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Material.

1.1. Historiales clínicos.

1.2. Instalaciones.

2. Método.

2.1. Selección muestral.

2.2. Diseño del estudio.

2.3 Grupos de estudio.

2.4 Variables estudiadas.

2.5 Consentimientos informados.

2.6 Conflicto de intereses.

2.7 Costes.

2.8 Estudios estadísticos.

Generalidades

Se realizó un estudio observacional multicéntrico de carácter retrospectivo. Se revisaron historiales clínicos de 2500 mujeres diagnosticadas de ITUR, de las cuales se seleccionaron de forma secuencial retrospectiva a 700 pacientes que habían recibido profilaxis con antibiótico en pauta continua o con vacuna polibacteriana estandarizada (Uromune®) y que no presentaban criterios de exclusión para este estudio.

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 xxx), donde se recogen las diferentes variables de estudio.

3.1. Material.

3.1.1. Historiales clínicos.

Estudio retrospectivo realizado en 700 mujeres mayores de 16 años que han recibido profilaxis contra las ITUR de forma sucesiva y retrospectiva a Diciembre de 2013.

Se elaboró un cuaderno de recogida de datos a partir de los historiales clínicos. Se recogieron las siguientes variables: Edad, antecedentes personales y familiares, segundos diagnósticos, hábitos tóxicos, tratamientos concomitantes, tiempo libre de enfermedad, urocultivos, creatinina sérica, proteinuria, filtrado glomerular, estudio de imagen (ecografía: tamaño renal, grosor cortical, diferenciación corticomedular) registrados en los controles al mes, 3, 12 meses y anualmente posteriormente, tiempo medio de seguimiento.

3.1.2. 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.

3.2. Método.

3.2.1. Selección muestral.

La selección muestral se obtuvo de las pacientes que reciben profilaxis contra las ITUR, de forma secuencial y sucesiva, retrospectiva, desde Diciembre de 2013. La fecha de Diciembre de 2013 se decide para evaluar la eficacia de la profilaxis con un plazo mínimo de un año.

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar dos grupos de profilaxis de 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. Así mismo, existe coordinación con la especialista de Nefrología que colabora en este estudio de investigación.

3.2.2. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo observacional de los historiales de 700 mujeres mayores de 16 años que han recibido profilaxis contra ITUR.

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.

3.2.3. Grupos de estudio.

Grupo A (n=350): constituido por paciente que realizaron profilaxis con antibiótico en pauta supresiva convencional, se distinguen 2 subgrupos:

GA1: Trimetoprim/sulfametoxazol 40/200mg/día (n=250)

GA2: Nitrofurantoína 50 mg/día (n=80).

Grupo B (n=350): constituido por paciente que realizaron profilaxis con vacuna bacteriana polivalente elaborada de acuerdo a la siguiente presentación: *Escherichia coli* 25%, *Proteus vulgaris* 25%, *Klebsiella pneumoniae* 25% y *Enterococcus faecalis* 25%.

Grupo C (n=300): 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, insuficiencia renal crónica, factores generales de inmunodepresión.

3.2.4. Variables estudiadas.

Se analizaron las siguientes variables descritas en el CRD: Edad, antecedentes personales y familiares, segundos diagnósticos, hábitos tóxicos, tratamientos concomitantes, tiempo libre de enfermedad, urocultivos, creatinina sérica, proteinuria, filtrado glomerular, estudio de imagen (ecografía: tamaño renal, grosor cortical, diferenciación corticomedular) registrados en los controles al mes, 3, 12 meses y anualmente posteriormente, tiempo medio de seguimiento.

3.2.5. Consentimientos informados de las pacientes (Real Decreto 651/93).

El material de estudio son historiales clínicos de mujeres con diagnóstico de ITUR. 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.

3.2.6. 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 (111).

3.2.7. 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 la patología tratada en los pacientes estudiados.

3.2.8. 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.

La edad de los pacientes estudiados no presentó diferencias significativas entre los grupos estudiados, con una media entre 58,76 y 61,21 años de edad.

La tabla 16 y las figuras 7 y 8 muestran la distribución de la edad en Grupo A (GA), Grupo B (GB) y Grupo C (GC).

No hubo diferencias significativas entre los grupos estudiados $p=0,052766$.

Grupo	Media	Error estándar	Mediana	Rango
GA	61.21	0.7487	63	20-84
GB	58.87	0.8725	62	18-85
GC	58.76	0.8075	58	35-79

Tabla 16. Edad.

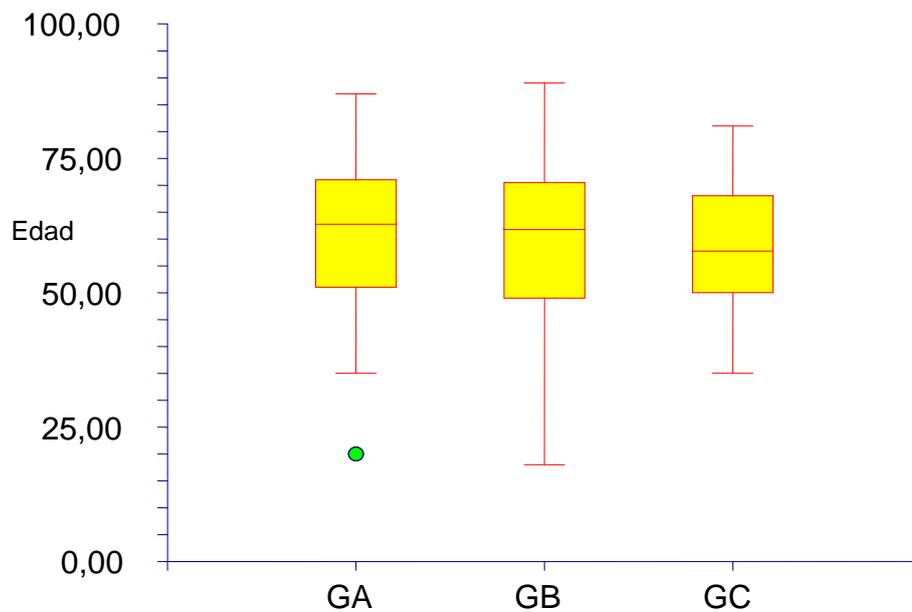


Figura 7. Distribución de la edad en los grupos GA, GB y GC.

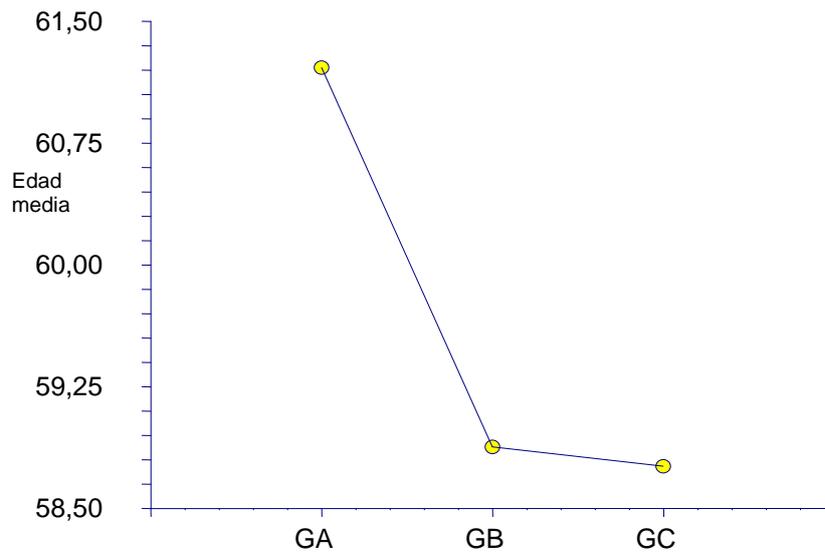


Figura 8. Distribución de la edad media entre los grupos.

Edad y Filtración Glomerular.

Los resultados de filtración glomerular en los distintos grupos revelan que en el grupo A, a mayor edad, menor filtrado glomerular inicial (FG1) (figura 9). Pendiente -0.2323 , correlación -0.3541 , coeficiente de variación 0.2173 . El resultado de la filtración glomerular secundario (FG2) continúa con la misma tendencia; a mayor edad, menor filtrado glomerular final (FG2) (figura 10). Pendiente -0.3311 , correlación -0.4204 , coeficiente de variación 0.2108 .

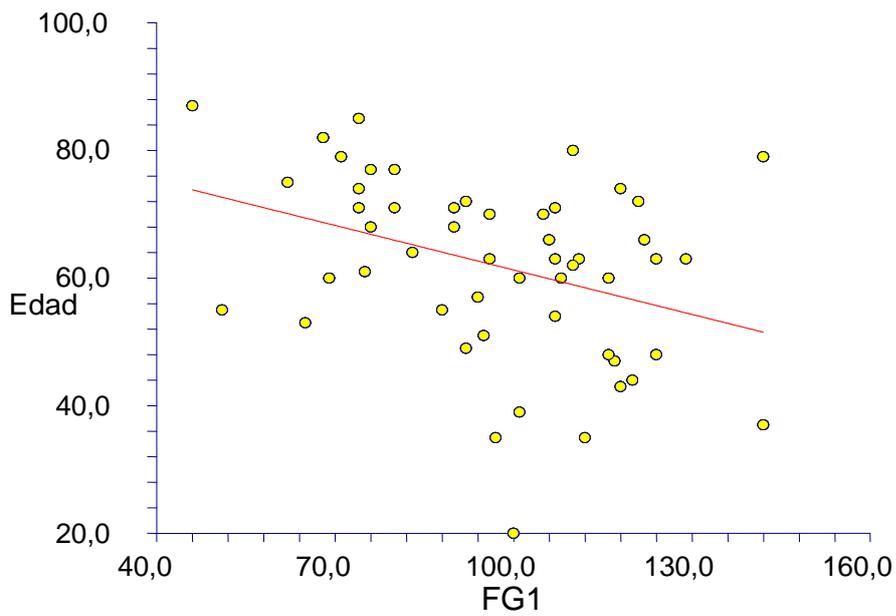


Figura 9. Relación entre la edad y FG1 en GA.

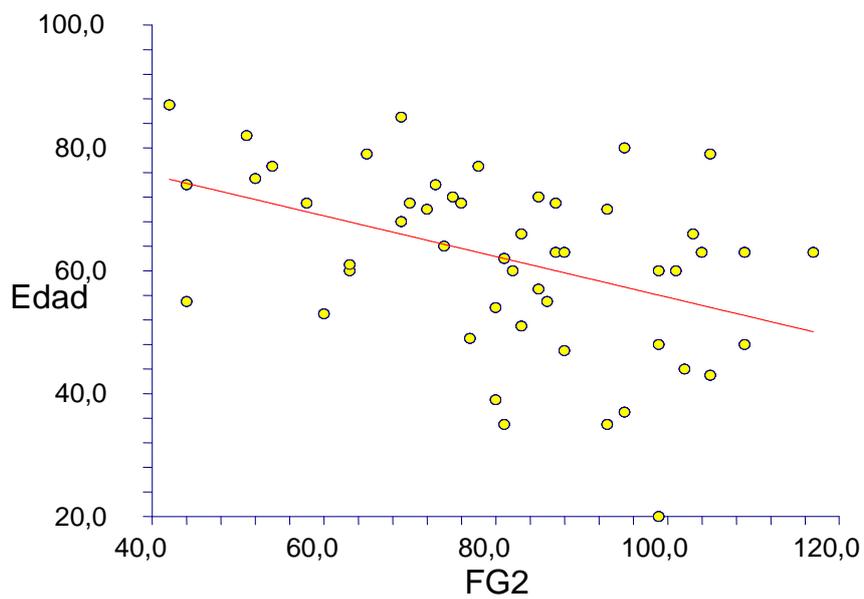


Figura 10. Relación entre la edad y FG2 en GA.

Los resultados en relación a la filtración glomerular en el grupo B en la filtración inicial, a mayor edad, menor FG1 (figura 11). Pendiente -0.2891 , correlación -0.4418 , coeficiente de variación 0.0254 . En la Filtración glomerular de seguimiento a mayor edad, menor FG2 (figura 12). Pendiente -0.2799 , correlación -0.3856 , coeficiente de variación 0.0262

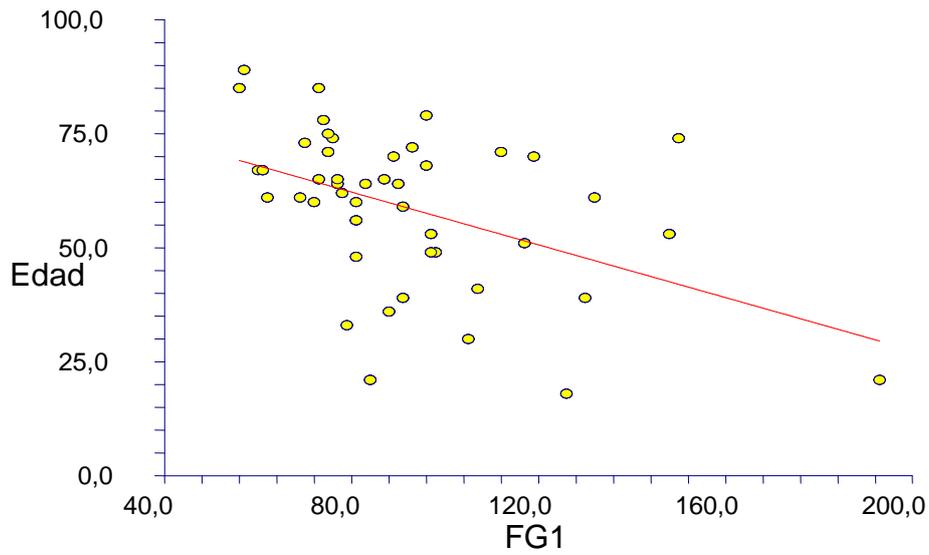


Figura 11. Relación entre la edad y FG1 en GB.

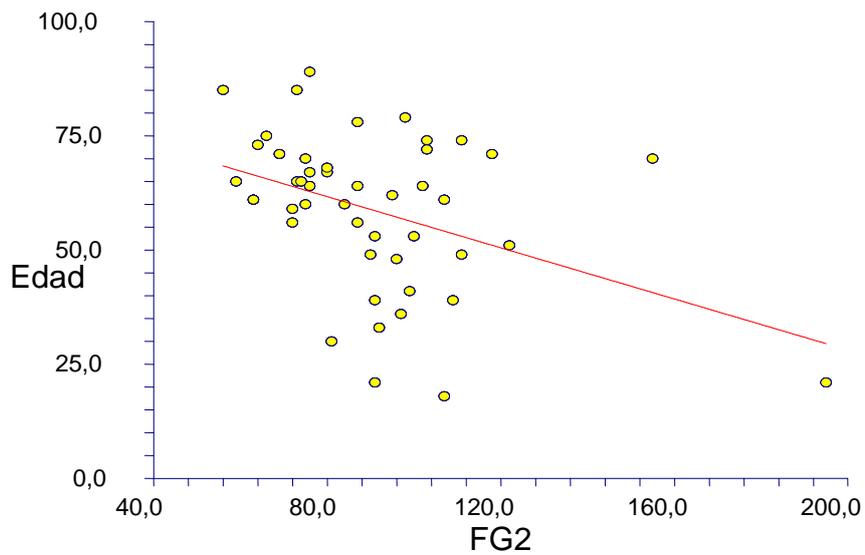


Figura 12. Relación entre la edad y FG2 en GB.

Los resultados de filtración glomerular en el Grupo C en relación a la filtración inicial encontramos, a mayor edad, menor FG1 (figura 13). Pendiente -0.2343 , correlación -0.4167 , coeficiente de variación 0.0178 . La filtración glomerular de seguimiento a mayor edad, menor FG2 (figura 14). Pendiente -0.1095 , correlación -0.1892 , coeficiente de variación 0.0192 .

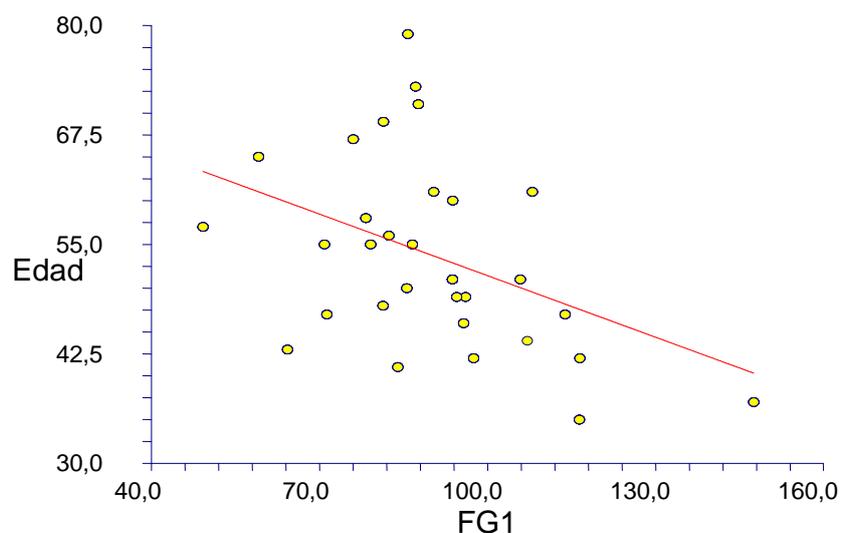


Figura 13. Relación entre la edad y FG1 en GC.

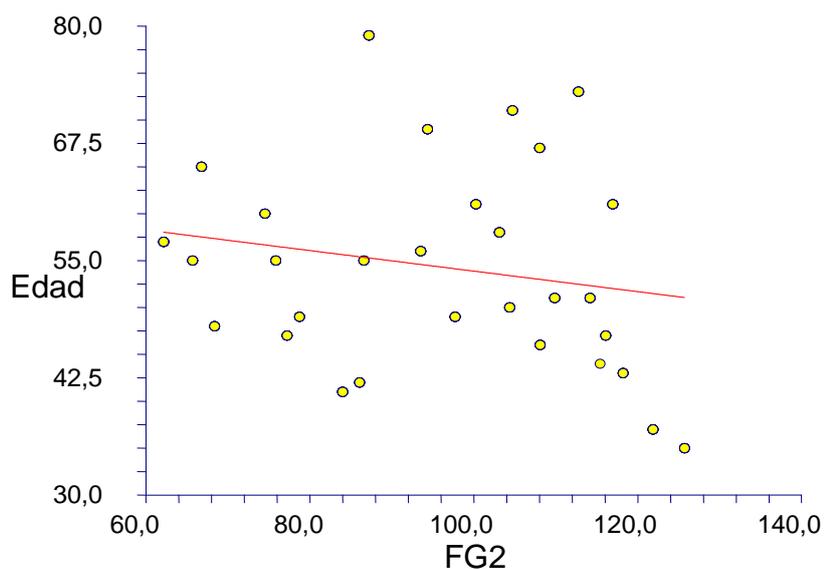


Figura 14. Relación entre la edad y FG2 en GC.

2. Diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes personales médicos, quirúrgicos, obstétrico-ginecológicos, hábito tabáquico.

La tabla 17 muestra la distribución de los diagnósticos secundarios en los distintos grupos. En el grupo A comparado con el Grupo B se encuentra un mayor número de manera significativa de partos eutócicos, antecedentes de histerectomía o legrado, tratamiento con benzodiazepinas, anticolinérgicos, inmunosupresores y anticoagulantes.

Diagnósticos secundarios tratamientos concomitantes antecedentes personales tabaquismo	Grupo antibiótico GA n=350		Grupo vacuna GB n=350		P
	N	%	N	%	
Registros positivos					
Alergias	104	29,71	81	23,14	0.0592
Partos					
Eutócico	105	30,00	75	21,43	0.0120
Distócico	12	3,43	10	2,86	0.8291
Ninguno	40	11,43	26	7,43	0.0921
HTA	159	45,43	145	41,43	0.3215
DM	50	14,29	37	10,57	0.1689
Patología osteoarticular	123	35,14	106	30,29	0.1974
Antecedente de histerectomía	126	36,00	65	18,57	0.0001
Antecedente de legrado	65	18,57	11	3,14	0.0001
TTO con benzodiazepina/sedante/ansiolítico	171	48,86	127	36,29	0.010
TTO con anticolinérgico	25	7,14	0	0,00	0.0001
TTO con inmunosupresores	7	2,00	0	0,00	0.0152
Fumadora	39	11,14	37	10,57	0.9034
Tto con antiagregante/anticoagulante	107	30,57	73	20,86	0.0042

Tabla 17. Distribución de diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes y tabaquismo entre GA frente a GB.

La tabla 18 muestra la distribución de diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes y tabaquismo entre GA frente a GC.

En relación a los diagnósticos significativos que se encuentran presentes en el Grupo B comparados con el Grupo C encontramos igualmente los partos eutócicos, enfermedades concomitantes como HTA (hipertensión arterial) y DM (Diabetes Mellitus), patología osteoarticular, antecedentes de histerectomía y legrado, antecedentes tabáquico y tratamiento con anticolinérgicos, inmunosupresores y antiagregantes.

Diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes personales, tabaquismo	Grupo antibiótico GA n=350		Grupo Control GC n=300		P
	n	%	n	%	
Registros positivos					
Alergias	104	29,71	102	34,00	0.2717
Partos					
Eutócico	105	30,00	231	77,00	0.0001
Distócico	12	3,43	26	8,67	0.0289
Ninguno	40	11,43	43	14,33	0.2898
HTA	159	45,43	68	22,67	0.0001
DM	50	14,29	26	8,67	0.0049
Patología osteoarticular	123	35,14	143	47,67	0.0014
Antecedente de histerectomía	126	36,00	52	17,33	0.0001
Antecedente de legrado	65	18,57	88	29,33	0.0016
TTO con benzodiazepina/sedante/ansiolítico	171	48,86	156	52,00	0.4324
TTO con anticolinérgico	25	7,14	76	25,33	0.0001
TTO con inmunosupresores	7	2,00	0	0,00	0.0171
Fumadora	39	11,14	154	51,33	0.0001
Tto con antiagregante/anticoagulante	107	30,57	43	14,33	0.0001

Tabla 18. Distribución de diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes y tabaquismo entre GA frente a GC.

La tabla 19 muestra la distribución de diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes y tabaquismo entre GB frente a GC.

La comparación de los diagnósticos secundarios del Grupo B con el Grupo C comparados entre sí revelan resultados significativos en alergias, partos eutócicos, presencia de HTA, patología osteoarticular, antecedentes de legrado, hábito tabáquico y tratamiento con benzodiazepinas, anticolinérgicos y antiagregantes.

Diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes personales, tabaquismo	Grupo vacuna GB n=350		Grupo Control GC n=300		p
	n	%	n	%	
Registros positivos					
Alergias	81	23,14	102	34,00	0.0022
Partos					
Eutócico	75	21,43	231	77,00	0.0001
Distócico	10	2,86	26	8,67	0.0094
Ninguno	26	7,43	43	14,33	0.0049
HTA	145	41,43	68	22,67	0.0001
DM	37	10,57	26	8,67	0.1862
Patología osteoarticular	106	30,29	143	47,67	0.0001
Antecedente de histerectomía	65	18,57	52	17,33	0.2240
Antecedente de legrado	11	3,14	88	29,33	0.0001
TTO con benzodiacepina/sedante/ansiolítico	127	36,29	156	52,00	0.0001
TTO con anticolinergico	0	0,00	76	25,33	0.0001
TTO con inmunosupresores	0	0,00	0	0,00	1.0000
Fumadora	37	10,57	154	51,33	0.0001
Tto con antiagregante/anticoagulante	73	20,86	43	14,33	0.0314

Tabla 19. Distribución de diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes y tabaquismo entre GB frente a GC.

2.1. HTA y edad

La figura 15 muestra la relación entre la edad y HTA en GA. Se encuentra que a mayor edad, mayor presencia de HTA. Pendiente -0.0064, correlación -0.2076, coeficiente de variación 0.0345.

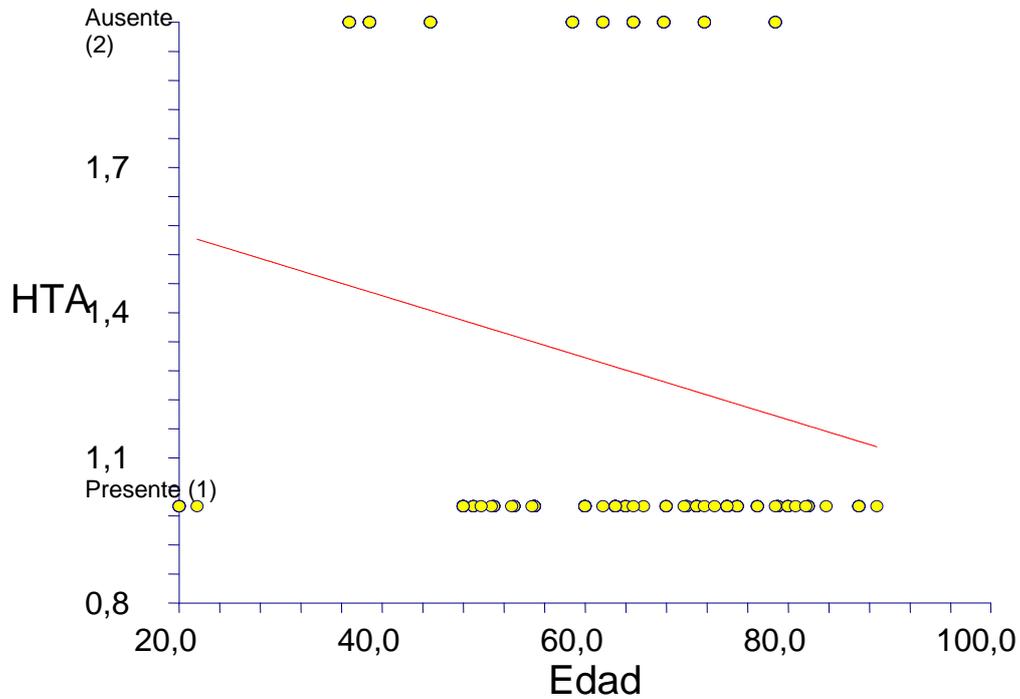


Figura 15. Relación entre la edad y HTA en GA.

En el grupo B encontramos resultados similares a los del Grupo A. En el grupo B a mayor edad también se encuentra mayor presencia de HTA (figura 16). Pendiente -0.0186, correlación -0.6646, coeficiente de variación 0.0265.

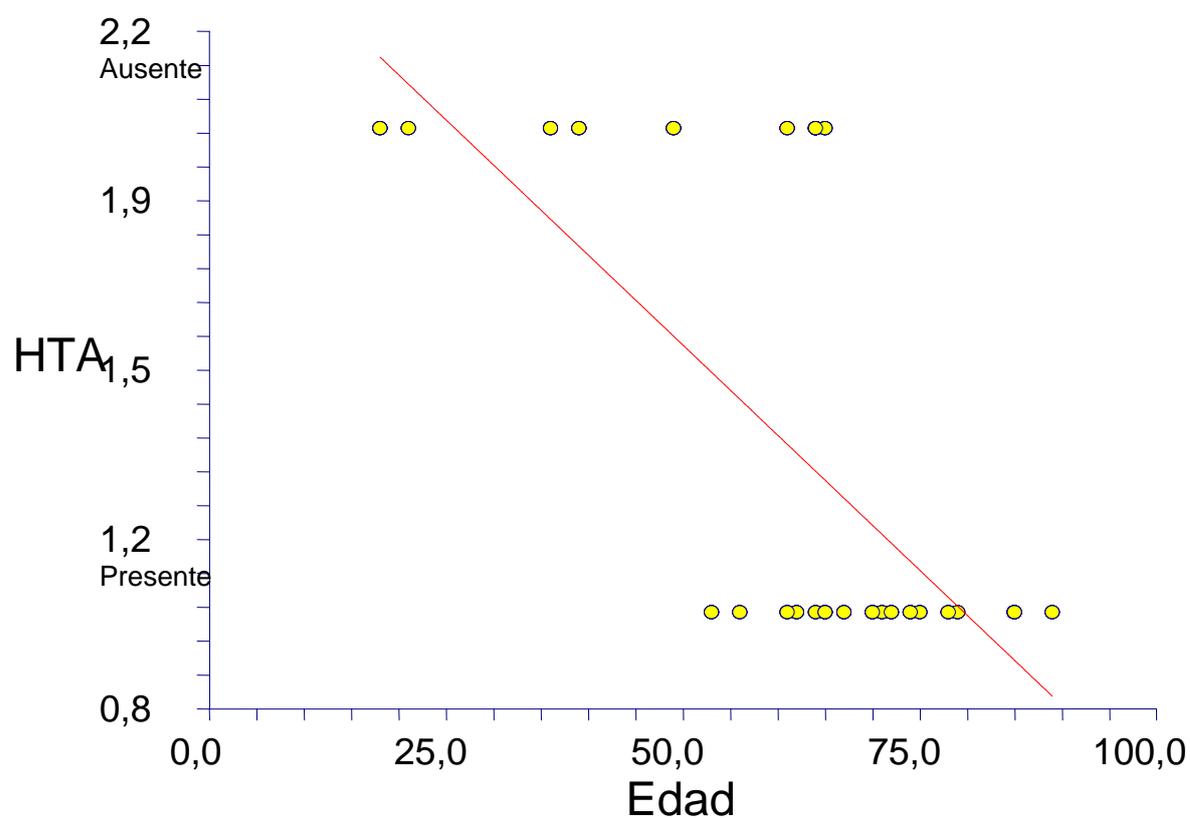


Figura 16. Relación entre la HTA y edad en GB.

En relación al grupo C, los resultados en relación a presencia de HTA y edad continúan siendo similares, a mayor edad, mayor presencia de HTA (figura 17). Pendiente -0.0064, correlación -0.1706, coeficiente de variación 0.0233.

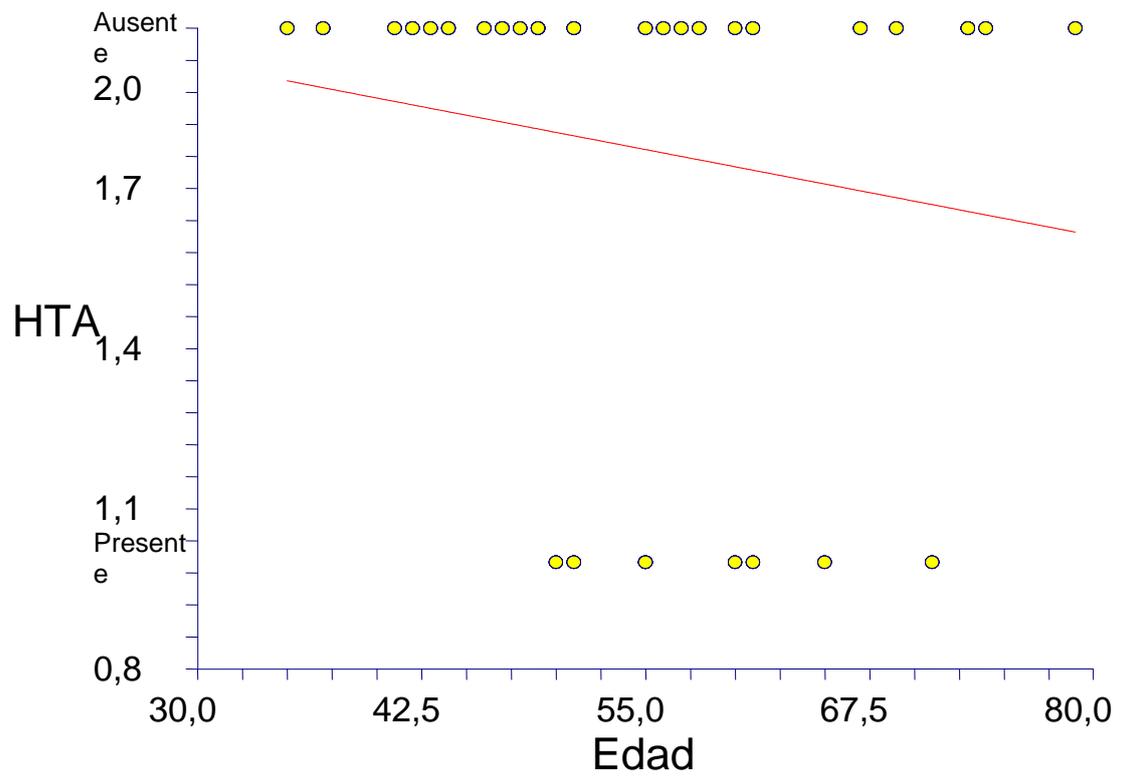


Figura 17. Relación entre la HTA y edad en GC.

2.2 .HTA y filtración glomerular

Al estudiar la filtración glomerular en relación a la presencia de hipertensión arterial en los distintos grupos y en momentos iniciales y de seguimiento. En el grupo A se encuentra que a mayor presencia de HTA, menor FG1 (figura 18). Pendiente $+0.0058$, correlación $+0.3022$, coeficiente de variación 0.0336 . La FG2 encontró resultados similares (figura 19). Con pendiente $+0.0085$, correlación $+0.3867$, coeficiente de variación 0.0325 .

En relación a estos resultados en el GA se encuentra que existe diferencia en FG1 entre pacientes con HTA (media 93.31 , SD 2.40) y sin HTA (media 108.97 , SD 1.72) ($p < 0.0001$). y en FG2 entre pacientes con HTA también se encontró diferencia significativa (media 77.08 , SD 2.10) y sin HTA (media 94.60 , SD 1.20) ($p < 0.0001$).

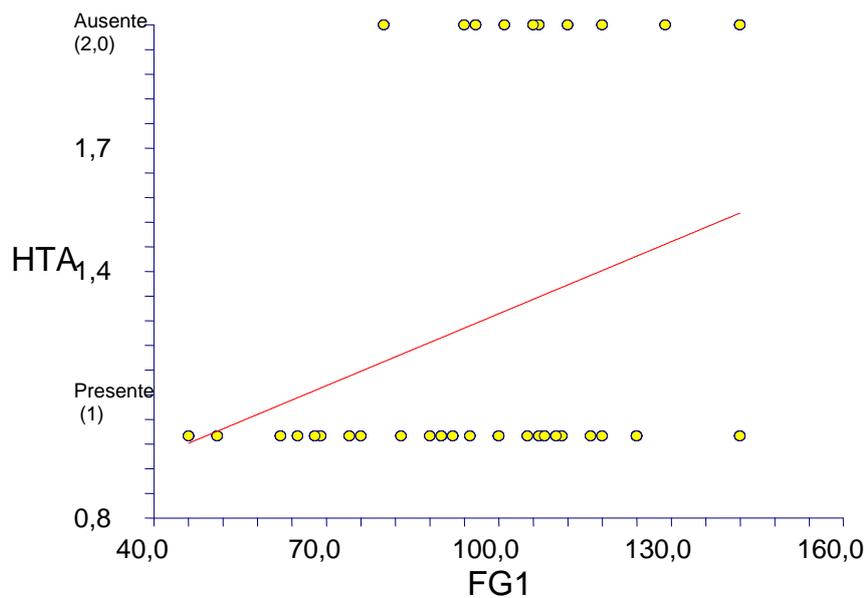


Figura 18. Relación entre la HTA y FG1 en GA.

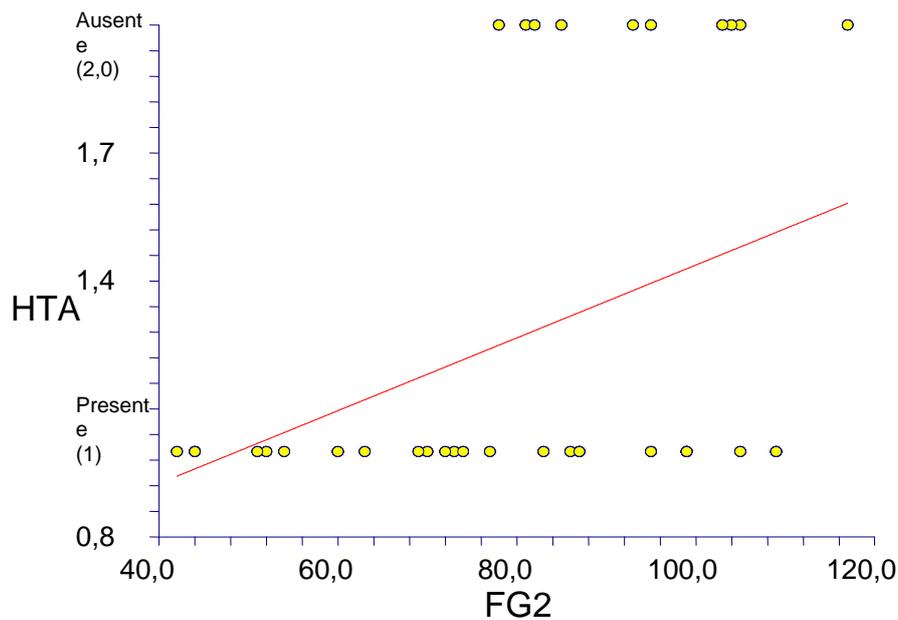


Figura 19. Relación entre la HTA y FG2 en GA.

La filtración glomerular en relación a la presencia de HTA en el grupo B comparados de manera inicial y seguimiento encontramos que, a mayor presencia de HTA, menor FG1 (figura 20). Pendiente +0.0041, correlación +0.2412, coeficiente de variación 0.0344. Y la FG2 también se presenta con mayor presencia de HTA a menor FG2 (figura 21). Pendiente +0.0032, correlación +0.1824, coeficiente de variación 0.0349.

En los resultados comparados del Grupo B se encontraron diferencias significativas en las dos filtraciones evaluadas, en FG1 entre pacientes con HTA (media 85.95, SD 2.40) y sin HTA (media 100.12, SD 3.12)($p < 0.0019$). En la FG2 entre pacientes con HTA (media 88.32, SD 2.15) y sin HTA (media 98.64, SD 3.36)($p < 0.0198$).

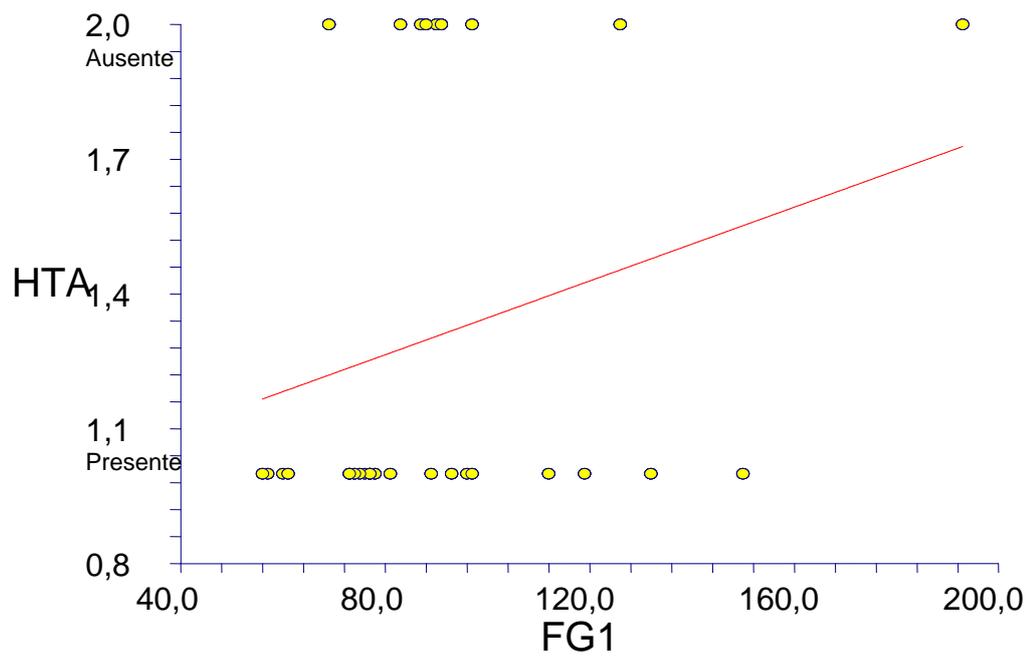


Figura 20. Relación entre la HTA y FG1 en GB.

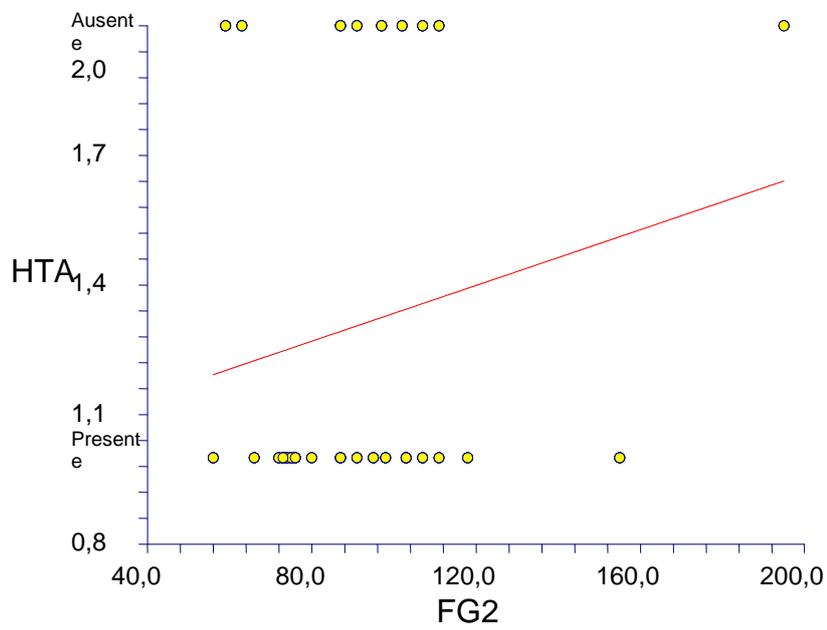


Figura 21. Relación entre la HTA y FG2 en GB.

En GC los resultados revelan que a mayor presencia de HTA, menor FG1 (figura 22). Pendiente +0.0014, correlación +0.0659, coeficiente de variación 0.0224. Igualmente este resultado se repite en la FG2, a mayor presencia de HTA, menor FG2 (figura 23). Pendiente +0.0010, correlación +0.0536, coeficiente de variación 0.0214. Al comparar las filtraciones glomerulares en los distintos momentos de medición no se encontraron diferencias significativas en FG1 entre pacientes con HTA (media 85.49, SD 1.63) y sin HTA (media 88.57, SD 1.93)($p < 0.2622$), así como en la FG2 entre pacientes con HTA (media 89.66, SD 2.04) y sin HTA (media 92.62, SD 2.16)($p < 0.3762$).

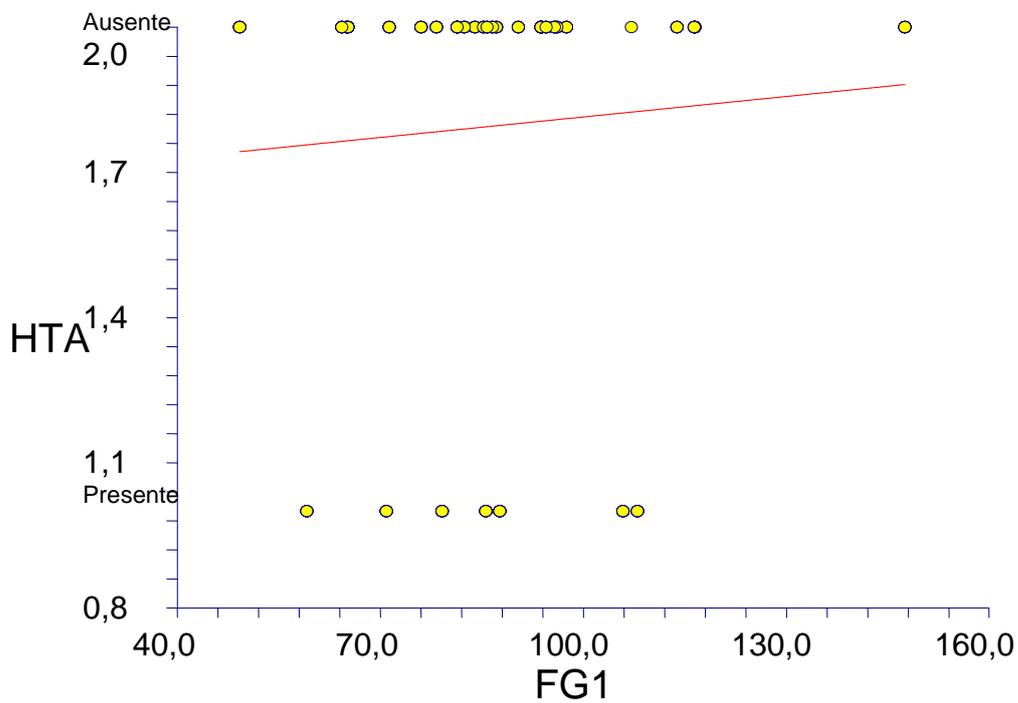


Figura 22. Relación entre la HTA y FG1 en GC.

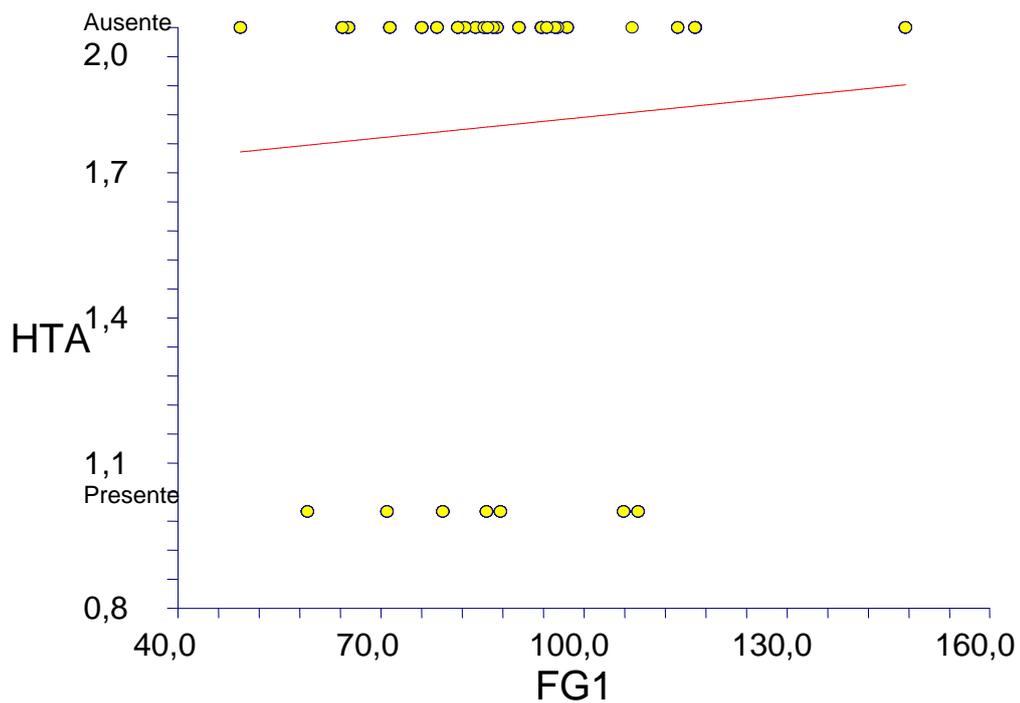


Figura 23. Relación entre la HTA y FG2 en GC.

2.3. Relación entre la presencia de HTA y de DM.

La presencia de dos enfermedades concomitantes como la HTA y la DM se estudió en los diferentes grupos, encontrando que en el GA, a mayor presencia de HTA, mayor presencia de DM (figura 24). Pendiente $+0.6145$, correlación $+0.5775$, coeficiente de variación 0.0286 . En el Grupo B igualmente a mayor presencia de HTA, mayor presencia de DM (figura 25). Pendiente $+0.6292$, correlación $+0.5521$, coeficiente de variación 0.0268 . Y en el Grupo C de manera similar a los anteriores grupos también se reveló que a mayor presencia de HTA, menor presencia de DM (figura 26). Pendiente -0.2482 , correlación -0.1668 , coeficiente de variación 0.0233 .

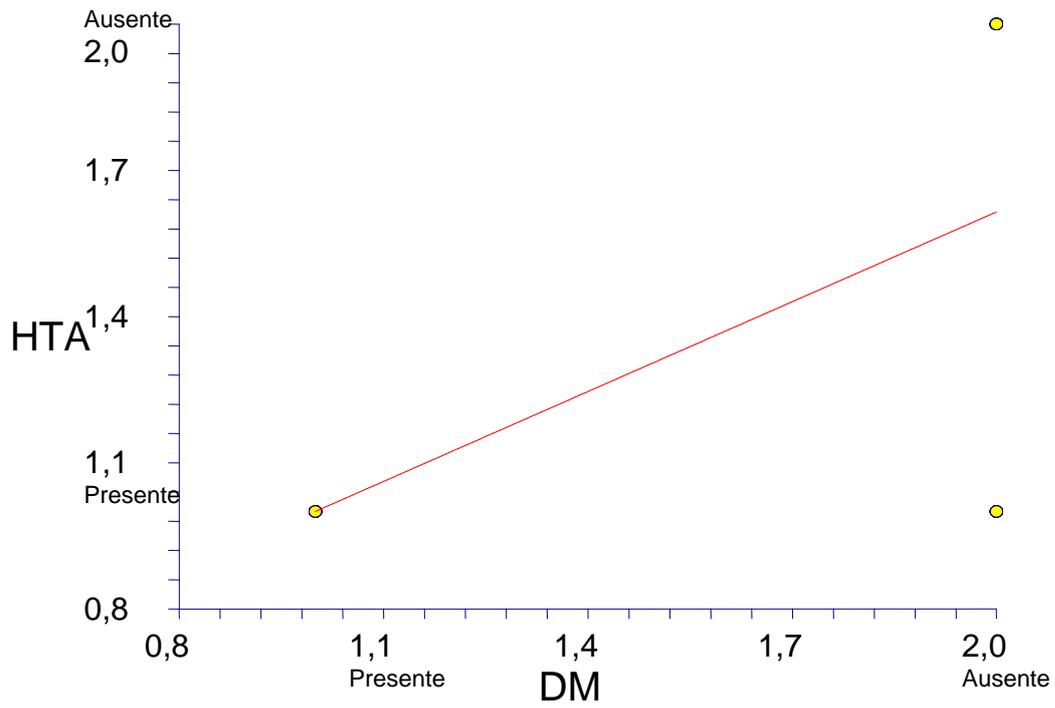


Figura 24. Relación entre la HTA y DM en GA.

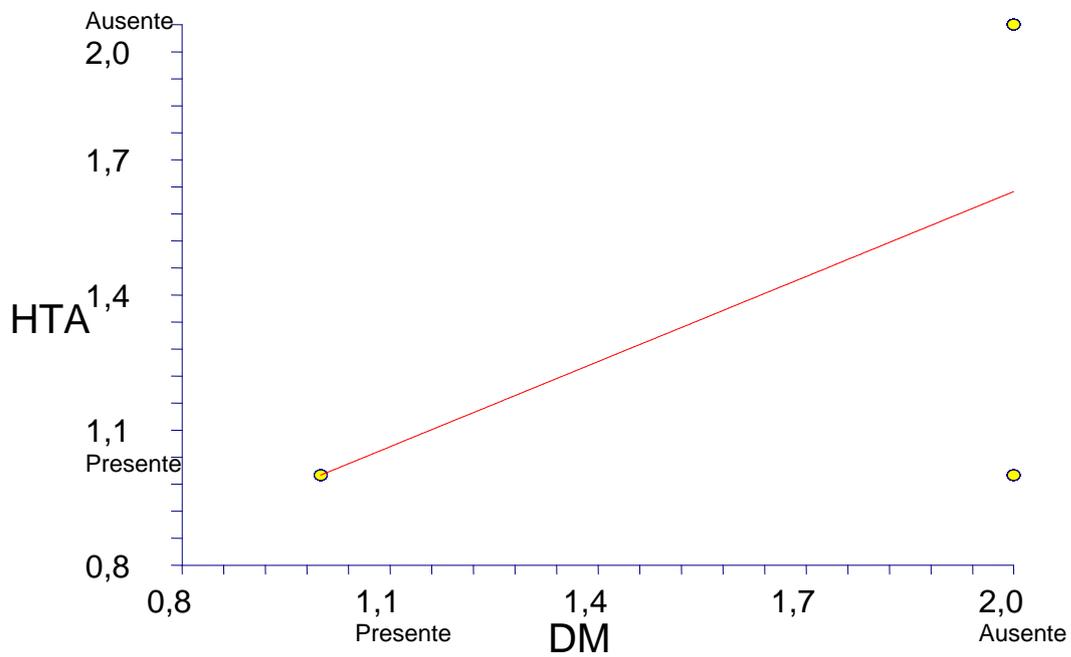


Figura 25. Relación entre la HTA y DM en GB.

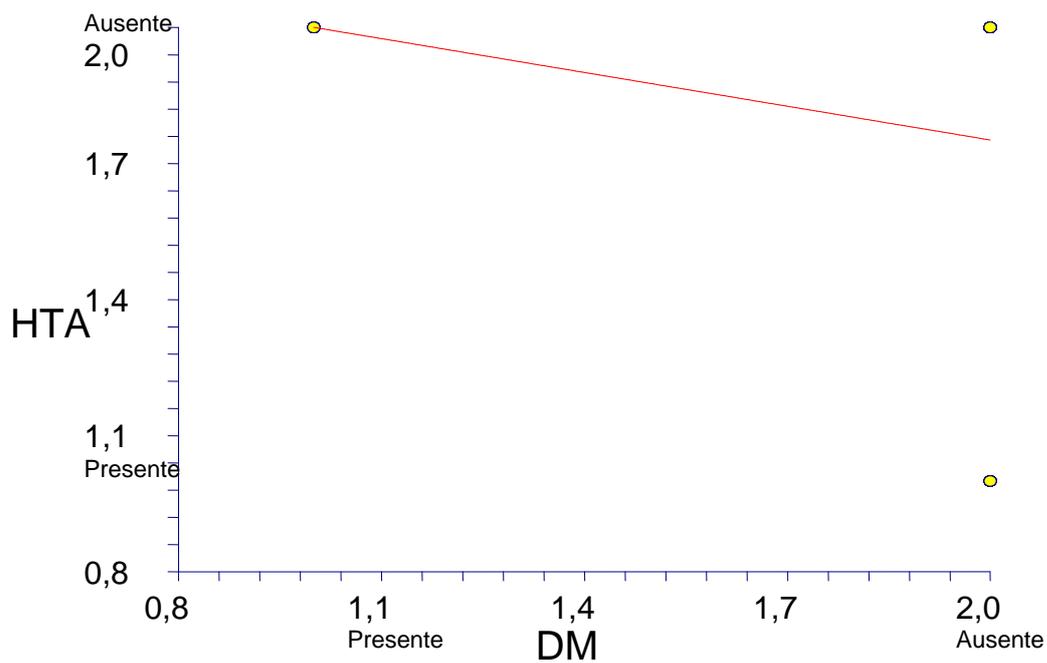


Figura 26. Relación entre la HTA y DM en GC.

2.4. Relación entre DM y edad.

Se estudió también la presencia de DM en relación a la edad de los grupos. Los resultados encontrados en el Grupo A a mayor edad, mayor presencia de DM (figura 27). Pendiente -0.0116 , correlación -0.4012 , coeficiente de variación 0.0254 . En el Grupo B también, a mayor edad, mayor presencia de DM (figura 28). Pendiente -0.0099 , correlación -0.3943 , coeficiente de variación 0.0253 .

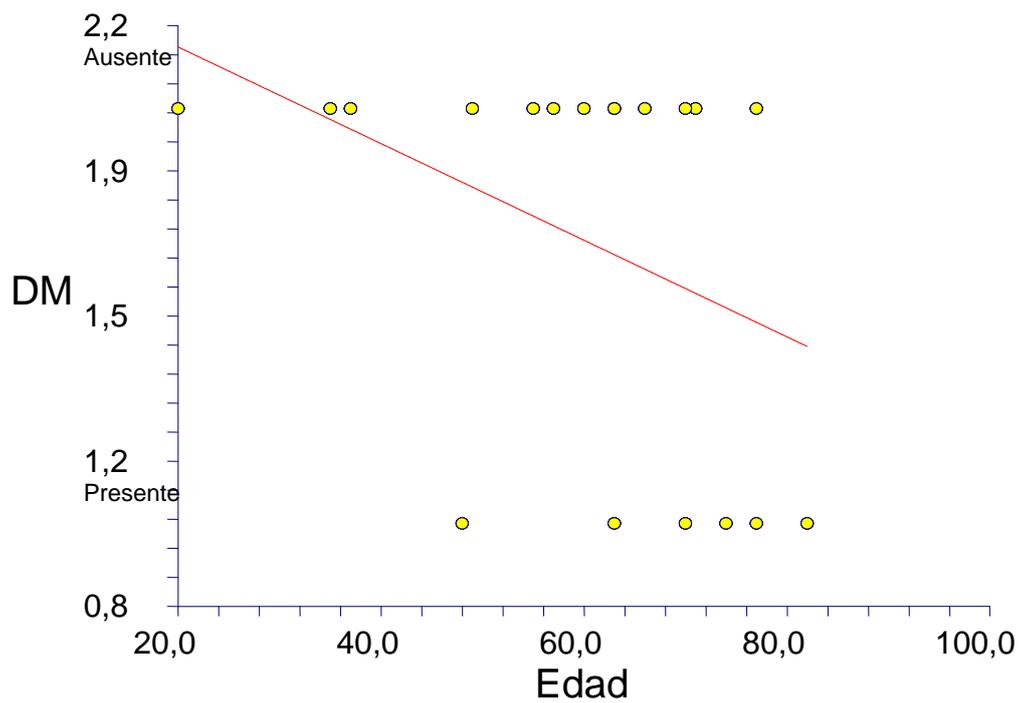


Figura 27. Relación entre la DM y edad en GA.

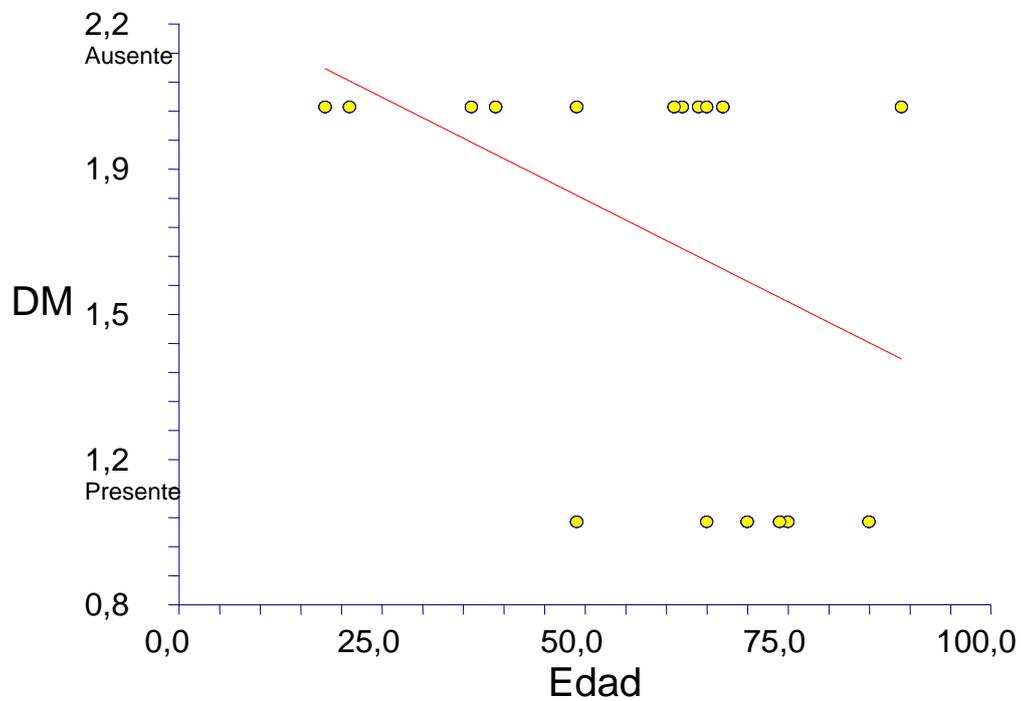


Figura 28. Relación entre la DM y edad en GB.

2.5. Relación entre DM y la filtración glomerular.

Se estudió la filtración glomerular inicial y de seguimiento en los distintos grupos. El grupo A revela que, a mayor presencia de DM, menor FG1 (figura 29). Pendiente +0.0042, correlación +0.1680, coeficiente de variación 0.0273. La filtración glomerular de seguimiento de manera similar presenta mayor presencia de DM, con menor FG2 (figura 30). Pendiente +0.0120, correlación +0.4591, coeficiente de variación 0.0246.

En el GB, no hubo relación entre la presencia de DM y el FG1 (figura 31). Pendiente -0.0001, correlación -0.0056, coeficiente de variación 0.0275, pero en la FG2 a mayor presencia de DM, menor FG2 (figura 32). Pendiente +0.0011, correlación +0.0711, coeficiente de variación 0.0274.

Al evaluar estas variables de manera significativa encontramos que el GA, no hubo diferencia en FG1 entre pacientes con DM (media 95.21, SD 4.06) y sin DM (media 99.81, SD 8.60)($p < 0.2186$), pero si hubo diferencia en FG2 entre pacientes con DM (media 71.95, SD 5.30) y sin DM (media 84.00, SD 7.84)($p < 0.0013$).

En GB, no hubo diferencia en FG1 entre pacientes con DM (media 94.03, SD 3.91) y sin DM (media 93.64, SD 3.01)($p < 0.9551$), igualmente sin diferencias en FG2 entre pacientes con DM (media 90.66, SD 4.06) y sin DM (media 95.35, SD 8.60)($p < 0.4734$).

El Grupo C presentó diferencia en FG1 entre pacientes con DM (media 72.11, SD 0.97) y sin DM (media 89.50, SD 1.87)($p < 0.0001$).y también hubo diferencia en FG2 entre pacientes con DM (media 59.40, SD 2.14) y sin DM (media 95.48, SD 1.84)($p < 0.0001$).

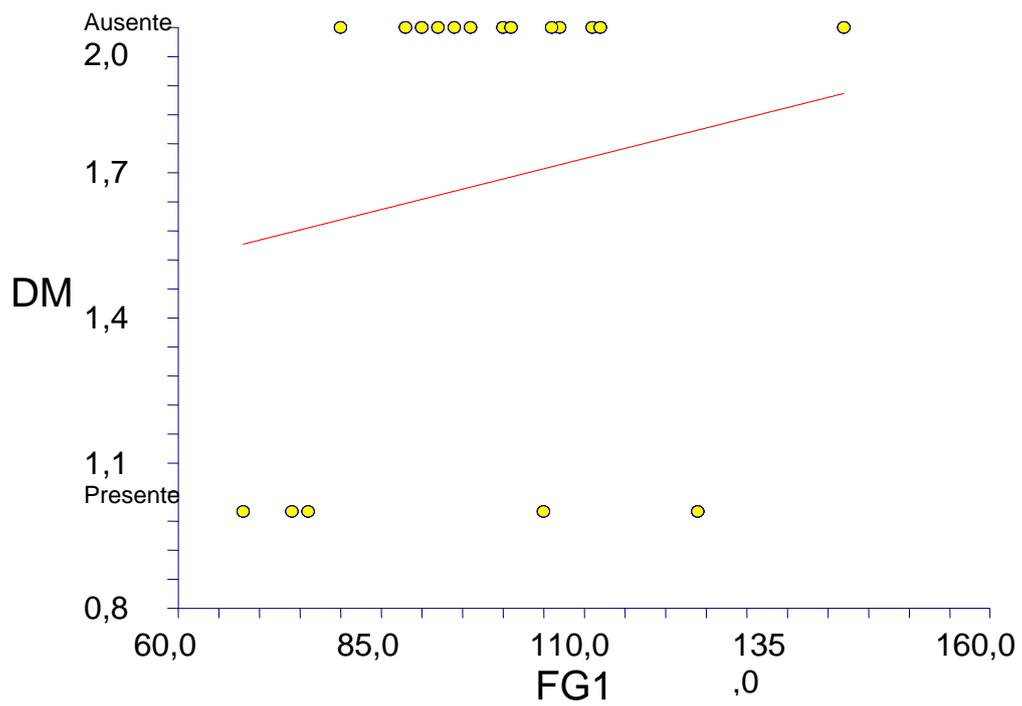


Figura 29. Relación entre la DM y FG1 en GA.

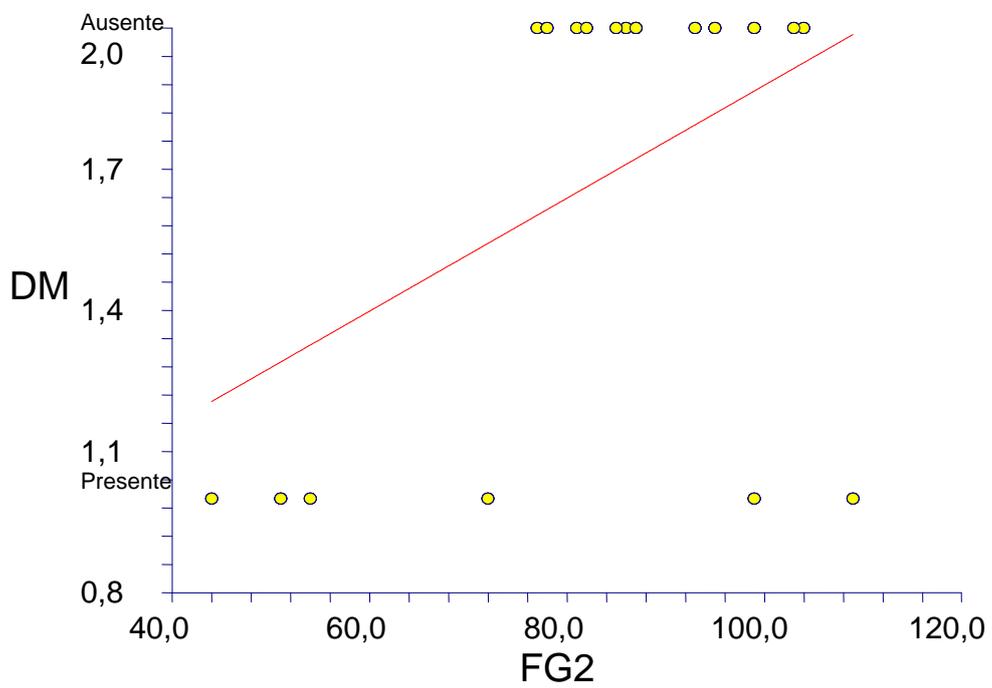


Figura 30. Relación entre la DM y FG2 en GA.

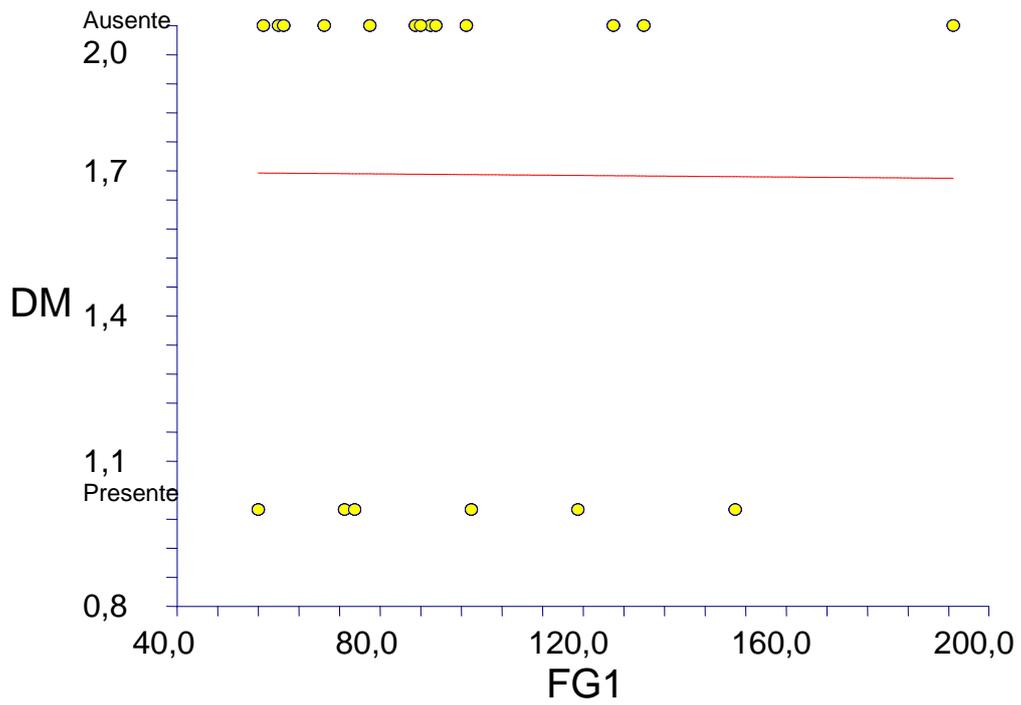


Figura 31. Relación entre la DM y FG1 en GB.

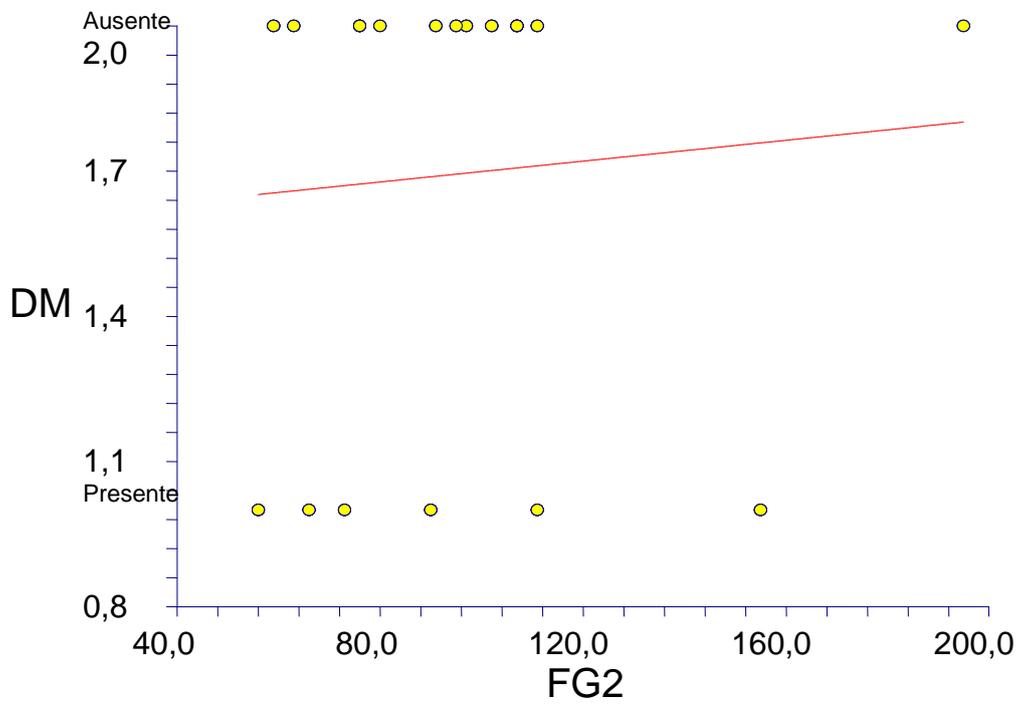


Figura 32. Relación entre la DM y FG2 en GB.

3. Tiempo de seguimiento.

Como se especifica en el apartado Material y Métodos, las pacientes incluidas en este estudio disponían de Historial Clínico que ha permitido acceder al archivo histórico de sus registros de función renal.

El tiempo de seguimiento general en toda la muestra presentó una media de 3687.53 días (10.10 años), SD 2032, 90% de intervalo de confianza entre 3577.03 y 37.98.02 días., rango 365-9855 (figura 33).

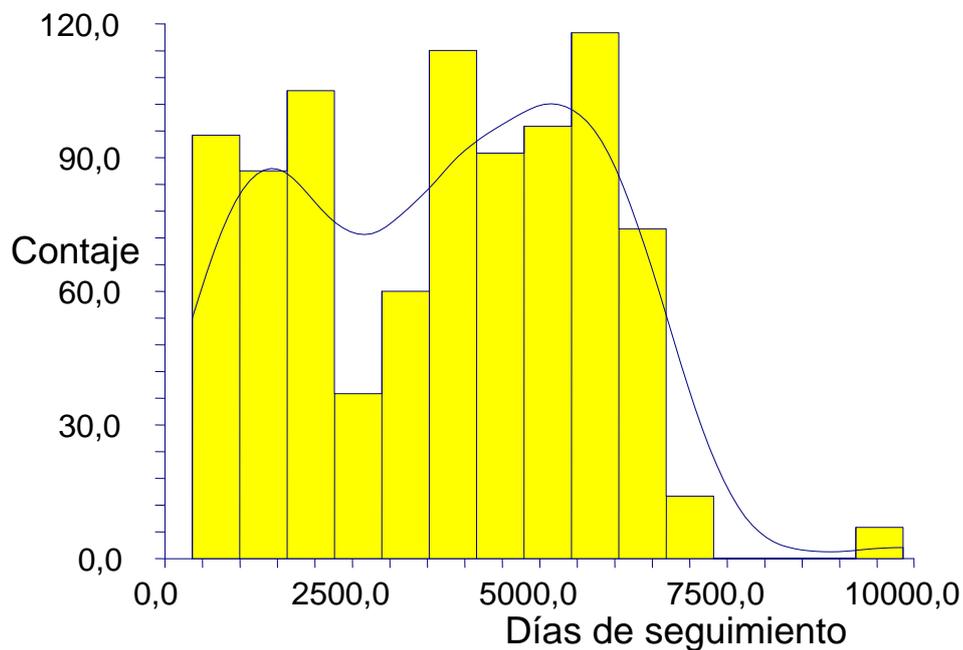


Figura 33. Días de seguimiento en la muestra total de pacientes.

Pero si consideramos solo GA y GB, el tiempo de seguimiento medio en estas pacientes fue de 4519.71 días (12.38 años), SD 1441.87 (tabla 20 y figura 34).

Media	4519.71
SD	1441.87
SEM	58.86
90% CI	4422.73 to 4616.68
95% CI	4404.10 to 4635.31
99% CI	4367.60 to 4671.81
Minimum	1072
Mediana	4608
Maximum	6669

Tabla 20. Tiempo de seguimiento (en días) en pacientes con ITUR (GA y GB).

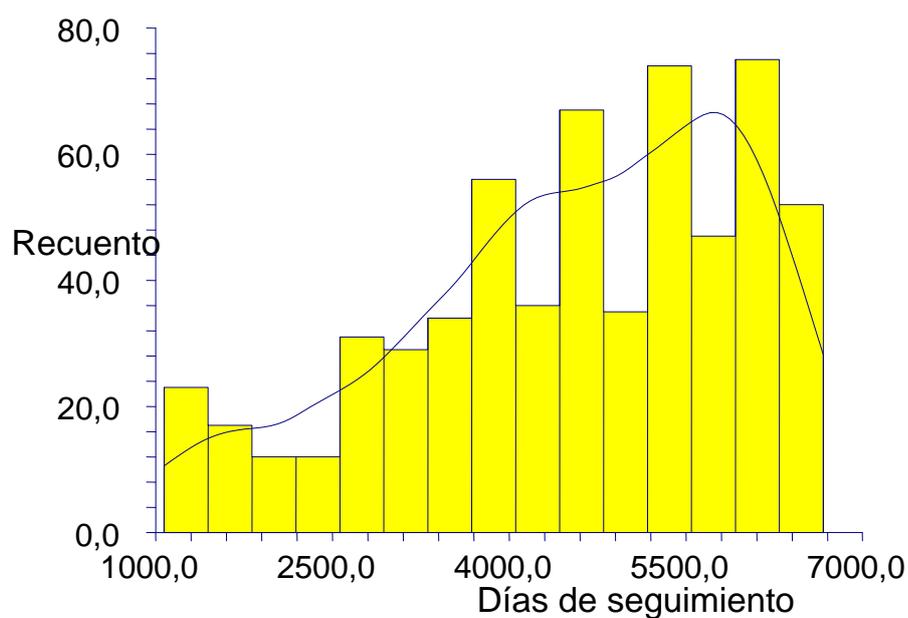


Figura 34. Tiempo de seguimiento en días en mujeres con ITUR (GA y GB).

En relación al tiempo de seguimiento, no hubo diferencia significativa en el tiempo de seguimiento entre GA y GB (0.7603). Se observa que es mayor el tiempo de seguimiento en GA y GB respecto a GC ($p < 0.001$) (tabla 21 y figuras 35 y 36).

Grupo	Media	Error estándar	Mediana	Rango
GA	4505	113.14	4674	1086-6547
GB	4806	132.04	5001	1072-6669
GC	2017	97.49	1460	365-9855

Tabla 21. Tiempo de seguimiento en GA, GB y GC.

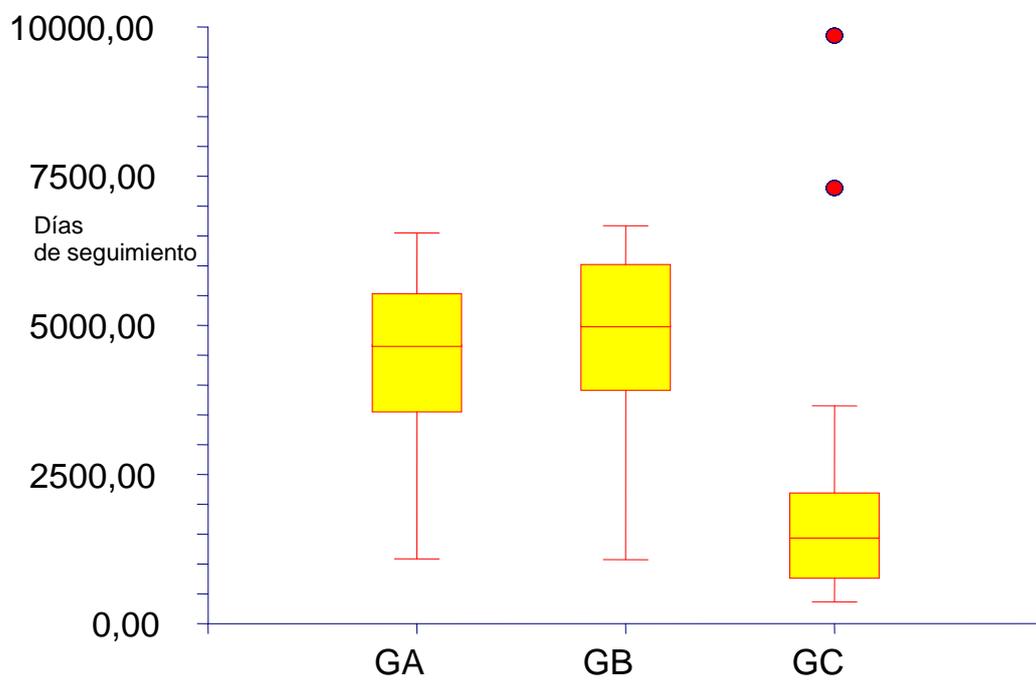


Figura 35. Tiempo de seguimiento en GA, GB y GC.

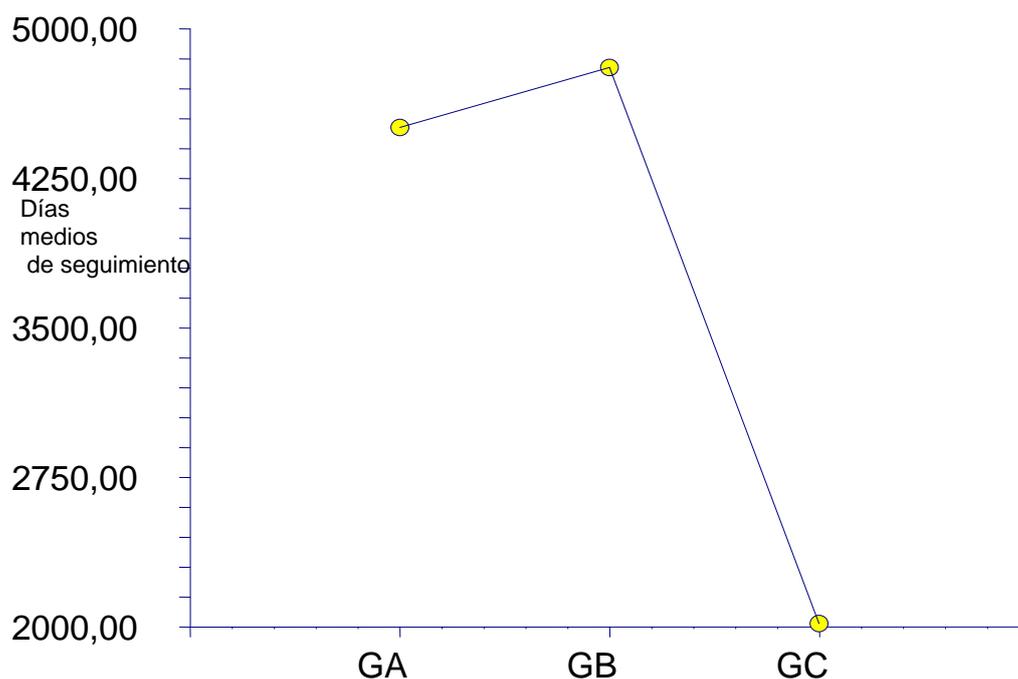


Figura 36. Tiempo medio de seguimiento en GA, GB y GC.

4. Urocultivos positivos en el periodo estudiado.

La tabla 22 y la figura 37 muestran la proporción de urocultivos positivos (UC+) en el periodo de seguimiento.

La media de UC+ en los grupos A y B en los diferentes períodos estudiados fue siempre significativa. Igualmente la incidencia acumulada de estos episodios acumulados de ITU en Grupo A y Grupo B también se presentó significativa. ($p < 0.0001$).

Período de seguimiento	Media de UC+ en GA	Media de UC+ en GB	p
0-3 meses	1.6	0.36	<0.0001
0-9 meses	3.71	0.72	<0.0001
0-15 meses	5.75	1.35	<0.0001
3-9 meses	2.11	0.36	<0.0001
3-15 meses	4.15	0.98	<0.0001
9-15 meses	2.04	0.62	<0.0001

Tabla 22. Incidencia de UC+ en GA y en GB.

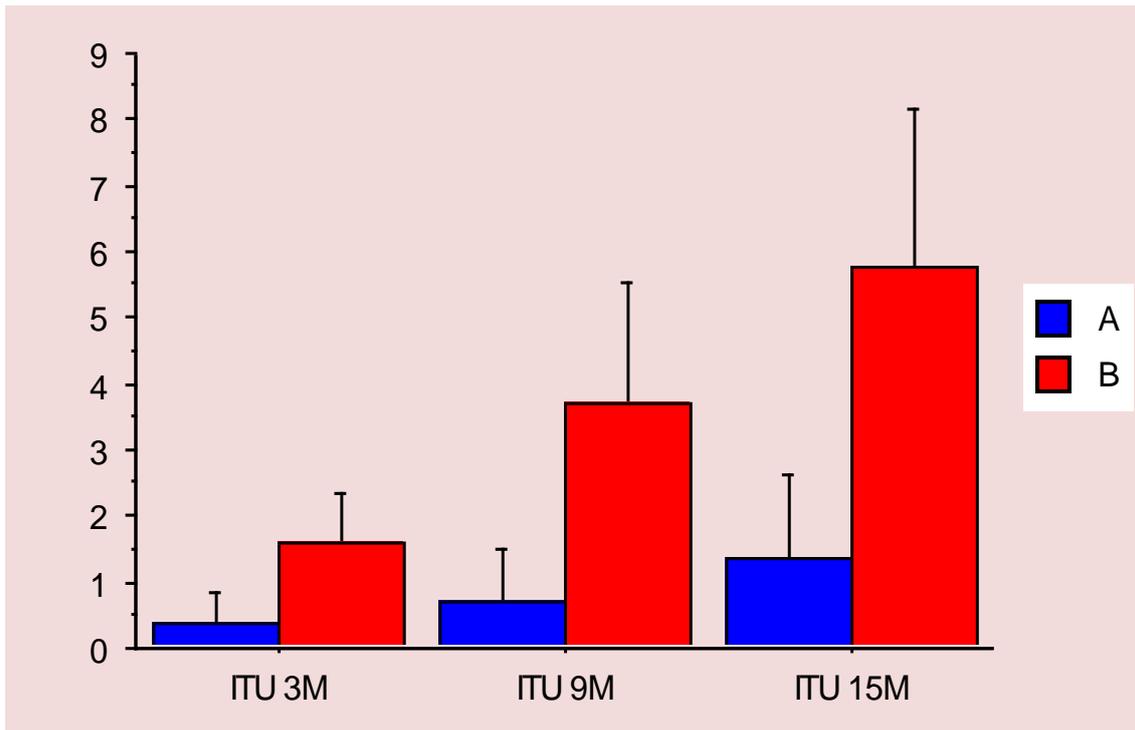


Figura 37. Episodios acumulados de ITU entre GA y GB.

5. Filtrado glomerular (FG).

La filtración glomerular fue estudiada en los tres grupos encontrando que hubo diferencia entre FG1 (media 97.44, SD 2.18) y FG2 (media 81.35, SD 1.82) en GA ($p=0.0001$). En el grupo B no hubo diferencia entre FG1 (media 91.48, SD 2.55) y FG2 (media 89.98, SD 2.30) en GB ($p=0.4837$). Y en el grupo C hubo diferencia entre FG1 (media 87.94, SD 1.88) y FG2 (media 92.07, SD 2.14) en GC ($p=0.0152$).

Como resultados a destacar encontramos que la FG1 fue mayor en GA que en GB ($p=0.0021$), y que no hubo diferencia en FG1 entre GB y GC ($p=0.0638$).

La tabla 23, las figuras 38, 39, la tabla 24, las figuras 40 y 41 muestran las FG1 en los grupos GA, GB y GC, la distribución del FG1 en los grupos GA, GB y GC, el FG1 medio en GA, GB y GC, el FG2 en los grupos GA, GB y GC, la distribución del FG2 en los grupos GA, GB y GC y el GF2 medio en GA, GB y GC respectivamente.

Grupo	Media	Error estándar	Mediana	Rango
GA	99.80	2.01	100	46-142
GB	93.75	2.17	88	56-193
GC	87.94	1.30	85	49-147

Tabla 23. FG1 en los grupos GA, GB y GC.

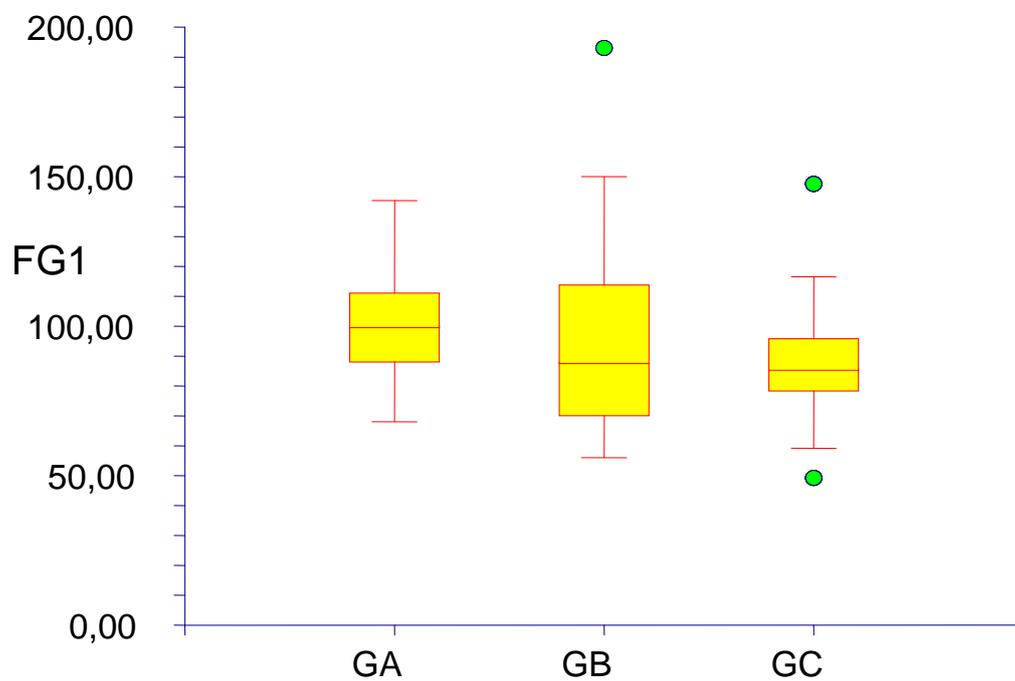


Figura 38. Distribución del FG1 en los grupos GA, GB y GC.

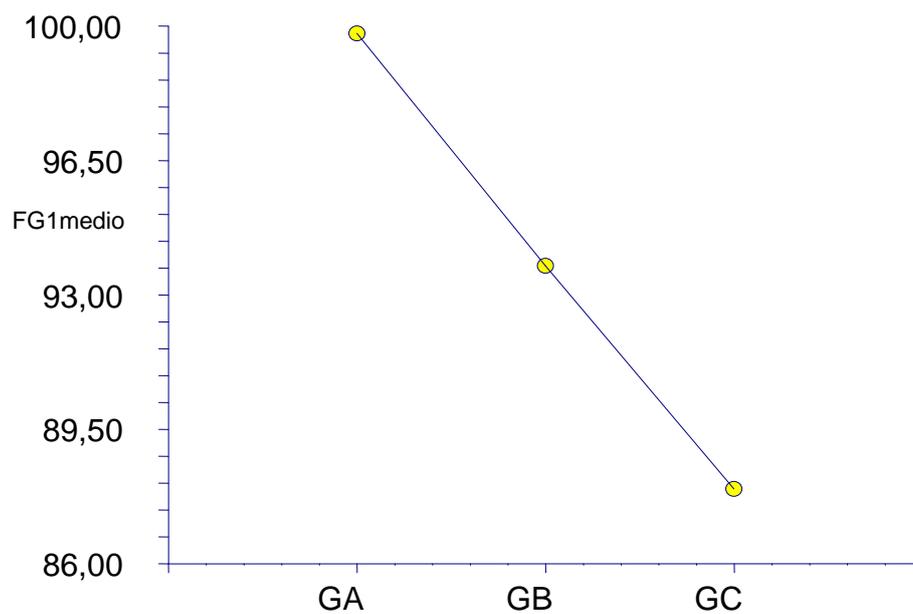


Figura 39.FG1 medio en GA, GB y GC.

Grupo	Media	Error estándar	Mediana	Rango
GA	99	2.09	100	42-117
GB	93	2.26	91	56-195
GC	92	1.39	94	40-125

Tabla 24. FG2 en los grupos GA, GB y GC.

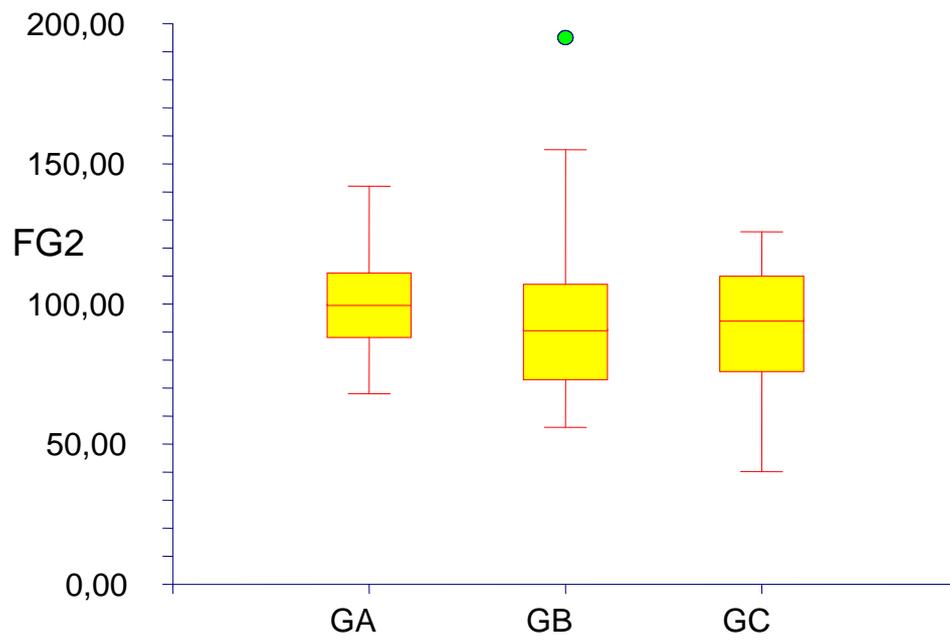


Figura 40. Distribución del FG2 en los grupos GA, GB y GC.

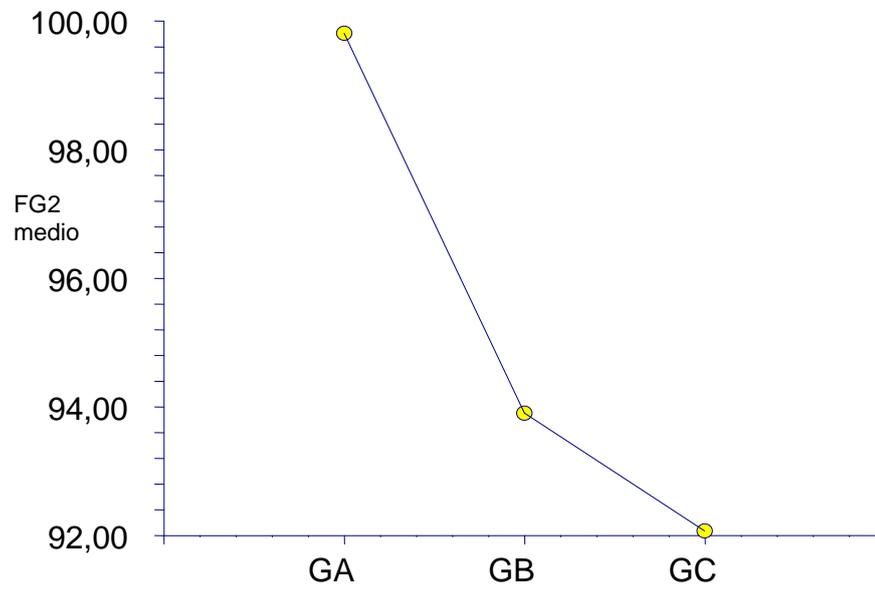


Figura 41. FG2 medio en GA, GB y GC.

V.DISCUSION

5.1. Infección del tracto urinario

5.1.1. Definición

La ITU esta definida como la presencia de un número significativo de bacterias en el tracto urinario que ocasiona una respuesta inflamatoria del urotelio y que está asociada a síntomas, bacteriuria y piuria. Uno de los primeros problemas cuando intentamos abordar el tema de las ITU es su propia definición porque en muchos casos se realiza el diagnóstico solo basado en los síntomas estableciendo un diagnóstico clínico, o bien a través de la tira reactiva (hasta un 25% de las ITU son diagnosticadas por tira reactiva en nuestro medio).

La bacteriuria es la presencia de bacterias en la orina e implica que dichas bacterias provienen en ese momento de la orina y no son contaminantes de piel, vagina u otros sistemas. La orina producida, conducida y almacenada en el sistema urinario es estéril por lo que la presencia de bacterias en la misma genera una alteración. La bacteriuria significativa implica dicha presencia de bacterias en la orina asociada a la clínica y a la formación de UFC y dependerá además del método de recogida de la muestra y del género del paciente (2).

La bacteriuria asintomática es una condición en la que la presencia de bacterias en la orina se produce en un equilibrio estable dentro del sistema urinario provocando una respuesta inflamatoria mínima o casi inexistente en la que no se produce una condición clínica que genere síntomas. Cuando el proceso inflamatorio se hace extenso en el sistema urinario se produce piuria, siendo una condición que debe ser investigada.

La BA es un factor de riesgo para ITU. Si el paciente tiene síntomas, la presencia de 10^2 UFC/ml. es suficiente para el diagnostico de bacteriuria significativa; si está asintomático, se requiere la presencia de 10^5 UFC/ml para el diagnóstico de ITU (81). La bacteriuria está presente hasta en un 25% de los pacientes con catéteres en la primera semana después de su inserción con un riesgo diario de incremento entre el 5 a 7% (6). El diagnóstico de bacteriuria significativa en pacientes cateterizados se hace con valores de 10^2 UFC/ml. (112).

5.1.2. Epidemiología

La ITU es una de las infecciones más comunes en los humanos. Un 10% de las mujeres experimentará al menos un episodio de ITU al año y hasta un 60% tendrán un episodio durante su vida (113). Aproximadamente un 15% de los antibióticos prescritos para tratamientos en la comunidad se deben a ITU (6).

La incidencia de ITU ha ido cambiando en los últimos años. Según el estudio EPINE, la prevalencia parcial de ITU en la comunidad aumentó 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. Por el contrario, durante este período descendió la prevalencia de la ITU nosocomial, desde un 2,68% en 1990 a un 1,56% en 2003, manteniéndose estable desde esta fecha, lo que puede atribuirse fundamentalmente a la menor utilización de sondas urinarias con indicaciones más precisas y, a la sustitución de circuitos abiertos por cerrados (13).

Estos factores relacionados con la definición y el hecho que, en muchos casos, el autotratamiento sin la consulta médica previa esta ampliamente difundido en nuestro medio hace que la valoración de la incidencia real de esta patología se encuentra infraestimada por la ausencia de un registro real de consultas y diagnósticos. En este estudio se consideraron episodios de ITU todos aquellos en los que además de la clínica y tira reactiva existía una confirmación por urocultivo.

La elevada frecuencia de las ITU en mujeres hace que sea un motivo de consulta muy común para médicos generales, urólogos y ginecólogos. En el Estudio Nacional sobre Percepción de la Cistitis, el 73% de los casos fue diagnosticado por el Médico de Atención Primaria y el 13% por el ginecólogo (18). La utilización de recursos es significativa; en Estados Unidos, las ITU ocasionaron más de 8,1 millones de visitas médicas ambulatorias en el año 2006 (114). La incidencia de cistitis aguda en jóvenes sexualmente activas es de 0,5 a 0,7 episodios/año, por lo que en España se estima un mínimo de 3.819.100 episodios anuales en mujeres de edades comprendidas entre los 20 y 44 años. Si un 25% de los episodios agudos desarrollan recurrencias, el número de ITU recurrentes en esta población sería de 954.775 episodios (115).

Con respecto a las infecciones del tracto urinario de repetición (ITUR), las recurrencias se presentarán hasta en un 20-25% de las mujeres jóvenes con una primera infección en los 6 meses siguientes y, de este grupo hasta el 40-50% presentarán otro episodio antes de los 12 meses (2, 116). Con cada ITU, el riesgo de que esa mujer continúe teniendo ITU está incrementado de forma significativa (117).

5.1.3. Calidad de vida e impacto económico.

Las ITU son la segunda causa más frecuente de enfermedades infecciosas y representa un gasto importante dentro del sistema sanitario. No solo deben considerarse los gastos directos derivados del consumo de analgésicos, antibióticos, etc., también deben

considerarse aspecto como la baja en la productividad laboral, el absentismo, etc. Con el aumento de la esperanza de vida que se prevé en los siguientes años, la mayor incidencia de ITU en población mayor se deben hacer estimaciones de todos los posibles gastos directos e indirectos que pueden generarse y que representarán un problema serio de Salud en las siguientes décadas. La adecuada actuación y planificación de sistemas para el control y prevención de las mismas permitirá adecuar el Gasto sanitario de forma más eficiente y efectiva. Por otra parte, el inadecuado consumo de antibióticos que ha generado un aumento del número de resistencias provoca que sea necesario el uso de antibióticos cada vez más costosos y regímenes de tratamiento cada vez más prolongados por lo que estos gastos deben ser considerado en el contexto de las ITU.

Con respecto a los aspectos relacionados con la calidad de vida, se realizó una encuesta telefónica, el Estudio Nacional de Percepción sobre la Cistitis, sobre 6.545 mujeres de diferentes comunidades autónomas de las que el 37% habían padecido un episodio de ITU y, de éstas un tercio más de 2 episodios. Las molestias urinarias que presentaban eran las correspondiente al síndrome miccional (disuria, dolor suprapúbico, etc.). La gravedad de los síntomas en una escala del 0 al 10 fue valorada por los pacientes en 5,9; incrementándose hasta 6,4 en aquellas pacientes con ITUR. El impacto de la enfermedad para continuar con sus actividades diarias fue valorado en 4,16 y, hasta 5 en pacientes con ITUR. Esto demuestra que la ITU no es una patología simple y que altera de forma significativa la calidad de vida de la mujer que la padece (18).

5.1.4. Etiología

La gran mayoría de episodios de ITU están producidos por microorganismos que provienen del colon y por tanto, la flora fecal del paciente condiciona en gran medida su etiología. En los resultados publicados por nuestro grupo de investigación los agentes causales fueron los más habituales descritos para las ITU adquiridas en la comunidad en los porcentajes habituales para estas infecciones (20), siendo la *E. coli* la más frecuente. Estos resultados son similares a lo publicados por otros autores. En un estudio nacional multicéntrico realizado en 2006, en el que se estudiaron orinas procedentes de pacientes de ambos sexos y de cualquier edad, con infección urinaria baja adquirida en la comunidad con sospecha clínica y confirmación microbiológica procedente de 15 laboratorios de microbiología de hospitales de 9 comunidades autónomas se encontraron *E. coli* 71%, *Klebsiella spp.* 6,8%, *Proteus spp.* 6,6% y *Enterococcus spp.* 5,5% (11).

Según la Guía Europea de Infecciones Urológicas del 2012 el espectro de agentes etiológicos es similar en las ITU no complicadas del aparato urinario superior e inferior con la *E. coli* como patógeno causal más frecuente en el 70-95% de los casos y *Staphylococcus saprophyticus* en un 5-10%. Ocasionalmente se aíslan otros *Enterobacteriaceae*, tales como *Proteus mirabilis* y *Klebsiella sp*(6).

Todos estos factores condicionaran la sintomatología, la evolución y las posibilidades de tratamiento de las ITU.

5.1.5. Patogenia.

Es importante considerar para esta discusión los mecanismos dependientes del patógeno, principalmente para el patógeno más común, la *E. coli*. Los mecanismos de adherencias y la formación de biofilms. La vía de infección más común es la ascendente y las posibilidades de adherencia bacteriana y el posterior ascenso a la vía urinaria alta puede estar involucrado en la función renal. Por otra parte, la serie de epítopes que la bacteria expresa en su membrana son el punto clave para la sensibilización inmunitaria que se estimula con el uso de vacunas por lo que estos aspectos son importantes en el momento de orientar la afectación provocada por la bacteria así como la forma de tratamiento más específica.

En un estudio multicéntrico realizado en Brasil y varios países europeos, incluido España, entre los años 2003 y en mujeres con cistitis no complicadas, se encontraron pocos problemas de resistencia en *Staphylococcus saprophyticus*, con resistencia natural a fosfomicina y adquirida únicamente a la ampicilina en un 36% y al cotrimoxazol en el 10% de las cepas. En cuanto a otras enterobacterias, comparando con los datos de *E. coli*, las cepas de *Klebsiella pneumoniae* (intrínsecamente resistentes a amoxicilina) presentaban porcentajes de resistencia superiores para nitrofurantoína, fosfomicina y cefalosporinas y en el caso de *Proteus mirabilis* se encontraron niveles de resistencia inferiores frente a betalactámicos y superiores frente a otras familias antibióticas (9).

Dentro de los factores dependientes del huésped influyen las patologías o condiciones previas que puedan alterar los mecanismos de defensa y hacer al paciente más susceptible de padecer la colonización bacteriana.

Existen ciertas condiciones que condicionan un mayor riesgo de padecer ITU: mujeres, obstrucción del tracto urinario, trasplante renal, embarazo, inmunosupresión, diabetes, lesión medular, infección por VIH, vejiga neurógena, enfermedad renal poliquística, cateterización uretral, prolapso de órganos pélvicos, coito, reflujo

vesicoureteral, instrumentación urológica quirúrgica, hospitalización, anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, antecedentes de ITU en la niñez(10).

5.1.6. Infección del tracto urinario.

La cistitis no complicada se caracteriza por la presencia de síndrome miccional con sus síntomas correspondientes: poliaquiuria, disuria, tenesmo, etc. El diagnóstico es clínico, la realización de urocultivos en la práctica clínica habitual no está recomendada en guías clínicas; sin embargo, en nuestro trabajo, para el diagnóstico de ITU, además de los síntomas, todos los pacientes tuvieron urocultivos positivos con la finalidad de evitar posibles sesgos otras patologías con sintomatología similar.

La infección renal se produce principalmente por vía ascendente. En este mecanismo están involucrados factores principalmente dependientes de la bacteria, relacionados con la adherencia. También otros mecanismos pueden colaborar como el flujo urinario, la peristalsis ureteral afectada. La disminución de la motilidad ureteral provoca una situación “pseudo-obstructiva” con modificación por hiperpresión de la papila renal favoreciendo el flujo intrarrenal de bacterias que con sus fimbrias tipo II se adhieren a las células del túbulo renal. Cuando existe reflujo la llegada de microorganismos al riñón tras la colonización vesical será inmediata, pero para que el riñón sea colonizado la papila renal ha de estar alterada.

El riesgo de afectación renal en el caso de ITU es muy bajo, existen condiciones que pueden predisponer a este daño como el reflujo vesicoureteral, historia de abuso de analgésicos, litiasis renal y obstrucción de la vía urinaria.

Alrededor del 30% de los pacientes con cistitis padecen infección silente del parénquima renal, siendo especialmente frecuente en varones, en mujeres embarazadas y menores de 5 años, pacientes con ITU durante el último mes, clínica de más de una semana de evolución, inmunodepresión, diabetes, insuficiencia renal, anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria o en casos donde la infección urinaria es producida por *Proteus* spp (31).

5.1.7. Bacteriuria asintomática.

La BA se define por la presencia de al menos 2 urocultivos positivos con $>10^5$ UFC/ml. con el mismo microorganismo en mujeres o, 1 en hombres, en ausencia de síntomas o signos que sugieran ITU (10, 50).

La presencia de BA es un factor de riesgo para el desarrollo de ITU. También puede estar involucrada en las recurrencias; sin embargo, en el caso de mujeres con ITU de repetición sin factores de riesgo asociados el tratamiento no ha demostrado su eficacia. Las bacterias presentes en la BA son similares a las encontradas en las ITU complicadas o no (6). Un aspecto importante acerca del tratamiento de la BA corresponde a la valoración adecuada para determinar que los beneficios del tratamiento compense la posibilidad de aumento de resistencia bacteriana y la alteración del equilibrio bacteriano comensal que de cierta forma es protector en ese momento al no permitir el desarrollo bacteriano de otras colonias potencialmente más agresivas. Es por esto que el tratamiento de la BA con antibióticos puede provocar el desarrollo de una ITU, por regla general (80).

5.1.8. Tratamiento de las ITU

La decisión de tratamiento debe estar basada en 3 aspectos: Aspecto psíquico y doloroso, las medidas higiénicas dietéticas y tratamiento microbiológico específico. Con respecto al primer aspecto, el paciente debe estar informado de las características, condiciones y pronóstico de su enfermedad, se debe indicar tratamiento para control del dolor relacionado con la micción y el malestar general, en este grupo de fármacos se incluyen el diclofenaco sódico, la dipirona y el paracetamol entre otros. Dentro de las medidas generales se recomienda aumentar la ingesta hídrica hasta aproximadamente los 2 Lts. repartidos a lo largo de día y la abstinencia de relaciones sexuales durante el periodo agudo de la enfermedad (118).

En las opciones de tratamiento deben considerarse el uso de antibióticos específicos que alcancen concentraciones adecuadas en orina. La terapia con antibióticos se recomienda porque el éxito clínico es significativamente mayor en pacientes tratados con antibióticos en comparación con placebo (119).

El recuento bacteriano debe disminuir en las primeras 48 horas, si esto no sucede existe una alta probabilidad de fracaso del tratamiento y se debe a presencia de una bacteria resistente, a la presencia de niveles de fármacos por debajo del rango terapéutico o, a una exagerada carga bacteriana (44).

El tratamiento deberá instaurarse de forma rápida para evitar posibles complicaciones.

5.1.9. Resistencia a antibióticos.

La resistencia bacteriana a antibióticos es un problema de Salud pública cada vez mayor. El uso indiscriminado de antibióticos ha limitado su uso posterior y la necesidad de

utilizar antibióticos con otros mecanismos de acción y de mayor espectro terapéutico. El incremento en los costes de tratamiento y de hospitalización por este motivo es significativo.

En la actualidad, el incremento de la resistencia antimicrobiana en general es alarmante; el uso extendido y en muchas ocasiones inadecuado de antibióticos a nivel mundial es responsable de este incremento. En el caso de las ITU, está demostrado un incremento de la resistencia a fluoroquinolonas y cefalosporinas que a su vez ha provocado un incremento de resistencia a otros grupos de antibióticos. Se debe insistir en el uso adecuado y prudente de antibióticos.

El desarrollo de resistencias en los uropatógenos es constante y diverso según las zonas geográficas, dependiendo del consumo de antimicrobianos, los estudios realizados indican un crecimiento progresivo importante; sin embargo, estos datos deben analizarse con cuidado, ya que se realizan en base a infecciones en las que se solicita cultivo, correspondientes fundamentalmente a infecciones complicadas o resistentes al tratamiento (31).

Existe un aspecto a considerar con respecto a los datos publicados acerca de las resistencias antimicrobianas. Estos datos son recogidos de los urocultivos realizados en casos de ITU, que de forma general son indicados en pacientes con complicaciones o en los que no hay respuesta al tratamiento por lo que los resultados podrían estar sobredimensionados; sin embargo, si analizamos estos urocultivos se evidencia una progresión de resistencia cada vez mayor y a diferentes grupos de antimicrobianos.

5.2. Infección del tracto urinario recurrente.

La ITUR se define como la presencia de 2 ITU en los últimos 6 meses o 3 episodios durante el último año. Un segundo episodio de ITU es considerado una recurrencia y requiere una aproximación diagnóstica y orientación de tratamiento diferente. Después de un primer episodio de ITU, 27% de las mujeres presentarán una recurrencia y de estas, un 10% una segunda recurrencia. (82). La probabilidad de ITUR aumenta con el número de ITU previas y disminuye en relación inversa al tiempo transcurrido entre la primera y la segunda infección. Las ITUR no tienen un patrón de presentación uniforme en el tiempo (63).

La diabetes tipo II y la obesidad (80) están relacionadas con un aumento de frecuencia de ITUR. En nuestros grupos de trabajo también se evidencia una mayor presencia de infecciones en este grupo.

En el desarrollo de este trabajo todos los pacientes con ITU de repetición padecieron al menos 3 episodios de ITU en el último año.

5.2.1 Tratamiento de las ITUR

EL tratamiento de los episodios de ITUR deberá realizarse de acuerdo con la elección de regímenes terapéuticos como si de un episodio agudo se tratase. Las recomendaciones generales en cuanto a los consejos higiénicos y dietéticos como la ingesta hídrica y el adecuado vaciado vesical son importantes.

En este trabajo se compararon 2 regímenes de tratamiento en la prevención de las recurrencias demostrando, al igual que en publicaciones previas (20, 120, 121) un menor número de episodios en pacientes sometidos al tratamiento con vacuna bacteriana con respecto a profilaxis antibiótica.

Opciones de tratamiento:

Profilaxis antimicrobiana

Existen diferentes regímenes en cuanto a antibióticos, dosis, posología y duración del tratamiento. Generalmente se indica por periodos de 3 a 6 meses pero puede llegar hasta los 12 meses. Si durante el periodo de profilaxis se presenta un nuevo episodio de ITU sintomática, puede administrarse el mismo fármaco a dosis terapéutica o bien, tratar con otro agente antimicrobiano y posteriormente reiniciar la profilaxis (63).

En la práctica clínica habitual el tratamiento inicial de las ITUR está basado en el uso de antibióticos tal como se ha descrito anteriormente; sin embargo, se debe considerar que el uso continuo y prolongado de estos productos ocasiona resistencia, no sólo de las bacterias causantes de la infección sino también de la propia flora del individuo; sin embargo, a pesar de haber sido reportada en algunos estudios no es frecuente en la práctica habitual. La contribución de la profilaxis antibiótica a la resistencia global no ha sido determinada pero es una posible consecuencia que debemos tener en cuenta. Otros factores que deben ser considerados en la profilaxis farmacológica son las alteraciones de la flora intestinal que puede provocar diarrea crónica y otras reacciones adversas, así como la interferencia de ciertos antibióticos con otros fármacos como los anticonceptivos, y la colonización por hongos en otros sistemas. También debe considerarse la afectación pulmonar y hepática con el uso prolongado de ciertos fármacos como la nitrofurantoina(79, 88)

Profilaxis inmunoactiva.

El uso de profilaxis inmunoactiva está avalado por las guías europeas desde hace años.

Las vacunas contienen bacterias inactivadas, lisadas o componentes celulares de la bacteria. Se produce una estimulación inespecífica del sistema inmune con una respuesta tanto celular como humoral.

En nuestro medio se han encontrado resultados muy superiores utilizando la vacuna MV-140 Uromune[®] durante un periodo de 3 meses frente a la profilaxis antibiótica convencional en mujeres con ITU de repetición sin factores de riesgo con disminución de episodios en hasta un 75% y un efecto mantenido en el tiempo de entre 9 a 15 meses. En una publicación más reciente de estos autores, se reporta un periodo libre de ITUR en pacientes que recibieron esta vacuna comparados con otro grupo que recibió profilaxis con TMP/SMX o nitrofurantoina, así como mayor tiempo sin presentar un nuevo episodio de ITU y mejor evolución clínica. Las diferencias entre estos resultados y los de anteriores publicaciones puede radicar en la forma como se procesa la fórmula: bacterias inactivadas versus lisadas, así como la vía de administración sublingual que esta en relación al desarrollo de una respuesta inmune humoral y celular de larga duración. Un aspecto interesante de estas últimas publicaciones, demuestra que pacientes con ITU previas por *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Routella planticola*, *Salmonella*, *Staphylococcus saprophyticus* y *agalactie*, no presentaron nuevos episodios de ITU por estas bacterias, lo que sugiere una adecuada respuesta inmune amplia y cruzada entre diferentes especies, mediada por células T (20, 121).

Estrógenos locales.

El estado estrogénico genital puede ser un factor importante en el desarrollo de las ITUR. El déficit estrogénico provoca una atrofia de la mucosa genital y elevación del pH. Los mejores resultados se obtienen con la administración local de estrógenos.

Profilaxis con probióticos.

Los lactobacilos interfieren con la adherencia, crecimiento y colonización de bacterias; además interviene en la regulación del pH.

Los lactobacilos orales demostraron inferioridad con respecto a la profilaxis con Trimetoprim-sulfametoxazol; sin embargo, los lactobacilos vaginales son superiores a placebo para disminuir las recurrencias (77)

No todos los autores han evidenciado memoria en las tasas de recurrencias con el uso de lactobacilos como para ser considerados en el momento actual como de uso específico en la prevención de las ITUR (88).

Profilaxis con arándanos y D-manosa.

A pesar de la falta de datos farmacológicos y del escaso número de estudios clínicos, hay suficiente evidencia para suponer que el arándano rojo (*Vaccinium macrocarpon*) es útil en la reducción de la tasa de infecciones urinarias en las mujeres jóvenes (122).

Los arándanos han demostrado una disminución en la incidencia de ITU en aproximadamente un 30-40% pero son menos eficaces que la profilaxis antimicrobiana a bajas dosis (85).

Con el uso de arándanos se debe tener en cuenta las interacciones que puede provocar con otros tratamientos como anticoagulantes orales y antiagregantes.

La D-manosa, al igual que los arándanos provoca una interferencia en la adherencia bacteriana.

Una de las críticas a estos productos es la inhibición de estos mecanismos en las bacterias comensales (84).

Instilaciones endovesicales.

Existen varios productos utilizados para las instilaciones vesicales con múltiples estudios publicados pero su comparación es difícil por diferencias en el tipo de sustancia, las concentraciones de las mismas, las dosis y por esquemas de administración, entre otros (95). Este es un motivo por el que, de acuerdo a las guías actuales, no se pueden establecer recomendaciones en cuanto a su uso para la prevención de las ITUR (6).

5.3. DAÑO RENAL.

Una importante cantidad de patologías, no solo renales sino también sistémicas, pueden producir afectación del parénquima renal con la consecuencia de alteración de la función excretora. En el contexto clínico de disminución de diuresis y elevación de productos nitrogenados en sangre, la aproximación diagnóstica de acuerdo a los 3 grupos descritos en la patogenia es importante ya que permitirá una orientación etiológica que determinará el tratamiento y pronóstico del paciente. La adecuada valoración se basa en las siguientes consideraciones: Deberá realizarse una historia clínica detallada que incluya los antecedentes personales y tratamientos recibidos; examen físico detallado y, la

realización de pruebas diagnósticas complementarias de forma progresiva en función de la información que aporten y la agresión a la que sometan al paciente.

La determinación de creatinina ha sido, en la práctica clínica por su bajo coste y su disponibilidad universal, la prueba más utilizada para el diagnóstico de IRA, así como para la valoración de la evolución y el tratamiento. Sin embargo, presenta ciertos inconvenientes como son: su elevación se produce cuando ya existe un daño renal importante con una disminución de la filtración glomerular a la mitad; su concentración depende de los cambios en la masa muscular, por el aumento de la secreción tubular en presencia de deterioro funcional.

La medida de la FG es un indicador sensible para valorar la función excretora renal. El descenso de la FG se corresponde con una alteración de la función excretora renal. La magnitud del descenso dependerá de la alteración de las funciones glomerulares y se traduce en una disminución de la excreción de líquidos y solutos; de esta forma, al reducirse la FG se elevan de forma progresiva los niveles plasmáticos de urea, creatinina y otras sustancias. Esta elevación no es lineal con la pérdida de FG. La reserva renal permite compensar los niveles plasmáticos de estas sustancias hasta ciertos niveles, estas variaciones son diferentes de acuerdo a los distintos solutos; por ejemplo, es necesario una disminución de la FG de aprox 50% para evidenciar cambios en los niveles de creatinina.

El primer punto a valorar al diagnóstico es si se trata de un evento agudo o crónico. En este sentido son importantes los controles analíticos previos. La valoración de la historia clínica con síntomas, signos, los antecedentes personales, enfermedades previas y examen físico son muy importantes.

El deterioro de la función renal está definido como una elevación abrupta de la creatinina o bien, una disminución de la tasa de filtración glomerular. De forma más específica, los criterios del grupo de Daño Agudo Renal (AKIN) lo definen como la elevación mayor de 0,3 mg/dl (o más del 50% del basal) o por la presencia de oliguria (>0,5 ml/kg/h) por más de 6 horas (106).

En el contexto de daño renal se debe tener en cuenta a aquellos pacientes de riesgo para una monitorización más estricta, debe vigilarse el estado de hidratación, la perfusión renal y la excreción, así como el tratamiento de la enfermedad causal.

5.4. INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO Y DAÑO RENAL.

Existen muy pocas publicaciones al respecto siendo mencionada esta afectación en muchos artículos pero en ninguna valorada de forma adecuada estadísticamente.

Hasta un 30% de las ITUR pueden provocar afectación de la función renal.

Las ITU recurrentes constituyen un factor de riesgo que predispone al desarrollo de daño renal (123, 124).

Es bien conocido que la infección urinaria perpetuada por anomalías anatómicas y/o funcionales (por ejemplo litiasis, uropatía obstructiva, etc.) produce cicatrices renales que posteriormente pueden producir alteraciones en la función renal e insuficiencia renal (5).

5.4.1 Etiología.

Son múltiples los factores que pueden estar involucrados en la alteración de la función renal en el contexto de las ITU.

En el caso de la LRA, puede ser de:

- (1) Origen prerrenal (depleción de volumen, shock)
- (2) Origen renal: (a) nivel glomerular como el caso de la Glomerulonefritis post-infecciosas relacionada con *Proteus* y *Pseudomona*; Glomerulonefritis focal y segmentaria en pacientes con reflujo vesicoureteral; o bien, Glomerulonefritis por cambios mínimos o membranosa en relación al uso de AINEs. (b) nivel intersticial en relación a fármacos empleados para el tratamiento de la ITU o bien a los AINEs recibidos; (c) NTA de tipo isquémica (depleción de volumen, shock o AINEs de forma crónica) o, tóxica por antibióticos nefrotóxicos.
- (3) Origen posrenal en relación a litiasis infectiva pudiendo estar en relación con *Proteus sp.*, necrosis papilar.

La etiología de la IRC correspondería a la progresión de la LRA.

5.4.2. Patogenia

La presencia de pielonefritis subclínica esta involucrada en el desarrollo de esta afectación. Se calcula que se produce hasta en el 30% de los casos.

Los factores de riesgo son: Síntomas de más de una semana antes de iniciar tratamiento, DM, pacientes inmunocomprometidas, embarazadas, alteraciones anatómicas del tracto urinario, reflujo vesicoureteral, historia de pielonefritis en el último año, no mejoría de síntomas en 3 días después de iniciar el tratamiento (110), edad menor de 5 años, infección por *Proteus spp.*(108). También puede presentarse en otros casos en los que estos factores no estén presentes.

En ocasiones los síntomas de ITU se consideran triviales, por lo que puede haber sintomatología leve de pielonefritis que no se diagnóstica como tal; los pacientes son

tratados empíricamente sin adecuados estudios y control, pudiendo verse posteriormente afectación de la función renal (125).

La UTI puede provocar alteración de la función renal: nefritis tubulointersticial, la inflamación aguda de túbulos e intersticio renal. En la mayoría de los casos es de origen farmacológico (70%) pero también puede asociarse a procesos autoinmunes, infecciosos o neoplásicos. En el caso de fármacos la triada clásica se presenta sólo en el 10% de los casos y se caracteriza por fiebre, exantema y eosinofilia. El diagnóstico se realiza a través de la biopsia renal pero en muchos casos se espera la respuesta posterior a la retirada del fármaco (98) La afectación esta en muchos casos relacionada con la respuesta del huésped, si es excesiva provocara patología aguda con daño importante y fallo renal; cuando es menos severa y se cronifica puede provocar atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis al atacar el sistema pielocalicial y el parénquima renal (126).

Existen factores dependientes de la bacteria, del huésped y/o de ambos a través de los cuales se puede explicar la afectación renal en el contexto de las ITU.

5.4.3 Factores dependientes de la bacteria

En un 80-90% de los casos *E. coli* es el agente causal de las ITU (127-129).

Para que se produzca la infección la bacteria necesita adherirse a la célula, multiplicarse intracelularmente colonizando el tejido a partir del cual puede diseminarse o persistir(126).

La afectación renal dependiente de la bacteria tiene que ver con la capacidad de esta de infectar la medula renal. Este mecanismo no esta del todo claro, se establece que la afectación por vía ascendente (en un sistema sin reflujo vesicoureteral) tiene que ver con la virulencia y las propiedades de adherirse a los tejidos (113).

Por otra parte, la habilidad de la bacteria de causar síntomas es debida a su virulencia, la cual esta relacionada con factores dependientes de la superficie de la bacteria o bien con factores que son secretados y transportados al sitio de acción(126).

Los factores que determinan su virulencia son: la habilidad de colonizar el tejido por la presencia de fimbrias o pili; el daño citotóxico al tejido y a las células por las hemolisinas alfa, así como el secuestro de hierro, la producción de hidroxamato y la presencia del Ag. K (5), también las adhesinas como los disacáridos Gal y Gal-B (113). Se incluyen como F de R la propia cápsula bacteriana y el lipopolisacárido (LPS) (126, 129). Los LPS están en relación con el daño renal por la disfunción capilar peritubular que producen (123). Estas propiedades están codificadas por estructuras cromosómicas y extra cromosómicas(130).

Las adhesinas representan el factor más importante de patogenicidad a través de varios mecanismos: atacando directamente a la célula, facilitando la liberación de productos bacterianos al tejido y promoviendo la adherencia bacteriana (126, 127).

Las fimbrias son el segundo factor más importante en la patogénesis. Las fimbrias tipo I provocan la inflamación de la mucosa, la invasión y el crecimiento tipo biofilm, también estimulan procesos de fosforilación que generan elevación del calcio intracelular (126). Las fimbrias p de *E. coli* atacan a las células de los túbulos renales, mientras que las fimbrias Dr de *E. coli* atacan preferiblemente a la capsula de Bowman.

Por otra parte, las fimbrias p al unirse a la mucosa provocan la liberación de citoquinas. La fimbria p es reconocida por las células renales (Gal alfa) y se adhiere a estas a través de adhesinas (papG) (126). Las PapGII y la PAPC se encuentran en el TUS, mientras que la papGIII predomina en el TUI (127). Esta unión al receptor provoca la liberación de ceramida que actúa como agonista del receptor Toll-like 4 el cual provoca una respuesta inmune local que es responsable de síntomas y en consecuencia de la afectación renal (126).

Estos 2 tipos de fimbrias actúan además de forma sinérgica: la fimbrias p colonizando el epitelio del túbulo y las fimbrias tipo I al centro del túbulo con formación de biofilms, estos procesos provocan obstrucción mecánica del túbulo que esta en relación con la patogénesis de la PNF (126). El receptor Toll-like 4, y por consiguiente la respuesta inflamatoria, también se encuentra modulado por el Factor inhibitorio de la migración de macrófagos (MIF) en su respuesta a los LPS (129). El MIF es una citoquina proinflamatoria que se produce en grandes cantidades en el urotelio; la presencia de LPS aumenta su producción, se une a la uromodulina y a otras proteínas (ceruplasmina, alfa-2-macroglobulina, etc.) e induce una importante respuesta inflamatoria (129).

Normalmente se presentan una o más de estos procesos de acuerdo a las características de las bacterias.

La producción de hidroxamato junto con la presencia del Ag K1 le confieren la propiedad de permanecer en el huésped sin causar síntomas clínicos (5).

Otro grupo de factores que están relacionados con la virulencia son los factores secretados. El más importante de estos factores es la alfa-hemolisina (126). La formación de hemolisinas causa una importante cantidad de complicaciones agudas renales (131). La alfa-hemolisina provoca lisis de eritrocitos, apoptosis de neutrófilos, linfocitos y células renales, exfoliación de células uroteliales y oscilaciones de calcio intracelular con producción de IL-6 e IL-8. El mecanismo fisiopatológico que provoca las complicaciones

es la vasoconstricción (126). Otros factores de secreción son: Factor de necrosis citotóxica 1, toxina autotransporte (SAT), etc. (126).

5.4.4. Factores dependientes del huésped

Tienen que ver con factores propios del huésped y con las reacciones producidas por la afectación renal.

Es bien sabido que las malformaciones del tracto urogenital predisponen a ITU y posible daño renal con la formación de cicatrices y otras lesiones, tal es el caso de las obstrucciones, reflujo vesicouretral, etc. Otro factor que hay que considerar, dependiente del huésped y sin cambios estructurales, es la dinámica vesical en relación al vaciado (124)

El factor principal para evitar la infección es la prevención de la adherencia a la mucosa. Entre estos factores se encuentra la secreción de glucosaminas por las células transicionales que crean una película de moco, el pH bajo, la secreción de sales, urea y ácidos orgánicos que reducen la sobrevivencia de la bacteria, la proteína de Tamm-Horsfall, la exfoliación celular del tracto urinario y la respuesta inflamatoria (126).

Una serie de reacciones específicas y no específicas en el huésped pueden determinar el deterioro de la función renal (5).

La colonización del Tracto urinario por bacterias provoca la liberación de lipopolisacáridos de la pared celular bacteriana que representan el gatillo de la respuesta inflamatoria (113, 126). Esta respuesta conduce a la producción local y sistémica de citoquinas (principalmente IL-1, TNF-L, IL-6, IL-8), activación de granulocitos, (5, 126) a través del el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la IL-10 (113). También se produce un desbalance entre los procesos oxidantes y antioxidantes provocando un aumento de radicales libres que estimulan procesos de inflamación y alteran la función renal (132).

La IL-6 y el G-CSF se relacionan con la presencia de hemolisinas y del factor necrotizante citotóxico en los pacientes infectados con *E coli* (113).

La IL-6 esta relacionada con la producción de cicatrices renales; la IL-8 se relaciona con la aparición de neutrófilos en orina (126).

Esta respuesta inflamatoria puede ocasionar daño en el tejido local: es necesaria para erradicar la infección pero a su vez provoca lesiones y cicatrices (126).

La proteína de Tamm-Horsfall o también llamada Uromodulina representa una Ig. A secretora con capacidad protectora contra los microorganismos uropatógenos(5, 133), producida en la rama ascendente del asa de Henle representa la proteína mas abundante en

la orina en condiciones fisiológicas. Fue descrita desde 1950, y se encuentra codificada en el cromosoma 16 (134).

La forma como la uromodulina ejerce su protección es a través de su unión a las fimbrias tipo I de las bacterias, de esta forma evita la adherencia con el urotelio; además, previene la formación de litiasis inhibiendo el crecimiento de los cristales de Oxalato de calcio monohidratado(126, 133, 134).

Por otra parte, la uromodulina interactúa con el sistema inmune: Estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias de los monocitos, facilita la adherencia de neutrófilos y la maduración de células dendríticas, también tiene alta afinidad para unirse a los factores C1, C1q, C3 del complemento, factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-8. Todas estas respuestas provocan en intersticio una nefritis tubulointersticial que no se produce en condiciones fisiológicas por mecanismos no del todo dilucidados pero si en condiciones en las que una bacteria agrede y se produce disrupción en el túbulo (133). En este proceso también se producen anticuerpos anti-uromodulina pudiéndose determinar en sangre (134).

En conclusión, la uromodulina interviene de forma importante en la respuesta inflamatoria tanto en condiciones normales como patológicas. Con respecto a las ITU: la ITU estimula la producción de uromodulina y al pasar esta al intersticio, genera una respuesta inflamatoria que provoca la alteración en la función renal (133).

La uromodulina urinaria se relaciona de forma inversa con procesos o síntomas; de forma positiva con la tasa de filtración glomerular y de forma negativa con la creatinina sérica; de esta forma altas concentraciones de uromodulina en orina y altas en suero indican deterioro de función renal (133). De la misma forma, la uromodulina sérica se relaciona de forma positiva con FNT alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-8. La uromodulina urinaria es un marcador de enfermedad renal (133).

Un factor importante en la respuesta inflamatoria depende del reconocimiento de los componentes bacterianos por las bacterias a través de los TLR –RcToll-like- (TLR4, TLR5, TLR11). Los TRL se activan de acuerdo a factores de virulencia (126). Existe un polimorfismo genético en la expresión de los TRL(126), esto puede explicar porque la respuesta inflamatoria puede diferir entre individuos y producir deterioro de la función renal en algunos.

Las defensinas son péptidos que se han encontrado en el epitelio de riñones principalmente en el asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo colector. Se ha demostrado que poseen una función de defensa en la mucosa contra un espectro de bacterias,

micobacterias y hongos, así como ciertos virus. Su excreción aumenta en los casos de infección y sobretodo en inflamación. Participan en la regulación de los canales de calcio y pueden estar involucradas en la nefropatía (135).

En aquellas infecciones en las que se afecta la función renal, el principal mecanismo patogénico es dependiente de la inflamación que se produce a nivel del parénquima renal.

En la patogénesis de las ITU en las que se provoca daño renal se identifican 3 etapas: primero la bacteria estimula al urotelio a producir mediadores de la inflamación; en segundo lugar, estos mediadores (citoquinas e IL) se concentran en el sitio de la infección y, por último, la calidad de la respuesta inflamatoria provoca el recambio del tejido dañado. En este proceso se produce el deterioro de la función renal(5, 105).

Los niveles urinarios de IL-6 e IL-8 son marcadores que determinarán la recuperación de la tasa de filtración glomerular (113).

La intensidad de la respuesta inflamatoria determinará la formación de cicatrices y la disfunción renal posterior (113).

La proteinuria tubular es muy común cuando hay afectación renal así como la albuminuria (136)

Existen marcadores potenciales de la afectación renal en pacientes con ITU, tales como ciertas proteínas tubulares de bajo peso molecular: La proteína ligando del retinol (RBP) y la proteína celular Clara (CC16) –también conocida como proteína urinaria 1- (136).

La edad es un factor de riesgo muy importante en relación con el deterioro de la función renal en las ITU. En el proceso habitual de envejecimiento renal se pierden nefronas, se produce glomerulosclerosis y fibrosis túbulo intersticial; esto hace que ante una agresión mínima pueda no existir una compensación adecuada produciéndose un fallo renal. Además, este fallo renal es más severo en los mayores. En general, el deterioro de la función renal es 3,5 veces mayor en los mayores de 70 años comparado con los menores y hasta 5 veces mayor si trasladamos el límite a los 80 años. Todos los factores de riesgos para el deterioro de la función renal se acentúan en el riñón con la edad; tal es el caso de las reacciones a medicamentos como antibióticos (aminoglicósidos), AINES (muchos utilizados en las ITU), los efectos de la hipovolemia (baja ingesta hídrica o pérdida de líquidos) (106, 137).

5.4.5. Otros factores involucrados y potenciadores.

Afectación de la función renal secundaria a la administración de antibióticos. Medicamentos utilizados para el tratamiento de las ITU (e infecciones en otras localizaciones como la piel) pueden producir alteración de la función renal a través del desarrollo de una NTA nefrotóxica. Una gran cantidad de fármacos utilizados en el contexto de las ITU puede afectar la función renal: aminoglicósidos, AINES, cefalosporinas, sulfamidas, quinolonas, antivirales, antifúngicos, etc.

El uso de trimetropin/sulfametoxazol puede producir elevación de creatinina, nefritis intersticial y necrosis tubular aguda sin una clara relación con la dosis utilizada. Esta afectación puede ocurrir desde el segundo día de tratamiento y existe una mayor susceptibilidad cuando existe patología previa renal o condiciones que lo afecten (DM, HTA, etc), así como en mayores de 60 años. En la mayor parte de los casos la función renal regresa a límites normales al mes de suspender el fármaco. (138).

Existe una importante sinergia entre la hipoperfusión renal y la exposición a fármacos. Los AINE's Estos pueden provocar nefritis intersticial y necrosis papilar. Inhiben el mecanismo vasodilatador de la arteriola aferente a través de PGE₂(98, 105, 128).

Otro factor involucrado corresponde con la escasa ingesta de líquidos que en ocasiones está asociada a los episodios de ITU (132, 139). Al disminuir el volumen urinario aumenta su osmolaridad y eleva el pH lo cual facilita la adherencia bacteriana, la colonización y la ITU (139), aumentando los efectos potenciales de probable daño renal discutidos en párrafos anteriores. Por otra parte, la baja ingesta de líquidos afecta la microcirculación renal, provoca vasoconstricción de la arteria eferente y redistribución del flujo sanguíneo renal estimulando la producción de vasopresina. Estos cambios prolongados pueden contribuir al daño renal con progresión enfermedad túbulo intersticial (139).

En cuanto a los resultados obtenidos y la afectación de la FG. La edad parece influir en el FG en GA, de acuerdo a los resultados se evidencia que los pacientes de este grupo presentan menor FG, tanto en FG1 como en FG2, a medida que aumenta la edad. Estos mismos resultados se obtienen al comparar la FG1 y FG2 con respecto a la edad en el GB y GC. Los cambios en el FG con respecto a la edad son bien conocidos y con mecanismos fisiopatológicos conocidos dependientes de la afectación glomerular y vascular principalmente.

Estos resultados constituyen un factor de confusión a la hora de evaluar el descenso de FG que presentan estas pacientes dado que, durante el seguimiento las pacientes aumentan en edad y los cambios en la FG podrían ser explicados por este factor, es decir, existe una afectación de la función renal derivada del incremento en la edad de las pacientes durante el tiempo de seguimiento del estudio. Sin embargo, como cada paciente constituye su propio registro dentro de cada grupo en el seguimiento, la comparación y los cambios observados entre grupos no estaría afectada por esta variable. De esta forma observamos como en el GB, sin diferencias significativas de edad con respecto al GA y, sin diferencias en el largo periodo de seguimiento de estas pacientes, la FG2 no es inferior a la FG1, lo cual podría relacionarse con la protección contra el daño renal proporcionada por una menor ocurrencia de ITU. En GC se observa que el FG2 es superior a FG1. Puede ser un hallazgo explicable porque el periodo de seguimiento es menor. Por otra parte, hasta lo que se conoce actualmente, la incontinencia urinaria nos se relaciona con el deterioro de la función renal.

En cuanto a los diagnósticos secundarios se evidencian diferencias significativas entre GA y GB en los siguientes: parto eutócico, antecedentes de histerectomía, legrado y en los tratamientos con benzodiazepinas, anticolinérgicos, inmunosupresores y antiagregantes/anticoagulantes. El tipo de parto podría estar relacionado con la frecuencia de ITU en el periodo postoperatorio inicial; sin embargo, no hay evidencias que el tipo de parto pueda afectar la incidencia de ITU a largo plazo; en cuanto a las diferencias por legrado podrían ser explicadas de la misma forma. Con respecto al antecedentes de histerectomía, puede ser un factor que podría incidir en un aumento en la frecuencia de ITU cuando, por este motivo pudiese verse afectada la fisiología de la micción en el caso de procedimientos radicales pero no en el caso de nuestra población en los que se realizó en todo caso por patología benigna por lo que la dinámica miccional no estaría afectada garantizando aspectos como el adecuado vaciado vesical. Un planteamiento similar podría relacionar al uso de anticolinérgico en ambos grupos por su afectación en la fisiología de la micción; sin embargo, en ningún caso se demostró retención urinaria ni aumento del residuo postmiccional. El tratamiento antiagregante/anticoagulante, así como el uso de benzodiazepinas/sedantes/ansiolíticos no están relacionados con la incidencia de ITU. Las diferencias encontradas en los diagnósticos secundarios estudiados entre los GA y GB con respecto al GC pueden explicarse por lo expuesto anteriormente o bien por no afectación de dichas características en la incidencia, desarrollo o mantenimiento de las ITU.

Un antecedente en el que se observó una clara afectación corresponde a la presencia de HTA. Se observó que a mayor edad hay una mayor incidencia de HTA y que dicha HTA está relacionada con una menor FG1 y FG2. A priori, estas diferencias podrían hacer pensar que la edad podría incidir en la afectación renal y provocar una disminución de la FG1 y FG2 tal como demostraron las comparaciones iniciales en este sentido explicadas anteriormente. Por otra parte, el antecedente de HTA también incide de forma directa y conocida en la afectación de la FG como demuestran los resultados, esto podría explicarse por mecanismos vasculares como la nefroangioesclerosis, de esta forma se evidencian diferencias significativas cuando se comparan la FG1 y FG2 en los pacientes con o sin HTA en cada uno de los subgrupos. Sin embargo, el antecedente de HTA y su relación en cada grupo de estudio aparece como un factor muy importante cuando se comparan entre sí evidenciando una mayor afectación de la FG en pacientes con HTA asociada a ITUR tal como evidencian los resultados al no observar cambios entre los pacientes del GC a pesar de la presencia o ausencia de HTA.

Se evidencia una relación entre la presencia de HTA y DM en los grupos A y B; sin embargo en el grupo C no se evidencia relación entre ambas patologías. Estas diferencias podrían deberse a un menor tiempo de seguimiento existentes entre los diferentes grupos; sin embargo, a pesar de estas diferencias con respecto al grupo control, si permite comparaciones entre los grupos de estudio A y B. La presencia de DM, al igual que el antecedente de HTA, mantiene correlación con respecto a la edad. Sin embargo, se observan diferencias en cuanto a la presencia de DM y la FG1 entre los GA y GB evidenciando disminución de la misma en el GA y afectación en el GB. Al ser el estudio de la FG basal, previa a la manipulación de cada grupo, consideramos dicha diferencia como una característica de cada grupo y no como una diferencia que induzca un sesgo. Esta observación se corrobora con la evidencia de una disminución de la FG2 en ambos grupos al correlacionar con la presencia de DM. Cuando se comparan las diferencias en cada grupo con respecto a la presencia de DM, se observó que en el GB tratadas con vacuna no se evidenciaron diferencias en el tiempo (FG1 y FG2), mientras que si se presentaron en el GA y GC. Las diferencias del GC se evidenciaron en la FG1 y FG2 por lo que se podría asumir como la evolución natural en este grupo; sin embargo en el GA no se presentaron diferencias en la FG1 pero si en la FG2, en este sentido tendría que valorarse la posible afectación de la FG derivada de todos los factores involucrados en este sentido: Edad, DM, y tratamiento antibiótico; dadas las diferencias con respecto al GB, la afectación por las características de este grupo (uso de profilaxis antibiótica) debe ser

considerada. El uso de los antibióticos utilizados en la profilaxis de este grupo no esta directamente relacionada con la afectación de la FG por lo que la probable afectación por DM podría sumar a estos cambios y provocar los resultados observados.

Un aporte importante de este estudio es el tiempo de seguimiento de las pacientes, existen pocos reportes en la literatura con un tiempo de seguimiento tan prolongado para grupos activos de estudio siendo en nuestro caso de mas de 10 años para todos los grupos, incluso de más de 12 años para los grupos activos. Este seguimiento permite una mejor caracterización de las variables. El estudio de los factores que pueden estar involucrados en la afectación de la FG es distintos cuando se estudian a corto plazo, como es el caso de la mayor parte de la literatura, que cuando el estudio se realiza a largo plazo.

De acuerdo a los resultados del grupo de Investigación se evidencia un menor número de ITU con presencia de urocultivos positivos entre los GA y GB, siendo menos en el GB, estadísticamente significativa a lo largo del tiempo; también se observan estas diferencias en el número de episodios acumulados de ITU entre ambos grupos, también estadísticamente significativa. Si se relaciona con la disminución de la FG que ha sido observada y que es diferente entre ambos grupos se podría explicar el efecto de las ITU en una mayor afectación de la FG o bien una protección contra el daño renal en ausencia de ITU como fue descrita en párrafos anteriores. La valoración de si esta afectación de la FG es producto del número de ITU presentes o bien del efecto de las mismas acumulado en el tiempo no puede ser establecida con los datos que se disponen y podrían ser objeto de investigaciones futuras.

La FG fue calculada en el momento basal (FG1) y tras el seguimiento (FG2). De acuerdo a los resultados, se encontraron diferencias entre la FG1 y FG2 en el grupo A, mientras que en el GB no se evidenciaron. Si consideramos la diferencia entre ambos grupos radica en el uso de profilaxis con antibiótico o vacuna bacteriana y que a su vez el GB presenta menor número de episodios de ITU, urocultivos positivos e ITU acumuladas en el seguimiento, se podría valorar que dichos cambios podrían estar en relación a un efecto derivado del uso de la propia vacuna, de la menor cantidad de patógenos presentes en el tiempo (número de urocultivos positivos) o de la menor cantidad de ITUR, en todo caso, la importancia de este resultado en la evolución de los pacientes es muy importante en el sentido de promover medidas de protección renal en el caso de las ITUR, establecer mejores mecanismos para el control de las ITUR en la prevención de función renal y, con una especial consideración e poblaciones de mayor riesgo de padecer patología renal o con antecedentes como la HTA o DM. En el grupo C se evidencian diferencias significativas

en cuanto a la FG; sin embargo, la diferencia observada es una mejoría en la FG por lo que sigue manteniendo su propiedad de grupo control.

VI.CONCLUSIONES

1. Las ITUR producen afectación de la función renal evidenciado por un descenso de la FG en un período de seguimiento de 12 años, y está en relación con el número de ITUR ocurridas.

2. Existen diferencias en la prevención del daño renal en mujeres con ITUR según se realice la profilaxis con antibiótico o con vacuna bacteriana polivalente; al cabo de 12 años de seguimiento, el descenso del FG es mayor en las mujeres tratadas con profilaxis antibiótica con respecto a las tratadas con vacuna bacteriana.

3. La profilaxis con vacuna bacteriana polivalente es eficaz en la prevención del daño renal atribuible al padecimiento de las ITUR en mujeres.

4. La presencia de HTA puede condicionar un descenso del filtrado glomerular como factor independiente con cualquiera de las dos pautas profilácticas contra las ITUR.

VII. ANEXOS

ANEXO I. Abreviaturas utilizadas en el texto.

- ADN: Ácido desoxirribonucleico.
- ANOVA: Análisis de la varianza.
- ASA: American Society of Anesthesiologist.
- BA: Bacteriuria asintomática.
- BID: Dos veces al día.
- BLEA: Betalactamasa de espectro ampliado.
- BSAQ: Bladder Self-Assessment Questionnaire.
- CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.
- CI: Intervalo de confianza.
- CIC: Cateterismo limpio intermitente.
- C. trachomatis: Chlamydia trachomatis.
- CUMS: Cistouretrografía miccional secuencial.
- DANPSS-1:
- DM: Diabetes Mellitus.
- DMNID: Diabetes mellitus no insulino dependiente.
- DMSA: Ácido dimercaptosuccínico.
- DSGG: Disialosilgalglobósido.
- EAU: European Association of Urology.
- ECO: Ecografía.
- E.coli: Escherichia coli.
- EE: Electroestimulación.
- EPICC: Estudio epidemiológico, observacional, multicéntrico y de ámbito nacional.
- EPINE: Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España.
- ESIU: Sección Europea de Infecciones en Urología.
- FDA: Food and Drug Administration.
- FLP: Functional Length Profile.
- GDR: Grado de recomendación.
- GR: Grados de recomendación.
- HBP: Hiperplasia benigna prostática.
- H2O: Agua.
- H2O2: Agua oxigenada o peróxido de hidrógeno.
- HTA: Hipertensión arterial.
- ICI: International Consultation on Incontinence.

ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form.
ICIQ-FLUTSsex:
ICS : Sociedad Internacional de Continencia.
ICS female: Sección femenina de la Sociedad Internacional de Continencia.
IDSA: Infectious Diseases Society of America.
IECA: Inhibidor del enzima conversor de la angiotensina.
IIQ: Incontinence Impact Questionnaire.
IMC: Índice de masa corporal.
IQOL: Incontinence Quality of Life.
IRC: Insuficiencia renal crónica.
ISI : Incontinence Severity Index.
ITU: Infección del tracto urinario.
IU: Incontinencia urinaria.
IUE: Incontinencia urinaria de esfuerzo.
IUM: IU mixta.
IUEU: IUE urodinámica.
K. pneumonie: Klebsiella pneumoniae.
LE: level of evidence.
LEOC: Litotricia extracorpórea con ondas de choque.
LPP: Leak Point Pressure: Punto de presión de pérdida.
LUTS: Lower urinary tract symptoms.
M. hominis: Mycoplasma hominis.
MNSP:
MR: Manosa resistentes.
MS: Manosa-sensibles.
MSP: Músculos del suelo pelviano.
M. tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis.
MUCP: Maximum Urethral Closure Pressure.
NDE: Nivel de evidencia.
N. gonorrhoeae: Neisseria gonorrhoeae.
OAB-S: Overactive bladder symptoms.
OR: Odds ratio.
ORENUC: Siglas que representan los factores de riesgo del huésped en las ITU.
PA: Pielonefritis aguda.

PAI: Islas de patogenicidad.
P mirabilis: Proteus mirabilis.
Pabd: Sensor de presión intraabdominal.
Pdet: Sensor de presión del músculo detrusor dentro de la vejiga.
PFI-Q: Pelvic Floor Impact Questionnaire.
Pves: Sensor de presión vesical.
Qmax: Flujo máximo.
Qid o qd: 4 veces al día.
RMN: Resonancia magnética nuclear.
RMSP: Reeducción de los músculos del suelo pelviano.
RPM: Residuo posmiccional.
RR: Riesgo relativo.
RTUP: Resección transuretral de próstata.
RTUV: Resección transuretral de tumor vesical.
SD: Desviación típica o estándar.
SGG: Sialosil-gal-globósido.
SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
STUI: Síntomas del tracto urinario inferior.
SUI: Síntomas urinarios inferiores.
TAC: Tomografía axial computarizada.
TC: Tomografía computarizada helicoidal sin contraste.
Tid o td: 3 veces al día.
TOT: Cinta suburetral transobturatriz.
TMP-SMX: Trimetoprima – Sulfametoxazol.
TVT: Tension Free Vaginal Tape.
UDI: Urogenital Distress Inventory.
UFC: Unidades formadoras de colônias.
UISS: Urinary Incontinence Severity Score.
UIV: Urografía intravenosa.
UPP:
U. urealyticum: Ureaplasma urealyticum.
VH: Vejiga hiperactiva.
VHS: Virus del herpes simple.
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VLPP: Valsalva Leak Point Pressure.

V miccional: Volúmen miccional.

WBC: White blood cells.

ANEXO 2. Leyenda de figuras.

- Figura 1. Etiología de la ITU.
- Figura 2. Gérmenes causantes de ITU; Distribución por sexos.
- Figura 3. Tasas de resistencia que se encuentran para cepas de E coli.
- Figura 4. Abordaje diagnóstico de la IRA.
- Figura 5. Fórmulas para calcular el filtrado glomerular.
- Figura 6. Estadios, descripción y FG correspondiente en la IRC.
- Figura 7. Distribución de la edad en los grupos GA, GB y GC.
- Figura 8. Distribución de la edad media entre los grupos.
- Figura 9. Relación entre la edad y FG1 en GA.
- Figura 10. Relación entre la edad y FG2 en GA.
- Figura 11. Relación entre la edad y FG1 en GB.
- Figura 12. Relación entre la edad y FG2 en GB.
- Figura 13. Relación entre la edad y FG1 en GC.
- Figura 14. Relación entre la edad y FG2 en GC.
- Figura 15. Relación entre la edad y HTA en GA.
- Figura 16. Relación entre la HTA y edad en GB.
- Figura 17. Relación entre la HTA y edad en GC.
- Figura 18. Relación entre la HTA y FG1 en GA.
- Figura 19. Relación entre la HTA y FG2 en GA.
- Figura 20. Relación entre la HTA y FG1 en GB.
- Figura 21. Relación entre la HTA y FG2 en GB.
- Figura 22. Relación entre la HTA y FG1 en GC.
- Figura 23. Relación entre la HTA y FG2 en GC.
- Figura 24. Relación entre la HTA y DM en GA.
- Figura 25. Relación entre la HTA y DM en GB.
- Figura 26. Relación entre la HTA y DM en GC.
- Figura 34. Tiempo de seguimiento en días en mujeres con ITUR (GA y GB).
- Figura 27. Relación entre la DM y edad en GA.
- Figura 28. Relación entre la DM y edad en GB.
- Figura 29. Relación entre la DM y FG1 en GA.
- Figura 30. Relación entre la DM y FG2 en GA.
- Figura 31. Relación entre la DM y FG1 en GB.
- Figura 32. Relación entre la DM y FG2 en GB.

Figura 33. Días de seguimiento en la muestra total de pacientes.

Figura 34. Tiempo de seguimiento en días en mujeres con ITUR (GA y GB).

Figura 35. Tiempo de seguimiento en GA, GB y GC.

Figura 36. Tiempo medio de seguimiento en GA, GB y GC.

Figura 37. Episodios acumulados de ITU entre GA y GB.

Figura 38. Distribución del FG1 en los grupos GA, GB y GC.

Figura 39. FG1 medio en GA, GB y GC.

Figura 40. Distribución del FG2 en los grupos GA, GB y GC.

Figura 41. FG2 medio en GA, GB y GC.

ANEXO 3. Leyenda de tablas.

Tabla 1: Factores de virulencia de la *E coli*.

Tabla 2: Factores de riesgo para infecciones del tracto urinario relacionados con el huésped.

Tabla 3: Mecanismos defensivos del huésped.

Tabla 4: Traducido de “clasificación tradicional y mejorada de ITU según lo propuesto por la Sección Europea de Infecciones en Urología” (ESIU).

Tabla 5. Factores de riesgo del huésped para las ITU según la ESIU.

Tabla 6. Parámetros para clasificar las ITU y evaluar su severidad.

Tabla 7. Criterios para el diagnóstico de ITU, modificado de acuerdo con IDSA/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Guidelines.

Tabla 8. Criterios de diagnóstico de bacteriuria asintomática.

Tabla 9. Tratamiento empírico en cistitis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas.

Tabla 10. Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas en casos leves.

Tabla 11. Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas en casos graves.

Tabla 12. Recomendaciones para la terapia antimicrobiana en Urología.

Tabla 13. Profilaxis antimicrobiana continua para las mujeres con ITU recurrentes.

Tabla 14. Profilaxis antimicrobiana postcoital para las mujeres con ITU recurrentes..

Tabla 15. Causas más frecuentes de NTA.

Tabla 16. Edad.

Tabla 17. Distribución de diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes y tabaquismo entre GA frente a GB.

Tabla 18. Distribución de diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes y tabaquismo entre GA frente a GC.

Tabla 19. Distribución de diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes y tabaquismo entre GB frente a GC.

Tabla 20. Tiempo de seguimiento (en días) en pacientes con ITUR (GA y GB).

Tabla 21. Tiempo de seguimiento en GA, GB y GC.

Tabla 22. Incidencia de UC+ en GA y en GB.

Tabla 23. FG1 en los grupos GA, GB y GC.

Tabla 24. FG2 en los grupos GA, GB y GC.

VIII. BIBLIOGRAFIA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Nickel C. Management of Urinary Tract Infections: Historical Perspective and Current strategies: Part I –Before antibiotics. *The Journal of urology*. 2005;173:21-6.
2. Ejrnaes K. Bacterial Characteristics of Importance for Recurrent Urinary Tract Infections Caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull*. 2011;58(4).
3. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. . *Nat Rev Urol* 2010;7:653-60.
4. Bass PF, 3rd, Jarvis JA, Mitchell CK. Urinary tract infections. *Prim Care*. 2003;30(1):41-61.
5. Funfstuck R, Ott U, Naber KG. The interaction of urinary tract infection and renal insufficiency. *International journal of antimicrobial agents*. 2006;28(1):14.
6. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen T, Çek H, Pickard R, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections. *Urology EAo*, editor. Arhein, Netherland: European Association of Urology; 2014. 108 p.
7. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12):653-60.
8. Griebing T. Urinary tract infection in women. In: Litwin M, Saigal C, editors. *Urologic Diseases in America NIH publication 07–5512*. Washington, D.C.: Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.; 2007. p. 587–619.
9. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(5):407-13.
10. Kumar S, Dave A, Wolf B, Lerma EV. Urinary tract infections. *Dis Mon*. 2015;61(2):45-59.
11. 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 (Barc)*. 2008;130:481-6.
12. Rowe T, Juthani-Mehta M. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults. . *Infect Dis Clin N Am*. 2014 28:75-89.
13. Huertos AMN. ACTUALIDAD EN URGENCIAS UROLÓGICAS. Salamanca 2014. Cap.6). Gómez. EML, editor. Salamanca2014.
14. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):342-7.
15. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
16. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *The Journal of urology*. 2002;168(4 Pt2):1720-2.
17. Medical-Products-Agency-Sweden. UVI – nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor [UTI – lower urinary tract infections in females]. . *The Medical Products Agency, Sweden* 2007;18(2).
18. Angulo J. Puedes vivir sin Cistitis. Ediciones, editor: Ed. Luzán; 2008.
19. Corral LC, Arevalo GB, Mondéjar PL. Recomendaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la Infección urinaria en el adulto. *Galicla Clin*. 2013;74 ((3):):115-25.
20. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Garcia-Cenador MB, Virseda-Rodriguez AJ, Martin-Garcia I, Sanchez-Escudero A, et al. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:50.

21. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
22. Moreno E, Andreu A, Pigrau C, Kuskowski MA, Johnson JR, Prats G. Relationship between *Escherichia coli* strains causing acute cystitis in women and the fecal *E. coli* population of the host. *J Clin Microbiol.* 2008;46(8):2529-34.
23. Schaeffer A. Campbell. *Urologia*. Panamericana E, editor. Buenos Aires 2004.
24. Fuster A, Jiménez-Cruz J. Terminología y etiopatogenia de las infecciones urinarias. In: Broseta E, Jiménez-Cruz J, editors. *Infección Urinaria*. Madrid: Aula Médica; 1999. p. 1-10.
25. Zaffanello M, Malerba G, Cataldi L, Antoniazzi F, Franchini M, Monti E, et al. Genetic risk for recurrent urinary tract infections in humans: a systematic review. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:321082.
26. Reid G, Sobel JD. Bacterial adherence in the pathogenesis of urinary tract infection: a review. *Rev Infect Dis.* 1987;9(3):470-87.
27. Roberts JA. Tropism in bacterial infections: urinary tract infections. *J Urol.* 1996;156(5):1552-9.
28. Warren JW, Mobley HL, Hebel JR, Trifillis AL. Cytolethality of hemolytic *Escherichia coli* to primary human renal proximal tubular cell cultures obtained from different donors. *Urology.* 1995;45(4):706-10.
29. Mostafavi M, Stein PC, Parsons CL. Production of soluble virulence factor by *Escherichia coli*. *J Urol.* 1995;153(5):1441-3.
30. Jimenez Cruz JF, Broseta E, Gobernado M. [Urinary infection]. *Actas Urol Esp.* 2002;26(8):563-73.
31. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe J. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado E, Cantón R, editors. Madrid: SEIMC; 2010.
32. Rabanaque G, Cano A, García C, Lama C, López A, Redondo J. Infecciones del tracto urinario. . In: Comunitaria SEDMFy, editor. *Manual de enfermedades infecciosas*. Barcelona: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria; 2010. p. 155-86.
33. O'Brien VP, Hannan TJ, Schaeffer AJ, Hultgren SJ. Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(1):97-105.
34. Parsons C. Pathogenesis of urinary tract infections. Bacterial adherence, bladder defense mechanism. *Urol Clin North Am.* 1986;13:563-8.
35. Dalet F, del-Río G. Patogenia de las infecciones urinarias. In: Dalet F, del-Río G, editors. *Infecciones urinarias*. Barcelona: ENE Publicidad SA; 1997. p. 223-61.
36. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology Guidelines*. ArnHem, The Netherlands 2012. p. 110.
37. 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. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):625-63.
38. Roberts JA, Kaack MB, Baskin G, Svenson SB. Prevention of renal scarring from pyelonephritis in nonhuman primates by vaccination with a synthetic *Escherichia coli* serotype O8 oligosaccharide-protein conjugate. *Infect Immun.* 1993;61(12):5214-8.
39. Andreu-Domingo A, Cacho J, Coira-Nieto A, Lepe-Jimenez J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(1):52-7.

40. 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.
41. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(3):551-81.
42. 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.
43. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med*. 2000;160(16):2537-40.
44. Corral LC, Arevalo GB, Mondéjar PL. Recomendaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la Infección urinaria en el adulto. *Galicia Clin*. 2013;74(3):115-25.
45. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med*. 2003;349(3):259-66.
46. Kunin C. Detection, prevention and management. 5th edition ed. Kunin C, editor. Philadelphia, USA: Lea & Febiger.; 1997.
47. Shoff W, Green-McKenzie J, Edwards C, Behrman A, Shepherd S. Acute Pyelonephritis. 2010 [2013].
48. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis*. 1992;15 Suppl 1:S216-27.
49. Martínez R, Reina C, Perez MG. Pielonefritis. . M. García Perez ECME, editor. Madrid2002.
50. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):75-89.
51. Velasco A. Infección urinaria. Busto. Fd, editor. Valladolid: Universidad de Valladolid. Secretariado de Publicaciones e Intercambio Editorial. ; 2004.
52. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3):CD002256.
53. 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. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643-54.
54. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1576-83.
55. Mims AD, Norman DC, Yamamura RH, Yoshikawa TT. Clinically inapparent (asymptomatic) bacteriuria in ambulatory elderly men: epidemiological, clinical, and microbiological findings. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38(11):1209-14.
56. Lewis R, Carrion H, Lockhart J, Politano V. Significance of asymptomatic bacteriuria in neurogenic bladder disease. *Urology*. 1984;23(4):343-7.
57. 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.
58. Andreu A. Procedimientos en Microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Cercenado E, Cantón R, editors. Madrid2010 SEIMC.
59. Seoane S, Montoto A. Complicaciones de la vejiga neurógena. Lesión medular y vejiga neurógena. . ArsXXI E, editor. Barcelona2005.

60. Huertos N, Maria A. ACTUALIDAD EN URGENCIAS UROLÓGICAS. . MF Lorenzo Gómez ed. Lorenzo-Gómez© M, editor. Salamanca2014 Depósito legal: S,591-2014.
61. Budía A, Jimenez-Cruz J. Infección urinaria en el paciente sondado. E Broseta JJ Cruz ed. urinaria. I, editor. Madrid1999.
62. Sharifi R, Geckler R, Childs S. Treatment of urinary tract infections: selecting an appropriate broad-spectrum antibiotic for nosocomial infections. *Am J Med.* 1996;100(6A):76S-82S.
63. Schaeffer A. Infecciones urinarias. . Campbell Urologia. 8va. Buenos Aires. ed2004. p. 559.
64. Ejrnaes K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull.* 2011;58(4):B4187.
65. Nickel JC. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: Part 2--Modern management. *J Urol.* 2005;173(1):27-32.
66. NKUDIC. Urinary Tract Infections in Adults. The National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC) NIH Publication. 2011;12:2097.
67. Lecomte F, Allaert F. Single-dose treatment of cystitis with fosfomicin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. . *Giorn It Ost Gin.* 1997;19:399-404.
68. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46 Suppl 1:35-9; discussion 63-5.
69. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med.* 2007;167(20):2207-12.
70. 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). *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):745-58.
71. 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.
72. Rafalsky V, Andreeva I, Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD003597.
73. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs.* 1997;53(4):583-92.
74. 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. . *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(sUPPL 2):67-74.
75. 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.
76. ECDC. Multidrug antibiotic resistance increasing in Europe. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2005-2013 and ECfDPaC (ECDC) [Internet]. 2012.
77. Gupta K, Trautner B. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. 2013:346.
78. Toston OS. Toston Infecciones agudas del tracto urinario. In: Gómez. ML, editor. ACTUALIDAD EN URGENCIAS UROLÓGICAS. Salamanca2014. p. 65-77.

79. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2011;38 Suppl:36-41.
80. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1-13.
81. Franco AV. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(6):861-73.
82. Valdevenito J. Infeccion urinaria recurrente en la mujer. *Rev Chil Infect*. 2008;25(4):268-76.
83. Stapleton AE. Urinary tract infection pathogenesis: host factors. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):149-59.
84. Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary tract infections: current and emerging management strategies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(5):719-24.
85. Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):135-47.
86. Hooton T. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Agentes Antimicrob*. 2001;17(4):259-68.
87. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1999;161(1):207-11.
88. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of urology*. 2013;190(6):1981-9.
89. 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.
90. Osset J, Bartolome RM, Garcia E, Andreu A. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis*. 2001;183(3):485-91.
91. 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 Infect*. 2006;8(12-13):2772-6.
92. Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):661-8.
93. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *JAMA*. 2013;310(13):1395-6.
94. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79-84.
95. Mardersbacher H, Ophoven AV, A Van Kerrebroeck. GAG Layer Replenishment Therapy for Chronic Forms of Cystitis with Intravesical Glycosaminoglycans. . A Review *Neurourol Urodynam*. 2013;32:9-18.
96. Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol*. 2011;59(4):645-51.
97. Cicione A, Cantiello F, Ucciero G, Salonia A, Torella M, De Sio M, et al. Intravesical treatment with highly-concentrated hyaluronic acid and chondroitin sulphate in patients with recurrent urinary tract infections: Results from a multicentre survey.

Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. 2014;8(9-10):E721-7.

98. Tenorio M, Galeano C, Rodríguez N, Liaño F. Diagnostico diferencial de la Insuficiencia renal aguda. *NefroPlus*. 2010;3(2):16-32.

99. Pickering JW, Endre ZH. The definition and detection of acute kidney injury. *J Renal Inj Prev*. 2013;3(1):21-5.

100. Srisawat N, Kellum JA. Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(6):548-55.

101. Ruiz-Ferreras E, Lewckuk K. Insuficiencia renal aguda (IRA). In: Macías ML-GyJ, editor. *NEFROUROLOGÍA*. Salamanca2013.

102. Gorostidi M, Santamaria R. Documento de la Sociedad española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(3):302-16.

103. Goldfarb D, Nally J, Schreiber J. Etiología, patogenia y manejo de la Insuficiencia renal. In: Aires EPvEB, editor. *Campbell Urología2004*. p. 311.

104. Martínez-Castelao A, Gorriz J, Morena JSdl. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(2):243-62.

105. Kunin CM. Does kidney infection cause renal failure? *Annu Rev Med*. 1985;36:165-76.

106. Himmelfarb J. Acute kidney injury in the elderly: problems and prospects. *Semin Nephrol*. 2009;29(6):658-64.

107. Komaroff AL. Urinalysis and urine culture in women with dysuria. *Ann Intern Med*. 1986;104(2):212-8.

108. Mensa J. Guía de Infecciones urinarias. In: J AJMABF, editor. *Protocolos clínicos SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología*; 2013.

109. Ronald AR, Boutros P, Mourtada H. Bacteriuria localization and response to single-dose therapy in women. *JAMA*. 1976;235(17):1854-6.

110. Kurowski K. The women with dysuria. *American family physician*. 1998;57(9):2155-64.

111. Lorenzo-Gómez M. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. In: Salamanca© CdIdCAUd, editor. *Guía de buenas prácticas en investigación*. 1. Salamanca: Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©; 2015. p. 41-53.

112. Warren Y. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin N Am*. 1987;1:823-4.

113. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am*. 2008;35(1):1-12.

114. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. *Natl Health Stat Report*. 2008(8):1-29.

115. Pigrau C, Andreu A. Infecciones Urinarias. . In: Ausina V, Moreno S, editors. *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1 ed ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 1229-40.

116. Tolkoff-Rubin N, Cotran R, Rubin R. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner B, editor. *Brenner & Rector's The Kidney*. Philadelphia, usa: Saunders; 2008. p. 1203-38.

117. Schaeffer A. Infections of the urinary tract. . In: Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A, editors. *Campbell's Urology 1*. 8th ed. ed. Philadelphia, USA: Saunders; 2002. p. 515-602.

118. Gómez A, Alvarez F. Infecciones urinarias. Generalidades. . *Apuntes de Infecciones Urinarias*.16.

119. Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Kazantzi MS, Kapaskelis AM, Falagas ME. Antibiotics versus placebo or watchful waiting for acute otitis media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(1):16-24.
120. Lorenzo-Gómez M, Padilla-Fernández B, Mirón-Canelo J, García-Criado F, Geanini-Yagüez A, Gómez-García A, editors. Recurrent Urinary Infection: Effectiveness of Bacterial Individualized Vaccine. International Conference on Global Health and Public Health Education; 2011; Hong Kong. China.: School of Public Health and Primary Care. The Chinese University of Hong Kong. China.
121. 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.
122. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol.* 2002;9(3):1558-62.
123. Hwang JH, Park HC, Jeong JC, Ha Baek S, Han MY, Bang K, et al. Chronic asymptomatic pyuria precedes overt urinary tract infection and deterioration of renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2013;14(1):1471-2369.
124. Orellana P, Cavagnaro F, Baquedano P. Factores de riesgo de daño renal permanente en niños con infección del tracto urinario. . *RevMed Chile.* 2002;130:1147-53.
125. Meadow SR, White RH, Johnston NM. Prevalence of symptomless urinary tract disease in Birmingham schoolchildren. I. Pyuria and bacteriuria. *Br Med J.* 1969;3(5662):81-4.
126. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of Uropathogenic Escherichia coli Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *Int J Nephrol.* 2012;681473(10):8.
127. Siliano PR, Rocha LA, Medina-Pestana JO, Heilberg IP. The role of host factors and bacterial virulence genes in the development of pyelonephritis caused by Escherichia coli in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(7):1290-7.
128. Jones SR. Acute renal failure in adults with uncomplicated acute pyelonephritis: case reports and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1992;14(1):243-6.
129. Meyer-Siegler KL, Iczkowski KA, Vera PL. Macrophage migration inhibitory factor is increased in the urine of patients with urinary tract infection: macrophage migration inhibitory factor-protein complexes in human urine. *The Journal of urology.* 2006;175(4):1523-8.
130. Johnson JR. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection. *Clinical microbiology reviews.* 1991;4(1):80-128.
131. Kreft B, Pagel H. Virulence factors of Escherichia coli contribute to acute renal failure. *Exp Nephrol.* 2000;8(4-5):244-51.
132. Petrovic S, Bogavac-Stanojevic N, Kotur-Stevuljevic J, Peco-Antic A, Ivanisevic I, Ivanisevic J, et al. Oxidative status parameters in children with urinary tract infection. *Biochem Med.* 2014;24(2):266-72.
133. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W, Kotanko P, Lhotta K, Jennings P. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1896-903.
134. Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM. Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases: *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Sep 16. pii: gfu300.

135. Hiratsuka T, Nakazato M, Ihi T, Minematsu T, Chino N, Nakanishi T, et al. Structural analysis of human beta-defensin-1 and its significance in urinary tract infection. *Nephron*. 2000;85(1):34-40.
136. Andersson L, Preda I, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Jodal U, Sixt R, et al. Urinary proteins in children with urinary tract infection. *Pediatric nephrology*. 2009;24(8):1533-8.
137. Wang X, Bonventre JV, Parrish AR. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):15358-76.
138. Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, Musher DM. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(5):1271-7.
139. Lotan Y, Daudon M, Bruyere F, Talaska G, Strippoli G, Johnson RJ, et al. Impact of fluid intake in the prevention of urinary system diseases: a brief review. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(1).