

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN URINARIA DE REPETICIÓN Y LA FERTILIDAD FEMENINA

TESIS DOCTORAL

Dña. Cynthia Vanaclocha Ferrer
Salamanca, 2018

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 “Relación entre la infección urinaria de repetición y la infertilidad”, realizada por Dña. Cynthia Vanaclocha Ferrer, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 7 de julio de 2018.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.

DRA. DOÑA MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESOR CONTRATADO DOCTOR, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, Y LA PROFESORA DRA. DOÑA CRISTINA DOMENECH PÉREZ, PROFESORA CONTRATADO DOCTOR DE UROLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

CERTIFICAN: Que Dña. Cynthia Vanaclocha Ferrer ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Relación entre la infección urinaria de repetición y la fertilidad”, 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 8 de julio de 2018.

Fdo. Dra. Dña. M. Fernanda Lorenzo Gómez, Prof. Dra. Dña. Cristina Domenech Pérez.

A mis padres, tíos y abuelos, y muy especialmente a mi pareja Jose, por ayudarme y apoyarme en este camino.

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. Dómenech Pérez 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 motivar mi interés por la investigación, por su constante, desinteresado y absoluto apoyo, tiempo, dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio.

A la Dra. Bárbara Padilla Fernández, por su ayuda y trabajo en equipo a lo largo de todo el proyecto.

Al Dr. Jose Antonio De Pedro Moro por creer en mi y darme el primer impulso.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. Infección del tracto urinario. | 17 |
| 1.1 Definición. | 17 |
| 1.2 Clasificación. | 18 |
| 1.3 Epidemiología. | 23 |
| 1.4. Importancia en la calidad de vida e impacto económico. | 23 |
| 1.5. Etiología y resistencia antimicrobiana de los patógenos urinarios. | 24 |
| 1.6 Patogenia. | 27 |
| 2.6.1. Factores de virulencia bacteriana. | 27 |
| 1.6.2. Mecanismos de invasión bacteriana. | 30 |
| 1.6.3. Mecanismos defensivos del huésped. | 32 |
| 1.6.4. Factores predisponentes a la infección urinaria. | 34 |
| 1.7. ITU no complicadas en adultos. | 35 |
| 1.8.1 Cistitis. | 36 |
| 1.7.2. Pielonefritis aguda. | 37 |
| 1.7.3. Bacteriuria asintomática. | 38 |
| 1.8. Infecciones urinarias recurrentes. | 39 |
| 1.9. ITU complicada debido a trastornos urológicos. | 40 |
| 1.9.1. Definición y clasificación. | 40 |
| 1.9.2. Presentación clínica. | 41 |
| 1.9.3. Cultivos de orina. | 41 |
| 1.10. Tratamiento. | 42 |
| 1.10.1. Tratamiento de la ITU no complicada en el adulto. | 43 |
| 1.10.2. Tratamiento de las ITU recurrentes no complicadas. | 46 |
| 2.9.3.1 Profilaxis antimicrobiana. | 46 |
| 2.10.2.2. Profilaxis inmunoactiva. | 47 |
| 2.10.2.3. Profilaxis con probióticos. | 48 |
| 2.10.2.4. Profilaxis con arándanos. | 48 |

| | |
|---|-----------|
| 2.10.3.Tratamiento de la ITU complicada. | 49 |
| 2.10.3.1.Elección del antibiótico. | 49 |
| 2.10.3.2.Duración de la terapia antimicrobiana. | 51 |
| 1.10.3.3.Seguimiento después del tratamiento. | 51 |
| 2. INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO | 52 |
| 2.1. DEFINICIÓN | 52 |
| 2.3. EPIDEMIOLOGÍA | 52 |
| 2.7. FACTORES DE RIESGO DE IU EN LA MUJER 53 | 53 |
| 2.7.1. FACTORES DE RIESGO POTENCIALES | 53 |
| 2.8. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN | 59 |
| 3.PARIDAD | 59 |
| 3.1. DEFINICIÓN | 59 |
| 3.2. EPIDEMIOLOGÍA | 60 |
| 3.4. INFLUENCIA DEL EMBARAZO Y PARTO EN EL SUELO PÉLVICO | 65 |
| 3.4.1. Factores de riesgo en la patología del suelo pélvico. | 65 |
| 3.4.2. Consecuencias del embarazo sobre el suelo pélvico | 66 |
| 4.FERTILIDAD | 71 |
| 4.1Definición de infertilidad | 71 |
| 4.2.Epidemiología | 72 |
| 4.3.Factores de riesgo | 76 |
| 4.4.Control de la ITU durante el embarazo | 80 |
| 4.4.1.Fisiopatología de la ITU durante el embarazo | 81 |
| 4.4.2.Muestra vaginal | 87 |
| 5.Relación entre la ITU y el embarazo. | 95 |
| 5.2.Aborto. | 96 |
| 5.4.Parto por cesárea. | 97 |
| 5.3.Mortalidad perinatal. | 98 |

I.INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Infección del tracto urinario.

1.1 Definición.

Las infecciones del tracto urinario son una serie de entidades patológicas que afectan a diferentes partes del aparato urinario, con características y tratamiento muy diverso (1).

El diagnóstico de bacteriuria significativa en pacientes cateterizados se hace con valores de 10^2 UFC/mL (2).

Las infecciones del aparato urinario plantean un problema sanitario grave, fundamentalmente debido a la frecuencia con la que se presentan. Las pruebas clínicas y experimentales respaldan la idea de que el mecanismo causal más común de las infecciones del tracto urinario (ITU) es el ascenso por la uretra de microorganismos, especialmente de origen intestinal (es decir, *Escherichia coli* y otras bacterias intestinales) (gráfico 12). Tal mecanismo ofrece además una explicación lógica a la mayor tasa de ITU en las mujeres y al aumento del riesgo de infección después del uso de catéteres o instrumentación vesical (3).

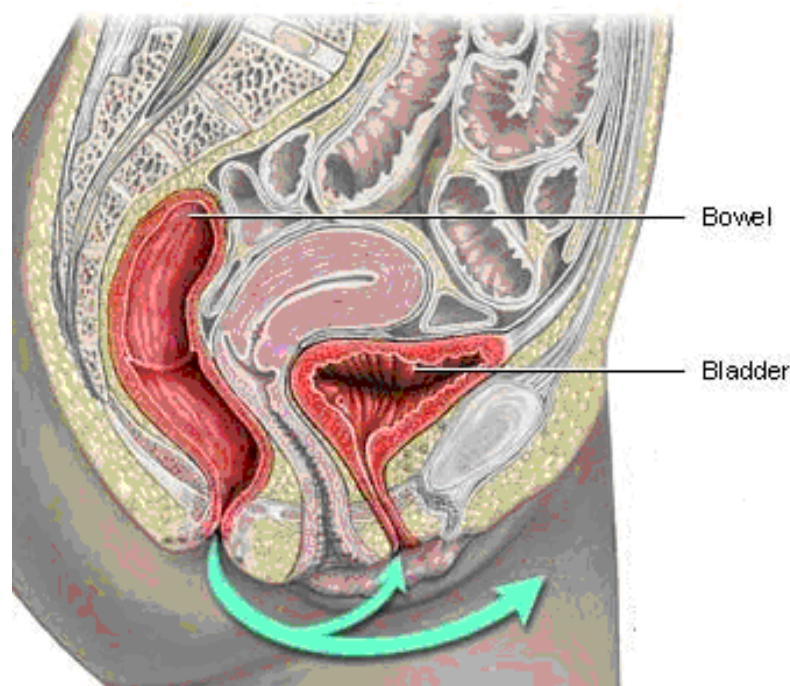


Gráfico 1: Mecanismo ascendente en la fisiopatología de las ITU (4).

1.2 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. Una ITU se considera complicada cuando afecta a enfermos con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, instrumentación del mismo, portadores de sonda vesical, insuficiencia renal crónica (IRC), diabetes, inmunodepresión o con microorganismos multirresistentes. Estos factores condicionan la gravedad de la infección, una mayor incidencia de complicaciones y/o una mayor dificultad terapéutica (5).

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 (6).

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, grado de severidad, factores de riesgo subyacentes y hallazgos microbiológicos (3).

La tabla 4 muestra la clasificación tradicional y actualizada de ITU según lo propuesto por la Sección Europea de Infecciones en Urología (ESIU) (3).

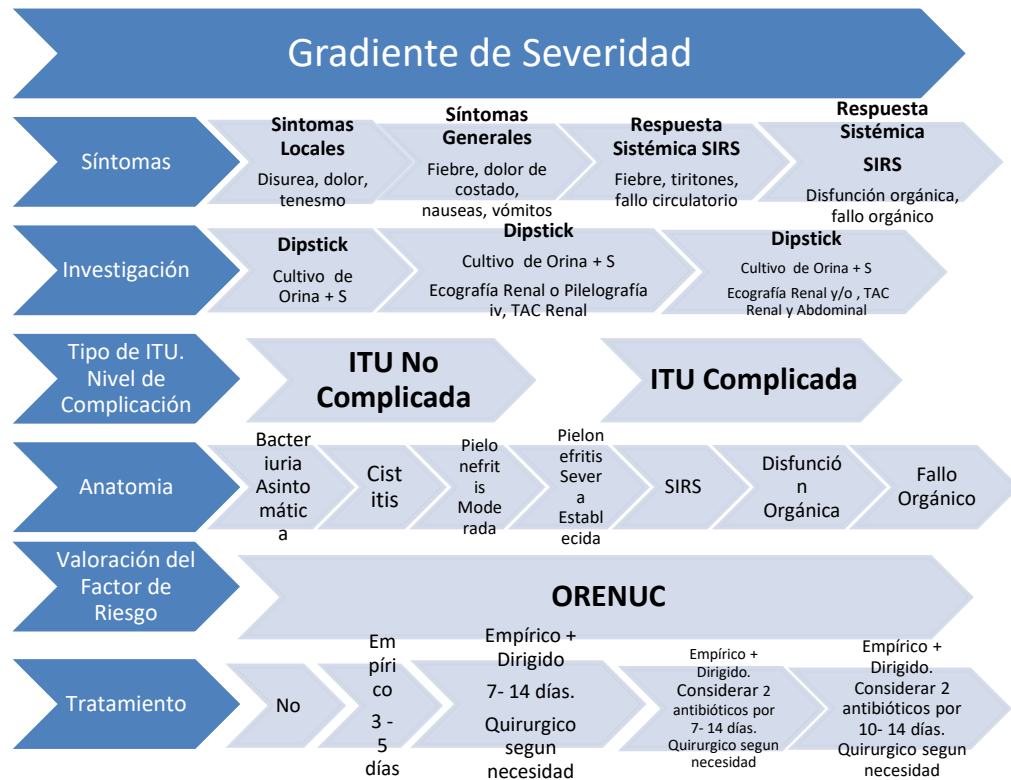


Tabla.1: Traducido de “clasificación tradicional y mejorada de ITU según lo propuesto por la Sección Europea de Infecciones en Urología (ESIU)” (3). ORENUC: Siglas que representan los factores de riesgo del huésped en las ITU.

| 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.2: Factores de riesgo del huésped para las ITU según la ESIU (3).

La ITU puede presentarse como una uretritis, cistitis, pielonefritis, urosepsis, infección de glándulas genitales masculinas. La cistitis se considera de grado bajo de severidad, la pielonefritis 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 (7) (3).

La tabla 3 muestra los parámetros para clasificar las ITU y evaluar su severidad (7) (3).

| 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 inflamatoria 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 3: Parámetros para clasificar las ITU y evaluar su severidad (7) (3).

La tabla 4 muestra los criterios para el diagnóstico de ITU, modificado de acuerdo con IDSA/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines (3).

| 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 | >10 WBC/mm ³ >10 ³ UFC/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) | >10 WBC/mm ³ >10 ⁴ UFC/mL* |
| 3 | ITU complicada | Cualquier combinación de síntomas de las cate 1 ó 2 de arriba, uno o más factores asociados con ITU complicada | >10 WBC/mm ³ >10 ⁵ UFC/mL* en mujer >10 ⁴ UCF/mL* en hombre o en orina recogida por cateterismo en mujer |
| 4 | Bacteriuria asintomática | No síntomas urinarios | >10 WBC/mm ³ >10 ⁵ UFC/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 UFC/mL* |

Tabla.4: Criterios para el diagnóstico de ITU, modificado de acuerdo con IDSA/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines (3). 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 4 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 (3).

1.3 Epidemiología.

La ITU es la segunda causa de infección más frecuente después de las respiratorias. Para las mujeres, el riesgo de tener ITU a lo largo de su vida es superior al 50% (8). Muchas mujeres sufren de infecciones urinarias recurrentes. Alrededor del 20 por ciento de las mujeres jóvenes con una primera ITU tendrán una infección recurrente (9). Con cada ITU, el riesgo de que esa mujer continúe teniendo ITU está incrementado (10). En USA, las ITU ocasionaron más de 8,1 millones de visitas médicas ambulatorias en el año 2006 (11).

En la mujer, 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 (12).

Para este mismo periodo de edad se estima una incidencia de pielonefritis aguda de 18 casos por 10.000 mujeres, de las que el 7% precisaran hospitalización infección (13).

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 de menos de 65 años. Aunque el varón joven y de mediana edad puede presentar espontáneamente una ITU (sobre todo en homosexuales, pacientes infectados por el VIH y en no circuncidados), casi siempre ésta se relaciona con una anomalía urológica o con una prostatitis crónica subyacente. A partir de los 50 años la prevalencia aumenta progresivamente en relación a la obstrucción causada por la patología prostática y/o las manipulaciones urológicas (13).

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

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 2 millones de cistitis (14).

Se ha informado de 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 (15). En Europa, los pocos estudios publicados, arrojan unas cifras similares (16).

Los costes directos e indirectos asociados con las ITU adquiridas en comunidad exceden los 1.6 billón de dólares. Las ITU suponen 100,000 hospitalizaciones al año, sobre todo debido a cuadros de pielonefritis (14).

1.5. Etiología y resistencia antimicrobiana de los patógenos urinarios.

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.

Se realizó un estudio nacional multicéntrico, entre febrero y junio del 2006, sobre la etiología de la infección complicada o no complicada del tracto urinario inferior en el ámbito comunitario, en pacientes de ambos sexos y de cualquier edad. La investigación se realizó en infección urinaria baja adquirida en la comunidad con sospecha clínica y confirmación microbiológica, estudiada en 15 laboratorios de microbiología de hospitales de 9 comunidades autónomas, se encontraron (gráfico 2): *Escherichia coli* 71%, *Klebsiella spp.* 6,8%, *Proteus spp.* 6,6% y *Enterococcus spp.* 5,5% (13).

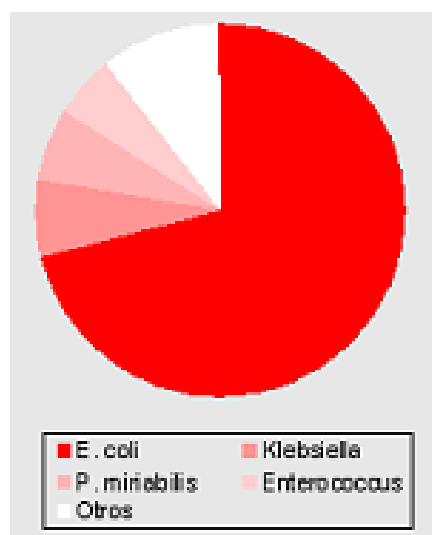


Gráfico 2: Etiología de la ITU (13).

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 el gráfico 3.

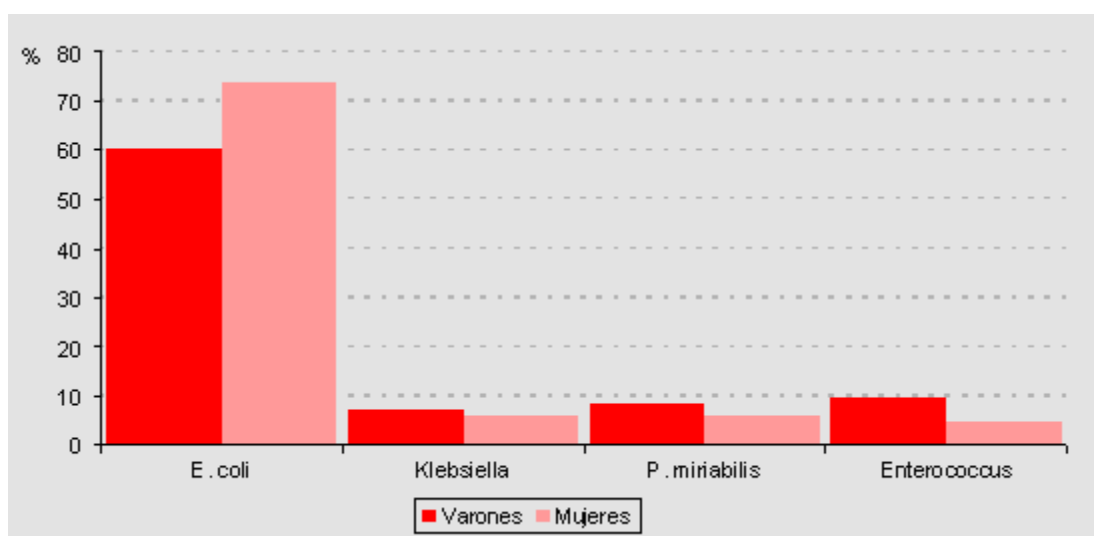


Gráfico 3: Gérmenes causantes de ITU; Distribución por sexos (13).

El aislamiento de estreptococos del Grupo B en gestantes con frecuencia 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. Los anaerobios raramente son patógenos urinarios; su aislamiento indica la presencia de una fístula enterovesical. La

patogenicidad de *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*), *Mycoplasma hominis* (*M. 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* (*C. trachomatis*), *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) y VHS. Asimismo en pacientes adultos con piuria y orina estéril debe investigarse a *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) (13).

El gráfico 4 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%) (13).

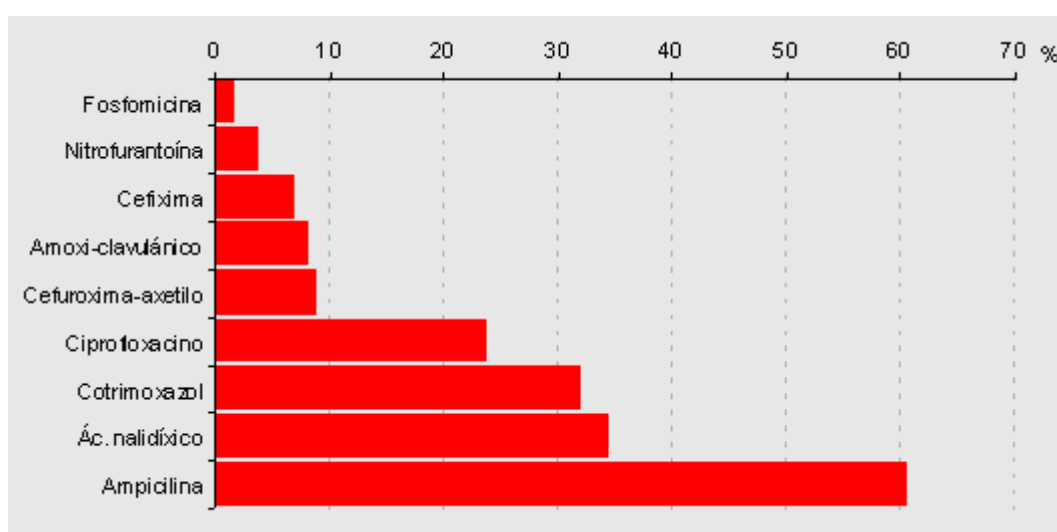


Gráfico 4: Tasas de resistencia que se encuentran para cepas de *E. coli* (13).

En un estudio multicéntrico realizado en Brasil y varios estados 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* (*K. pneumoniae*) (intrínsecamente resistentes a amoxicilina) presentaban porcentajes de resistencia

superiores para nitrofurantoina, fosfomicina y cefalosporinas y *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) se encontraron niveles de resistencia inferiores frente a betalactámicos y superiores frente a otras familias antibióticas (17).

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* (3).

1.6 Patogenia.

En el origen y desarrollo de una bacteriuria influyen múltiples factores tales como la edad del paciente, la coincidencia de pluripatología o de instrumentación genitourinaria asociada. Sin embargo, sobre todas ellas consideramos dos factores básicos: Los ligados a la propia virulencia del microorganismo y los dependientes del huésped (18).

2.6.1. Factores de virulencia bacteriana.

1. Inherente al propio microorganismo. 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. El fenómeno de la adherencia bacteriana es uno de los aspectos más importantes en la etiopatogenia de 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*. Se han descrito en un gran número de bacterias, especialmente en la familia *Enterobacteriaceae*, siendo *E. coli* el microorganismo donde mejor se conocen (gráfico 5).

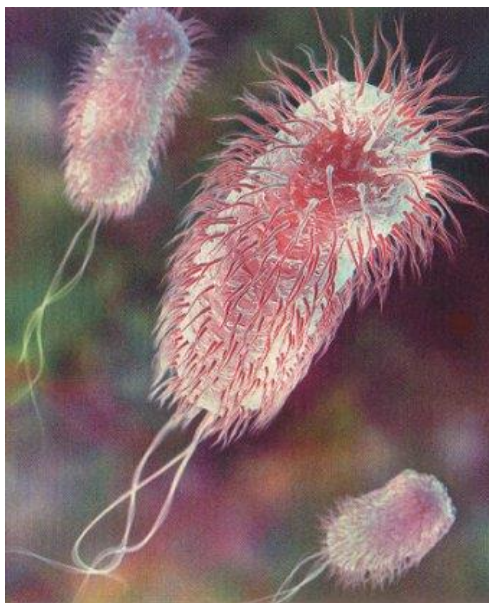


Gráfico 5: Escherichia coli (19)

Hay dos tipos de adhesinas:

– *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 contiene entre 100 y 400 pili. El *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. Las *fimbrias tipo II* o tipo P por su adherencia a eritrocitos fenotipo P, son manosa resistentes (MR) y tienen un receptor específico glicoesfingolípidos. 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. El tipo I no se relaciona con infección alguna (20).

- *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 pues disminuye la motilidad del músculo liso. En el uréter ocasiona una reducción o pérdida de la peristalsis (21).

2. *Resistencia bacteriana al suero.* La resistencia a la actividad bactericida del suero, producción de hemolisina, colicina V y ureasa incrementan la virulencia bacteriana (22). Experimentalmente Mostafavi y cols. han demostrado que *E. coli* produce un *factor soluble* que se une a la capa de glicosaminoglicanos dañándolos y, en consecuencia, incrementando la adherencia bacteriana (23).

3. *Resistencia microbiana.* 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 5 (24).

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

Tabla 5: Factores de virulencia de la E coli (24).

1.6.2. 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 hematológica y la linfática (3).

En la infección urinaria habitual, la *vía canalicular ascendente* es el mecanismo más común. Las bacterias procedentes del intestino grueso, especialmente E. coli y otras Enterobacteriaceae, alcanzan por vecindad el 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 peniana). 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 fácil para el ascenso. Las bacterias móviles tienen capacidad de ascender en contra del flujo urinario siempre que éste sea menor de 25 mL/min. 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.

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 (24).

La sola inserción de un catéter en la vejiga urinaria resulta en ITU en 1-2 % de los casos (3).

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

Los catéteres permanentes colocados con sistemas de drenaje abierto resultan en bacteriuria en casi el 100% de los casos dentro de 3-4 días (3).

La *vía hematógena* es siempre secundaria a un proceso infeccioso que desencadena una bacteriemia con la que los patógenos alcanzan el tracto urinario, sobre todo la corteza renal, situación que se ve favorecida por la presencia de obstrucción o litiasis. También próstata, testículo y epidídimo pueden ser infectados por esta vía (24).

El acceso renal de microorganismos por *vía linfática* desde colon o vejiga no ha sido claramente demostrado ni clínica ni experimentalmente. Una vez en el tejido renal, la bacteria actúa mediante un doble mecanismo inmunitario y de fagocitosis que, aunque tienen como finalidad la neutralización de los patógenos, los mismos fenómenos de quimiotaxis, opsonización, liberación de radicales, etc., inducirán la muerte de la célula tubular con posterior esclerosis y retracción renal. Así pues, la lesión renal ligada a pielonefritis es dependiente de una cascada de eventos. Las bacterias producen endotoxinas que estimulan la secreción de citocinas que inducen una respuesta inflamatoria con quimiotaxis que ocasiona extravasación de polimorfonucleares que a su vez liberan productos tóxicos, como radicales de O₂ libre, lisozimas, que son los que finalmente producen la lesión tisular renal irreversible. 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 (25). Por el momento nuestra capacidad preventiva reside únicamente en un diagnóstico y tratamiento lo más rápido y eficaz posible.

En los últimos años, se ha avanzado en el conocimiento más preciso de los factores que predisponen a la ITU, que fundamentalmente dependen de la edad, los hábitos sexuales y las condiciones fisiológicas y anatómicas del tracto urinario.

Las cepas de *E. coli* uropatógenos, derivan principalmente del grupo filogenético B2 y en menor medida del D y albergan genes que codifican factores extra-intestinales de virulencia, siendo tanto más virulentas cuanto más factores concurren en ellas. Los genes responsables de los factores de virulencia se encuentran en el cromosoma bacteriano agrupados en fragmentos de ADN muy particulares denominados “islas de patogenicidad” o PAI. *E. coli* de los grupos B2 y D producen más del 83% de las cistitis, pielonefritis y sepsis urinarias (26).

E. coli de los grupos A y B1 poseen pocos factores de virulencia, se consideran cepas comensales constituyendo el núcleo de la flora fecal, y solo causan infección urinaria cuando existen factores favorecedores. 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 abundancia, dominancia, pauciclinalidad y gran virulencia (26). Ello sugiere que la colonización fecal por *E. coli* B2 puede promover la abundancia de este y la pauciclinalidad y ello contribuir a las posteriores etapas del desarrollo de la ITU.

En el paciente sondado, los microorganismos pueden entrar en el aparato urinario durante la inserción de la sonda, lo que ocurre en el 1% en personas jóvenes sanas y en el 30% en ancianos, mientras el paciente está sondado. Muchas de las características de la ITU en el paciente sondado se deben a que los microorganismos construyen en la sonda un biofilm, intra y/o extraluminal, en el que quedan secuestrados (27).

1.6.3. Mecanismos defensivos del huésped.

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. En la tabla 9 se muestran los mecanismos de defensa antibacterianos y los factores que los interfieren son múltiples y actúan a distinto nivel del aparato urogenital (28, 29).

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

Tabla 6: Mecanismos defensivos del huésped (24).

1.6.4. Factores predisponentes a la infección urinaria.

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. 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 (5).

En la tabla 7 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 10: Factores de riesgo para infecciones del tracto urinario relacionados con el huésped (30).

1.7. ITU no complicadas en adultos.

ITU agudas no complicadas en adultos incluyen episodios de cistitis aguda y pielonefritis aguda en individuos por lo demás sanos (3).

Estas infecciones urinarias se observa sobre todo en las mujeres sin alteraciones estructurales y funcionales en el tracto urinario, ni enfermedades renales o comorbilidad que podría conducir a resultados más graves y por lo tanto requieran de una atención adicional (31).

1.8.1 Cistitis.

Se caracteriza por la presencia de disuria, polaquiuria y micción imperiosa (síndrome miccional), a menudo acompañados de dolor suprapúbico, orina maloliente y hematuria (gráfico 6).

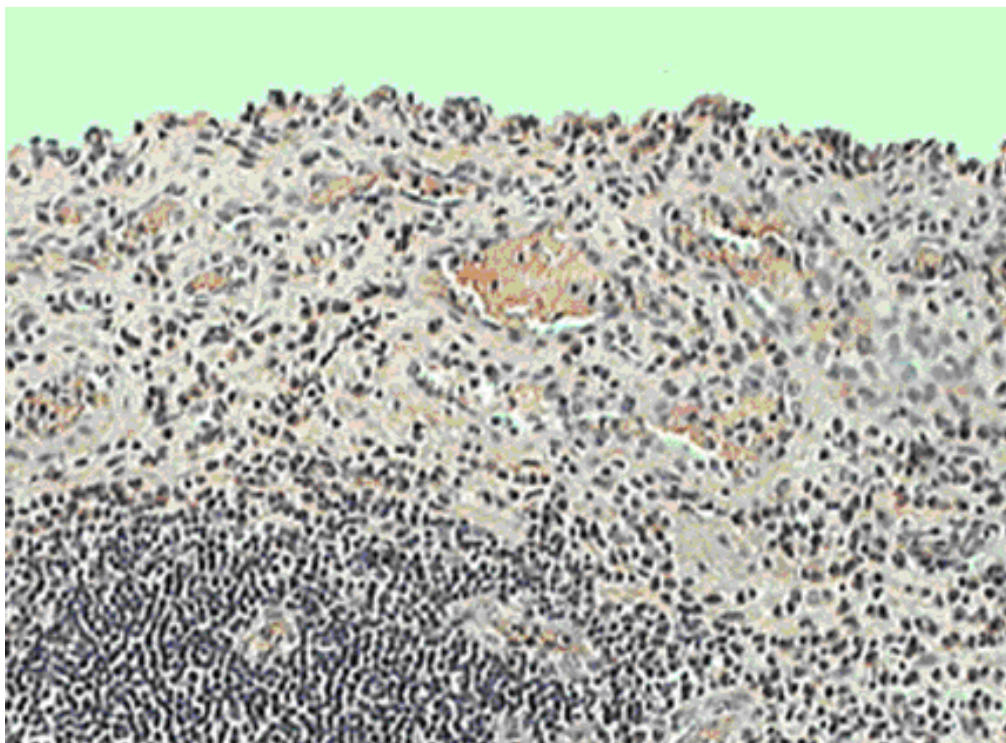


Gráfico 6: Imagen anatomopatológica de cistitis (32).

En la mujer y especialmente en los ancianos es relativamente frecuente la incontinencia urinaria. La presencia de fiebre, dolor lumbar o puñopercusión positiva indican pielonefritis. Alrededor del 30% de los pacientes con cistitis padecen infección silente del parénquima renal, siendo especialmente frecuente en varones y en mujeres embarazadas, menores de 5 años, con ITU durante el último mes, con 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* (5).

El síndrome uretral agudo en mujeres, fue un término acuñado en 1980, y que se caracteriza por la presencia de síndrome miccional, con cultivos cuantitativos de chorro medio de orina <105 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 (5).

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 (33, 34).

Los cultivos de orina se recomienda para los pacientes con: Sospecha de pielonefritis aguda, síntomas que no se resuelven o que recurren dentro de las 2-4 semanas después de la finalización del tratamiento y aquellas mujeres que presentan síntomas atípicos (14, 35).

Un recuento de colonias de $>10^3$ UFC/mL de uropatógenos sería microbiológicamente diagnóstico en mujeres que presentan síntomas de cistitis aguda no complicada (36).

Las 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 (3).

1.7.2. Pielonefritis aguda.

Cursa con fiebre elevada, escalofríos, dolor lumbar y puñopercusión positiva, 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 descompensación de una diabetes. 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 presentaran shock séptico (5).

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 nitritos, es recomendable para el diagnóstico rutinario (37).

Los recuentos de colonias $>10^4$ UFC/mL de uropatógenos se considera que son indicativos de bacteriuria clínicamente relevante (38).

La evaluación del tracto urinario superior con radiografía y con la ecografía deben realizarse, para descartar o confirmar litiasis urinaria con o sin obstrucción (gráfico 17). Investigaciones adicionales, tales como una tomografía computarizada helicoidal sin contraste (TC), la urografía excretora, o ácido dimercaptosuccínico

(DMSA) de exploración, se debe considerar si los pacientes siguen con fiebre después de 72 h de tratamiento (3).



Gráfico 7: Radiografía simple de abdomen en mujer con pielonefritis izquierda que muestra litiasis renal izquierda.

1.7.3. Bacteriuria asintomática.

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 bacteriuria asintomática (BA) es desconocido. Recuentos muy elevados pueden persistir durante años sin que el paciente desarrolle síntomas urinarios (5).

La tabla 11 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 conteo $\geq 10^5$ UFC/mL de microorganismos en una muestra de orina por micción es diagnóstico de bacteriuria. | 2b | B |
| En varones un conteo $\geq 10^3$ UFC/mL de microorganismos en una muestra de orina por micción es diagnóstico de bacteriuria. | 2a | 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. | 2a | B |
| En pacientes portadores de catéteres, un conteo 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. | 2a | 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 (3).

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

- Mujeres embarazadas (39).
- Antes de un procedimiento genitourinario invasivo en el que exista un riesgo de sangrado de la mucosa (40).

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 (40).
- Mujeres con diabetes (41).
- Varones saludables (42).
- Pacientes con daño de médula espinal (43).
- Los pacientes con candiduria (44).
- El screening para el tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes con trasplante renal después de los primeros 6 meses no se recomienda (3).

1.8. Infecciones urinarias recurrentes.

Se clasifican en recidivas y reinfecciones. Las recidivas son debidas a la persistencia de la cepa original en el foco de infección. Representan el 20% de las recurrencias, ocurren en general en las primeras semanas tras la aparente curación y la

persistencia del microorganismo 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 son nuevas infecciones causadas o bien por la misma cepa o bien por una cepa distinta. Todos los factores que complican la ITU predisponen a la reinfección. 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 (5).

En mujeres postmenopáusicas, la falta de estrógenos predispone a las ITU recurrentes. Se ha demostrado que en ellas la administración de estradiol disminuye de manera significativa el número de episodios de ITU, a la vez que aumenta la población vaginal de *Lactobacillus* spp. y disminuye la de enterobacterias (6).

1.9. ITU complicada debido a trastornos urológicos.

1.9.1. Definición y clasificación.

Una ITU complicada es una infección asociada con una condición, tal como anomalías estructurales o funcionales del tracto genitourinario o la presencia de una enfermedad subyacente que interfiere con los mecanismos de defensa del huésped, lo que incrementa los riesgos de contraer una infección o fallo de la terapia (3).

Una amplia variedad de bacterias puede causar una ITU complicada. El espectro es mucho mayor que en las ITU no complicadas, y las bacterias tienen más probabilidades de ser resistentes a los agentes antimicrobianos. Los enterobacteriaceae son los patógenos predominantes, con *E. coli* siendo el patógeno más común. Sin embargo, los no fermentadores (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*) y cocos Gram-positivos (por ejemplo, estafilococos y enterococos) también pueden desempeñar un papel importante, dependiendo de las condiciones subyacentes (3).

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 (3):

- La presencia de un catéter permanente, stent o férula (uretral, ureteral, renal) o el uso de la cateterización vesical intermitente.
- Orina residual post miccional 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 un asa ileal o bolsa.
- Daño químico o por radiación del epitelio urotelial.
- ITU peri y postoperatorio
- Insuficiencia renal y trasplante, diabetes mellitus e inmunodeficiencia.

1.9.2. Presentación clínica.

La ITU complicada puede estar o no estar asociada con 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 inminente a una UTI postoperatoria asociada a catéter, la cual podría desaparecer espontáneamente tan pronto como se retira el catéter. 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 (3).

Aparte de las alteraciones urológicas, las condiciones médicas concomitantes, tales como diabetes mellitus (10%) e insuficiencia renal, pueden estar relacionadas con alteraciones urológicas que están a menudo presentes en una ITU complicadas (45).

1.9.3. 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 (3).

Si se toma directamente del catéter una muestra de orina, la presencia de 10^4 UFC/mL pueden considerarse relevantes. 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 varilla también se puede utilizar para la evaluación de rutina, incluyendo las pruebas de leucocitos esterasa, la hemoglobina y, probablemente, la reacción de nitritos (3).

1.10. Tratamiento.

La mayoría de las infecciones urinarias son causadas por bacterias, las cuales son combatidas con medicamentos conocidos como antibióticos o antimicrobianos. La elección del medicamento y duración del tratamiento dependerá de la historia del paciente y el tipo de bacteria causante de la infección. Algunos antibióticos pueden ser descartados si una persona tiene alergia a ellos. El test de sensibilidad tiene 48 horas para completarse y es especialmente útil para ayudar al médico seleccionar el antibiótico que con mayor probabilidad será el más eficaz en el tratamiento de la infección. Un tratamiento más prolongado puede ser necesario si el primer antibiótico dado no es efectivo (46).

La terapia con antibióticos se recomienda porque el éxito clínico es significativamente mayor en las mujeres tratadas con antibióticos en comparación con placebo (47).

La elección de un antibiótico para la terapia debe ser guiada por:

- Espectro y los patrones de susceptibilidad de los uropatógenos etiológicos
- Eficacia para una indicación particular en estudios clínicos
- Tolerabilidad
- Efectos adversos
- Costo
- Disponibilidad

De acuerdo con estos principios y los patrones de susceptibilidad disponibles en Europa, fosfomicina trometamol 3 g dosis única, pivmecilinam 400 mg durante 3 días, y nitrofurantoína macrocrystal 100 mg dos veces al día durante 5 días, se consideran como fármacos de primera elección en muchos países, cuando están disponibles (48-50).

Cotrimoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 3 días o 200 mg de trimetoprim durante 5 días solamente deben ser considerados como fármacos de primera elección en las zonas con las tasas de resistencia conocidos para *E. coli* de <20% (51, 52).

Antibióticos alternativos son ciprofloxacina 250 mg dos veces al día, ciprofloxacina de liberación prolongada 500 mg cuatro veces al día, levofloxacina 250 mg cuatro veces al día, norfloxacina 400 mg dos veces al día, y ofloxacino 200 mg dos veces al día, cada uno como un curso de 3 días. Sin embargo, los efectos adversos tienen que ser considerados (53).

1.10.1. 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, que se muestran en la tabla 9.

| Antibiótico | Dosis diaria | Duración de la terapia |
|---|-------------------------|------------------------|
| Fosfomicina trometamol | 3 g | 1 día |
| Nitrofurantoína | 50 mg cada 6 horas | 7 días |
| Nitrofurantína macrocristalina | 100 mg cada 12 horas | 5 – 7 días |
| Pivmecillinam* | 400 mg cada 12 horas | 3 días |
| Pivmecillinam* | 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 |
| Cefpodoxime proxetil | 100 mg cada 12 horas | 3 días |
| Si se conoce el patrón de resistencia local (Resistencia de <i>E. Coli</i> < 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 Canada.

Tabla 9: Tratamiento empírico en cistitis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas (3).

La tabla 10 muestra el 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 2007 Peterson 2008 |
| Alternativas | | | |
| Cefpodoxime 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) | | | |
| Trimethoprim–sulphamethoxazole | 160/800 mg bid | 14 días | Talan, 2000 |
| Co-amoxiclavulanico ^{2,3} | 0.5/0.125 g tid | 14 días | |

Tabla 10: Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas en casos leves (3).

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.

La tabla 11 muestra las recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas en casos graves (3).

| 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 |
| | | |
| Gentamicin ² | 5 mg/kg qd | |
| Amikacin ² | 15 mg/kg qd | |
| | | |
| Ertapenem ⁴ | 1 g qd | Wells, 2004 |
| Imipenem/cilastatin ⁴ | 0.5/0.5 g tid | Richard, 1998 |
| Meropenem ⁴ | 1 g tid | Mouton, 1995 |
| Doripenem ⁴ | 0.5 g tid | Naber |

Tabla 11: Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas en casos graves (3).

*1*Dosis baja estudiada, pero los expertos recomiendan dosis altas.

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

*3*Principalmente para los patógenos Gram-positivos.

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

1.10.2. Tratamiento de las ITU recurrentes no complicadas.

Se puede recomendar al paciente diferentes opciones de tratamiento:

2.9.3.1 Profilaxis antimicrobiana.

Las tablas 12 y 13 muestran algunos regimenes de profilaxis antimicrobiana continua para las mujeres con ITU recurrentes (3).

| Profilaxis | ITU esperadas por año |
|----------------------------------|-----------------------|
| TMP-SMX* 40/200 mg once daily | 0–0.2 |
| TMP-SMX 40/200 mg thrice weekly | 0.1 |
| Trimethoprim 100 mg once daily | 0–1.5** |
| Nitrofurantoin 50 mg once daily | 0–0.6 |
| Nitrofurantoin 100 mg once daily | 0–0.7 |
| Cefaclor 250 mg once daily | 0.0 |
| Cephalexin 125 mg once daily | 0.1 |
| Cephalexin 250 mg once daily | 0.2 |
| Norfloxacin 200 mg once daily | 0.0 |
| Ciprofloxacin 125 mg once daily | 0.0 |
| Fosfomicin 3 g every 10 days | 0.14 |

Tabla 12: Profilaxis antimicrobiana continua para las mujeres con ITU recurrentes (54).

**Trimethoprim–sulfamethoxazol.*

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

La tabla 13 muestra los regímenes de profilaxis antimicrobiana postcoital para las mujeres con ITU recurrentes.

| Profilaxis | ITU esperadas por año |
|-----------------------------|-----------------------|
| TMP–SMX* 40/200 mg | 0.30 |
| TMP–SMX 80/400 mg | 0.00 |
| Nitrofurantoin 50 or 100 mg | 0.10 |
| Cephalexin 250 mg | 0.03 |
| Ciprofloxacin 125 mg | 0.00 |
| Norfloxacin 200 mg | 0.00 |
| Ofloxacin 100 mg | 0.06 |

Tabla 13: Profilaxis antimicrobiana postcoital para las mujeres con ITU recurrentes (54).

**Trimethoprim–sulfamethoxazole*

El autodiagnóstico y el autotratamiento con un régimen acortado de un antimicrobiano se debe considerar en la cistitis recurrente no complicada, en las mujeres apropiadas (55).

2.10.2.2. Profilaxis inmunoactiva.

OM-89 (Uro-Vaxomâ) está lo suficientemente bien documentado y se ha demostrado ser más eficaz que el placebo en varios ensayos clínicos aleatorizados. Por lo tanto, puede ser recomendado para la inmunoprofilaxis en mujeres con ITU recurrente sin complicaciones (56). Su eficacia en profilaxis antimicrobiana en otros grupos de pacientes se está investigando.

Para otros productos de inmunoterapia en el mercado, todavía falta grandes estudios de fase III. En estudios pequeños en fase II, StroVac ® y Solco-Urovac han demostrado ser eficaces cuando se administran con un ciclo de refuerzo de los mismos agentes. Para otros productos de inmunoterapia, como Urostim ® y Urvakol, no hay estudios controlados disponibles (3).

En nuestro medio se han encontrado resultados muy superiores utilizando la vacuna Uromune® frente a la profilaxis antibiótica convencional en mujeres con ITU de repetición sin factores de riesgo (57).

2.10.2.3. Profilaxis con probióticos.

La accesibilidad de los probióticos clínicamente aprobados para la profilaxis de la ITU no es universal en la actualidad.

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 (3).

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 evitar la vaginosis bacteriana, que es una condición que aumenta el riesgo de infección del tracto urinario. Cuando la comercialización esté disponible, es razonable considerar el uso vaginal de probióticos que contengan *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14, para prevenir la ITU recurrente (58).

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, compite con los patógenos urogenitales, previene la vaginosis bacteriana, condiciones que aumentan el riesgo de infección del tracto urinario (58).

2.10.2.4. Profilaxis con arándanos.

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 (59).

Para la práctica clínica cotidiana, se recomienda el consumo diario de productos de arándano, con un mínimo de 36 mg/día proanthocyanidin A (el compuesto activo). La mejor propuesta es utilizar aquellos compuestos que han demostrado actividad biológica clara en la orina (3).

2.10.3.Tratamiento de la ITU complicada.

2.10.3.1.Elección del antibiótico.

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-evaluado una vez obtenidos los resultados de los cultivos (60).

Si el tratamiento empírico es necesario, se recomiendan las fluoroquinolonas con excreción principalmente renal, 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. Son alternativas una aminopenicillin más inhibidor de la β -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 (61).

La tabla 14 muestra las recomendaciones para la terapia antimicrobiana en Urología según la Guía de la Asociación Europea de Urología del año 2012 (Grabe, Bjerklund-Johansen et al. 2012).

| 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 3ª generación Alternativa: Aminopenicilina Aminoglucósido | 7-10 días |
| ITU con factores de riesgo | E coli Enterococo Pseudomonas Staphilococci | Fluorquinolona ² Aminopenicilina Cefalosporina de 2ª generación Cefalosporina de 3ª generación Aminoglucósido | 3-5 días tras la defervescencia, control o eliminación del factor de riesgo |
| ITU nosocomial | Klebsiella Proteus | En caso de fallo del tratamiento inicial en 1-3 días o según el caso: antipseudomonas: fluorquinolona Acilaminopenicilina Cefalosporina 3ª generación Carbapenem Aminoglucósido | |
| Pielonefritis aguda grave complicada | Enterobacter Otras enterobacterias Candida | En caso de Cándida: Fluconazol Anfotericina B | |
| Prostatitis aguda, crónica | E coli Otras enterobacterias | Fluorquinolona ² Alternativa en prostatitis aguda: | Aguda: 2-4 semanas |
| Epididimitis, Ureaplasma aguda | Pseudomonas Enterococci | Cefalosporina de 3ª generación Si Clamidia o Ureaplasma: | Crónica: 4-6 semanas |
| Urosepsis | Crónicas: Staphilococci Chamidia Ureaplasma E coli Otras enterobacterias Después de intervenciones quirúrgicas: Patógenos multirresistentes: Pseudomonas Proteus Serratia Enterobacter | Doxiciclina Macrólido Cefalosporina 3ª generación Fluorquinolona ² Antipseudomonas; Acilaminopenicilina Carbapenem Aminoglucósido | 3-5 días tras la defervescencia, control o eliminación del factor de riesgo |

Tabla 14: Terapia antimicrobiana en Urología (Grabe, Bjerklund-Johansen et al. 2012).

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

²Fluorquinolona con excrección renal principalmente.

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

2.10.3.2.Duración de la terapia antimicrobiana.

El tratamiento de 7-14 días se recomienda generalmente, pero la duración debe estar estrechamente relacionada con el tratamiento de la anomalía subyacente (38). A veces es necesario una prolongación de hasta 21 días, de acuerdo con la situación clínica (62).

Opciones de tratamiento para la terapia antimicrobiana empírica (3).

Antibióticos recomendados para el tratamiento inicial empírico:

- Fluorquinolonas.
- 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:

- Fluorquinolonas si no se usaron inicialmente.
- Ureidopenicilina (piperacilina) más un inhibidor de β lactamasas.
- Cefalosporinas de 3^a generación.
- Carbapenem.
- Tratamiento combinado: Aminoglucósido+ más un inhibidor de β lactamasas
- Aminoglucósido+ Fluroquinolona.

Antibióticos no recomendados para el tratamiento empírico:

- Aminopenicilinas, como la amoxicilina, ampicilina.
- TMP/SMX
- Fosfomicina.

1.10.3.3.Seguimiento después del tratamiento.

La mayor probabilidad de la participación de microorganismos resistentes en las ITUs complicadas es otra característica de estas enfermedades infecciosas. Esto no se relaciona a priori con la anormalidad urinaria, pero se relaciona más con el hecho de que los pacientes con una infección urinaria complicada tienden a tener infecciones recurrentes (60).

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 (3).

2. INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO

2.1. DEFINICIÓN

La Sociedad Internacional de Continencia (International Continence Society: ICS) define a la incontinencia urinaria (IU) como la pérdida involuntaria de orina (63). La IU de esfuerzo (IUE) se define como la pérdida involuntaria de orina a través de la uretra en respuesta a un aumento de presión abdominal que supera la presión de cierre del esfínter uretral, secundario a un evento físico (como pueden ser un esfuerzo físico, la práctica deportiva, la tos o el estornudo) (64). Puede ser aislada o acompañarse de otros síntomas de incontinencia urinaria (IU) o de disfunción del suelo pélvico. Si se acompaña de incontinencia urinaria de urgencia (IUU), definida como aquella pérdida de orina que se asocia a urgencia (que consiste en un repentino e imperioso deseo de orinar que es difícil de diferir), cambia su denominación a incontinencia urinaria mixta (IUM) (65).

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

La IU es un síntoma común que puede afectar a mujeres de cualquier edad, con una amplia variedad de manifestaciones. La incontinencia habitualmente se define por la frecuencia, esto es el número episodios durante un periodo (que puede ser un año, un mes o un día) (66). Si consideramos las pérdidas en un año, la prevalencia oscila en un margen amplio que comprende del 21-51% de la población, siendo hasta el 10% de las pérdidas urinarias de carácter semanal (67).

La prevalencia de la IU aumenta con la edad. En una encuesta realizada en Estados Unidos a población no gestante, se constató que estaba presente en el 7% de las mujeres de entre 20 y 39 años, el 17% de entre 40 y 59 años, en el 23% de entre 60 y 79 años, y hasta en el 32% de las mujeres con 80 años o más. (68). De igual modo la severidad de la incontinencia aumenta con la edad (68).

La institucionalización de los pacientes aumenta de forma significativa la prevalencia, con tasas que oscilan entre el 43 y el 77% (69). Asimismo el hecho de padecer IU aumenta el riesgo de ingreso en una residencia, de forma que en Estados Unidos, de un 6 a un 10% de las admisiones de nuevos pacientes fueron atribuibles a IU (70). Puesto que la IU se asocia a demencia, limitación de la movilidad y otras comorbilidades (que aumentan la demanda de cuidados por parte de personal especializado), es previsible que la prevalencia aumente en los individuos institucionalizados, cuyos motivos de ingreso más

frecuentes suelen ser precisamente dichas patologías (71).

La IU también es más frecuente en individuos con alteraciones cognitivas, teniendo las pacientes ancianas el doble de riesgo (72, 73).

La etnia también influye en la prevalencia, de modo que es más elevada en mujeres de raza blanca que en mujeres de raza negra (74). Las mujeres negras presentan un 25-50% menos de IUE en comparación con mujeres blancas, y las asiáticas tienen menor tasa de IUE y IUU que las primeras (75).

Los diferentes estudios realizados han demostrado que la aparición de IU es más común durante la gestación. Se han comunicado prevalencias del 32 al 64% para todos los tipos de IU, y del 40 al 59% para IUE (de carácter aislado o mixto). La prevalencia es más elevada en multíparas y aumenta en incidencia y severidad conforme progresa la gestación (75). La estimación de la prevalencia de incontinencia urinaria en el postparto es compleja, puesto que además de las diferencias del diseño y la evaluación de los diferentes estudios publicados, se ve influenciada por el número de partos previos, el tipo de parto y la historia previa de incontinencia (75). La presentan un 6-35% de las mujeres en el postparto, y se resuelve durante el puerperio en el 70% de las afectadas (76).

2.7. FACTORES DE RIESGO DE IU EN LA MUJER

2.7.1. FACTORES DE RIESGO POTENCIALES

Múltiples estudios epidemiológicos han estudiado los factores de riesgo de la IU. Con la excepción de la edad, los factores de riesgo siguientes deben ser al menos considerados como potencialmente modificables (77)

1. EDAD

En general se puede afirmar que todos los estudios realizados que han analizado la edad, han encontrado que su aumento se asocia a un incremento de la prevalencia de IU (78), (79). La incontinencia no se considera una parte inevitable del envejecimiento, sin embargo, hay cambios en el tracto urinario inferior y las estructuras pélvicas que pueden contribuir a su aparición (80), (81). Además, en los pacientes ancianos son más frecuentes ciertas enfermedades (como la diabetes o las alteraciones cognitivas) que se relacionan con la IU (77).

2. GESTACIÓN Y PARTO

Se ha observado que la IU es más frecuente en las mujeres tanto durante la gestación (en especial en el tercer trimestre), como tras el parto (82). Habitualmente se resuelve en el puerperio, pero en el caso de algunas pacientes persiste de forma crónica (83),(84), (85). En cuanto al número de partos, algunos estudios han observado que la prevalencia aumenta con el incremento de la paridad (86). La edad materna avanzada en el primer parto también se considera un factor de riesgo (87). El parto vaginal presenta una mayor asociación a la aparición ulterior de IU que la cesárea (88), (89), así como la necesidad de inducción del parto (90), la instrumentación del parto o la práctica de episiotomía (91), (92).

3. OBESIDAD

La obesidad es un factor bien establecido que, o bien causa IU, o bien contribuye a su empeoramiento (77), puesto que provoca un estiramiento y posterior debilidad de las estructuras de sostén del suelo pélvico (93). Se ha observado una asociación más fuerte en el caso de la obesidad de carácter central (94), (95). En los estudios realizados, el riesgo de IU se eleva el 60% con cada incremento de 5 unidades del índice de masa corporal (IMC) (96), y casi el 50% por cada aumento de entre 5 y 10 kg de peso (97). Finalmente, los estudios de intervención han demostrado que la pérdida de peso se relaciona con la mejoría e incluso la resolución de la IU (98).

4.HORMONAS

La terapia hormonal sustitutiva con estrógenos ha sido ampliamente utilizada para tratar la IU, a pesar de los equívocos resultados de los estudios realizados (77). Estudios posteriores han demostrado que las mujeres continentales que reciben tratamiento con estrógenos tiene un riesgo mayor de desarrollar incontinencia, y las incontinentes de empeoramiento de sus manifestaciones (99), (100).

5.DIABETES

La IU es más prevalente en pacientes con diabetes tipo 2 que en mujeres con niveles normales de glucosa, según diferentes estudios transversales realizados (101), (102). Constituye un predictor de aparición de IU de novo(101) , y aumenta la severidad de la IU ya establecida, tanto más cuanto mayor sea el periodo evolutivo de la diabetes (103).

6. IATROGENIA PÉLVICA

Ha sido estudiado el efecto iatrogénico de los tratamientos pélvicos en relación a la aparición de IU. La radioterapia pélvica se ha asociado a un aumento de la prevalencia de la IU (104), sin embargo algunos estudios han observado disfunción del tracto urinario inferior sin demostrarse diferencias significativas en la tasa de IU (105).

Se ha estudiado que la histerectomía podría estar relacionada con el desarrollo de IU debido a la lesión de los nervios y estructuras de soporte pélvicos (106). Los resultados son contradictorios. Hay estudios que han encontrado asociación significativa, que parece aumentar si la cirugía se realizó antes de los 45 años (107). Otros en cambio no han encontrado incremento de la aparición de IU en los primeros años tras la intervención (108), (109). Con los datos disponibles no se puede determinar que la intervención se asocie a desarrollo de IU a corto plazo (77).

7. INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO Y SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

La infección del tracto urinario (ITU) se ha relacionado ampliamente con la IU. Hay numerosos estudios que avalan que las mujeres con IU padecen con mayor frecuencia ITU transitoria (110). Estos resultados deben analizarse con cautela, puesto que esto no supone que la ITU sea un factor de riesgo de IU, y no es posible confirmarlo con los datos actuales disponibles (77).

8. DÉFICIT FÍSICO

Las limitaciones funcionales y en particular la dificultad de movimiento (en ocasiones con necesidad de emplear dispositivos de ayuda), historia de caídas, artritis y mareos se han relacionado con la prevalencia de IU en numerosos estudios (111), (112). Se ha debatido si puede ser debido a la limitación funcional en sí, a la dificultad en llegar al baño y desvestirse, o a ambas. Parece que la mejoría funcional podría reducir la IU (77).

9. DÉFICIT COGNITIVO

Los estudios realizados hasta el momento sugieren que las pacientes que presentan un déficit cognitivo tienen un riesgo mayor de presentar incontinencia que las que conservan un estatus mental normal (113), (111). Se han obtenido resultados discordantes al analizar si la severidad de la demencia se relaciona con la gravedad de la IU, y parece que los cuadros leves de demencia se asocian de forma débil a la IU, en tanto que las formas severas y

moderadas presentan una fuerte asociación (114), (115).

10. DEPRESIÓN

La depresión presenta una elevada prevalencia en las pacientes que presentan IU con riesgos de asociación variables (116), (117). Se han planteado dos posibilidades al respecto: que la depresión predisponga a las mujeres a la incontinencia, o que la IU sea la causante de la depresión (77).

11. MENOPAUSIA

Tradicionalmente se ha considerado a la menopausia como factor de riesgo de IU (77). Sin embargo, hay estudios que han demostrado que no existe un aumento del riesgo cuando el climaterio se produce de forma natural (118), (119).

12. ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física ha sido estudiada tanto como factor de riesgo como factor protector (77). Se ha sugerido que la actividad física repetida que conlleva un incremento crónico de la presión intraabdominal podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de IU. Sin embargo, hay que considerar que la IU puede suponer una barrera a la hora de realizar ejercicio, y que las pérdidas producidas le sean atribuídas, enmascarando un posible efecto protector a largo plazo (77). Algunos estudios han demostrado que la vida sedentaria se asocia a mayor prevalencia de IU (120), y que las mujeres que realizan ejercicio físico de forma regular reduce la severidad de la IU (121). En cambio, otros estudios no han encontrado relación entre la IU y el ejercicio (122).

13. TRASTORNOS RESPIRATORIOS

Los trastornos respiratorios que suponen un aumento crónico de la presión abdominal se han relacionado con la IU (123). Se incluyen el tabaco, las enfermedades pulmonares y la tos crónica (77). El tabaco ha sido identificado como factor de riesgo independiente de IU en varios estudios (124), (125), (126), pero otros no lo han confirmado (127), (128), (120).

14. HÁBITOS DIETÉTICOS

Se ha encontrado un aumento de la asociación de IU en varios estudios de pacientes que consumen café (129), (130), alcohol (131), bebidas gaseosas (más de una al día) (132),

(130) o té (130). Otros en cambio no han encontrado asociación con el consumo de café o alcohol (133), (134).

15. HISTORIA FAMILIAR Y GENÉTICA

En la bibliografía disponible ha observado agregación familiar de IU, con una mayor prevalencia entre los pacientes de familiares que padecen dicha patología, que incluso llega a triplicar la de la población sin antecedentes familiares (135). En estas pacientes además se presenta a edades más tempranas (136). En estudios de gemelos monocigóticos y dicigóticos, se ha encontrado evidencia significativa de patrón hereditario para IUU, pero no para IUE (137). Sin embargo, se ha estudiado que el descenso del cuello vesical observado en la IUE puede estar influenciado genéticamente (138).

2.8. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

Las pacientes con IU requieren estudio mediante una historia clínica detallada, evaluación de la calidad de vida y exploración física. En determinados casos además será preciso la solicitud de pruebas complementarias (en función del tipo de IU y su severidad). (139). Nos centraremos en los requisitos diagnósticos de la IUE.

3. PARIDAD

3.1. DEFINICIÓN

La paridad se define por el número de partos vaginales que ha experimentado una mujer. Así se podrá distinguir entre nulípara (aquella que no ha presentado ninguno), primípara (aquella que se encuentra en su primer parto vaginal) o multípara (aquella que ha presentado uno o más); si bien es cierto que no existe un acuerdo absoluto en el empleo de esta terminología (140).

Según la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras se considera primípara añosa a aquella paciente que tiene 35 años o más en el momento de su primer parto (141). El término se adoptó del acuñado por Walters en 1950, en una publicación que refería que este tipo de pacientes se relacionaban con una evolución del embarazo y el parto con mayor incidencia de complicaciones (142).

3.2. EPIDEMIOLOGÍA

Acorde al Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.) nacieron durante el año 2013 en España 425.390 niños, un 6,4% menos que en el año 2012. Si lo comparamos con el año 2008, cuando nacieron 519.779 niños (el máximo en los últimos 30 años), el número de nacimientos se ha reducido un 18,1%. (143).

En cuanto a la vía del parto, los datos disponibles de 2012 indican que de los 446.039 partos que tuvieron lugar, concluyeron por vía vaginal 329.120, incluyendo partos eutócicos e instrumentados. De estas mujeres, 148.695 tenían 35 años o más, lo que supone un 33,34% del total [Partos ocurridos en España en 2012. Partos por edad de la madre, tipo de parto y multiplicidad. [Internet]. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e301/parto/a2012&file=pcaxis&L=0>].

La tasa bruta de natalidad hace referencia al número de nacimientos que se producen en un área y un tiempo, normalmente un año [Indicadores Demográficos Básicos. Metodología [Internet]. 2014. Available from: http://www.ine.es/metodologia/t20/metodologia_idb.pdf]. Se calcula como la razón entre los recién nacidos vivos durante un año (definidos como aquellos productos de la concepción que muestren señales de vida, independientemente de la duración del embarazo) y la población total media del año considerado. Se expresa en proporción por mil habitantes. Se considera que tiene un valor alto cuando es superior al 30 ‰ y bajo cuando está por debajo del 15 ‰ (144). La tasa de natalidad en España en 2013 fue del 9,10%. Si lo comparamos con los años precedentes, observamos un descenso marcado y progresivo desde el año 2008, inmediatamente precedido de un aumento a partir de 1998. [Tasa bruta de natalidad [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1381&L=0>].

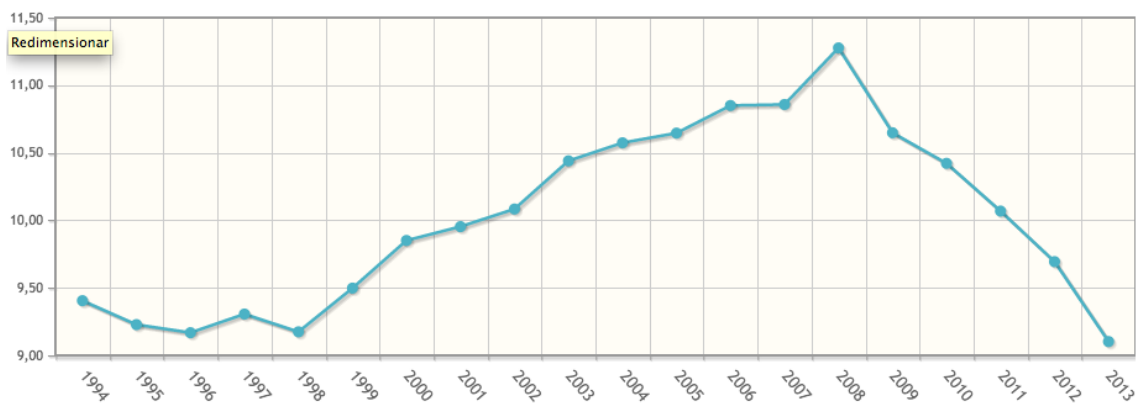


Gráfico 8: Tasa de natalidad bruta en España: evolución en 20 años (Tasa bruta de natalidad [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1381&L=0>).

El descenso de los nacimientos tuvo su origen en varios factores:

- Menor fecundidad: puesto que el indicador coyuntural de fecundidad, que se corresponde con el número de hijos que tiene cada mujer, disminuyó desde 1,32 en 2012 a 1,27 en 2013.
- Reducción progresiva de las mujeres en edad fértil, consideradas aquellas comprendidas en el rango de edad de 15 a 49 años (estos límites se establecen convencionalmente por cuanto la capacidad de procrear fuera de ellos es tan limitada que puede despreciarse en términos estadísticos (144). Este hecho se debe a que alcanzan ese rango de fertilidad generaciones menos numerosas, al menor número de inmigrantes y al mayor número de individuos que emigran del país en los últimos años (143).

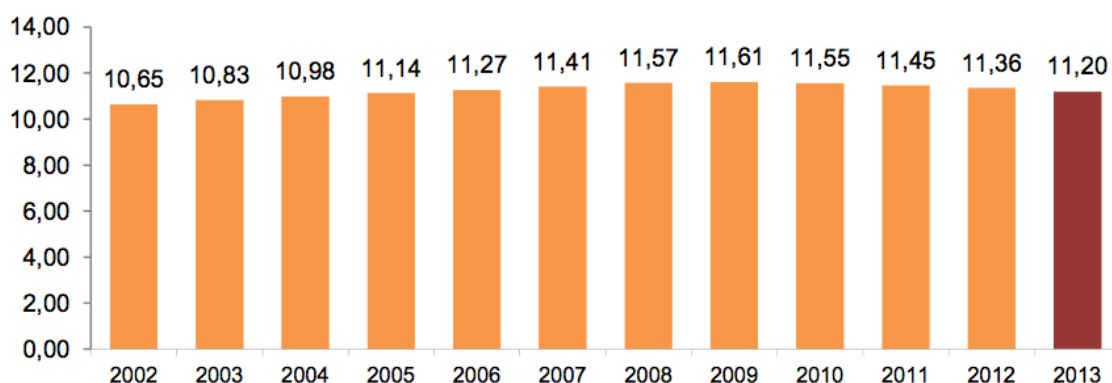


Gráfico 9: Mujeres en edad fértil durante el periodo 2002-2013 (expresado en millones)
(143).

Si analizamos por separado la tasa de natalidad de las mujeres nacionales y las extranjeras, observamos que es claramente superior en el segundo grupo, llegando a la conclusión a que el aumento de la natalidad descrito los años precedentes se debe en su mayor parte a la inmigración. Sin embargo, desde el año 2008, también ha descendido de forma progresiva la tasa de natalidad de las mujeres inmigrantes, relacionado con la mejora de su estatus dentro del país [Tasa de Natalidad según nacionalidad (española/extranjera) de la madre [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1382&L=0>].

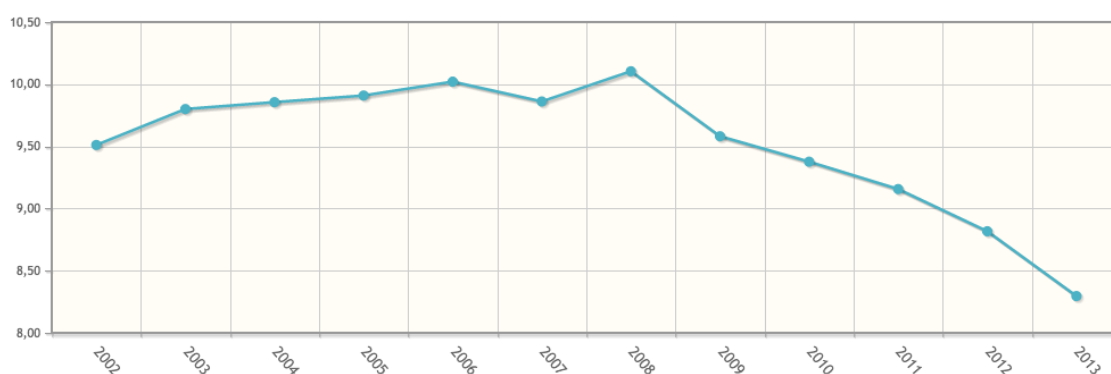


Gráfico 10: Tasa de natalidad en España durante el periodo 2002-2013 [Tasa de Natalidad según nacionalidad (española/extranjera) de la madre [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1382&L=0>].

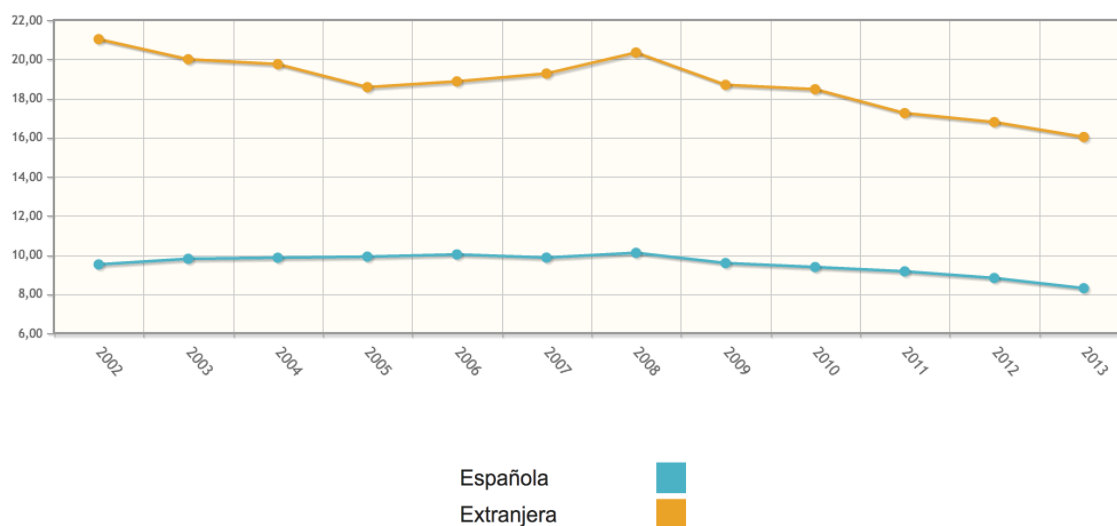


Gráfico 11: Tasa de natalidad en España durante el periodo 2002-2013, considerando en grupos separados las madres nacionales y las extranjeras [Tasa de Natalidad según nacionalidad (española/extranjera) de la madre [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1382&L=0>].

El porcentaje de nacidos por orden de nacimiento nos permite evaluar el número de mujeres primíparas. En España el 48,80% de los recién nacidos en el año 2013 fueron el primer hijo de la mujer, el 36,28% fue el segundo hijo, el 8,27% el tercero, y el 3,24% restante correspondió al cuarto hijo y sucesivos. Esto supone que prácticamente el 50% de las madres eran primíparas [Porcentaje de nacidos por orden del nacimiento según nacionalidad (española/extranjera) de la madre [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1495&L=0>].

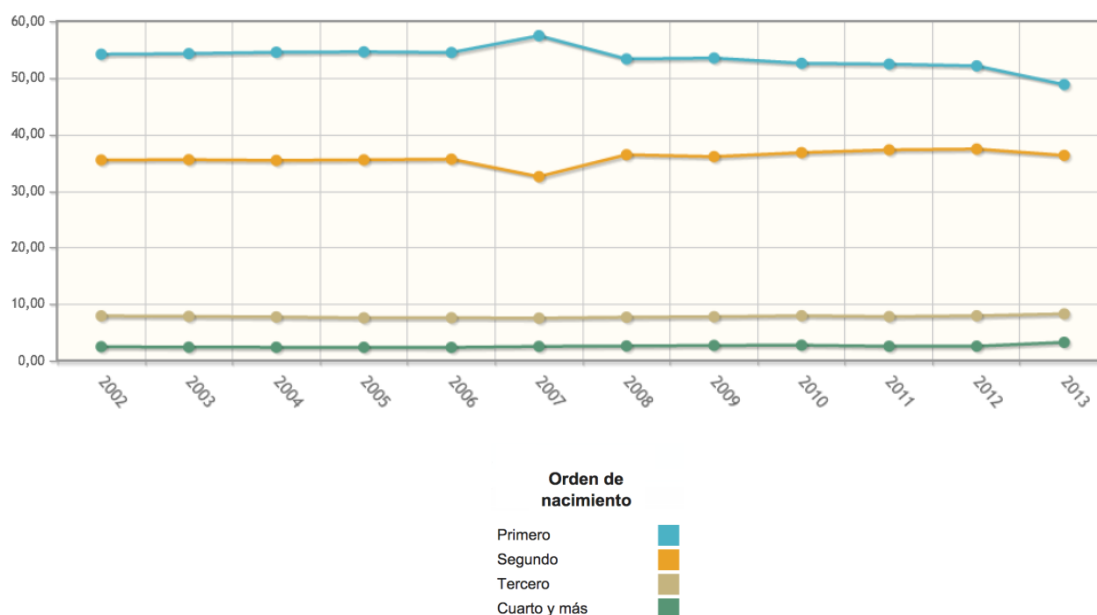


Gráfico 12: Porcentaje de nacidos por orden de nacimiento durante el periodo 2002-2013 [Porcentaje de nacidos por orden del nacimiento según nacionalidad (española/extranjera) de la madre [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1495&L=0>].

La edad media a la maternidad acorde a las cifras del I.N.E. cada vez se sitúa en valores más elevados, siendo la edad media para tener el primer hijo 30,41 años [Edad Media a la Maternidad por orden del nacimiento según nacionalidad (española/extranjera) de la madre [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1579&L=0>].

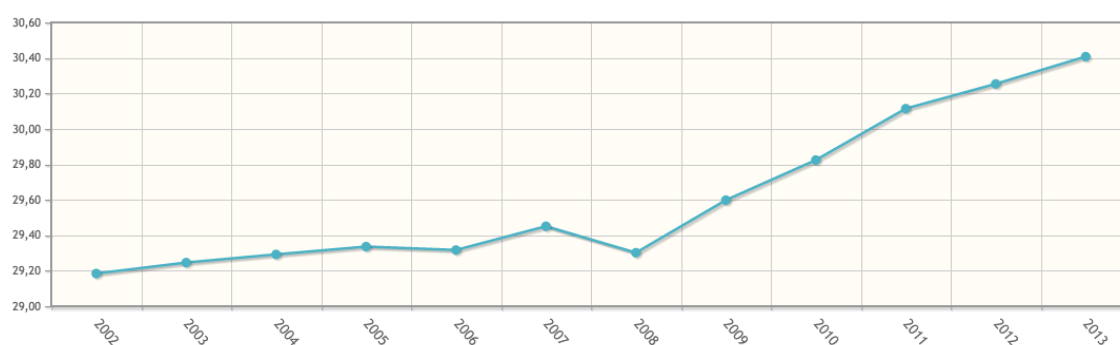


Gráfico 13: Edad media a la maternidad durante el periodo 2002-2013 [Edad Media a la Maternidad por orden del nacimiento según nacionalidad (española/extranjera) de la madre [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3>

/Datos.htm?t=1579&L=0].

3.4. INFLUENCIA DEL EMBARAZO Y PARTO EN EL SUELO PÉLVICO

El embarazo y el parto constituyen dos etapas en la vida de la mujer fértil que influyen negativamente en el equilibrio de la estática y funcionalidad del suelo pélvico. Aunque los mecanismos biológicos de su lesión no han sido completamente determinados, la compresión, estiramiento y desgarro, nervioso, muscular y conectivo son factores etiopatogénicos de la patología del suelo pelviano (145).

3.4.1. Factores de riesgo en la patología del suelo pélvico.

El suelo pélvico comienza a desarrollarse en la infancia, alcanzando una máxima capacidad funcional en la juventud. Basándose en los factores que influirán a lo largo de las distintas etapas de la vida de una mujer, De Lancey ha descrito un modelo de desórdenes del suelo pélvico. Considera tres fases: primera, que aborda los factores predisponentes; segunda, que estudia los factores desencadenantes; y tercera, que incluye los factores contribuyentes (146).

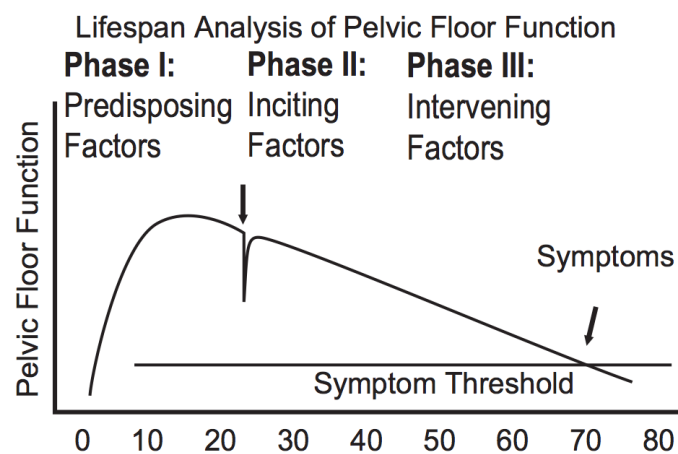


Gráfico 14: Fases del modelo de desórdenes de suelo pélvico a lo largo de la vida de una mujer (146).

FACTORES PREDISPONENTES

Existen variaciones individuales en el crecimiento de las diferentes partes del organismo. Así mismo el desarrollo del suelo pélvico está influenciado por la genética, la nutrición y el ambiente. De este modo, un individuo que complete un desarrollo funcional adecuado del suelo pelviano no presentará síntomas de disfunción a lo largo de su vida,

mientras que otro individuo que tenga un desarrollo deficiente se verá afectado cuando se exponga a factores desencadenantes o contribuyentes.

FACTORES DESENCADENANTES

El suelo pélvico sufre alteraciones durante la gestación y el parto. Sin embargo, a pesar de los severos cambios que se producen, la mayoría de las mujeres recuperan su capacidad funcional normal. El hecho de que una paciente presente una lesión persistente va a depender de distintos factores: estructura individual del suelo pélvico (forma, tamaño y resistencia de sus tejidos), mecanismo del parto (parto de un feto macrosómico o en presentación occipito-posterior), instrumentación del parto, periodo expulsivo prolongado; así como del mecanismo que produjo la lesión (compresión nerviosa, solución de continuidad del tejido conectivo, avulsión muscular o nerviosa).

FACTORES CONTRIBUYENTES

La esperanza de vida actual de la población es cada vez más elevada (según el I.N.E. la esperanza de vida media para las mujeres españolas fue de 85,6 años en 2013 [Esperanza de Vida al Nacimiento según sexo [Internet]. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1414&L=0>]). El periodo de tiempo que transcurre desde el parto va a verse influenciado por distintos aspectos que contribuyen a la aparición de trastornos del suelo pélvico: la edad y el proceso de envejecimiento individual (influido por la herencia genética y la raza), el aumento del estrés sobre el suelo pélvico (producido por la obesidad, la tos crónica o el levantamiento de peso en ciertas actividades laborales o ocupacionales), la debilitación de los tejidos (secundaria por ejemplo a la utilización crónica de esteroides o a la atrofia muscular derivada de la falta de ejercicio) o el estilo de vida (ejercicio aeróbico de alto impacto, estreñimiento crónico).

3.4.2. Consecuencias del embarazo sobre el suelo pélvico

La gestación en una situación biológica en la que todo el organismo de la mujer se ve modificado para permitir el desarrollo del feto, mediado por la elevación de los niveles hormonales y por el aumento del volumen uterino. Los cambios que experimentan todos los sistemas orgánicos se van acrecentando conforme avanza el embarazo, y regresan prácticamente a la normalidad al finalizar la gestación. Existe mucha información a cerca de la fisiopatología de las modificaciones gravídicas en las adaptaciones cardiovascular, pulmonar, metabólica o genital (140). Sin embargo, los conocimientos de los cambios que acontecen en los tejidos blandos, muscular o nervioso del suelo pélvico son aún limitados.

En su adaptación al nuevo estado fisiológico influyen dos tipos de factores: hormonales y mecánicos (147).

3.4.2.1. FACTORES HORMONALES

La modificación de la laxitud del tejido conectivo pélvico en la gestación se debe al efecto de dos hormonas: relaxina y progesterona (148).

-RELAXINA

La relaxina es una hormona peptídica que se produce en el cuerpo lúteo durante el embarazo (por lo tanto no se detecta en los varones ni en las mujeres no gestantes). Está constituida por dos cadenas peptídicas de 24 y 29 aminoácidos respectivamente, unidas por puentes de disulfuro. En el primer trimestre su concentración se eleva, debido a la acción dominante del cuerpo lúteo (149). En el segundo trimestre disminuye de forma progresiva hasta alcanzar un nivel estable que corresponde al 50 % del pico inicial que se mantiene a partir de la semana 17 (150) y finalmente desaparece al comienzo del puerperio.

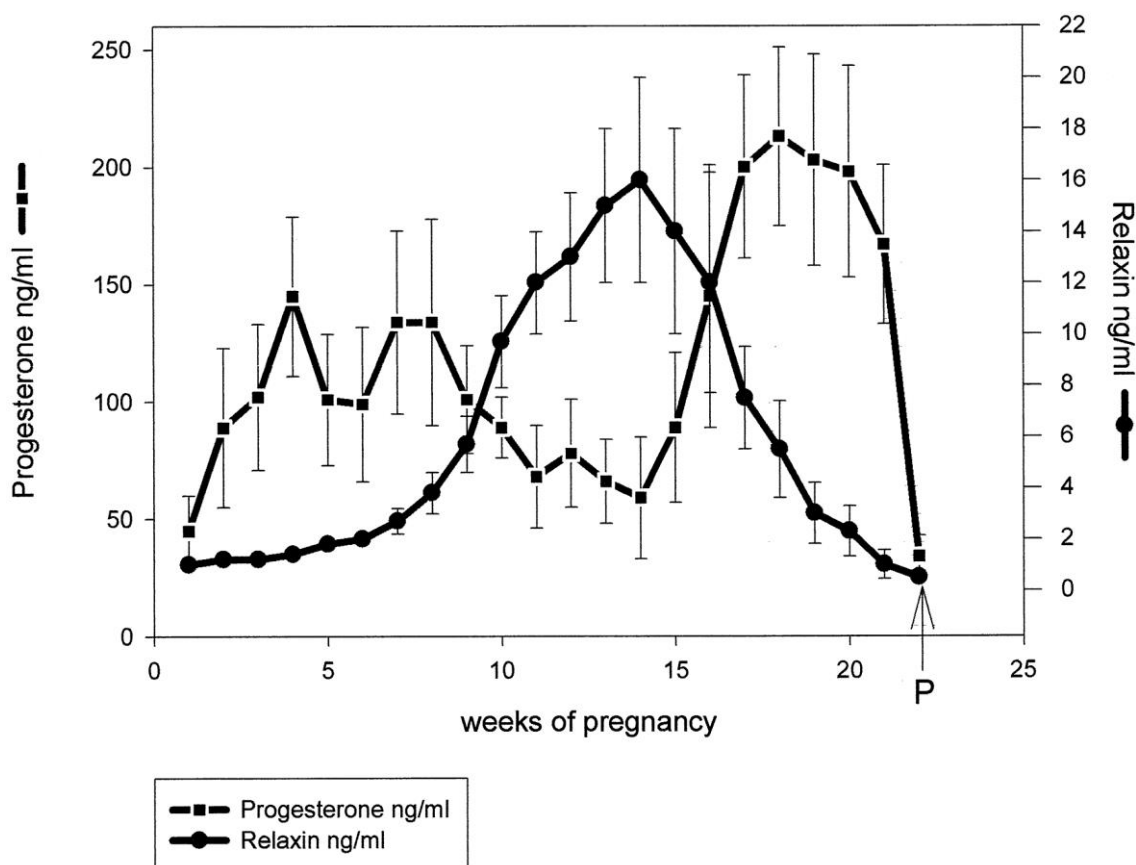


Gráfico 15: Variación de los niveles de relaxina en comparación con los niveles de progesterona [Peripheral serum levels (\pm SEM) of progesterone and relaxin during

pregnancy in the marmoset monkey. P, Parturition; n = 3 monkeys. [Internet]. Available from: <http://www.biolreprod.org/content/61/2/512/F2.large.jpg>].

Se conoce que no es imprescindible para el mantenimiento del embarazo, puesto que las pacientes que reciben donación de ovocitos, y por tanto, que no tienen cuerpos lúteos, consiguen un embarazo a término. En los animales la relaxina interviene en la maduración cervical, inhibe las contracciones uterinas y relaja la sínfisis del pubis. Algunas de sus funciones son: remodelación del colágeno, aumento de vasodilatación, incremento del factor de crecimiento del endotelio vascular y liberación de histamina. (151). Es precisamente su acción colagenolítica la función biológica que permite la adaptación al parto. La Relaxina produce una elevación en el recambio de la fibra de colágeno que incrementa la elasticidad de los tejidos blandos (como es el caso del cérvix y la vagina). Esto permite un aumento de la movilidad de las articulaciones y de la sínfisis púbica en la región pélvica, que ensancha los diámetros pélvicos y facilita consecuentemente el parto. De hecho, hay trabajos publicados que estudian la relación de los niveles de esta hormona con el parto pretérmino, proponiendo que la relaxina puede activar una cascada enzimática específica que produciría la degradación de un amplio espectro de los componentes de la matriz extracelular (152).

Existen numerosos trabajos publicados que relacionan la acción de la relaxina con la disfunción del suelo pélvico (relativa tanto al prolapso de órganos pélvicos, como de la incontinencia urinaria), no habiendo obtenido ninguno de ellos resultados concluyentes en el momento actual (153), (148). (154), (155).

-PROGESTERONA

La progesterona es una hormona esteroidea que se produce en el cuerpo lúteo de forma dominante hasta la décima semana de embarazo aproximadamente (por lo tanto, el mantenimiento del embarazo depende del cuerpo lúteo en el primer trimestre). Posteriormente la placenta se convierte en el órgano productor principal, aumentando la concentración de progesterona de forma progresiva (151). Es una hormona que tiene una potencia biológica escasa y una vida media muy corta, lo que justifica las grandes cantidades que son necesarias para ejercer su efecto.

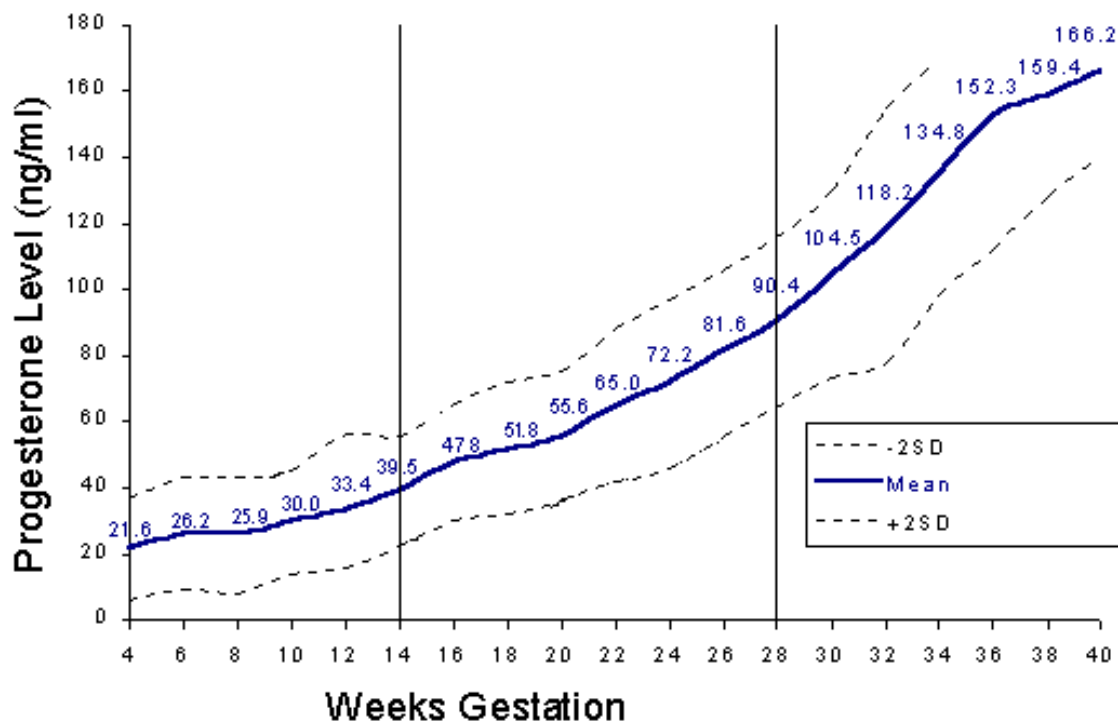


Gráfico 16: Variación de los niveles de progesterona durante la gestación [Progesterone levels in pregnancy [Internet]. Available from: <http://www.popepaulvi.com/ncfwh-evaltrat.php>]

La progesterona tiene como función principal la protección del embarazo en sus fases iniciales. También tiene efectos termogénicos, metabólicos e interviene en el crecimiento y trofismo de la mama, en colaboración con los estrógenos (140). Una de sus acciones más destacadas es la relajación de las fibras musculares. A nivel del músculo liso uretral va a actuar como antagonista de los estrógenos al potenciar la estimulación β adrenérgica. Los estrógenos estimulan los receptores α - adrenérgicos del cuello vesical y la uretra, produciendo la contracción del cuello vesical y manteniendo la continencia. Por este motivo se considera que el antagonismo que ejerce la progesterona podría relacionarse con la incontinencia urinaria durante la gestación (155).

3.4.2.2. FACTORES MECÁNICOS

-AUMENTO DEL VOLUMEN UTERINO Y PESO FETAL

El incremento progresivo del volumen uterino condiciona la distensión de los ligamentos que actúan como su mecanismo de sujeción, y el del peso fetal aumenta la presión sobre el suelo pélvico. Esto resulta en una elongación de los tejido conectivo y muscular pelviano y un aumento del ángulo uretrovesical, que actúa como facilitador de la incontinencia urinaria durante la gestación (156).

-ALTERACIÓN DEL EQUILIBRIO Y LA ESTÁTICA

La gestación supone un aumento en la curvatura de la columna dorsal, lo que supone un desplazamiento anterior del centro de gravedad. Por otro lado, se produce una distensión de la pared abdominal que aumenta sobre todo en el último trimestre del embarazo.

La disminución del tono de la pared abdominal y la alteración del equilibrio lumbo-pélvico, van a modificar la transmisión de las presiones en el compartimento abdominal, suponiendo un factor de riesgo para el prolapso de órganos pélvicos y la incontinencia urinaria (157), (158).

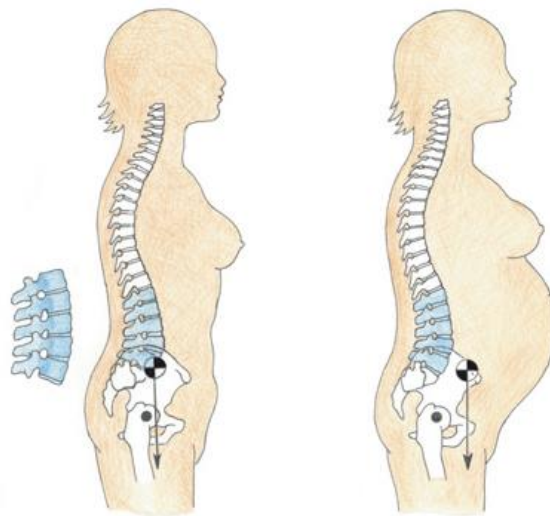


Gráfico 17: Aumento de la lordosis lumbar y desplazamiento del centro de gravedad durante la gestación

[<http://www.nature.com/nature/journal/v450/n7172/full/nature06342.html>. fig COM and lumbar lordosis during pregnancy.].

-PESO MATERNO

El peso materno constituye un factor de riesgo independiente para la persistencia de

la incontinencia urinaria en el postparto (159).

-TEJIDO CONECTIVO

Como habíamos desarrollado previamente en el apartado anterior, se producen cambios en el tejido conjuntivo mediados por la acción hormonal, que reducen la fuerza contráctil de la musculatura pelviana y predisponen a la incontinencia urinaria de esfuerzo durante el embarazo.

-DISMINUCIÓN DE LA FUERZA DE LA MUSCULATURA PÉLVICA

La fuerza y la resistencia muscular de los músculos perineales es inferior en las mujeres gestantes que en las no gestantes, independientemente de si padecen incontinencia urinaria o no (160).

La comparación de la fuerza muscular y el grosor de la musculatura perineal en mujeres continentales e incontinentes durante el embarazo ha demostrado ser menor en el segundo grupo. La valoración puede realizarse mediante sondas de presión intravaginal para la fuerza muscular perineal y con ecografía perineal para la medición del grosor muscular. (161).

Una prueba del efecto de la debilidad de los músculos del suelo en la incontinencia urinaria, es el hecho de que se ha demostrado que el entrenamiento intensivo muscular pélvico durante el embarazo mejora la fuerza y previene la incontinencia urinaria durante la gestación y en el postparto (161).

4.FERTILIDAD

4.1 Definición de infertilidad

El mundo de la reproducción asistida ha generado a menudo una variada terminología relacionada, haciendo en ocasiones difícil la comparación de procedimientos entre los distintos países. Con la finalidad de unificar el léxico para mejorar la estandarización y comparación de procedimientos, en 2009 el ICMART (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology) y la OMS (Organización Mundial de la Salud) realizaron una revisión del glosario de términos relacionados con la reproducción asistida. En este estudio consideraremos las definiciones relacionadas con la infertilidad establecidas por esta revisión.

La infertilidad clínica se considera una enfermedad del tracto reproductivo definida por la incapacidad para lograr un embarazo clínico tras 12 meses o más de relaciones

sexuales sin protección (162). Además desde un punto de vista clínico podemos diferenciar entre la infertilidad primaria y secundaria; la infertilidad primaria se considera cuando la mujer no ha logrado un embarazo a término mientras que la secundaria hace referencia a la imposibilidad de lograrlo cuando ya se ha conseguido con anterioridad y se busca aumentar la descendencia (163) (164).

El embarazo clínico se diagnostica mediante la observación ecográfica de uno o más sacos gestacionales o por signos clínicos de embarazo definitivos. En estos casos se incluye el embarazo ectópico (162).

4.2.Epidemiología

La infertilidad puede contribuir a la generación de otros problemas sociales y de salud como el estrés, la discriminación o el rechazo. Por esta razón resulta importante conocer el perfil de su prevalencia, distribución y tendencias. Según el trabajo de Maya N. Mascarenhas et al. en 2010 1.9% (IC_{95%}: 1.7%-2.2%) de las mujeres que buscaban un embarazo y que estaban comprendidas entre los 20 y 44 sufrieron de infertilidad primaria (Gráfico 30) y un 10.5% (IC_{95%}: 9.5%-11.7%) sufrieron de infertilidad secundaria (Gráfico 31) (163). Según datos de 2010, alrededor de 48,5 millones de parejas en todo el mundo sufrían de infertilidad, de los cuales 19,2 presentaban infertilidad primaria y 29,3 de infertilidad secundaria.

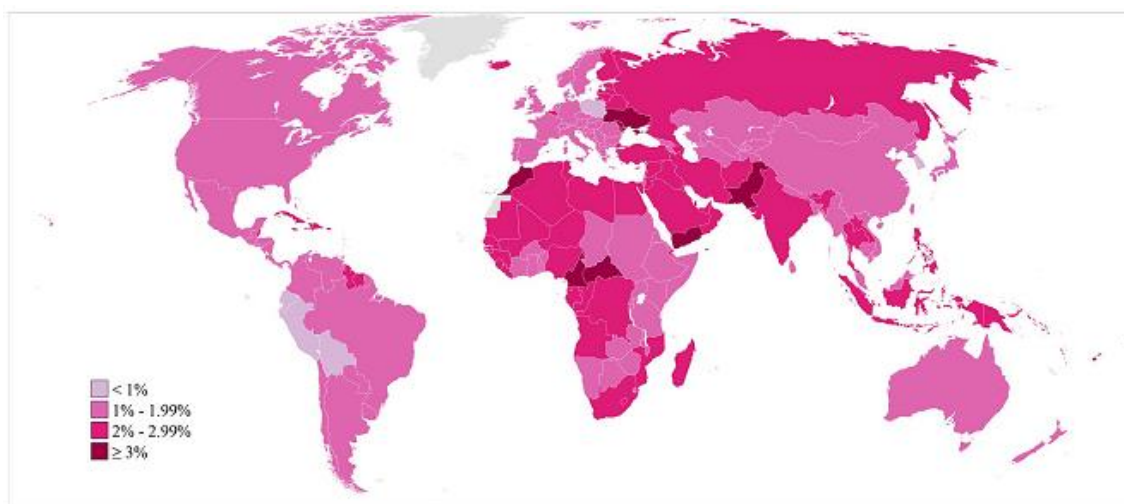


Gráfico 18: Prevalencia de la infertilidad primaria entre las mujeres que buscan el embarazo en 2010. La prevalencia de la infertilidad se indexó según el tipo de pareja y prevalencia estandarizada por edad entre las mujeres de 20 a 44 años. (163).

La prevalencia de la infertilidad primaria a lo largo del mundo es variable según la región específica que se estudie. En la región subsahariana la zona oriental presentaba en 2010 la prevalencia más baja (1,0-1,1%), mientras que la zona central y occidental era mayor ($\geq 2,5\%$). También podemos observar variaciones dentro de la región latinoamericana-caribeña: algunos países como Jamaica o Haití presentan prevalencias superiores a 2,5% mientras que en países de América Central y de la zona Andina la prevalencia es del 1,6% o menos. (163).

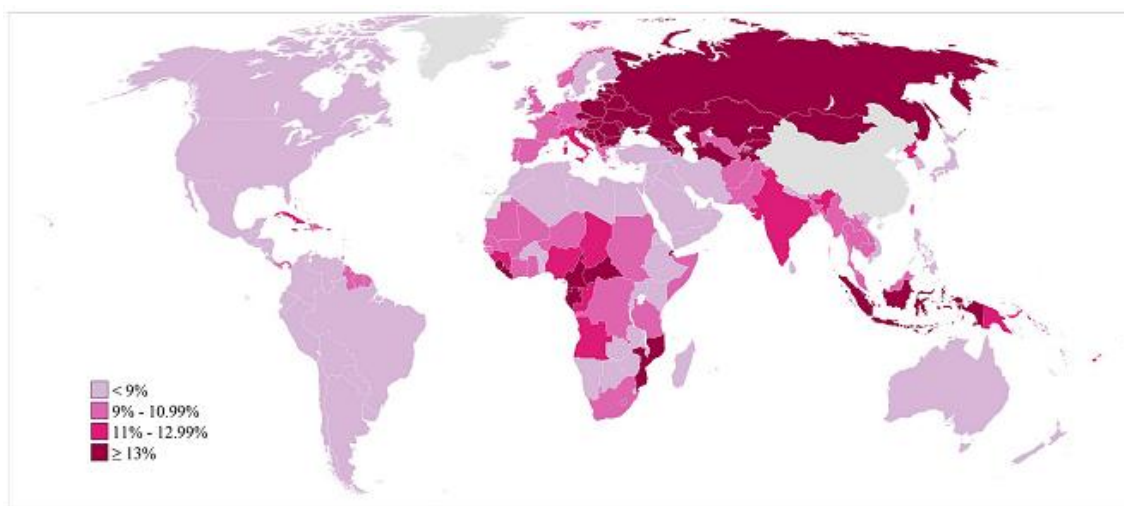


Grafico 19: Prevalencia de la infertilidad secundaria entre las mujeres que buscan el embarazo en 2010. La prevalencia de la infertilidad se indexó según el tipo de pareja y la prevalencia estandarizada por edad entre las mujeres de 20 a 44 años. (163).

En cuanto a la prevalencia de la infertilidad secundaria los patrones en general fueron similares a los obtenidos para la infertilidad primaria, salvo en dos casos: 1) Marruecos entre los países norteafricanos y Yemen en la región de oriente próximo presentan una infertilidad primaria alta mientras que presentan una infertilidad secundaria baja. 2) La prevalencia de la infertilidad primaria en Europa central y oriental y la región de Asia central era media-baja, mientras que la infertilidad secundaria presenta una prevalencia alta (163).

Maya N. Mascarenhas et al. presentan una distribución por edades (Gráfico 20) que refleja que la infertilidad primaria afecta mayoritariamente a las mujeres jóvenes; 2.7% (IC_{95%}: 2.4%-3.0%) en las mujeres comprendidas entre 20-24 años, 2.0% (IC_{95%}: 1.8%-2.2%) entre las mujeres de 25-29 años y un 1.65% (IC_{95%}: 1.6%-1.7%) entre las mujeres de 30 a 44 años. Por otro lado la infertilidad secundaria afecta claramente a las mujeres de mayor edad pasando de 2.6 (IC_{95%}: 2.3%-3.0%) entre las mujeres de 20-24 años a un 27.1% (IC_{95%}: 24.7%-29.9%) entre las mujeres de 40-44 años (163).

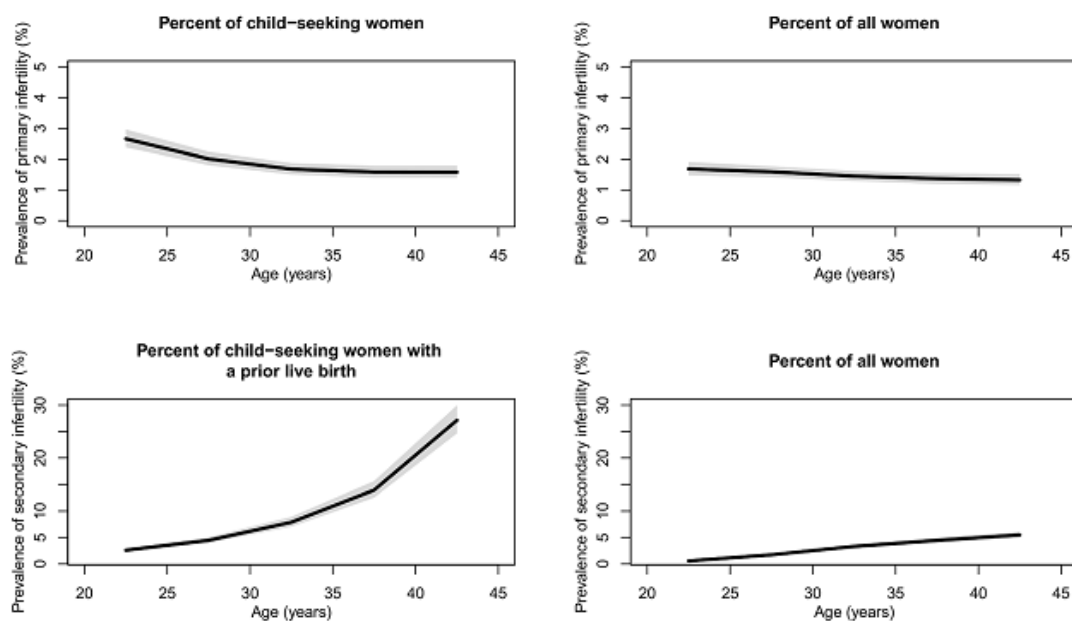


Gráfico 20: Prevalencia global de la infertilidad primaria y secundaria en 2010, según el perfil de edad de la mujer. La infertilidad se calculó como el porcentaje de mujeres que buscan un hijo, así como sobre el total de mujeres en edad reproductiva. Las líneas sólidas representan la media y el área sombreada el intervalo de confianza del 95%. (163).

Mientras que según el informe realizado por Rustein, Shea O. y Iqbal H. Shah (2004) la infertilidad secundaria aumenta rápidamente en relación a la edad (Tabla.20), pasando de un 5% entre las mujeres de 20 a 24 años a un 62% entre las mujeres que alcanzan los 45-49 años. Este informe también señala a Colombia como el país con el menor índice de infertilidad secundaria (0,8%) y a Uganda con el mayor (21,6%) entre las mujeres comprendidas entre 20-24 años. Mientras que en el rango comprendido entre los 45-49 años los países con mayor porcentaje de infertilidad secundaria son Chad, Costa de Marfil y la República Centroafricana ($\geq 80\%$) (164).

Secondary infecundity

Percentage of women who either report themselves as infecund or who, being continuously married for the five years preceding the survey and not using contraception during that period, did not have a live birth in the past five years, by age group, Demographic and Health Surveys 1994-2000

| Country | 15-19 | 20-24 | 25-29 | 30-34 | 35-39 | 40-44 | 45-49 | Total 25-49 | Age standardized 15-49 | Age standardized 25-49 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------|------------------------------|------------------------------|
| Sub-Saharan Africa | | | | | | | | | | |
| Benin | 8.7 | 2.5 | 5.5 | 8.7 | 16.0 | 36.0 | 67.9 | 21.3 | 18.5 | 22.0 |
| Burkina Faso | 22.7 | 2.9 | 5.4 | 11.2 | 15.7 | 36.5 | 72.7 | 22.6 | 20.2 | 23.2 |
| Cameroon | 7.2 | 3.9 | 7.9 | 12.0 | 25.1 | 43.3 | 66.8 | 24.6 | 22.2 | 26.4 |
| Cent. African Rep. | 16.5 | 6.9 | 16.5 | 21.9 | 34.4 | 50.2 | 79.8 | 33.7 | 30.6 | 35.8 |
| Chad | 16.2 | 4.8 | 8.9 | 15.4 | 28.1 | 55.8 | 86.1 | 30.8 | 27.9 | 32.8 |
| Comoros | 3.7 | 3.5 | 7.3 | 15.9 | 21.2 | 39.0 | 59.3 | 23.1 | 20.6 | 24.7 |
| Côte d'Ivoire | 4.8 | 6.6 | 15.4 | 21.5 | 35.7 | 57.5 | 82.1 | 33.5 | 31.3 | 37.3 |
| Eritrea | 15.2 | 6.4 | 10.7 | 15.1 | 21.4 | 37.6 | 73.6 | 29.3 | 23.4 | 26.9 |
| Ghana | 11.1 | 3.2 | 9.5 | 15.0 | 21.3 | 32.4 | 62.9 | 24.0 | 20.6 | 24.3 |
| Guinea | 7.1 | 6.8 | 13.8 | 19.9 | 27.4 | 52.6 | 76.4 | 31.8 | 28.1 | 33.1 |
| Kenya | 14.3 | 3.2 | 9.2 | 13.8 | 21.1 | 33.7 | 62.3 | 22.2 | 20.5 | 24.0 |
| Madagascar | 10.7 | 4.9 | 8.7 | 19.9 | 22.8 | 36.8 | 62.3 | 24.8 | 22.5 | 26.3 |
| Malawi | 11.5 | 4.7 | 8.6 | 16.0 | 23.3 | 33.2 | 57.0 | 22.7 | 20.7 | 24.1 |
| Mali | 10.5 | 4.3 | 9.2 | 14.8 | 21.1 | 43.5 | 76.6 | 26.3 | 23.6 | 27.9 |
| Mozambique | 12.1 | 9.0 | 15.9 | 26.2 | 32.9 | 51.6 | 68.7 | 33.8 | 30.3 | 35.2 |
| Niger | 15.6 | 5.5 | 8.5 | 10.2 | 20.7 | 43.9 | 77.1 | 24.9 | 23.0 | 26.6 |
| Nigeria | 13.7 | 6.3 | 12.3 | 18.5 | 27.7 | 47.6 | 69.3 | 28.5 | 26.3 | 30.7 |
| Senegal | 0.7 | 2.3 | 6.1 | 9.1 | 17.5 | 34.1 | 53.7 | 18.4 | 16.8 | 20.3 |
| Tanzania | 16.0 | 3.1 | 8.7 | 15.2 | 23.2 | 35.0 | 55.6 | 22.7 | 20.6 | 24.1 |
| Togo | 8.9 | 2.2 | 4.7 | 7.8 | 15.4 | 27.7 | 53.6 | 16.6 | 15.3 | 18.1 |
| Uganda | 23.3 | 21.6 | 29.1 | 30.0 | 36.0 | 39.1 | 68.6 | 35.8 | 34.6 | 37.7 |
| Zambia | 9.6 | 3.9 | 8.1 | 12.8 | 16.6 | 29.1 | 64.1 | 20.3 | 18.8 | 22.0 |
| Zimbabwe | 5.1 | 2.5 | 6.4 | 11.8 | 15.9 | 31.9 | 47.5 | 17.9 | 16.4 | 19.5 |
| North Africa/West Asia | | | | | | | | | | |
| Egypt | 0.7 | 2.1 | 4.5 | 7.2 | 13.4 | 23.2 | 55.6 | 18.7 | 14.0 | 17.0 |
| Jordan | 1.5 | 2.6 | 3.7 | 6.1 | 10.9 | 19.6 | 41.6 | 13.1 | 11.4 | 13.5 |
| Morocco | 0.2 | 1.7 | 5.1 | 8.2 | 13.6 | 18.5 | 44.9 | 14.5 | 12.5 | 15.2 |
| Turkey | 4.2 | 10.3 | 11.1 | 10.5 | 14.3 | 21.7 | 53.2 | 19.2 | 17.0 | 18.9 |
| Yemen | 8.0 | 9.3 | 11.2 | 14.7 | 21.1 | 35.9 | 57.5 | 23.3 | 21.5 | 24.5 |
| Central Asia/South and Southeast Asia | | | | | | | | | | |
| Bangladesh | 3.7 | 6.1 | 8.6 | 10.4 | 17.0 | 35.3 | 64.3 | 20.6 | 19.4 | 22.7 |
| Cambodia | 14.9 | 10.6 | 17.4 | 28.2 | 38.0 | 52.0 | 77.8 | 39.8 | 33.2 | 38.4 |
| India | 4.9 | 7.0 | 11.0 | 16.1 | 25.1 | 41.2 | 64.2 | 26.7 | 23.4 | 27.5 |
| Indonesia | 2.4 | 9.1 | 12.4 | 17.5 | 23.5 | 34.5 | 60.4 | 26.8 | 22.6 | 26.1 |
| Kazakhstan | 1.5 | 2.4 | 6.0 | 7.1 | 11.1 | 20.4 | 50.7 | 17.3 | 13.1 | 15.7 |
| Kyrgyz Republic | 6.2 | 7.6 | 10.5 | 9.5 | 14.0 | 22.0 | 41.1 | 16.8 | 15.1 | 17.0 |
| Nepal | 6.1 | 5.7 | 9.3 | 15.5 | 22.3 | 40.6 | 69.3 | 26.7 | 22.8 | 26.9 |
| Philippines | 2.6 | 3.9 | 4.7 | 9.6 | 15.7 | 30.8 | 58.2 | 19.7 | 16.7 | 19.8 |
| Turkmenistan | 6.0 | 4.9 | 7.5 | 9.4 | 13.5 | 23.8 | 58.7 | 19.1 | 16.1 | 18.7 |
| Uzbekistan | 2.8 | 2.6 | 5.5 | 7.4 | 13.3 | 24.9 | 48.8 | 15.8 | 13.9 | 16.6 |
| Vietnam | 0.0 | 1.5 | 2.4 | 3.0 | 4.2 | 12.8 | 37.9 | 9.2 | 7.8 | 9.3 |
| Latin America/Caribbean | | | | | | | | | | |
| Bolivia | 1.3 | 1.1 | 2.5 | 5.7 | 11.8 | 28.3 | 62.1 | 17.8 | 14.4 | 17.5 |
| Brazil | 1.0 | 1.4 | 2.9 | 4.9 | 8.9 | 18.6 | 42.9 | 13.2 | 10.4 | 12.6 |
| Colombia | 0.7 | 0.8 | 1.7 | 5.0 | 7.1 | 14.6 | 35.6 | 10.9 | 8.5 | 10.3 |
| Dominican Republic | 3.5 | 3.5 | 5.6 | 9.1 | 17.3 | 27.1 | 46.9 | 17.1 | 15.3 | 18.1 |
| Guatemala | 2.6 | 2.6 | 5.6 | 9.3 | 14.8 | 28.2 | 65.9 | 20.7 | 16.9 | 20.2 |
| Haiti | 7.7 | 3.9 | 7.4 | 14.3 | 20.5 | 35.8 | 66.5 | 24.0 | 20.7 | 24.5 |
| Nicaragua | 3.3 | 3.7 | 5.7 | 7.0 | 12.0 | 26.3 | 57.5 | 16.7 | 15.0 | 17.7 |
| Peru | 2.3 | 3.5 | 6.4 | 7.3 | 9.3 | 20.4 | 53.0 | 16.5 | 13.3 | 15.7 |

Note: Women who were not married for the entire five years preceding the survey or who used contraception during that period and who did not declare themselves as infecund are considered fecund.

Tabla.15: Infertilidad secundaria (164)

4.3. Factores de riesgo

Observando las tendencias en los valores de infertilidad entre 1990 y 2010, podemos ver que en general ha aumentado levemente, aunque observando los datos de cada región se observan que en algunas zonas ha disminuido, en cualquier caso las variaciones observadas no resultan estadísticamente significativas (162). La infertilidad puede ser debida a múltiples factores como infecciones, factores ambientales, factores genéticos o incluso dietéticos (165). Todos estos factores pueden afectar tanto a la mujer como al hombre o a los dos, generando en último término una situación de infertilidad.

Entre los factores de riesgo mencionados, parece que las mayores diferencias entre poblaciones a lo largo del tiempo se debe a las diferencias de incidencia y prevalencia de las enfermedades infecciosas que desencadenan un bloqueo de las trompas de Falopio (166). Otros autores como Carlsen E et al. plantean la hipótesis de que el aumento se debe al descenso de la calidad seminal (167), pero las evidencias no son concluyentes.

En los últimos años también se ha observado en algunos países un aumento de la edad a la cual se busca el primer hijo, lo que afecta a la capacidad de presentar un embarazo a término. Globalmente la edad media a la cual se busca el primer hijo es de 28 años, similar desde 1970. Sin embargo, existe una heterogeneidad tanto temporal como regional. En los países subdesarrollados o en vías de desarrollo la edad a la que se tiene el primer hijo ha aumentado ligeramente, pasando de 19,8 a 20,3 años. Mientras que en los países desarrollados la edad media a la cual se tiene el primer hijo ha aumentado desde 1990. Parece que este cambio no ha afectado a los valores de infertilidad primaria, pero sí pueden ser la causa de los leves aumentos de infertilidad secundaria (168).

El patrón geográfico de distribución de las enfermedades infecciosas también debe tenerse en cuenta. La infertilidad puede estar relacionada con las infecciones no tratadas del tracto reproductivo, tanto infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis* como las infecciones derivadas de las prácticas abortivas y obstétricas de riesgo (165). La OMS estima que la infección por *Chlamydia trachomatis* entre mujeres adultas en 2005 tenía una prevalencia global de 4-6%, mientras que en las regiones del este del mediterráneo y el sudeste asiático la prevalencia era inferior al 2% (169). La prevalencia de las infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* son claramente superiores en las regiones africanas adheridas a la OMS en relación al resto de zonas. Las complicaciones derivadas de las prácticas abortivas de riesgo parecen estar relacionadas con los datos de infertilidad secundaria en los países de Europa Central, Europa del Este y Asia Central. En estas regiones el ratio de aborto disminuyó entre 1995 y 2003, pero continuó siendo más elevado que la media global (170).

A la hora de valorar la infertilidad primaria, debemos tener en cuenta dos factores demográficos (164):

- 1) La experiencia sexual, considerada como haber tenido o no al menos una relación sexual. A nivel global un 59% de las mujeres de 15-19 años afirman no haber tenido relaciones sexuales, mientras que entre 20-24 años este valor desciende al 18% y entre las mujeres de 25-49 a 2,6%. Sin embargo, estos valores no son iguales en todos los países debido a las diferencias culturales, así como al sesgo que genera el hecho de que no en todas las culturas es sencillo realizar preguntas acerca del comportamiento sexual. Se observan valores extremos en países como Filipinas donde un 12,4% de la población femenina declara no haber tenido relaciones sexuales, valor que es de un 6,3% si nos centramos en las mujeres de entre 45-49 años. Mientras que en el valor opuesto encontramos a países subsaharianos donde el valor es del 0,6% entre las mujeres de 25 años. (Tabla 16)

| Primary infertility (1): No sex | | | | | | | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------|-----------------------|
| Percentage of women age 15-49 who have never had sexual intercourse, by age group, Demographic and Health Surveys 1994-2000 | | | | | | | | | | |
| Country | 15-19 | 20-24 | 25-29 | 30-34 | 35-39 | 40-44 | 45-49 | Total | Age | Age |
| | | | | | | | | 25-49 | standardized 15-49 | standardized 25-49 |
| Sub-Saharan Africa | | | | | | | | | | |
| Benin | 47.0 | 5.5 | 0.3 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 11.0 | 0.1 |
| Burkina Faso | 50.9 | 3.4 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 11.5 | 0.1 |
| Cameroon | 34.9 | 2.7 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 8.0 | 0.1 |
| Central Afr. Rep. | 38.0 | 3.0 | 0.9 | 0.1 | 0.4 | 0.0 | 0.0 | 0.4 | 8.8 | 0.3 |
| Chad | 45.2 | 4.9 | 1.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | 10.7 | 0.3 |
| Comoros | 83.2 | 44.6 | 19.5 | 6.4 | 1.4 | 0.0 | 0.0 | 7.5 | 29.9 | 6.9 |
| Côte d'Ivoire | 27.3 | 2.6 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 6.3 | 0.0 |
| Eritrea | 62.4 | 20.8 | 7.3 | 4.3 | 1.5 | 2.3 | 1.1 | 3.6 | 19.3 | 3.8 |
| Ghana | 62.2 | 8.6 | 1.8 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.6 | 15.1 | 0.5 |
| Guinea | 40.2 | 6.0 | 0.7 | 0.3 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.3 | 9.8 | 0.3 |
| Kenya | 56.4 | 11.1 | 1.8 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.6 | 14.3 | 0.5 |
| Madagascar | 43.5 | 8.3 | 3.1 | 1.4 | 0.8 | 1.1 | 0.5 | 1.6 | 11.7 | 1.6 |
| Malawi | 42.7 | 4.3 | 0.8 | 0.2 | 0.0 | 0.3 | 0.0 | 0.3 | 10.0 | 0.3 |
| Mali | 34.0 | 2.7 | 0.6 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.3 | 7.9 | 0.3 |
| Mozambique | 30.5 | 2.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 6.9 | 0.0 |
| Niger | 36.5 | 8.7 | 1.6 | 0.4 | 0.0 | 0.2 | 0.2 | 0.6 | 9.7 | 0.6 |
| Nigeria | 56.9 | 15.9 | 4.0 | 1.1 | 0.5 | 0.4 | 0.0 | 1.7 | 15.9 | 1.5 |
| Senegal | 65.1 | 29.0 | 10.9 | 2.4 | 0.6 | 0.2 | 0.0 | 3.9 | 21.3 | 3.6 |
| Tanzania | 47.4 | 6.2 | 1.1 | 0.8 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.6 | 11.5 | 0.5 |
| Togo | 39.3 | 4.4 | 0.6 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.2 | 9.3 | 0.2 |
| Uganda | 38.4 | 3.2 | 1.1 | 0.3 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.5 | 9.0 | 0.4 |
| Zambia | 41.7 | 5.2 | 0.5 | 0.5 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.3 | 10.0 | 0.3 |
| Zimbabwe | 67.7 | 15.9 | 2.4 | 1.2 | 0.3 | 0.2 | 0.0 | 1.1 | 17.9 | 1.0 |
| North Africa/West Asia | | | | | | | | | | |
| Egypt | u | u | u | u | u | u | u | u | u | u |
| Jordan | u | u | u | u | u | u | u | u | u | u |
| Morocco | u | u | u | u | u | u | u | u | u | u |
| Turkey | u | u | u | u | u | u | u | u | u | u |
| Yemen | u | u | u | u | u | u | u | u | u | u |
| Central Asia/South and Southeast Asia | | | | | | | | | | |
| Bangladesh | u | u | u | u | u | u | u | u | u | u |
| Cambodia | 87.1 | 44.2 | 16.3 | 9.0 | 6.1 | 5.1 | 4.9 | 8.6 | 32.1 | 9.1 |
| India | u | u | u | u | u | u | u | u | u | u |
| Indonesia | u | u | u | u | u | u | u | u | u | u |
| Kazakhstan | 82.5 | 30.3 | 7.2 | 2.6 | 1.9 | 1.7 | 2.2 | 3.2 | 25.1 | 3.5 |
| Kyrgyz Rep. | 85.7 | 19.5 | 4.2 | 2.3 | 0.7 | 1.2 | 1.6 | 2.1 | 23.0 | 2.2 |
| Nepal | u | u | u | u | u | u | u | u | u | u |
| Philippines | 90.9 | 54.5 | 24.0 | 10.9 | 7.4 | 7.2 | 6.3 | 12.2 | 36.7 | 12.4 |
| Turkmenistan | 94.1 | 52.6 | 15.2 | 4.2 | 2.5 | 0.8 | 0.5 | 5.6 | 33.0 | 5.7 |
| Uzbekistan | 87.0 | 22.7 | 5.2 | 1.9 | 1.2 | 0.4 | 1.4 | 2.3 | 24.0 | 2.3 |
| Vietnam | u | u | u | u | u | u | u | u | u | u |
| Latin America/Caribbean | | | | | | | | | | |
| Bolivia | 80.3 | 33.0 | 8.5 | 3.9 | 3.3 | 2.0 | 1.7 | 4.3 | 25.7 | 4.4 |
| Brazil | 67.2 | 26.6 | 9.9 | 3.6 | 4.1 | 3.1 | 3.6 | 5.1 | 22.3 | 5.3 |
| Colombia | 59.9 | 18.9 | 6.6 | 4.4 | 1.9 | 3.4 | 2.9 | 4.0 | 18.6 | 4.1 |
| Dominican Rep. | 67.3 | 26.7 | 10.3 | 3.2 | 3.1 | 1.5 | 0.4 | 4.6 | 21.8 | 4.4 |
| Guatemala | 72.6 | 26.2 | 9.0 | 5.6 | 2.3 | 4.1 | 2.2 | 5.1 | 23.3 | 5.1 |
| Haiti | 71.0 | 25.6 | 8.6 | 4.3 | 1.0 | 1.9 | 1.0 | 3.9 | 22.1 | 3.9 |
| Nicaragua | 63.7 | 23.1 | 9.9 | 4.5 | 2.5 | 1.6 | 1.6 | 4.8 | 20.5 | 4.6 |
| Peru | 77.8 | 34.2 | 14.7 | 5.4 | 4.0 | 2.5 | 2.6 | 6.5 | 26.8 | 6.7 |

u = Unknown (not available for ever-married samples)

Tabla 16: Porcentaje de mujeres entre 15 y 49 años que no han tenido relaciones sexuales. (Tabla extraída de (164)).

| Women who do not want children | | | | | |
|---|-------------------------------|------------|--------|-------------------------------------|-----------------|
| Percentage of women who want no (more) children and percentage who are sterilized among women with no living children, and percentage of women whose ideal number of children is zero among women with no living children and among all women, Demographic and Health Surveys 1986-2001 | | | | | |
| Country and Survey | Women with no living children | | | Ideal number of children is zero | |
| | Wants no (more) children | Sterilized | Number | Among women with no living children | Among all women |
| Sub-Saharan Africa | | | | | |
| Benin 1996 | 1.0 | 0.0 | 228 | 0.2 | 0.2 |
| Botswana 1988 | 1.9 | 0.0 | 104 | 1.0 | 0.4 |
| Burkina Faso 1998/99 | 0.3 | 0.0 | 365 | 0.1 | 0.1 |
| Cameroon 1998 | 0.2 | 0.0 | 449 | 0.2 | 0.2 |
| Central African Rep. 1994/95 | 0.9 | 0.3 | 570 | 0.2 | 0.1 |
| Chad 1996/97 | 0.1 | 0.4 | 440 | 0.2 | 0.1 |
| Comoros 1996 | 4.0 | 0.8 | 126 | 0.1 | 0.5 |
| Côte d'Ivoire 1998/99 | 1.1 | 0.0 | 163 | 0.1 | 0.2 |
| Eritrea 1995 | 1.4 | 0.3 | 345 | 0.8 | 0.7 |
| Ethiopia 2000 | 5.4 | 0.0 | 802 | 5.6 | 3.5 |
| Gabon 2000 | 1.1 | 0.4 | 379 | 0.4 | 0.3 |
| Ghana 1998 | 0.8 | 0.0 | 222 | 0.2 | 0.1 |
| Guinea 1999 | 1.7 | 0.0 | 453 | 0.3 | 0.3 |
| Kenya 1998 | 1.7 | 0.0 | 251 | 0.5 | 0.3 |
| Liberia 1986 | 1.7 | 0.7 | 395 | 0.1 | 0.1 |
| Madagascar 1997 | 1.3 | 0.0 | 347 | 0.2 | 0.1 |
| Malawi 2000 | 3.2 | 1.8 | 654 | 0.4 | 0.1 |
| Mali 1995/1996 | 0.9 | 0.2 | 666 | 0.7 | 0.5 |
| Mozambique 1997 | 1.0 | 0.0 | 750 | 0.4 | 0.4 |
| Namibia 1992 | 6.0 | 2.2 | 161 | 1.6 | 1.2 |
| Niger 1998 | 0.8 | 0.0 | 628 | 0.2 | 0.0 |
| Nigeria 1999 | 2.0 | 0.0 | 460 | 1.5 | 0.8 |
| Rwanda 1992 | 1.4 | 0.0 | 189 | 0.1 | 0.2 |
| Senegal 1997 | 0.8 | 0.0 | 513 | 0.1 | 0.1 |
| Tanzania 1996 | 0.4 | 0.2 | 408 | 0.4 | 0.1 |
| Togo 1998 | 1.5 | 0.2 | 344 | 0.1 | 0.3 |
| Uganda 1995 | 1.6 | 0.0 | 419 | 0.9 | 0.3 |
| Uganda 2000/01 | 1.0 | 1.3 | 273 | 0.5 | 0.2 |
| Zambia 1996 | 1.5 | 0.2 | 343 | 0.6 | 0.2 |
| Zimbabwe 1999 | 4.2 | 0.0 | 261 | 1.3 | 0.6 |
| North Africa/West Asia | | | | | |
| Armenia 2000 | 3.3 | 0.9 | 160 | 1.0 | 0.4 |
| Egypt 1995 | 1.0 | 0.0 | 953 | 0.0 | 0.1 |
| Egypt 2000 | 1.1 | 0.0 | 861 | 0.1 | 0.0 |
| Jordan 1997 | 1.1 | 0.4 | 333 | 0.0 | 0.3 |
| Morocco 1992 | 1.3 | 0.0 | 451 | 1.1 | 0.8 |
| Turkey 1998 | 2.2 | 0.0 | 453 | 4.2 | 1.6 |
| Yemen 1997 | 2.6 | 0.2 | 915 | 2.6 | 4.1 |
| Central Asia/South and Southeast Asia | | | | | |
| Bangladesh 1996/97 | 1.8 | 1.5 | 788 | 0.1 | 0.0 |
| Bangladesh 1999/2000 | 0.8 | 0.3 | 888 | 0.2 | 0.0 |
| Cambodia 2000 | 2.8 | 0.2 | 526 | 0.3 | 0.2 |
| India 1992/1993 | 1.8 | 0.9 | 8,916 | 0.1 | 0.0 |
| India 1998/1999 | 1.2 | 0.9 | 7,620 | 0.1 | 0.1 |
| Indonesia 1997 | 2.3 | 0.2 | 1,751 | 0.0 | 0.0 |
| Kazakhstan 1995 | 1.1 | 0.0 | 134 | 0.4 | 0.5 |
| Kazakhstan 1999 | 1.7 | 2.7 | 157 | 0.4 | 0.3 |
| Kyrgyz Republic 1997 | 1.2 | 0.8 | 146 | 0.2 | 0.2 |
| Nepal 1996 | 1.1 | 0.7 | 811 | 0.2 | 0.0 |
| Nepal 2001 | 1.2 | 0.7 | 784 | 0.2 | 0.0 |
| Philippines 1998 | 1.4 | 0.0 | 378 | 0.8 | 0.3 |
| Thailand 1987 | 7.8 | 1.0 | 511 | 2.0 | 1.4 |
| Turkmenistan 2000 | 2.7 | 0.5 | 215 | 0.1 | 0.1 |
| Uzbekistan 1996 | 2.2 | 0.0 | 142 | 0.2 | 0.1 |
| Vietnam 1997 | 0.4 | 0.4 | 186 | 0.0 | 0.0 |
| Latin America/Caribbean | | | | | |
| Bolivia 1998 | 8.2 | 0.0 | 226 | 5.0 | 4.7 |
| Brazil 1996 | 9.8 | 2.4 | 506 | 6.3 | 7.1 |
| Colombia 2000 | 6.6 | 1.1 | 318 | 4.7 | 3.3 |
| Dominican Republic 1996 | 2.3 | 1.1 | 357 | 0.0 | 0.7 |
| Guatemala 1998/99 | 12.0 | 0.0 | 152 | 1.8 | 0.8 |
| Haiti 1994/95 | 1.5 | 0.4 | 259 | 0.5 | 0.2 |
| Haiti 2000 | 0.4 | 0.0 | 447 | 0.2 | 0.1 |
| Nicaragua 1997/98 | 4.3 | 0.6 | 479 | 4.0 | 2.8 |
| Peru 1996 | 4.3 | 0.1 | 562 | 0.4 | 0.3 |
| Peru 2000 | 3.6 | 0.1 | 569 | 2.9 | 2.3 |

Tabla 17: Mujeres que no desean hijos (164).

- 1) El deseo de ser madre también presenta distintos valores; por ejemplo encontramos que países como Yemen (2,6%), Perú (2,9%), Nicaragua (4,0%), Turquía (4,2%)

Colombia (4,7%), Bolivia (5,0%), Etiopía (5,6%) o Brasil (6,3%), presentan un porcentaje variable de mujeres que no han sido madre y que consideran que el número óptimo de hijos es cero.(Tabla 17)

4.4.Control de la ITU durante el embarazo

La ITU es la segunda complicación más frecuente del embarazo (171), (172), (173), suponiendo un riesgo añadido para la madre y para el feto (174), pero los distintos estudios realizados sobre la prevalencia muestran diferencias entre las distintas regiones, edad de la madre, estación climática o número de embarazo. La presentación clínica de la ITU durante el embarazo, según los datos publicados por el Sistema Nacional de Salud Español a partir de la publicación de la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) “el Protocolo de la Infección Urinaria durante el Embarazo”, se subdivide en tres categorías principales: BA (2-11%), Cistitis (1,5%) y Pielonefritis aguda (1-2%) (171).

Según los resultados de Amiri M et al. obtenidos en un estudio realizado en Dezful (Irán) entre 2012 y 2013, un 5% de las mujeres embarazadas sufrieron una ITU y fueron hospitalizadas (172). En este mismo estudio se comparan los resultados con los realizados en otras regiones, observando que existe una variabilidad geográfica: 3,7% en la ciudad de Gorgan (Irán), 4,9% en Australia, 7,3% en Gana, 8,4% en México o 9,8% en Etiopía.

En el mismo estudio (172) se detectó que la edad de la madre también influía en la probabilidad de sufrir ITU, siendo más frecuente en las mayores de 30 años (5,91%) y menor en las mujeres comprendidas entre los 25-30 años (4,64%) (172). Sin embargo, en los estudios realizados en Yemen por Al-Haddad AM (175), el rango de edad más afectado era en de 15-24 años con un 53.7%.

En lo referente a la estación climática, se observa que en los distintos estudios realizados se encuentra una variabilidad estacional, la cual es diferente según la región. En el estudio de Amiri M et al. podemos observar que el verano es la estación en la cual la ratio de ITU es menor, mientras que el mayor se presenta en invierno. Sin embargo, en los estudios de John E. Anderson realizados en Canadá (176) la estación con mayor incidencia es el verano.

Al estudiar el efecto del número de embarazo también se observan ciertas diferencias, en el estudio llevado a cabo por Amiri M et al. (172) podemos ver una mayor incidencia en el segundo embarazo (54,5%) y una menor a partir del tercero (15,50%). Estos datos sin embargo están en desacuerdo con los obtenidos en el estudio llevado a cabo en la

ciudad de Gorgan por Mobbaheri et al. en el que el mayor ratio se dio a partir del tercer embarazo (177) al igual que en los estudios llevados a cabo en América por Gibb et al. (178).

4.4.1. Fisiopatología de la ITU durante el embarazo

Durante el embarazo se produce una serie de cambios fisiológicos (179) que afectan al tracto urinario, éstos facilitan el desarrollo de la ITU y aumentan su recurrencia, persistencia y en muchas ocasiones su evolución hacia formas sintomáticas. Los cambios se revierten tras el parto, pasadas 6-8 semanas.

Factores mecánicos: Debido al crecimiento uterino, los uréteres se elongan y se desplazan lateralmente volviéndose tortuosos. Este crecimiento también produce una compresión de la vejiga lo que favorece la aparición de residuo posmiccional y aumento de la frecuencia urinaria (179). Esta dilatación por lo general es mayor en el lado derecho debido a dos factores anatómicos; la dextroposición uterina y el hecho de que la vena ovárica derecha cruza sobre el uréter, condición que no se da en el lado izquierdo, en el cual la vena discurre paralela al mismo. Por estas razones 9 de cada 10 pielonefritis afectan al riñón derecho de la embarazada.

Factores hormonales: la Progesterona tiene un efecto sobre el músculo liso, disminuyendo su contractilidad a nivel del esfínter urovesical y de los uréteres, lo que favorece el reflujo vesicouretral, estancamiento de orina y por tanto la migración bacteriana en sentido ascendente.

Factores funcionales: En la mujer embarazada se da un aumento del volumen plasmático así como del gasto cardíaco que tiene como consecuencia un aumento del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular, paralelamente también aumenta la reabsorción tubular. A nivel de la reabsorción renal de glucosa se produce una disminución por lo que se genera una glucosuria fisiológica (siempre que la glucemia sea normal) favorecedora del crecimiento bacteriano.

Otros factores: Durante el embarazo aumenta el pH de la orina, lo que favorece el crecimiento bacteriano, debido a un aumento de la excreción renal de bicarbonato que tiene como fin compensar la alcalosis respiratoria producida por el aumento de la frecuencia respiratoria (no siempre se da) y del volumen corriente que generan una situación de hiperventilación fisiológica (179). Paralelamente se da un ambiente hipertónico en la médula renal que dificulta la acción del sistema inmune, inhibiendo la fagocitosis, migración

leucocitaria y la actividad del complemento. Está demostrado que las embarazadas presentan una respuesta antigénica menor frente a *E. coli* y una menor producción de IL-6.

4.4.1.1. Muestra de orina

En España, según el informe publicado por el Servicio Nacional de Salud en 2004 (171) la ITU durante el embarazo presenta el mismo perfil bacteriano que fuera del embarazo. La ITU está causada fundamentalmente por *Escherichia coli* (85% de los casos), aunque en ITUs complicadas también podemos aislar otros bacilos gramnegativos como *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp* (173), *Serratia spp* y *Pseudomonas spp*. Entre los cocos grampositivos *Streptococcus agalactiae* es el mayor representante (171).

Los agentes bacterianos causantes de la ITU durante el embarazo según el estudio realizado en Irán por Amiri M et al. son: *Escherichia coli* (57,25%), *Klebsiella sp.* (20,85%), *Staphylococci* coagulasa negativos (8,39%), *Streptococcus sp.* (6,63%), *Acinetobacter* (2,47%), *Proteus mirabilis* (2,38%), *Staphylococcus aureus* (1,68%) y *Enterobacter aerogenes* (0,35%) (172). Mientras que en los estudios llevados a cabo en la ciudad de Babol por Amiri et al. *E. coli* es el agente patógeno responsable del 83% de las ITUs del embarazo, seguido de *Staphylococcus saprophyticus* (10%), *Enterococcus* (4%) y *Proteus* (3%). Además podemos encontrar que en los estudios realizados en distintas partes de la geografía mundial *E. coli* es siempre el agente más importante en la etiología de la ITU; 47,2% en Tanzania, 41,5% en Yemen, 42,4% en Totsika.

La SEGO recomienda realizar un Urinocultivo de cribado en la primera revisión ginecológica (Gráfico33) para detectar la BA (incidencia 2-11%) durante el primer trimestre (180), ya que el 20-40% de las BA no tratadas evolucionan hacia pielonefritis aguda, mientras que el 60-70% de la pielonefritis aguda están precedidas de BA, por lo que el correcto tratamiento de la BA durante el embarazo reduce en un 80% la posibilidad de que ésta evolucione hacia una pielonefritis (171). La persistencia de urinocultivo positivo posterior al tratamiento sugiere la presencia de una infección a nivel del parénquima renal. El diagnóstico de la BA se realiza mediante el urinocultivo positivo (>100.000 UFC/mL) en ausencia de sintomatología asociada y en el cual se aísle un único patógeno. En los casos de urinocultivos positivos que presenten más de un patógeno o cuyo contaje revele entre 10.000 y 100.000 UFC/mL el examen deberá repetirse extremando las precauciones en la toma de la muestra.

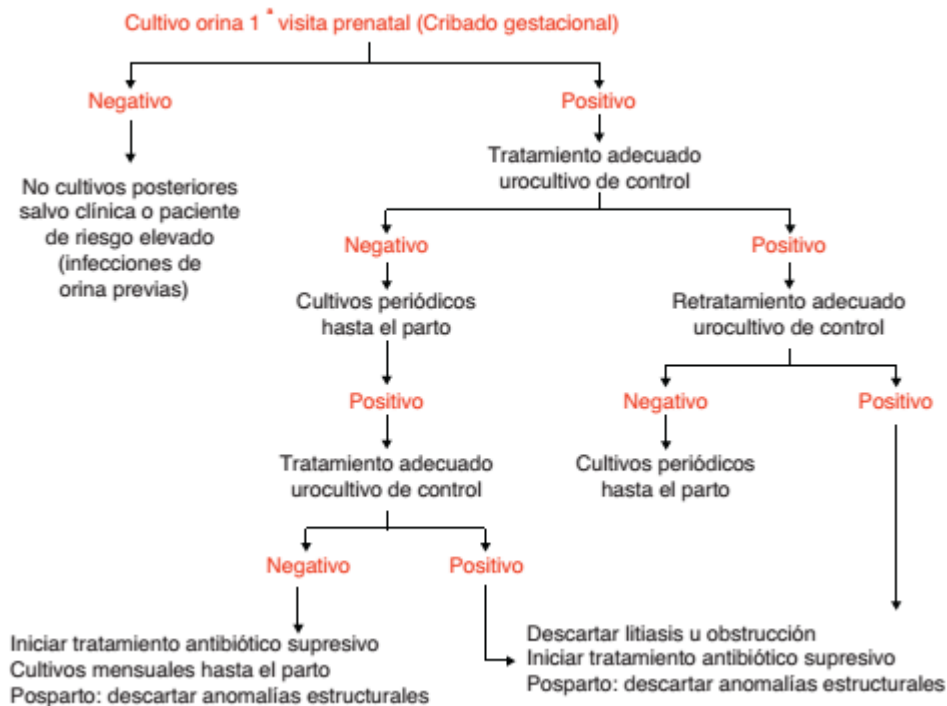


Gráfico 21: Algoritmo de diagnóstico terapéutico. (180).

La muestra de orina para la realización de un urinocultivo debe ser tomada en condiciones higiénicas, de la porción intermedia de la micción y sembrarse en las primeras horas tras la toma (171) (Tabla 18).

1. Recoja la primera orina de la mañana.
2. Utilice un frasco estéril de tapón de rosca.
3. Es imprescindible una rigurosa higiene previa a la recogida de orina. Se recomienda lavarse los genitales con agua y jabón. Este lavado se hará siempre de delante a atrás y posteriormente enjuáguese con agua y séquese.
4. Una vez realizado el lavado, recoja la parte media de la micción. Deberá hacerlo separando con la mano los labios vulvares y orinando de manera que el chorro salga directamente sin tocar los genitales externos.
5. Orine primero fuera del frasco, continúe orinando directamente dentro de él hasta llenar aproximadamente medio frasco. Cierre herméticamente el frasco y anote el nombre y los dos apellidos del paciente.
6. No utilice recipientes de uso doméstico, ni ningún contenedor que requiera otra manipulación que la de apertura y cierre.
7. Entregue la muestra de orina a la mayor brevedad. Si por cualquier causa, esto no es posible, guardar la muestra en nevera (4 °C, no congelar).

Tabla 18: Normas para la correcta recogida de muestra de orina para el cultivo. (180).

El urinocultivo debe ser realizado incluyendo medios que permitan la detección de *Streptococcus agalactiae*, pues ante su presencia en orina durante el embarazo está indicada la realización de profilaxis antibiótica intraparto con la finalidad de evitar la enfermedad

neonatal grave producida por este patógeno. *Streptococcus agalactiae* está presente de forma natural en la flora vaginal del 25% de las mujeres (179). En un estudio realizado por el instituto de enfermedades infecciosas de Barcelona, se determinó que la combinación del Caldo Todd-Hewitt con amikacina (CTH) con la placa inicial de medio de Granada o de Agar Sangre-con colistina y ácido nalidíxico (AS-ANC) permitió detectar más del 99% de las portadoras de EGB (181).

La cistitis durante el embarazo (1,5%), no está asociada a la BA previa, por lo que el tratamiento de una BA no disminuye su prevalencia (171), (173). En el 95% de los casos la infección está causada por un único patógeno, siendo los gérmenes más comunes *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, y *Proteus spp*. En estos casos el resultado del análisis de orina incluye la piuria (3 Leucocitos/Campo 40 aumenos) y urinocultivo positivo (>100.000 UFC/mL). Hasta en un 50% de los casos de mujeres con clínica de cistitis presenta urinocultivo negativo, estos casos se clasifican como Síndrome Uretral agudo o cistitis abacteriana los cuales en ocasiones vienen asociados a *Chlamydiae*, que requieren métodos especiales de cultivo.

La pielonefritis aguda del embarazo (1-2%) suele presentarse durante el tercer trimestre, y está altamente asociada a una BA previa, no diagnosticada o tratada de forma incorrecta, y a cálculos uretrales y renales (171), (173). Su clínica incluye cistitis, fiebre, sudoración, escalofríos y dolor lumbar intenso y constante. Las complicaciones más graves asociadas son las de tipo respiratorio y el shock séptico, razones por las que su tratamiento incluye la hospitalización. El diagnóstico se confirma mediante un urinocultivo positivo (>100.000 UFC/mL) y la presencia en el sedimento de eritrocitos, leucocitos, cilindros de leucocitos y proteinuria.

4.4.1.2. Tratamiento de la ITU durante el embarazo

Las ITUs son la complicación grave más frecuente del embarazo, dado que la función renal puede verse comprometida todas las ITUs durante el embarazo deben de ser tratadas (179). El Sistema Nacional de Salud, siguiendo las recomendaciones de la SEGO,(171) indican que tanto la cistitis como la pielonefritis aguda deben recibir tratamiento empírico después de la toma de la muestra para el urinocultivo sin esperar el resultado del mismo, con el fin de evitar al máximo la extensión de la infección. Los antibióticos empleados en el tratamiento de las ITUs alcanzan correctamente el riñón sin sufrir alteraciones metabólicas importantes, además el aumento de aclaramiento renal propio del embarazo favorece su acción (182). Para la elección del antibiótico adecuado

debe considerarse tanto los efectos fetales como la tasa de resistencias de la región. Pueden considerarse bajo estas condiciones el uso de antibióticos del grupo B (Tablas 19, 20 y 21). Está comprobado que tratamientos con pauta de 7-10 días eliminan la bacteriuria en el 70-80% de las pacientes, resultados similares a los obtenidos con pautas cortas de 3-5 días, por otro lado, el uso de Fosfomicina-trometamol (3g) en pauta de uno o dos días han demostrado ser efectivos en más del 85% de los casos. En los casos de embarazadas que presenten casos recurrentes se recomienda el uso de profilaxis antibiótica hasta el parto con Cefalexina, Nitrofurantoina o Cotrimoxazol (evitar en el tercer trimestre) y realizar urinocultivo postparto (171), (173).

| 1ª opción: | | |
|---|-------------------------|----------|
| Amoxicilina/clavulánico | 500 mg/8 h. Oral | 5-7 días |
| Cefuroxima axetilo | 250 mg/12 h. Oral | 5-7 días |
| Cefixima | 400 mg/24 h. Oral | 5-7 días |
| 2ª opción y/o alergia a beta-lactámicos | | |
| Fosfomicina trometamol | 3 g. Oral (dosis única) | |
| Nitrofurantoina | 50 mg/6 h. Oral | 7 días |
| | 100 mg/12 h. Oral | 5 días |

En general, debe evitarse el tratamiento de la infección urinaria o la bacteriuria asintomática durante el embarazo con una dosis única de antibiótico. Sin embargo, la administración de una dosis única de fosfomicina trometamol en el tratamiento de la bacteriuria asintomática en la embarazada ha mostrado la misma eficacia que la terapia durante 7 días con el tratamiento convencional.

Tabla 19: Tratamiento de la Bacteriuria Asintomática y de la cistitis. (180).

| 1ª opción: | | |
|---------------------------------------|-------------------------|---------|
| Amoxicilina/clavulánico* | 1 g/8 h. i.v. | 14 días |
| Cefuroxima axetilo | 750 mg/8 h. i.v. | 14 días |
| Ceftriaxona** | 1 g/24 h. i.v. ó i.m. | 14 días |
| 2ª opción y/o alergia beta-lactámicos | | |
| Aztreonan | 1g/8 h. i.v. | 14 días |
| Fosfomicina | 100 mg/Kg/día | 14 días |
| Gentamicina o Tobramicina | 3 mg/Kg/día i.v. o i.m. | 14 días |

* Si la fiebre ha descendido, a las 48-72 horas se pasará el mismo antibiótico a vía oral (según el resultado del antibiograma), hasta completar 14 días de tratamiento.

** Si la fiebre ha descendido, a las 48-72 horas podrá pasarse a terapia secuencial con cefixima 400 mg oral.

Tabla 20: Tratamiento de la Pielonefritis extrahospitalaria (180).

| | | |
|--|---------------|-----------|
| 1ª opción: | | |
| Aztreonan* | 1 g/8 h. i.v. | 14 días** |
| Ceftacidina* | 1 g/8 h. i.v. | 14 días** |
| Cefepime* | 1 g/8 h. i.v. | 14 días** |
| 2ª opción y/o alergia beta-lactámicos: | | |
| Amikacina | 15 mg/kg/día | 14 días** |
| Fosfomicina# | 200 mg/kg/día | 14 días** |

El aztreonam se considera un fármaco de primera elección que puede administrarse incluso, en pacientes con alergia a los betalactámicos al no presentar reacciones cruzadas con este grupo de antibióticos.

* Si se sospecha infección por enterococo (tinción de gram que muestra gérmenes grampositivos), administración previa de aztreonam o de cefalosporinas, añadir ampicilina 1 g/6 horas o valorar iniciar tratamiento en monoterapia con piperacilina-tazobactam 4 g/8 horas.

** Si la sepsis es secundaria a manipulación de la vía urinaria puede acortarse el tratamiento a 10 días completando el mismo por vía oral según antibiograma.

La fosfomicina presenta un elevado contenido en sodio (concretamente 1 gramo contiene 14,4 mEq). Por lo tanto, considerando un peso medio de 65 Kg, la enferma recibiría un aporte suplementario de 187,2 mEq de sodio.

Tabla 21: Tratamiento de la Sepsis y/o Pielonefritis intrahospitalaria (180).

Actualmente, se desaconseja el uso de ampicilina debido al alto grado de resistencia que muestra *E. coli*, se recomienda el uso de nitrofurantoina sólo en el caso de que no existan otras opciones, estando especialmente contraindicada en pacientes que presenten déficit de Glucosa-6-P-Deshidrogenasa, por existir riesgo de hemólisis tanto en la madre como en el feto pudiendo desencadenar un parto inminente (182). (Tabla 22). Para el síndrome uretral agudo producido por *C. trachomatis* la elección es la eritromicina.

| Antibiótico | Porcentaje de paso placentario | Porcentaje de eliminación renal | Características |
|--|--------------------------------|---|---|
| β-lactámicos + inhibidores de β-lactamasas | 10-100% | 34% (ampicilina) 90% (amoxicilina + clavulánico) | |
| Cefalosporinas | 10-40% | 50% (ceftriaxona) 95% (cefuroxima-axetilo) | Resistencia en <i>E. faecalis</i> (suele ser sensible a amoxicilina-clavulánico y fosfomicina-trometamol) |
| Fosfomicina | 34-42% | 95% (fosfomicina-trometamol) | |
| Nitrofurantoina | 50-90% | 30% | |
| Aztreonam | 10-30% | 60% | Sólo ante contraindicaciones de otros fármacos. Específico para gram-negativos aeróbios |

| | | | |
|--------------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| Carbapenemes (imipenem meropenem) | 30% | 60-75% | Uso hospitalario. En animales ha mostrado una disminución del peso al nacer. |
| Aminoglucósidos | 16% (amikacina) 42% (gentamicina) | 98% (amikacina) 80% (gentamicina) | Desaconsejado. Oto y neurotóxico tanto en madre como en feto. |

Tabla.22: Antimicrobianos empleados en el tratamiento de la ITU en la gestante (182).

Durante el embarazo deberán evitarse los antibióticos con efectos nocivos para el feto, diferenciando dos grupos: los estrictamente nocivos para el feto (Aminoglucósidos, Tetraciclinas, Quinolonas y Ácido Nalidíxico) y los que están indicados sólo en algunas etapas del embarazo como Trimetoprim/Sulfamatoxazol (indicado en el 1º trimestre y a partir de la semana 28) Nitrofurantoina y Sulfamidas (contraindicados en el 3º trimestre) y Cloranfenicol (contraindicado antes de la semana 12 y después de la semana 28) (173).

4.4.2.Muestra vaginal

4.4.2.1.Vaginitis bacteriana e infecciones fúngicas y por protozoos.

La vaginitis bacteriana (VB), según el trabajo de P. Mastromarino et al. es el síndrome vaginal más común en la mujer fértil, con una incidencia que varía del 20-50 % según la edad, etnia, nivel educativo y económico. La VB está asociada a infecciones que pueden complicarse al ascender, produciendo complicaciones obstétricas durante el embarazo (183), que pueden desembocar en corionamnionitis, parto premauro e infecciones del tracto urinario y Enfermedades de transmisión sexual (ETS), producidas tanto por virus (VIH, VPH o VHS) como por bacterias (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*).

En la mujer embarazada por lo general se da un aumento de la secreción de flujo, si este aumento va acompañado de molestias y prurito debe de estudiarse la posibilidad de una VB (179).

La VB, a menudo, no está causada por un microorganismo específico, se debe a un desequilibrio de la microbiota vaginal, en el cual los lactobacillus son sustituidos por distintas especies de anaerobios como *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Megasphaera* y otros anaerobios difíciles de cultivar. Este desequilibrio en el crecimiento de anaerobios produce una serie de sustancias nocivas que desencadenan la liberación de factores pro-inflamatorios como la IL-1 β y la IL-8, pero que no se ven acompañados de una sintomatología evidente (183). La VB sin embargo está

asociada a complicaciones clínicas, como por ejemplo el aborto tardío y el parto prematuro o infecciones congénitas en el recién nacido.

La VB puede afectar a la fertilidad a distintos niveles (Gráfico 22). Por un lado, en la mujer fértil no embarazada puede complicarse por el ascenso de algunas especies que desencadenen Infertilidad tubárica o que propicie la adquisición de otras infecciones que lleven a Enfermedad Inflamatoria Pélvica (184).

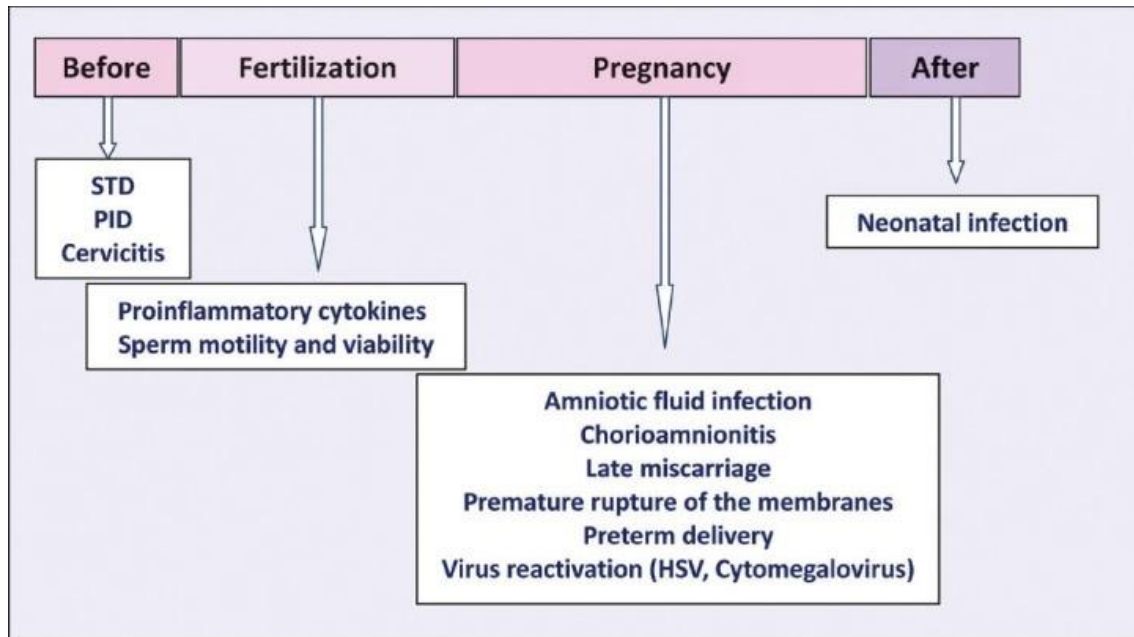


Gráfico 22: Vaginosis bacteriana en relación a la salud reproductiva (183).

Por otro lado, durante la fecundación, la presencia de ciertas endotoxinas bacterianas puede dificultar el embarazo. En este sentido se ha demostrado que los espermatozoides presentan receptores TLR4 (Receptor de Lipopolisacáridos) y TLR2 (Receptor de peptidoglicanos) que al ser activados desencadenan baja motilidad y apoptosis (185). El estudio realizado *in vitro* por P. Mastromarino et al. indica que los productos producidos por *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida albicans* reducen en gran medida la motilidad y viabilidad espermática (Gráfico 23), mientras que los *Lactobacilli* ejercen un efecto protector.

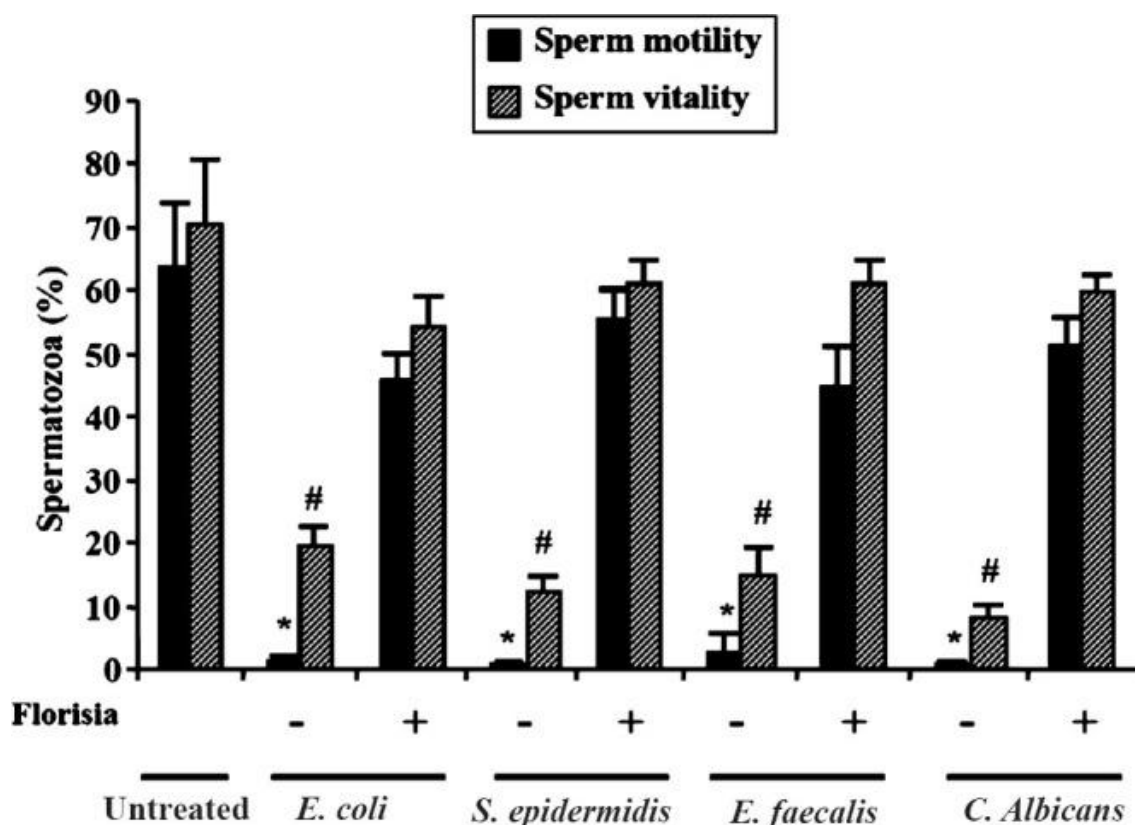


Gráfico 23: Efecto de los lactobacilli en las funciones espermáticas. * = p-valor < 0.001 # = p-valor < 0.005. (183).

Por último, la VB puede afectar también durante el embarazo generando problemas de salud graves. En primer lugar, se puede producir una transmisión vertical de la infección pasando de la madre al feto o al recién nacido. En este sentido los centros de control de enfermedades (186), recomiendan que sólo las mujeres con alto riesgo de parto prematuro sean tratadas con antibióticos si se les detecta VB, en estos casos el antibiótico de elección es el metronidazol el cual ha demostrado no tener efectos teratogénicos o mutagénicos en el feto. Para el resto de casos el tratamiento con probióticos representa una alternativa efectiva (187) y no tienen efectos negativos sobre la descendencia.

Una de las infecciones que pueden darse durante el embarazo es por *Trichomonas vaginalis*, la cual debe confirmarse mediante el microscopio. El tratamiento aconsejado es local, dado que el metronidazol tiene la capacidad de atravesar la placenta (179). También debemos prestar atención a las Candidiasis, las cuales deben de ser tratadas también de forma local con nistatina o violeta de genciana con el fin de controlar la infección, que a menudo no se elimina de forma total hasta después del parto (Gráfico 24).

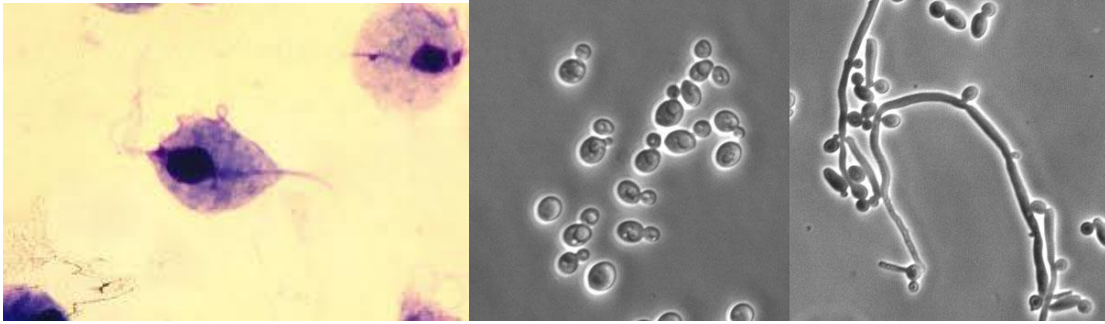


Gráfico 24: De izquierda a derecha: *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* (forma unicelular y forma de pseudohifas).

En algunos casos de VB, no se identifican ni *Trichomonas* ni *Candida*, en estos casos el sospechoso más habitual es el *Haemofilus vaginalis*, el cual debe de tratarse de forma local con crema de sulfonamida. Cuando no es posible identificar el agente causal de la vaginitis el médico debe de tratarla de forma inespecífica (179). Según S. Salcedo Abizanda, durante los últimos años hemos asistido a la casi desaparición en los países desarrollados de algunos de los agentes etiológicos como consecuencia de una mejora en los protocolos de detección, tratamientos e inmunización. Además, en cuanto al perfil de las infecciones perinatales ha sufrido una modificación paralela a los cambios de la flora del canal del parto. En las últimas dos décadas destacan Estreptococos hemolíticos del grupo B, *E. coli*, junto con un pequeño repunte en los últimos años de *Streptococcus pneumoniae* y la aparición de agentes poco habituales como *Haemophilus influenzae* (188).

| |
|--|
| FRECUENTES: |
| - EGB (<i>S. agalactiae</i>) |
| - <i>E. coli</i> |
| - Enterococo |
| - Otros estreptococos |
| MENOS FRECUENTES: |
| - <i>S. epidermidis</i> |
| - <i>S. aureus</i> |
| - <i>Klebsiella</i> |
| OCASIONALES: |
| - Otros estafilococos coagulasa-negativo |
| - <i>Listeria monocytogenes</i> |
| - <i>Enterobacter</i> |
| - <i>H. influenzae</i> |
| - <i>Pseudomonas</i> |
| - Otros |

Tabla.23: Gérmenes relacionados con la sepsis neonatal de transmisión vertical (189).

Existen otros patógenos que, sin ser especialmente responsables de infecciones vaginales, pueden afectar al feto de forma negativa y cuya entrada es vaginal, tras una contaminación del tracto digestivo de la madre. En este grupo podemos encontrar la infección por *Listeria monocytogenes* la cual es causa de aborto o enfermedad grave

neonatal (179), (190) así como de otros diftoides. Es de destacar que la infección neonatal por *L. monocytogenes* tuvo una incidencia más elevada durante la década de los años 60-70, pero que actualmente su incidencia es baja, debido a los cambios de hábitos higiénicos y alimenticios, así como de la implementación de tratamiento intraparto (189).

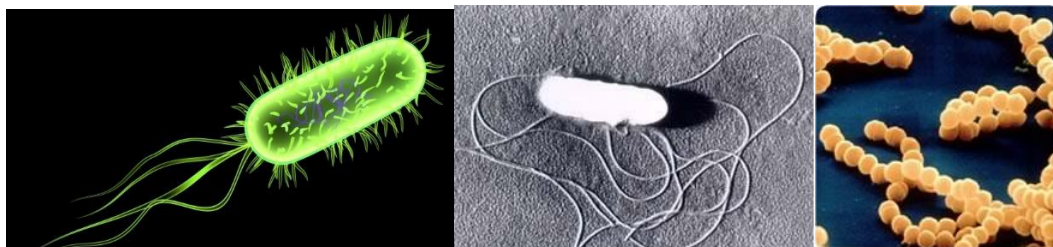


Gráfico 25: *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* y *Streptococcus agalactiae* (de izquierda a derecha).

En 1998 se decide por consenso de la SEGO y de la Sociedad Española de Neonatología unas pautas de profilaxis para la infección neonatal por EGB. Estos protocolos, inspirados por los elaborados por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC), consiste en la realización de un cribado de las gestantes en las semanas 35-37 seguido de la profilaxis intraparto con Ampicilina o Penicilina a las portadoras (189). El Grupo Castrillo contempló la posibilidad de que estas pautas desembocaran en un aumento de las infecciones por agentes resistentes a ampicilina y penicilida, por lo que realizaron un estudio comparativo de los agentes causantes de sepsis perinatal antes y después de la implantación de los protocolos, Tabla 24. En este estudio se observa un descenso de las sepsis por Gram positivos (79,3% vs 72,1%); concretamente en el caso de EGB (51,5% vs 38,1%). Mientras que la sepsis por Gram negativos aumenta (20,7% vs 26,4%); concretamente en el caso de *E. coli* (12,1% vs 18,1%). Además, se observa un aumento que llama la atención respecto a *Enterococcus faecalis* (8,4% vs 11,3%), *L. monocytogenes* (1,3% vs 3,8%) y la aparición de *Candida sp* como agente causante de sepsis neonatal, (189).

| N° de RNV = 124,668 N° de SEPSIS = 265 000 = 2,12 | | | |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Patógeno | Total N = 265 N° de casos (%) | 1999 N = 169 N° de casos (%) | 2000 N = 96 N° de casos (%) |
| GRAM-POSITIVOS | 191 (72,1) | 122 (72,2) | 69 (71,9) |
| EGB (<i>S. agalactiae</i>) | 101 (38,1) | 64 (37,9) | 37 (38,5) |
| <i>E. faecalis</i> | 30 (11,3) | 20 (11,8) | 10 (10,4) |
| Otros estreptococos | 18 (6,8) | 12 (7,1) | 6 (6,2) |
| <i>S. epidermidis</i> | 13 (4,9) | 8 (4,7) | 5 (5,2) |
| Otros EC (-) | 6 (2,3) | 6 (3,6) | 0 (0,0) |
| <i>S. aureus</i> | 8 (3,0) | 6 (3,6) | 2 (2,1) |
| <i>L. monocytogenes</i> | 10 (3,8) | 4 (2,4) | 6 (6,2) |
| Otros | 5 (1,9) | 2 (1,2) | 3 (3,1) |
| GRAM-NEGATIVOS | 70 (26,4) | 44 (26,0) | 26 (27,1) |
| <i>E. coli</i> | 48 (18,1) | 31 (18,3) | 17 (17,7) |
| <i>Klebsiella</i> | 4 (1,5) | 2 (1,2) | 2 (2,1) |
| <i>H. influenzae</i> | 4 (1,5) | 4 (2,4) | 0 (0,0) |
| <i>Enterobacter</i> | 4 (1,5) | 2 (1,2) | 2 (2,1) |
| <i>Pseudomonas</i> | 1 (0,4) | 1 (0,6) | 0 (0,0) |
| <i>Morganella morganii</i> | 2 (0,8) | 2 (1,2) | 0 (0,0) |
| Otros | 7 (2,6) | 2 (1,2) | 5 (5,2) |
| <i>Candida sp.</i> | 3 (1,1) | 2 (1,2) | 1 (1,0) |
| Enterovirus | 1 (0,4) | 1 (0,6) | 0 (0,0) |

Tabla 24: Evolución de la etiología de la sepsis vertical en el Grupo Castrillo (189).

4.4.2.2. Enfermedades venéreas

Las enfermedades venéreas pueden tener lugar durante el embarazo, suponiendo un riesgo fetal evidente por su transmisión vertical.

La sífilis está producida por una espiroqueta; *Treponema pallidum*, cuyo cribado debe ser realizado tanto al inicio (antes de la semana 16) como al final del embarazo (previo al parto). Este proceso incluye la realización de una prueba no treponémica seguida de su confirmación mediante una prueba treponémica o la detección de anticuerpos mediante inmunofluorescencia. La sífilis debe ser siempre tratada, en los casos de sífilis primaria o secundaria, la elección de tratamiento es la inyección intramuscular de Penicilina G benzatina (2,4 millones de unidades en dos inyecciones simultáneas con una dosis recordatoria 10 días después), mientras que para la sífilis tardía se requieren dosis mucho más altas. Cuando el tratamiento con Penicilina está contraindicado una alternativa es el uso de Eritromicina (500mg 4 veces al día durante 20 días) antes de la semana 16, o de Cefaloridina (1cm³, inyección diaria durante 10 días) tras la semana 16 (179).

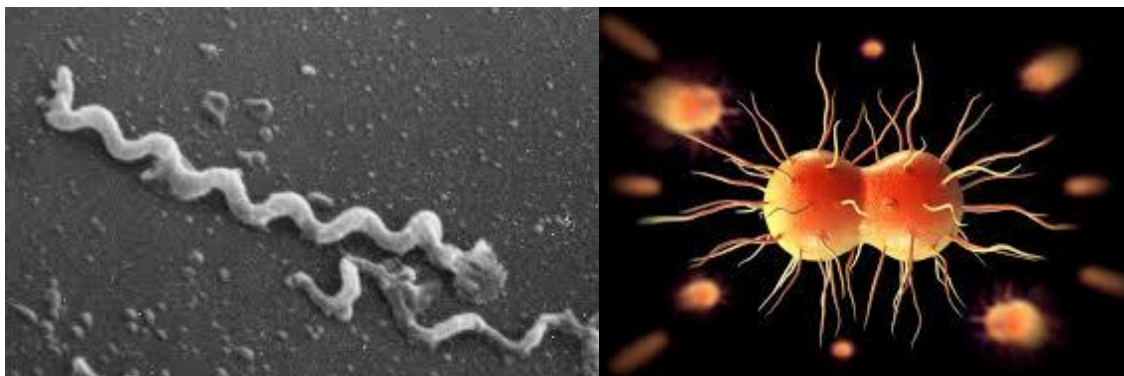


Gráfico 26: *Treponema pallidum* (izquierda) y *Neisseria gonorrhoeae* (derecha).

La gonorrea (*Neisseria gonorrhoeae*) ha sido detectada en el 5% de las embarazadas de algunos centros de atención perinatal. La enfermedad no tratada puede producir oftalmia gonocócica neonatal y en la embarazada puede evolucionar de forma ascendente alcanzando las Trompas de Falopio y otras estructuras. La detección se realiza mediante la visualización del diplococo al microscópio y mediante su cultivo en Agar Thayer-Martin en condiciones microaerófilas (10% CO₂). El tratamiento debe de realizarse con Penicilina G procaína de administración intramuscular (4,8 millones de unidades en dos inyecciones simultaneas) junto con una dosis oral previa de probenecid (1g). En los casos en los que la penicilina está contraindicada, puede realizarse un tratamiento con eritromicina oral (dosis inicial de 1,5g, seguida de dosis de 0,5g 4 veces al día durante 5 días) o espectinomicina en dosis única (2g), aunque es relevante saber que no existen estudios en humanos sobre sus efectos en gestantes (179).

4.4.2.3. Infecciones Víricas

Durante el embarazo existe un grupo de enfermedades víricas que se consideran con riesgo de transmisión vertical; *Toxoplasma*, *Rubeola*, *Citomegalovirus*, *Virus del Herpes Simple*, *Varicela zoster*, *Parvovirus B19*, *enterovirus (Coxsackie, Echo, Polio, ...)*. A menudo el diagnóstico de urgencias de estas infecciones se realiza mediante la clínica y la anamnesis, seguida más tarde de la confirmación mediante el estudio serológico. Dentro de este grupo algunas son de especial relevancia por ser las más frecuentes y requerir un tratamiento inmediato cuando son diagnosticadas en el servicio de urgencia; varicela, herpes genital, condiloma y VIH (191).

En relación a la Varicela, el 85-95% de los adultos presentan inmunidad, pero durante el embarazo el índice de transmisión vertical es <1% durante el primer trimestre, 2% durante el segundo trimestre y >50% a partir de la semana 36. El protocolo a seguir con la

Varicela es variado. En ausencia de complicaciones el tratamiento debe de ser sintomatológico y en el domicilio, sin embargo, en el caso de que se produzca una neumonía varicelosa (20-25% de los adultos) o una erupción extensa la paciente debe de ser hospitalizada y tratada con Aciclovir endovenoso (5-10 mg/Kg 8h, 5-7 días) ya que disminuye la mortalidad materna. Si el caso de varicela se diagnostica en los días previos al parto, éste debe de retrasarse hasta 5-7 días tras la aparición del exantema para permitir la inmunización pasiva del feto. Ante pacientes no inmunizadas que aducen una exposición significativa al virus, se indica el uso de gamma-globulina hiperimmune anti-varicela zoster (VZIG) 625UI intramuscular, la cual puede ser eficaz hasta 4 días después de la exposición. Este tratamiento no tiene eficacia a la hora de evitar la transmisión vertical, pero si que disminuye la aparición de complicaciones maternas (191).

El herpes genital simple está causado por Herpes Simple tipo II, y en ocasiones por Herpes Simple tipo I. Existe un riesgo de transmisión trasplacentaria del 5% sin embargo este riesgo aumenta a un 90-95% durante el parto suponiendo un alto riesgo de infección grave y mortalidad para el recién nacido. La co-infección con VIH aumenta el riesgo de transmisión de ambos virus. Ante una primoinfección debe procederse a la administración de Aciclovir oral, o intravenoso si se sospecha de una infección diseminada (200 mg/5h ó 400 mg/8h durante 5-10 días), que si bien no ha mostrado efectos teratogénicos su uso debe de limitarse antes de la semana 20 por falta de estudios. Si la primoinfección coincide con el momento del parto o 6 semanas antes, se recomienda realizar una cesárea. Cuando se diagnostique un episodio recurrente se administrará Aciclovir con la finalidad de reducir la clínica y aumentar la eliminación viral. Además, si la paciente ha tenido algún episodio de recurrencia durante el embarazo se recomienda el tratamiento profiláctico con Aciclovir (400 mg/8h) desde la semana 36 y hasta el parto (191)

En la población actual se estima que durante la segunda década de vida existe una prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH) de un 20-25%, este valor desciende al 5% durante la tercera década. Se estima que existe un riesgo de transmisión al feto en 7/1000 partos con historial materno de VPH, pudiendo generar papilomatosis de las vías respiratorias en el recién nacido. Se desconoce la eficacia de los tratamientos en la disminución de la transmisión vertical, pero si que se ha comprobado que la cesárea no lo disminuye (191).

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en ausencia de tratamiento terapéutico y profiláctico, presenta una transmisión vertical 14-25% (25-40% de tipo trasplacentaria y 60-75% durante el paso por el canal del parto), valor que aumenta en los

casos de co-infección con Virus de la Hepatitis C. Además, la lactancia materna aumenta este riesgo en un 15% en los casos de infección establecida y en un 29% en los casos de primoinfección. La decisión de realizar una cesárea electiva, en los casos en los que no existe tratamiento profiláctico de la transmisión vertical, disminuye a la mitad el riesgo de transmisión al feto. La terapia con antirretrovirales de gran actividad (TARGA) durante el embarazo disminuye el riesgo de transmisión por debajo del 1%, en este grupo no está demostrado que la cesárea disminuya el riesgo de transmisión (191), aunque existe un estudio que argumenta que el riesgo de transmisión es independiente del tratamiento recibido y que solo está relacionado con la carga viral materna y que la cesárea electiva disminuye el riesgo de transmisión incluso en los casos de carga viral indetectable (192). Sin embargo, las complicaciones post-cesárea son mayores en la paciente con VIH por lo que la decisión final de realizarla se deberá a más aspectos y siempre informando a la paciente y haciéndola participe de la toma de decisiones. Tanto si se decide realizar una cesárea como si se produce un parto vaginal se recomienda no suspender el tratamiento TARGA, añadir zidovudina (ZDV 2 mg/Kg h, durante la primera hora de parto y 1 mg/Kg h hasta el momento del cortar el cordón). En los casos en los que no haya existido un tratamiento durante el embarazo se recomienda el tratamiento intraparto con ZDV intravenosa, lamiduvina oral (200 mg/12h) y nevirapina oral en dosis única (200 mg). Posteriormente al parto debe evaluarse el tratamiento TARGA materno e instaurarse un tratamiento en el recién nacido (191).

5.Relación entre la ITU y el embarazo.

La ITU es la segunda complicación del embarazo más frecuente (171), después de la anemia y si no se controla correctamente puede derivar en problemas de salud tanto para la madre como para feto o el recién nacido (174). La ITU del embarazo se clasifica en asintomática (prevalencia del 17,9%) y sintomática (prevalencia del 13%). La BA de las vías inferiores es la causa más común de ITU durante el embarazo y la pielonefritis aguda es la causa más común de ITU sintomática (172). Según algunos estudios la probabilidad de ITU aumenta a partir de la sexta semana de embarazo, mostrando un pico entre las semanas 22-24 de edad gestacional. El aumento de la probabilidad tiene su origen en los cambios fisiológicos (como la glucosuria y el aumento de estrógenos y progesterona) y anatómicos (como la dilatación uretral, estasis urinaria en la vejiga y aumento del reflujo vesical) que se dan durante el embarazo (193), (173), (194), (179). Este mismo estudio indica que 25-40% de las embarazadas que presentan BA desarrollarán una pielonefritis aguda, causa más común de ingreso hospitalario durante el embarazo (193). Además, según

Yasemi M. et al. incluso en los casos en los que la pielonefritis aguda se trata rápidamente se detecta un aumento significativo de la mortalidad, bajo peso al nacer (174), pre-eclamsia, rotura prematura de las membranas, fallo respiratorio, anemia y riesgo de septicemia y shock (195). Otros estudios indican una relación entre la ITU y el parto prematuro, el bajo peso al nacer, parto por cesárea, anomalías congénitas y mortalidad neonatal (172), la mortalidad neonatal se ve más aumentada cuando la ITU ocurre en los 15 días previos al parto (173). En un estudio realizado por *Vaishali J et al.* en relación a la bacteriuria asintomática, se encontró, que indistintamente del trimestre en el que ésta se detecte e indistintamente del tratamiento seguido, un aumento de la probabilidad de sufrir ciertas complicaciones como Toxemia preecláptica, Parto pretérmino, Ruptura prematura de membranas y Bajo peso al nacer (196).

Por el contrario, el estudio realizado por Amiri M. et al no detectó diferencias demográficas significativas entre el grupo de madres que habían padecido ITU durante el embarazo y aquellas que no (Tabla 25)

| Demographic characteristics | Case Group | Control Group | Total |
|-------------------------------|-------------|---------------|--------------|
| Age | | | |
| Less than 25 years | 289 (25.53) | 400 (35.35) | 689 (30.43) |
| Between 25 and 30 years | 656 (57.95) | 560 (49.46) | 1216 (53.71) |
| More than 30 years | 187 (16.52) | 172 (15.19) | 359 (15.86) |
| Sum | 1132 (100) | 1132 (100) | 2264 (100) |
| Numbers of pregnancies | | | |
| Once | 340 (30) | 410 (36.22) | 750 (33.12) |
| Twice | 617 (54.50) | 552 (48.76) | 1169 (51.64) |
| Thrice and more | 175 (15.50) | 170 (15.02) | 345 (15.24) |
| Sum | 1132 (100) | 1132 (100) | 2264 (100) |
| Gender of the infants | | | |
| Male | 641 (56.63) | 613 (54.15) | 1254 (55.39) |
| Female | 491 (43.37) | 519 (45.85) | 1010 (44.61) |
| Sum | 1132 (100) | 1132 (100) | 2264 (100) |

^a All values are presented as No. (%).

Tabla 25: Características demográficas de las pacientes con y sin ITU (172).

5.2. Aborto

El aborto se considera como la muerte de un feto previo a la expulsión o extracción del cuerpo de la madre y que presente 20 semanas o más de edad gestacional. La muerte se certifica por la ausencia de respiración o cualquier otro signo de vida tras la separación del cuerpo materno. Por el contrario consideraremos un nacido vivo si muestra cualquiera de los indicios de vida; latido cardiaco, pulso en el cordón umbilical, respiración o movimientos de los músculos esqueléticos, independientemente de que el feto haya sido separado o no de la placenta mediante el corte del cordón umbilical (197).

El aborto puede ser espontaneo o inducido. El aborto inducido es aquel que ocurre por una decisión deliberada de interrumpir el embarazo mientras que el espontaneo se considera una pérdida involuntaria del feto. Consideraremos el aborto espontaneo de repetición cuando ocurra en dos o más embarazos clínicos (197).

5.4. Parto por cesárea

En el estudio presentado por Amiri M. et al se observó una relación entre la ITU materna y el tipo de parto, tal y como podemos observar en las Tablas.31 y Tabla.32, el porcentaje de mujeres que dieron a luz por cesárea fue del 47,96% mientras que en el grupo control fue del 31,71%, siendo una diferencia significativa con un p-valor = 0,008 (172). Mientras que en un trabajo realizado por Fathian et al. el parto por cesárea ocurrió en un 52,4% de las mujeres embarazadas. Además al analizar demográficamente el grupo de mujeres que fueron sometidas a cesárea Amiri M et al observaron que este procedimiento presenta un ratio mayor en el grupo de mujeres comprendidas entre los 25-30 años (p-valor = 0,0001) y en el grupo de mujeres que se encuentran en su segundo embarazo (p-valor = 0,0204) (172).

| Type of Delivery | Urinary Infection | | Total |
|-------------------|-------------------|---------------|--------------|
| | Case Group | Control Group | |
| Normal delivery | 589 (52) | 773 (68) | 1362 (60.16) |
| Cesarean delivery | 543 (47.97) | 359 (31.71) | 902 (39.84) |
| Sum | 1132 (100) | 1132 (100) | 2264 (100) |

^a P value is 0.008.

^b All values are presented as No. (%).

Tabla 26: Frecuencia y porcentaje del tipo de parto en el grupo de ensayo (case group) y en el grupo control (control group)^{a, b}. (172).

| Hospital Demographic Characteristics | Case Group | Control Group |
|--------------------------------------|-------------|---------------|
| Age^b | | |
| Less than 25 years | 71 (13.07) | 68 (21.25) |
| Between 25 and 30 years | 331 (60.96) | 331 (63.75) |
| More than 30 years | 141 (25.97) | 48 (15) |
| Sum | 543 (100) | 325 (100) |
| Gravidity^c | | |
| Once | 152 (27.99) | 73 (22.81) |
| Twice | 264 (48.62) | 187 (58.44) |
| Thrice and more | 127 (23.39) | 60 (18.75) |
| Sum | 543 (100) | 320 (100) |

^a All values are presented as No. (%).

^b P < 0.0001.

^c P value is 0.0204.

Tabla.26: Frecuencia y porcentaje de edad y número de embarazo en el grupo de mujeres que dieron a luz por cesárea (172).

5.3.Mortalidad perinatal

La mortalidad perinatal incluye el periodo comprendido entre la semana 20 de edad gestacional hasta los 7 días posteriores al nacimiento. Mientras que el término muerte neonatal está comprendido desde el nacimiento hasta que el bebé tiene 28 días de vida, y el de muerte neonatal temprana considera únicamente los 7 primeros días de vida (197).

La sepsis de transmisión vertical es relativamente frecuente, 2,7‰ de los recién nacidos vivos en el Grupo Hospitales Castrillo, especialmente en el caso de los nacidos con bajo peso (<1500g). Además, dentro del grupo de recién nacidos con sepsis de transmisión vertical la mortalidad es elevada (6-15,5%). Por esta razón el establecimiento de un diagnóstico precoz con la consecuente terapéutica es importante. Se debe sospechar de sepsis vertical cuando se de alguno de los siguientes casos: clínica sugerente, factores de riesgo (exudado materno positivo en las dos semanas previas al parto o un hermano que la sufriera son los más relevantes), hemograma alterado o un marcador sugerente de infección (198)

En lo referente al diagnóstico precoz, parece ser que las pruebas con mejor resultado son: 1) la determinación en el hemograma de desviación a la izquierda (alta sensibilidad pero baja especificidad); 2) la combinación de determinación seriada de la Proteína C Reactiva junto con la determinación de citoquinas como IL-6, IL-8; 3) la detección rápida de bacteriemia con la realización de tinción de Gram o la objetivación de bacterias intraleucocitarias en los neutrófilos (198).

El diagnóstico definitivo, bajo los protocolos del Grupo Hospitales Castrillo, se divide en cuatro opciones: **1) Sepsis vertical confirmada.** Cuando además de la clínica sospechosa de infección y algún marcador de diagnóstico rápido lo sugieren y se dé un hemocultivo positivo, por lo general se aísla *E. coli* o *S. agalactiae*. **2) Sepsis vertical clínica.** Cuando se da una clínica de infección acompañada de otro de los valores de diagnóstico precoz, pero se obtiene un hemocultivo negativo. En este caso la causa principal del hemocultivo negativo es la administración de antibióticos profilácticos a la madre durante el parto. **3) Bacteriemia vertical.** Caso en el que se sospecha infección y el hemocultivo es positivo, pero cuando llegan los resultados el recién nacido ya no muestra sintomatología. Se interpreta como una infección que, debido a la correcta defensa del organismo, no genera sintomatología **4) Falsa sospecha de sepsis.** Caso en el que se inician las pruebas debido a una sospecha pero que cuando llegan los resultados todos son negativos y los síntomas que desencadenaron la sospecha ya no están presentes (198).

La terapéutica aconsejada por el Grupo Hospitales Castrillo, es que ante una sospecha de sepsis se debe de iniciar un tratamiento empírico basado en los resultados bacteriológicos y las resistencias obtenidas en el servicio de neonatología del Hospital. En España parece bastante unificado el uso de la combinación de ampicilina y gentamicina con el fin de cubrir el espectro formado por *S. agalactiae*, *S. faecalis* y *E. coli*. Recientemente se ha demostrado que para disminuir los posibles efectos nefro y ototóxicos se pueden aplicar dosis más elevadas, pero en intervalos de 24h. Una vez confirmado el diagnóstico deberá aplicarse el tratamiento más adecuado al patógeno y su sensibilidad (Tabla.27) (198). Ante la situación de sepsis será también muy importante la aplicación de un tratamiento de soporte que trate eficaz y precozmente las complicaciones derivadas (fallo respiratorio, anemia, trombopenia, coagulación intravascular diseminada, shock séptico e hipertensión pulmonar). Existen otros tratamientos sujetos a discusión por no existir evidencias sobre su utilidad como son el uso de inmunoglobulinas intravasculares, factores estimuladores de colonias de granulocitos y monocitos (rh-G-CSF rh-GM-CSF), inhibidores de la respuesta inflamatoria, transfusión de neutrófilos o exsanguinotransfusión. De todos estos tratamientos parece ser que el que mejor resultado da y menos complicaciones genera es el uso de antiinflamatorios añadido al protocolo empírico de antibióticos, dado que la mortalidad por sepsis puede estar relacionada con la intensidad de la respuesta inflamatoria. Un protocolo de pentoxifilina 5mg/Kg cada 6h durante 3 días disminuye el valor de TNF- α , la acidosis metabólica, la incidencia de enterocolitis necrotizante, la insuficiencia renal y la mortalidad.

| Antibiótico | Vías | Dosificación (mg/kg/dosis) e intervalos | | | |
|----------------|------------|---|-----------|----------------|-----------|
| | | Peso < 2.000 g | | Peso > 2.000 g | |
| | | 0-7 días | >7 días | 0-7 días | >7 días |
| Penicilina G* | IV | 250.000 U/12 h | Igual/8 h | Igual/8 h | Igual/6 h |
| Ampicilina* | IV, IM | 25/12 h | 25/8 h | 25/8 h | 25/6 h |
| Cloxacilina | IV, IM | 25/12 h | 25/8 h | 25/8 h | 25/6 h |
| Mezlocilina | IV, IM | 75/12 h | 75/8 h | 75/12 h | 75/8 h |
| Nafcilina | IV, IM | 25/12 h | 25/8 h | 25/8 h | 25/6 h |
| Cefalotina | IV | 20/12 h | 20/8 h | 20/8 h | 20/6 h |
| Cefazolina | IV, IM | 20/12 h | 20/8 h | 20/8 h | 20/6 h |
| Cefotaxima | IV, IM | 50/12 h | 50/8 h | 50/12 h | 50/8 h |
| Moxalactan | IV, IM | 50/12 h | 50/8 h | 50/12 h | 50/8 h |
| Ceftriaxona | IV | 50/24 h | 50/24 h | 50/24 h | 75/24 h |
| Ceftazidima | IV, IM | 50/12 h | 50/8 h | 50/8 h | 50/8 h |
| Gentamicina** | IV, IM | 2,5/12 h | 2,5/8 h | 2,5/12 h | 2,5/8 h |
| Tobramicina** | IV, IM | 2/12 h | 2/8 h | 2/12 h | 2/8 h |
| Amikacina** | IV, IM | 7,5/12 h | 7,5/8 h | 10/12 h | 10/8 h |
| Netilmicina** | IV, IM | 2,5/12 h | 2,5/8 h | 2,5/12 h | 2,5/8 h |
| Eritromicina | PO | 10/12 h | 10/8 h | 10/12 h | 10/8 h |
| Ticarcilina | IV, IM | 75/12 h | 75/8 h | 75/8 h | 75/6 h |
| Vancomicina*** | IV | 10/12 h | 10/8 h | 15/12 h | 10/8 h |
| Clindamicina | IV, IM, PO | 5/12 h | 5/8 h | 5/8 h | 5/6 h |
| Metronidazol | IV, PO | 7,5/24 h | 7,5/12 h | 7,5/12 h | 15/12 h |
| Aztreonam | IV, IM | 30/12 h | 30/8 h | 30/8 h | 30/6 h |
| Imipenem | IV | 25/12 h | 25/8 h | 25/12 h | 25/8 h |

* En meningitis el doble de la dosis señalada.
** En <1.200 g se dosifica cada 18-24 horas. Hay que monitorizar los valores plasmáticos.
*** Es nefrotóxico, sobre todo en combinación con aminoglicósidos.

Tabla 27: Empleo de antimicrobianos en el periodo perinatal (198)

5.1. Parto prematuro

El parto se define como la expulsión o extracción, de uno o más fetos, del cuerpo de la madre pasadas 20 semanas de edad gestacional (162). Pero debemos considerar distintos términos vinculados con la edad gestacional del feto en el momento del parto:

- El parto a término se considera cuando tiene lugar entre las semanas 37 y 42 de edad gestacional
- El parto prematuro se define como el nacimiento de un niño vivo posterior a las 20 semanas de edad gestacional, pero de menos de 37. Dentro de este término se diferencia el parto “muy prematuro” cuando ocurre entre las semanas 20 y 32 y el parto “extremadamente prematuro” que es el que tiene lugar entre las semanas 20 y 28 de edad gestacional.
- Parto post-término se define como aquel que tiene lugar pasadas 42 semanas de edad gestacional.

La edad gestacional se calcula añadiendo 2 semanas al número de semanas completas pasadas desde la fecha de última menstruación.

5.4. Bajo peso al nacer

Consideramos que un bebé presenta bajo peso al nacer cuando se encuentre por debajo de 2.500g, y consideramos un peso muy bajo al nacer cuando se encuentra por debajo de 1.500g. Además podemos considerar que un bebé es pequeño para su edad gestacional siempre que su peso se encuentre por debajo del valor medio menos dos veces la desviación estándar o se encuentre por debajo del percentil 10 de acuerdo a los datos locales de crecimiento intrauterino (162). El bajo peso al nacer se considera el factor predictivo más grave de mortalidad y morbilidad del recién nacido ({Soriano, 2002 #2264}. La incidencia de bajo peso al nacer se sitúa a nivel nacional en el 5,5% {Instituto-Nacional-de-Estadística, 1995 #2265}.

En un estudio realizado por Amiri M et al. se obtuvieron los siguientes valores en relación con el peso de los recién nacidos: la media de peso en el grupo control fue de 3169,16g mientras que en el grupo de madres que habían sufrido ITU este valor descendió a 2886.66g resultando significativo con un p-valor < 0,001 (Tabla 28). En este estudio se consideró también la longitud del infante encontrando que en el grupo de estudio la longitud se reducía 2,46cm de media respecto a los nacidos de las madres del grupo control con un p-valor < 0,001 (Tabla.35) {Amiri, 2015 #2238}.

| Weight, gr | Urinary Infection | | Total |
|-------------|-------------------|-------------------|-------------|
| | Case group | Control group | |
| <2500 | 490 (44.43) | 210 (18.55) | 700 |
| 2500 - 5000 | 622 (54.94) | 679 (59.98) | 1301 |
| > 5000 | 20 (1.72) | 243 (21.47) | 263 |
| Sum | 1132 (100) | 1132 (100) | 2264 |

^a P < 0.001.

^b All values are presented No. (%).

Tabla 28: Frecuencia de niños, basado en su peso al nacer en el grupo de madres que han sufrido ITU (Case groups) y el grupo de madres que no han sufrido ITU (Control groups)^a.
^b. {Amiri, 2015 #2238}.

| Height, Cm | Urinary Infection | | Total |
|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Case Group | Control Group | |
| 45 | 189 (16.70) | 5 (0.44) | 194 (8.30) |
| 46 | 112 (9.89) | 4 (0.35) | 116 (5) |
| 47 | 98 (8.60) | 7 (0.61) | 105 (4.20) |
| 48 | 226 (19.96) | 19 (1.67) | 245 (10.80) |
| 49 | 117 (10.34) | 211 (18.78) | 328 (8.30) |
| 50 | 132 (11.66) | 215 (18.99) | 347 (15.80) |
| 51 | 112 (9.89) | 284 (25.08) | 396 (22.50) |
| 52 | 57 (5.04) | 196 (17.31) | 253 (11.70) |
| 53 | 16 (1.41) | 131 (11.57) | 147 (6.70) |
| 54 | 56 (4.95) | 44 (3.88) | 100 (5) |
| 55 | 17 (1.50) | 16 (1.41) | 33 (1.70) |
| Total | 1132 (100) | 1132 (100) | 2264 (100) |
| Average | 48.52 cm | 50.98 cm | 49.7 cm |
| P-value | < 0.001 | < 0.001 | |

^a All values are presented as No. (%).

Tabla.29: Frecuencia y porcentaje de la longitud del recién nacido en el grupo de ensayo y el grupo control {Amiri, 2015 #2238}.

En un estudio realizado en el “Grupo de Hospitales Castrillo” durante los años 1996-97, se estudió el peso al nacer en referencia a la etiología de la sepsis neonatal. Los datos revelaron que en el caso de los recién nacidos con peso inferior a 1500g la causa más frecuente de sepsis era la infección por *E. coli* (p-valor < 0,001) mientras que en los recién nacidos con peso superior a 1500g el agente predominante era *S. agalactiae* (p-valor < 0,01), Tabla.30, {del Río, 2001 #2252}.

| Patógeno | ≤ 1.500 g | > 1.500 g |
|------------------------------|-----------------|-----------------|
| | N = 49 | N = 318 |
| | N° de casos (%) | N° de casos (%) |
| GRAMPOSITIVOS | 27 (55,1) | 266 (83,6) |
| EGB (<i>S. agalactiae</i>) | 9 (18,4)* | 177 (55,7)* |
| <i>E. faecalis</i> | 7 (14,3) | 26 (8,2) |
| Otros estreptococos | 6 (12,2) | 26 (8,2) |
| <i>S. epidermidis</i> | 1 (2,0) | 14 (4,4) |
| Otros EC (-) | 1 (2,0) | 8 (2,5) |
| <i>S. aureus</i> | 0 (0,0) | 10 (3,1) |
| <i>L. monocytogenes</i> | 2 (4,1) | 3 (0,9) |
| Otros | 1 (2,0) | 2 (0,6) |
| GRAMNEGATIVOS | 22 (44,9) | 52 (16,3) |
| <i>E. coli</i> | 12 (24,5)** | 29 (9,1)** |
| <i>Klebsiella</i> | 4 (8,2) | 6 (1,8) |
| <i>H. influenzae</i> | 1 (2,0) | 2 (0,6) |
| <i>Enterobacter</i> | 0 (0,0) | 3 (0,9) |
| <i>Pseudomonas</i> | 1 (2,0) | 2 (0,6) |
| Otros | 4 (8,2) | 10 (3,1) |

* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Tabla 30: Comparación de la etiología de la sepsis neonatal en recién nacidos con peso inferior y superior a 1500g, entre 1996 y 1997 en los Hospitales del Grupo Castrillo {del Río, 2001 #2252}.

Por otro lado, se realizó un estudio en Madrid que determinó cuales eran los factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer, en los que no se determinó ninguna relación con el diagnóstico de ITU durante el embarazo. Los factores que resultaron estadísticamente significativos fueron: el peso materno pregestacional, la ganancia ponderal de peso durante el embarazo, los antecedentes de bajo peso al nacer en partos previos o en la propia embarazada, el estado civil, la edad gestacional en el momento del parto, semana de la primera visita al médico, número de visitas durante el embarazo, número de cigarrillos por día, trabajo fuera del hogar, tipo de profesión materna, amenaza de aborto y desprendimiento previo de placenta {Soriano, 2002 #2264}. Mientras que un estudio similar, realizado en Cuba, determinó que los factores asociados eran: el estado nutricional materno previo, la ganancia de peso, y enfermedades maternas asociadas al embarazo, destacando, entre estas últimas, la hipertensión inducida por embarazo, la sepsis urinaria, la infección vaginal y la anemia {Guevara Cosme, 2009 #2266}.

Manejo de los bebés nacidos con bajo peso al nacer o bebé pretérmino

Cuando el bebé es pequeño (1500-2500g o 33-37 semanas) se debe vigilar la ventilación y la temperatura. Actuando tanto si desarrolla cianosis o dificultad respiratoria, aplicando oxígeno como calentándolo si su temperatura descendiendo por debajo de los 35°C {Organización-Mundial-de-la-Salud, 2000 #2267}.

Manejo de los bebés nacidos con muy bajo peso al nacer o bebé pretérmino extremo

Cuando el bebé es muy pequeño (<1500g o <32 semanas) es probable que desarrolle problemas graves de salud, por esta razón requieren atención especial siendo trasladados a una unidad adecuada. Durante el transporte a la unidad debemos asegurarnos de mantener la temperatura, comprobar el historial materno en busca de una posible infección bacteriana y comprobar si existe cianosis. Ante el diagnóstico de alguna de estas dos posibilidades, aplicar tratamiento antibiótico en el primer caso y para el segundo se suministra oxígeno mediante catéter nasal {Organización-Mundial-de-la-Salud, 2000 #2267}.

II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Hay relación entre la infección urinaria de repetición y los eventos obstétricos y la fertilidad femenina.

OBJETIVOS

1. Conocer la epidemiología de los antecedentes obstétricos en las mujeres con infecciones del tracto urinario de repetición.
2. Investigar la relación de los eventos obstétricos y la presencia de infecciones del tracto urinario de repetición.
3. Evaluar la relación entre la distribución de diagnósticos secundarios más frecuentes y la presencia de infecciones del tracto urinario de repetición comparado con mujeres sin esas infecciones.

III.MATERIAL Y MÉTODO

1. Generalidades.

Se realiza un estudio observacional multicéntrico de carácter retrospectivo. Se revisaron historiales clínicos de 714 mujeres estudiadas bien por ITUR (grupo de estudio) bien por carcinoma renal (grupo control) previamente a diciembre de 2016.

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

A partir de la información contenida en los historiales clínicos, se elaboró un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

2. Instalaciones.

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación del Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca relacionado con la APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) en el seno del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en abril 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.

1.Material.

1.1.Selección muestral.

El material de estudio consistió en 714 historiales clínicos de mujeres tratadas por ITUR o por cáncer de riñón previamente a diciembre de 2016.

La selección muestral se obtiene de los historiales clínicos de las pacientes estudiadas y tratadas por ITUR o que habían sido tratadas con nefrectomía radical por cáncer de riñón, tomando como referencia diciembre de 2016 y seleccionando secuencialmente de forma sucesiva, exhaustiva y retrospectiva a todas las pacientes.

Las pacientes fueron atendidas en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Hospital General Santísima Trinidad de Salamanca, Hospital Universitario San

Pedro de Logroño, Centro de Salud de Peñaranda, Centro de Salud María Auxiliadora de Béjar y Centro de Salud Universidad Centro de Salamanca.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

3.2. Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo observacional. 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 datos de carácter personal. Posteriormente se realizan un análisis estadístico de estos datos, organizados en un documento excel. La recopilación de datos se realiza en dos ámbitos: Centros asistenciales españoles y extranjeros.

3.3. Grupos de estudio

Distinguimos 2 grupos de estudio en función del padecimiento de ITUR o no:
Grupo A (n= 588, GA): pacientes estudiadas y tratadas por padecer ITUR.
Grupo B (n= 126, GB): pacientes estudiadas y tratadas por cáncer de riñón, que no padecen ITUR.

3.4. Variables estudiadas

- Edad.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Antecedentes obstétricos/ginecológicos: se distinguieron los siguientes:
 - Nulípara
 - Eutócico
 - Distócico
 - Aborto
 - Histerectomía sin anexectomía
 - Histerectomía con anexectomía
- Diagnósticos secundarios, antecedentes quirúrgicos y hábitos tóxicos.

6.Conflicto de intereses

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica (199) y Guía de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología 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.

7. Consentimientos informados de los pacientes (Real Decreto 651/93).

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

8.Análisis estadístico.

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, χ^2 , 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 $p < 0,05$.

IV.RESULTADOS

1.Edad.

1.01. Edad en grupo GG y subgrupos GA,GB,GC,GD.

La edad media fue 61.04 años, SD 6.50, mediana 61, rango -92(gráfico 39).

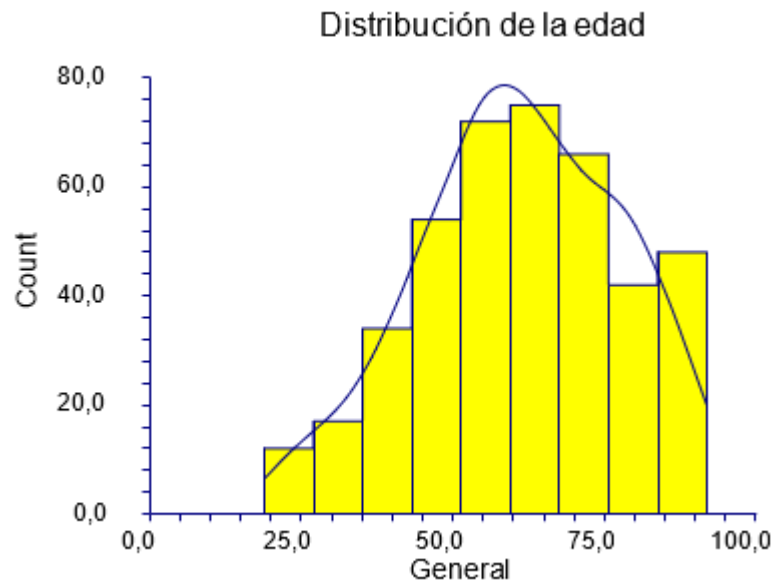


Gráfico 27: Distribución de la edad en la muestra general.

La Tabla.31 y el gráfico 28 muestran la edad en los grupos. La edad en GG fue inferior en el subgrupo GA ($p=0,0000001$).

| Grupo | Edad media | Sd | Mediana | Rango |
|-------|------------|------|---------|-------|
| GA | 56.77 | 4.46 | 57.5 | 19-85 |
| GB | 71 | 6.73 | 74 | 25-92 |

Tabla.31: Edad en GA y GB.

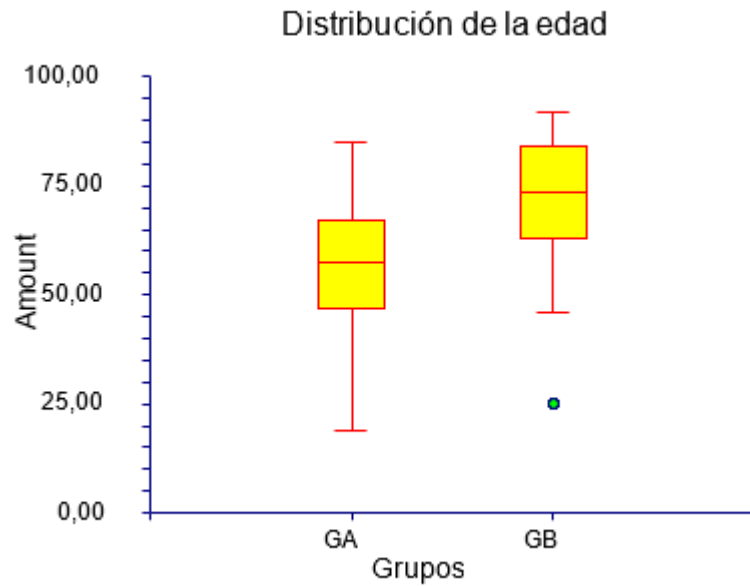


Gráfico 28: Distribución de la edad.

2.Índice de Masa Corporal (IMC).

2.01. Índice de Masa Corporal (IMC) en grupo GG y subgrupos GA y GB.

La media del Índice de Masa Corporal (IMC) fue 26.95 kg/m², SD 4.45, mediana 25.71, rango 19.23-35.56(Gráfico 41).

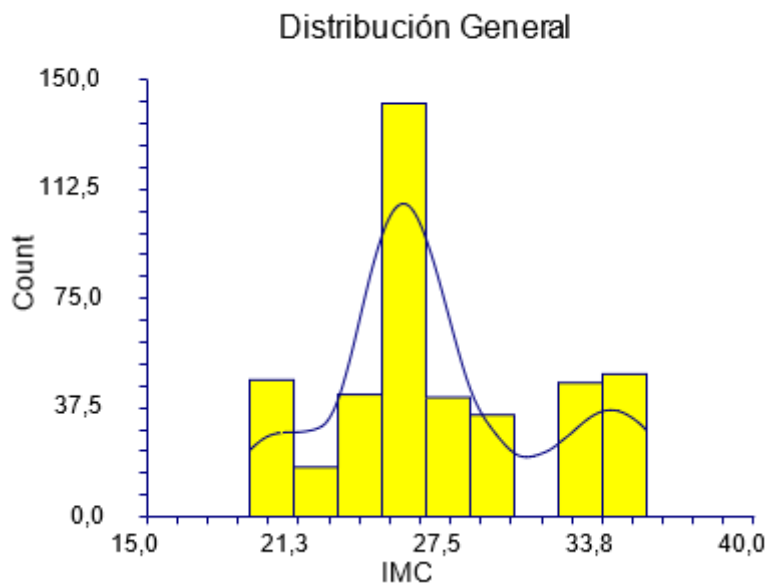


Gráfico 29: Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) en la muestra general.

La Tabla.32 y el gráfico 30 muestran el Índice de Masa Corporal (IMC) en los grupos. No hubo diferencias ($p=0,611821$).

| Grupo | IMC, media | Sd | Mediana | Rango |
|-------|------------|------|---------|-------------|
| GA | 26.86 | 4.48 | 25.71 | 19.23-35.56 |
| GB | 27.15 | 4.38 | 25.10 | 19.03-35.06 |

Tabla.32: Índice de Masa Corporal (IMC) en GA y GB.

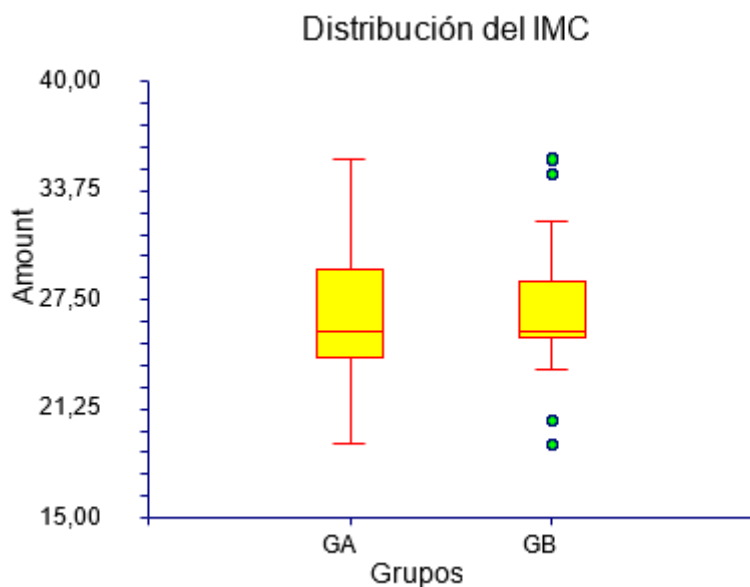


Gráfico 30: Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC).

3. Antecedentes obstétricos.

3.01. Antecedentes obstétricos en grupo general y subgrupos GA y GB.

La Tabla.39 muestra la distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en el grupo A y B.

| Antecedentes obstétricos | GA | GB | Total |
|-------------------------------|-----|----|-------|
| Nulipara | 20 | 90 | 90 |
| Eutocico | 416 | 30 | 446 |
| Distocico | 58 | 56 | 114 |
| Aborto | 102 | 30 | 132 |
| Histerectomía sin anexectomía | 100 | 18 | 118 |
| Histerectomía con anexectomía | 100 | 66 | 166 |

Tabla.33: Distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en el grupo A y B.

La Tabla 34 muestra la comparación de antecedentes obstétricos y condiciones en el grupo A y B.

| Antecedentes obstétricos | GA, n=294 | | GB, n=126 | | P |
|-------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|--------|
| | n | % | n | % | |
| Nulipara | 20 | 3,4 | 90 | 71,42 | 0.0001 |
| Eutocico | 416 | 70,74 | 30 | 23,8 | 0.0001 |
| Distocico | 58 | 9,86 | 56 | 44,44 | 0.0001 |
| Aborto | 102 | 17,34 | 30 | 23,8 | 0.1381 |
| Histerectomía sin anexectomía | 100 | 17 | 18 | 14,28 | 0.5640 |
| Histerectomía con anexectomía | 100 | 17 | 66 | 52,38 | 0.0001 |

Tabla 34: Comparación de antecedentes obstétricos y condiciones en el grupo A y B.

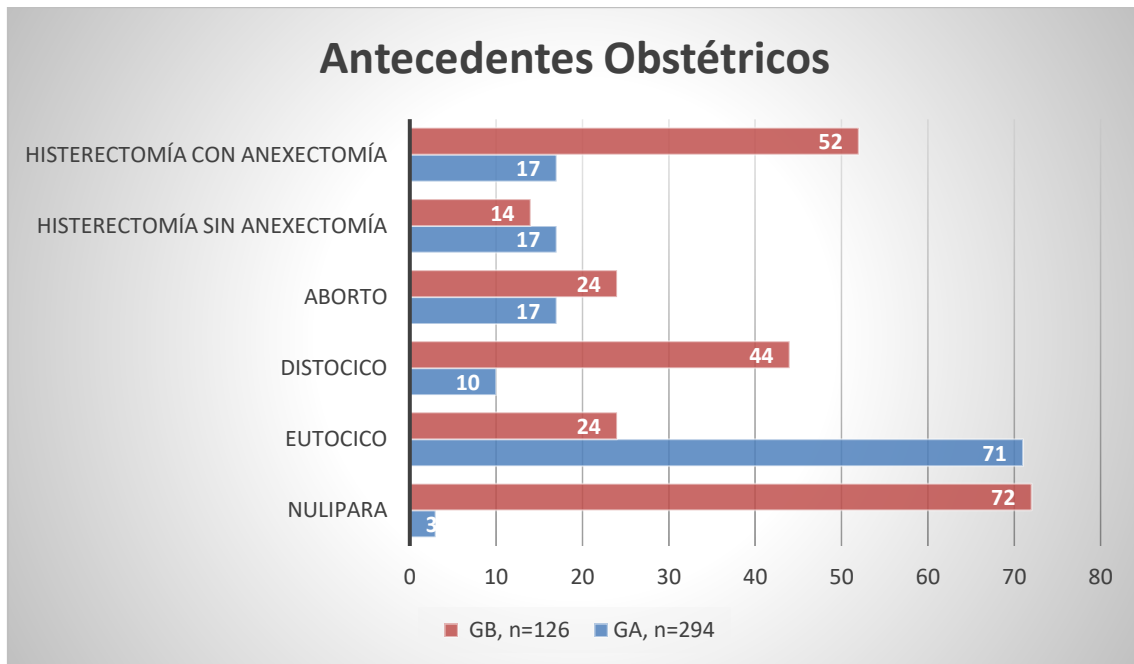


Gráfico 31: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en los grupos A y B.

4. Diagnósticos Secundarios

4.01. Diagnósticos Secundarios en grupo general y subgrupos GA y GB.

La Tabla 35 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes nulíparas en el grupo A y B.

| Diagnósticos secundarios | codificación | Nulípara en GA n | Nulípara en GB n | Total |
|----------------------------------|--------------|---------------------|---------------------|-------|
| HTA | 2.1. | 10 | 73 | 83 |
| Cardiopatía isquémica | 2.2. | 0 | 18 | 18 |
| Alteraciones del ritmo cardíaco | 2.2.1. | 0 | 0 | 0 |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2.3.2. | 4 | 2 | 6 |
| Gastritis, ulcus. | 2.4. | 2 | 6 | 8 |
| Dislipemia | 2.5.1. | 0 | 48 | 48 |
| Hipotiroidismo | 2.5.2. | 2 | 6 | 8 |
| Obesidad | 2.5.3. | 0 | 12 | 12 |
| Patología neurológica periférica | 2.6.2. | 2 | 6 | 8 |
| Ansiedad | 2.8.1. | 0 | 0 | 0 |

| | | | | |
|------------------------|--------|----|----|-----|
| Depresión | 2.8.2. | 0 | 6 | 6 |
| Patología respiratoria | 2.9. | 0 | 18 | 18 |
| Traumatología | 2.11. | 0 | 0 | 0 |
| Otras enfermedades | 2.14. | 10 | 60 | 70 |
| Ninguno | 9. | 10 | 18 | 28 |
| Quirúrgico abdominal | 3.1. | 0 | 12 | 12 |
| Quirúrgico pelviano | 3.3. | 0 | 0 | 0 |
| Otras Quirúrgicas | 3.8. | 10 | 73 | 83 |
| Ningún tóxico | 5.1. | 16 | 90 | 106 |
| Fumador activo | 5.2.3. | 0 | 0 | 0 |
| Exfumador | 5.2.4. | 4 | 0 | 4 |
| Incontinencia urinaria | 8.1. | 0 | 0 | 0 |
| Cistocele | 8.2. | 2 | 0 | 2 |
| Prolapso uterino | 8.3. | 0 | 0 | 0 |
| Ninguno | 9. | 16 | 12 | 28 |

Tabla.35: Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes nulíparas en los grupos A y B.

La Tabla 36 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes nulíparas en el grupo A y B.

| Diagnósticos secundarios | codificación | Nulípara en GA, n=20 | | Nulípara en GB, n=90 | | p |
|---------------------------------|--------------|-------------------------|----|-------------------------|-------|--------|
| | | n | % | n | % | |
| HTA | 2.1. | 10 | 50 | 73 | 81,11 | 0.0391 |
| Cardiopatía isquémica | 2.2. | 0 | 0 | 18 | 20 | 0.2010 |
| Alteraciones del ritmo cardíaco | 2.2.1. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2.3.2. | 4 | 20 | 2 | 2,22 | 0.0488 |
| Gastritis, ulcus. | 2.4. | 2 | 10 | 6 | 6,66 | 0.5333 |

| | | | | | | |
|----------------------------------|--------|----|----|----|-------|--------|
| Dislipemia | 2.5.1. | 0 | 0 | 48 | 53,33 | 0.0013 |
| Hipotiroidismo | 2.5.2. | 2 | 10 | 6 | 6,66 | 0.5333 |
| Obesidad | 2.5.3. | 0 | 0 | 12 | 13,33 | 0.6039 |
| Patología neurológica periférica | 2.6.2. | 2 | 10 | 6 | 6,66 | 0.5333 |
| Ansiedad | 2.8.1. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Depresión | 2.8.2. | 0 | 0 | 6 | 6,66 | 1.0000 |
| Patología respiratoria | 2.9. | 0 | 0 | 18 | 20 | 0.2010 |
| Traumatología | 2.11. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Otras enfermedades | 2.14. | 10 | 50 | 60 | 66,66 | 0.3134 |
| Ninguno | 9. | 10 | 50 | 18 | 20 | 0.0474 |
| Quirúrgico abdominal | 3.1. | 0 | 0 | 12 | 13,33 | 0.6039 |
| Quirúrgico pelviano | 3.3. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Otras Quirúrgicas | 3.8. | 10 | 10 | 73 | 81,11 | 0.0001 |
| Ningún tóxico | 5.1. | 16 | 80 | 90 | 100 | 0.0091 |
| Fumador activo | 5.2.3. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Exfumador | 5.2.4. | 4 | 20 | 0 | 0 | 0.0091 |
| Incontinencia urinaria | 8.1. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Cistocele | 8.2. | 2 | 10 | 0 | 0 | 0.1000 |
| Prolapso uterino | 8.3. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Ninguno | 9. | 16 | 80 | 12 | 13,33 | 0.0001 |

Tabla.36: Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes nulíparas en el grupo A y B.

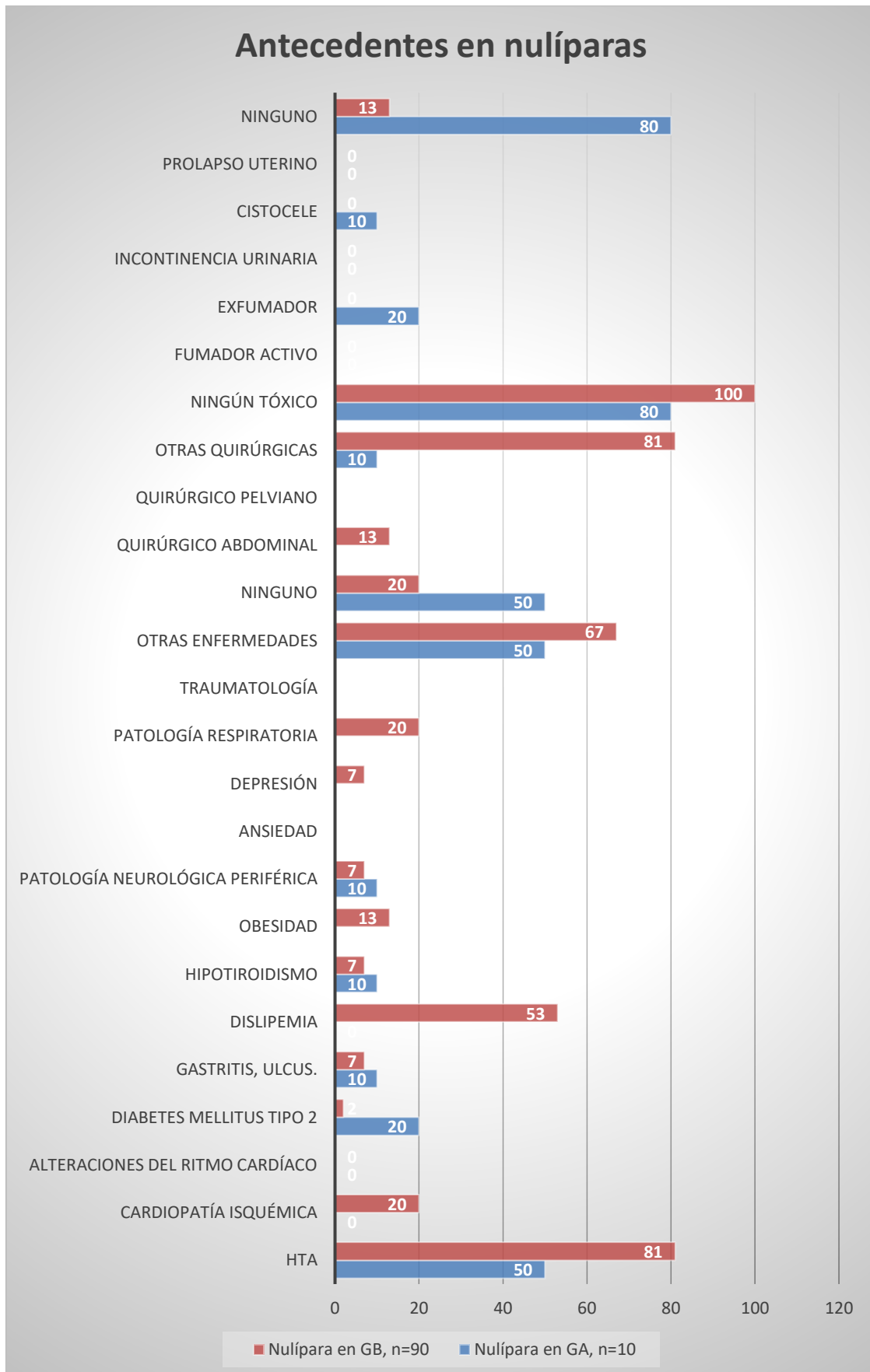


Gráfico 32: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en el grupo de nulíparas en el grupo A y B.

La Tabla 37 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con parto eutocico en el grupo A y B.

| Diagnósticos secundarios | codificacion | Parto eutocico en GA, n=416 | Parto eutocico en GB, n=30 | total |
|----------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------------|-------|
| | | n | n | |
| HTA | 2.1. | 120 | 30 | 150 |
| Cardiopatía isquémica | 2.2. | 6 | 0 | 6 |
| Alteraciones del ritmo cardíaco | 2.2.1. | 2 | 0 | 2 |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2.3.2. | 44 | 4 | 48 |
| Gastritis, ulcus. | 2.4. | 10 | 6 | 16 |
| Dislipemia | 2.5.1. | 26 | 6 | 32 |
| Hipotiroidismo | 2.5.2. | 18 | 0 | 18 |
| Obesidad | 2.5.3. | 6 | 0 | 6 |
| Patología neurológica periférica | 2.6.2. | 2 | 0 | 2 |
| Ansiedad | 2.8.1. | 6 | 0 | 6 |
| Depresión | 2.8.2. | 22 | 0 | 22 |
| Patología respiratoria | 2.9. | 18 | 6 | 24 |
| Traumatología | 2.11. | 2 | 0 | 2 |
| Otras enfermedades | 2.14. | 106 | 30 | 136 |
| Ninguno | 9. | 294 | 6 | 300 |
| Quirúrgico abdominal | 3.1. | 36 | 12 | 48 |
| Quirúrgico pelviano | 3.3. | 12 | 0 | 12 |
| Otras Quirúrgicas | 3.8. | 114 | 24 | 138 |
| Ningún tóxico | 5.1. | 368 | 30 | 398 |
| Fumador activo | 5.2.3. | 12 | 0 | 12 |

| | | | | |
|------------------------|--------|-----|---|-----|
| Exfumador | 5.2.4. | 8 | 0 | 8 |
| Incontinencia urinaria | 8.1. | 2 | 0 | 2 |
| Cistocele | 8.2. | 14 | 0 | 14 |
| Prolapso uterino | 8.3. | 2 | 0 | 2 |
| Ninguno | 9. | 288 | 6 | 294 |

Tabla 37: Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con parto eutocico en el grupo A y B.

La Tabla 37 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con parto eutocico en el grupo A y B.

| Diagnósticos secundarios | codificación | Parto eutocico en GA, n=416 | | Parto eutocico en GB, n=30 | | p |
|----------------------------------|--------------|-----------------------------|-------|----------------------------|-------|--------|
| | | n | % | n | % | |
| HTA | 2.1. | 120 | 28,84 | 30 | 100 | 0.0001 |
| Cardiopatía isquémica | 2.2. | 6 | 1,44 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Alteraciones del ritmo cardíaco | 2.2.1. | 2 | 0,48 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2.3.2. | 44 | 10,57 | 4 | 13,33 | 0.7527 |
| Gastritis, ulcus. | 2.4. | 10 | 2,4 | 6 | 20 | 0.0007 |
| Dislipemia | 2.5.1. | 26 | 6,25 | 6 | 20 | 0.0201 |
| Hipotiroidismo | 2.5.2. | 18 | 4,32 | 0 | 0 | 0.6074 |
| Obesidad | 2.5.3. | 6 | 1,44 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Patología neurológica periférica | 2.6.2. | 2 | 0,48 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Ansiedad | 2.8.1. | 6 | 1,44 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Depresión | 2.8.2. | 22 | 5,28 | 0 | 0 | 0.3677 |
| Patología respiratoria | 2.9. | 18 | 4,32 | 6 | 20 | 0.0054 |
| Traumatología | 2.11. | 2 | 0,48 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Otras enfermedades | 2.14. | 106 | 25,48 | 30 | 100 | 0.0001 |
| Ninguno | 9. | 294 | 70,67 | 6 | 20 | 0.0001 |

| | | | | | | |
|------------------------|--------|-----|-------|----|-----|--------|
| Quirúrgico abdominal | 3.1. | 36 | 8,65 | 12 | 40 | 0.0001 |
| Quirúrgico pelviano | 3.3. | 12 | 2,88 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Otras Quirúrgicas | 3.8. | 114 | 27,4 | 24 | 80 | 0.0001 |
| Ningún tóxico | 5.1. | 368 | 88,46 | 30 | 100 | 0.0515 |
| Fumador activo | 5.2.3. | 12 | 2,88 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Exfumador | 5.2.4. | 8 | 1,92 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Incontinencia urinaria | 8.1. | 2 | 0,48 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Cistocele | 8.2. | 14 | 3,36 | 0 | 0 | 0.6004 |
| Prolapso uterino | 8.3. | 2 | 0,48 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Ninguno | 9. | 288 | 69,23 | 6 | 20 | 0.0001 |

Tabla 38: Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con parto eutócico en el grupo A y B.

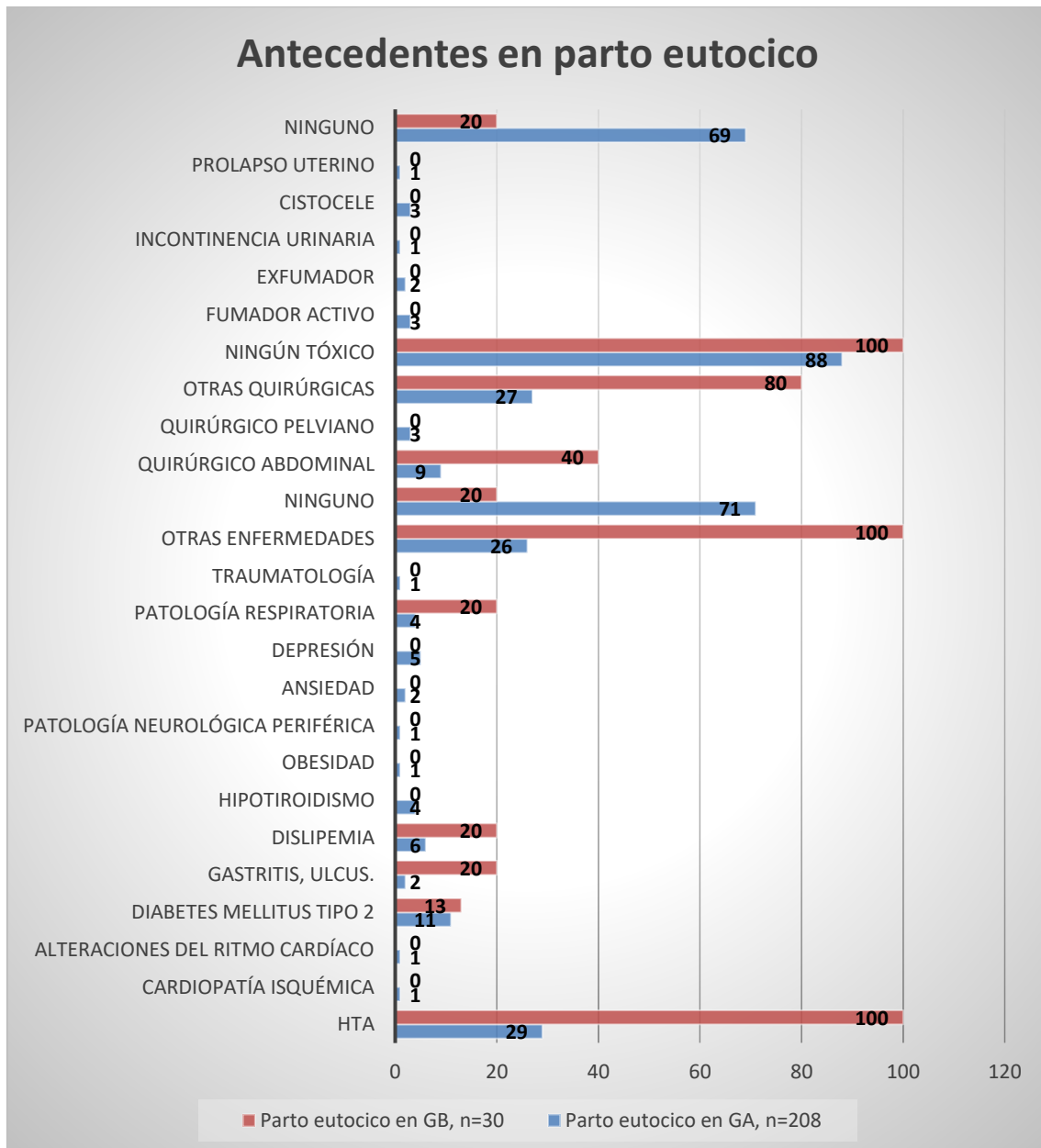


Gráfico 33: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en el parto eutócico en el grupo A y B.

La Tabla 39 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con parto distócico en el grupo A y B.

| Diagnósticos secundarios | codificación | Parto distócico en GA, n= 58 | Parto distócico en GB, n=56 | Total |
|---------------------------------|--------------|------------------------------|-----------------------------|-------|
| | | N | n | |
| HTA | 2.1. | 30 | 54 | 84 |
| Cardiopatía isquémica | 2.2. | 2 | 3 | 5 |
| Alteraciones del ritmo cardíaco | 2.2.1. | 2 | 0 | 2 |

| | | | | |
|----------------------------------|--------|----|----|----|
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2.3.2. | 10 | 6 | 16 |
| Gastritis, ulcus. | 2.4. | 6 | 0 | 6 |
| Dislipemia | 2.5.1. | 8 | 40 | 48 |
| Hipotiroidismo | 2.5.2. | 10 | 6 | 16 |
| Obesidad | 2.5.3. | 0 | 6 | 6 |
| Patología neurológica periférica | 2.6.2. | 2 | 6 | 8 |
| Ansiedad | 2.8.1. | 10 | 3 | 13 |
| Depresión | 2.8.2. | 8 | 2 | 10 |
| Patología respiratoria | 2.9. | 2 | 1 | 3 |
| Traumatología | 2.11. | 2 | 3 | 5 |
| Otras enfermedades | 2.14. | 0 | 38 | 38 |
| Ninguno | 9. | 18 | 12 | 30 |
| Quirúrgico abdominal | 3.1. | 8 | 12 | 20 |
| Quirúrgico pelviano | 3.3. | 6 | 12 | 18 |
| Otras Quirúrgicas | 3.8. | 0 | 0 | 0 |
| Ningún tóxico | 5.1. | 52 | 40 | 92 |
| Fumador activo | 5.2.3. | 4 | 5 | 9 |
| Exfumador | 5.2.4. | 2 | 11 | 13 |
| Incontinencia urinaria | 8.1. | 10 | 0 | 10 |
| Cistocele | 8.2. | 12 | 3 | 15 |
| Prolapso uterino | 8.3. | 4 | 3 | 7 |
| Ninguno | 9. | 32 | 50 | 82 |

Tabla.39: Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con parto distocico en el grupo A y B.

La Tabla.40 muestra la comparación de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con parto distocico en el grupo A y B.

| Diagnósticos secundarios | codificación | Parto distocico en GA, n= 58 | | Parto distocico en GB, n=56 | | p |
|----------------------------------|--------------|------------------------------|-------|-----------------------------|-------|--------|
| | | n | % | n | % | |
| HTA | 2.1. | 30 | 51,72 | 54 | 96,42 | 0.0001 |
| Cardiopatía isquémica | 2.2. | 2 | 3,44 | 3 | 5,35 | 1.0000 |
| Alteraciones del ritmo cardíaco | 2.2.1. | 2 | 3,44 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2.3.2. | 10 | 17,24 | 6 | 10,71 | 0.4985 |
| Gastritis, ulcus. | 2.4. | 6 | 10,34 | 0 | 0 | 0.0370 |
| Dislipemia | 2.5.1. | 8 | 13,79 | 40 | 71,42 | 0.0001 |
| Hipotiroidismo | 2.5.2. | 10 | 17,24 | 6 | 10,71 | 0.4985 |
| Obesidad | 2.5.3. | 0 | 0 | 6 | 10,71 | 0.0905 |
| Patología neurológica periférica | 2.6.2. | 2 | 3,44 | 6 | 10,71 | 0.4132 |
| Ansiedad | 2.8.1. | 10 | 17,24 | 3 | 5,35 | 0.1150 |
| Depresión | 2.8.2. | 8 | 13,79 | 2 | 3,57 | 0.1742 |
| Patología respiratoria | 2.9. | 2 | 3,44 | 1 | 1,78 | 1.0000 |
| Traumatología | 2.11. | 2 | 3,44 | 3 | 5,35 | 1.0000 |
| Otras enfermedades | 2.14. | 0 | 0 | 38 | 67,85 | 0.0001 |
| Ninguno | 9. | 18 | 31,03 | 12 | 21,42 | 0.4272 |
| Quirúrgico abdominal | 3.1. | 8 | 13,79 | 12 | 21,42 | 0.5603 |
| Quirúrgico pelviano | 3.3. | 6 | 10,34 | 12 | 21,42 | 0.2449 |
| Otras Quirúrgicas | 3.8. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Ningún tóxico | 5.1. | 52 | 89,65 | 40 | 71,42 | 0.0973 |
| Fumador activo | 5.2.3. | 4 | 6,89 | 5 | 8,92 | 1.0000 |
| Exfumador | 5.2.4. | 2 | 3,44 | 11 | 19,64 | 0.0514 |

| | | | | | | |
|------------------------|------|----|-------|----|-------|--------|
| Incontinencia urinaria | 8.1. | 10 | 17,24 | 0 | 0 | 0.0036 |
| Cistocele | 8.2. | 12 | 20,68 | 3 | 5,35 | 0.0568 |
| Prolapso uterino | 8.3. | 4 | 6,89 | 3 | 5,35 | 1.0000 |
| Ninguno | 9. | 32 | 55,17 | 50 | 89,28 | 0.0007 |

Tabla 40: Comparación de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con parto distócico en el grupo A y B.

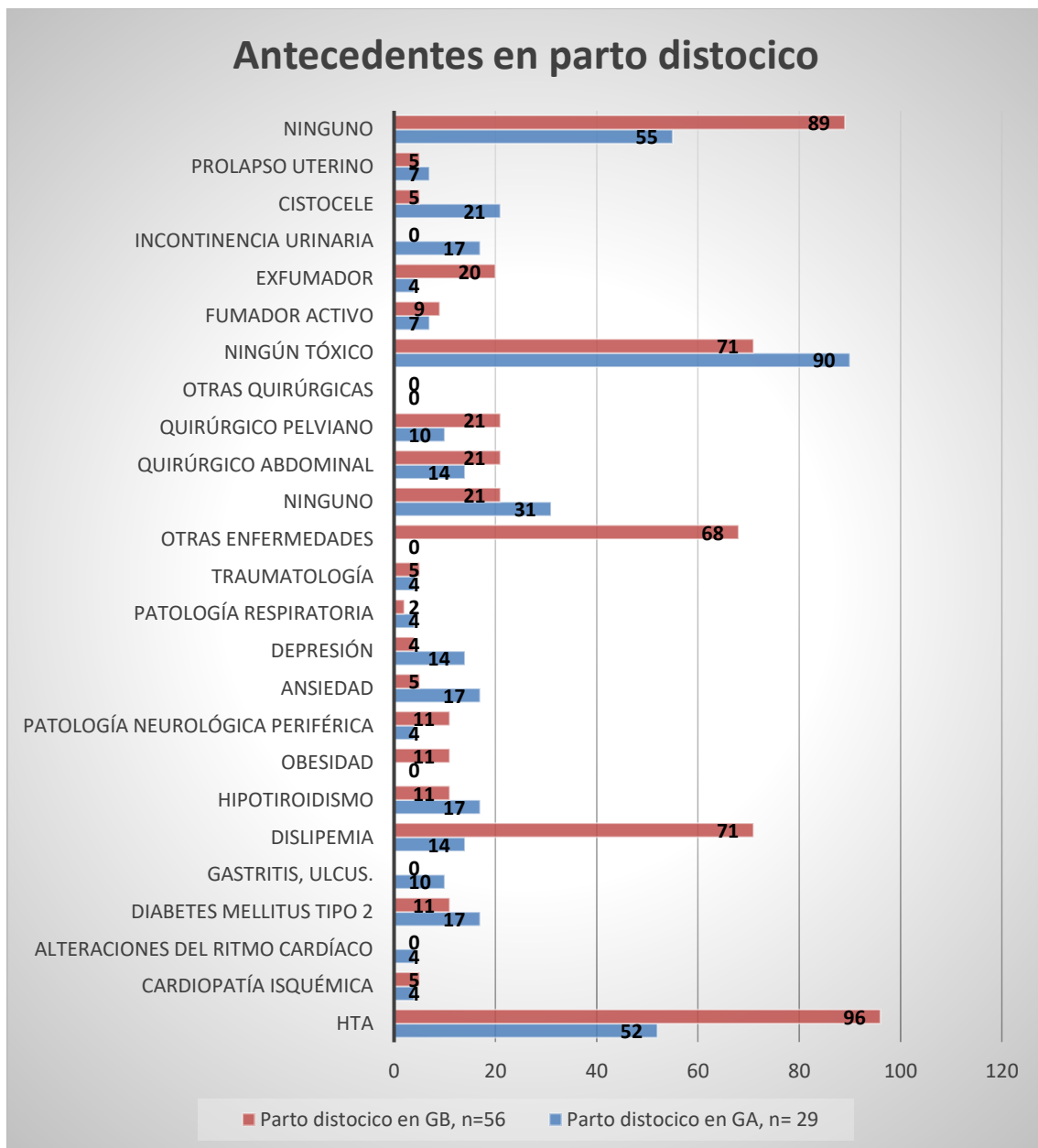


Gráfico 34: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en parto distócico del grupo A y B.

La Tabla 41 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con aborto o legrado en el grupo A y B.

| Diagnósticos secundarios | codificación | Aborto o legrado en GA, n=102 | Aborto o legrado en GB, n=30 | Total |
|----------------------------------|--------------|-------------------------------|------------------------------|-------|
| | | N | n | |
| HTA | 2.1. | 34 | 30 | 64 |
| Cardiopatía isquémica | 2.2. | 2 | 0 | 2 |
| Alteraciones del ritmo cardíaco | 2.2.1. | 0 | 0 | 0 |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2.3.2. | 8 | 2 | 10 |
| Gastritis, ulcus. | 2.4. | 2 | 6 | 8 |
| Dislipemia | 2.5.1. | 10 | 6 | 16 |
| Hipotiroidismo | 2.5.2. | 4 | 0 | 4 |
| Obesidad | 2.5.3. | 0 | 6 | 6 |
| Patología neurológica periférica | 2.6.2. | 0 | 0 | 0 |
| Ansiedad | 2.8.1. | 0 | 0 | 0 |
| Depresión | 2.8.2. | 6 | 0 | 6 |
| Patología respiratoria | 2.9. | 6 | 6 | 12 |
| Traumatología | 2.11. | 0 | 0 | 0 |
| Otras enfermedades | 2.14. | 30 | 30 | 60 |
| Ninguno | 9. | 66 | 6 | 72 |
| Quirúrgico abdominal | 3.1. | 2 | 0 | 2 |
| Quirúrgico pelviano | 3.3. | 2 | 0 | 2 |
| Otras Quirúrgicas | 3.8. | 34 | 24 | 58 |
| Ningún tóxico | 5.1. | 92 | 30 | 122 |
| Fumador activo | 5.2.3. | 6 | 0 | 6 |

| | | | | |
|------------------------|--------|----|---|----|
| Exfumador | 5.2.4. | 2 | 0 | 2 |
| Incontinencia urinaria | 8.1. | 2 | 0 | 2 |
| Cistocele | 8.2. | 6 | 0 | 6 |
| Prolapso uterino | 8.3. | 0 | 0 | 0 |
| Ninguno | 9. | 66 | 6 | 72 |

Tabla 41: Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con aborto o legrado en el grupo A y B.

La Tabla.42 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con aborto o legrado en el grupo A y B.

| Diagnósticos secundarios | codificación | Aborto o legrado en GA, n=102 | | Aborto o legrado en GB, n=30 | | p |
|----------------------------------|--------------|-------------------------------|-------|------------------------------|------|--------|
| | | n | % | n | % | |
| HTA | 2.1. | 34 | 33,33 | 30 | 100 | 0.0001 |
| Cardiopatía isquémica | 2.2. | 2 | 1,96 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Alteraciones del ritmo cardíaco | 2.2.1. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2.3.2. | 8 | 7,84 | 2 | 6,66 | 1.0000 |
| Gastritis, ulcus. | 2.4. | 2 | 1,96 | 6 | 20 | 0.0093 |
| Dislipemia | 2.5.1. | 10 | 9,8 | 6 | 20 | 0.1681 |
| Hipotiroidismo | 2.5.2. | 4 | 3,92 | 0 | 0 | 0.5278 |
| Obesidad | 2.5.3. | 0 | 0 | 6 | 20 | 0.0018 |
| Patología neurológica periférica | 2.6.2. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Ansiedad | 2.8.1. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Depresión | 2.8.2. | 6 | 5,88 | 0 | 0 | 0.2917 |
| Patología respiratoria | 2.9. | 6 | 5,88 | 6 | 20 | 0.0702 |
| Traumatología | 2.11. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Otras enfermedades | 2.14. | 30 | 29,41 | 30 | 100 | 0.0001 |
| Ninguno | 9. | 66 | 64,7 | 6 | 20 | 0.0002 |

| | | | | | | |
|------------------------|--------|----|-------|----|-----|--------|
| Quirúrgico abdominal | 3.1. | 2 | 1,96 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Quirúrgico pelviano | 3.3. | 2 | 1,96 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Otras Quirúrgicas | 3.8. | 34 | 33,33 | 24 | 80 | 0.0001 |
| Ningún tóxico | 5.1. | 92 | 90,19 | 30 | 100 | 0.1518 |
| Fumador activo | 5.2.3. | 6 | 5,88 | 0 | 0 | 0.2917 |
| Exfumador | 5.2.4. | 2 | 1,96 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Incontinencia urinaria | 8.1. | 2 | 1,96 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Cistocele | 8.2. | 6 | 5,88 | 0 | 0 | 0.2917 |
| Prolapso uterino | 8.3. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Ninguno | 9. | 66 | 64,7 | 6 | 20 | 0.0002 |

Tabla 42: Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con aborto o legrado en el grupo A y B.

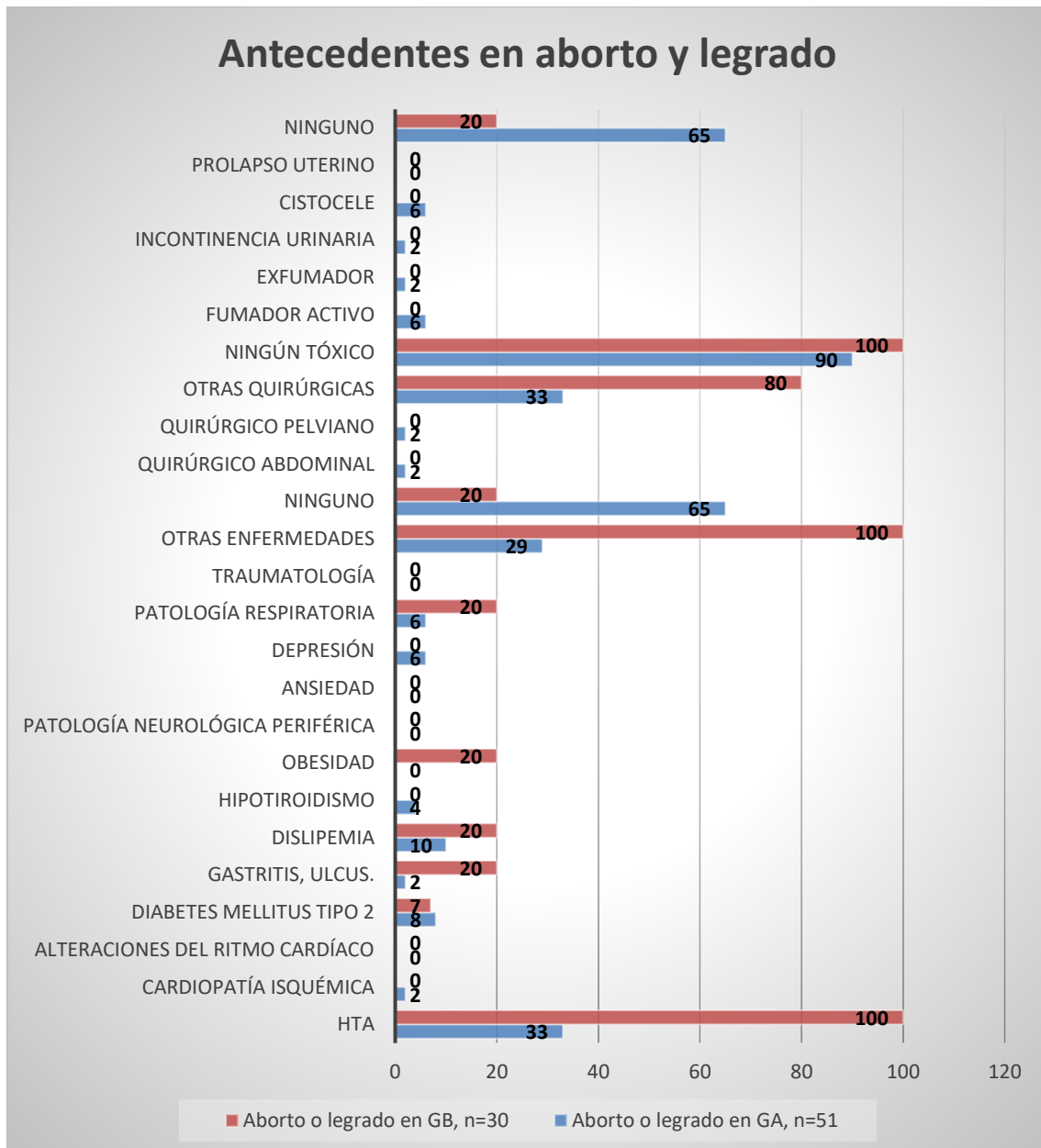


Gráfico 35: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en aborto y legrado del grupo A y B.

La Tabla 43 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con histerectomía sin anexectomía en el grupo A y B.

| Diagnósticos secundarios | codificación | Histerectomía sin anexectomía en GA, n=100 | Histerectomía sin anexectomía en GB, n=18 | Total |
|---------------------------------|--------------|--|---|-------|
| | | N | n | |
| HTA | 2.1. | 30 | 12 | 42 |
| Cardiopatía isquémica | 2.2. | 2 | 0 | 2 |
| Alteraciones del ritmo cardíaco | 2.2.1. | 2 | 0 | 2 |

| | | | | |
|----------------------------------|--------|----|----|-----|
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2.3.2. | 8 | 5 | 13 |
| Gastritis, ulcus. | 2.4. | 6 | 0 | 6 |
| Dislipemia | 2.5.1. | 8 | 0 | 8 |
| Hipotiroidismo | 2.5.2. | 10 | 0 | 10 |
| Obesidad | 2.5.3. | 0 | 0 | 0 |
| Patología neurológica periférica | 2.6.2. | 2 | 0 | 2 |
| Ansiedad | 2.8.1. | 0 | 0 | 0 |
| Depresión | 2.8.2. | 6 | 0 | 6 |
| Patología respiratoria | 2.9. | 2 | 0 | 2 |
| Traumatología | 2.11. | 2 | 0 | 2 |
| Otras enfermedades | 2.14. | 22 | 12 | 34 |
| Ninguno | 9. | 66 | 0 | 66 |
| Quirúrgico abdominal | 3.1. | 8 | 0 | 8 |
| Quirúrgico pelviano | 3.3. | 0 | 0 | 0 |
| Otras Quirúrgicas | 3.8. | 24 | 12 | 36 |
| Ningún tóxico | 5.1. | 96 | 18 | 114 |
| Fumador activo | 5.2.3. | 0 | 0 | 0 |
| Exfumador | 5.2.4. | 0 | 0 | 0 |
| Incontinencia urinaria | 8.1. | 0 | 0 | 0 |
| Cistocele | 8.2. | 8 | 0 | 8 |
| Prolapso uterino | 8.3. | 0 | 0 | 0 |
| Ninguno | 9. | 76 | 18 | 94 |

Tabla.43: Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con histerectomía sin anexectomía en el grupo A y B.

La Tabla 44 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con histerectomía sin anexectomía en el grupo A y B.

| Diagnósticos secundarios | codificación | Histerectomía sin anexectomía en GA, n=100 | | Histerectomía sin anexectomía en GB, n=18 | | p |
|----------------------------------|--------------|--|----|---|-------|--------|
| | | n | % | n | % | |
| HTA | 2.1. | 30 | 30 | 12 | 66,66 | 0.0107 |
| Cardiopatía isquémica | 2.2. | 2 | 2 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Alteraciones del ritmo cardíaco | 2.2.1. | 2 | 2 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2.3.2. | 8 | 8 | 5 | 27,77 | 0.0483 |
| Gastritis, ulcus. | 2.4. | 6 | 6 | 0 | 0 | 0.5600 |
| Dislipemia | 2.5.1. | 8 | 8 | 0 | 0 | 0.5668 |
| Hipotiroidismo | 2.5.2. | 10 | 10 | 0 | 0 | 0.3146 |
| Obesidad | 2.5.3. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Patología neurológica periférica | 2.6.2. | 2 | 2 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Ansiedad | 2.8.1. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Depresión | 2.8.2. | 6 | 10 | 0 | 0 | 0.3146 |
| Patología respiratoria | 2.9. | 2 | 2 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Traumatología | 2.11. | 2 | 2 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Otras enfermedades | 2.14. | 22 | 22 | 12 | 66,66 | 0.0011 |
| Ninguno | 9. | 66 | 66 | 0 | 0 | 0.0001 |
| Quirúrgico abdominal | 3.1. | 8 | 8 | 0 | 0 | 0.5668 |
| Quirúrgico pelviano | 3.3. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Otras Quirúrgicas | 3.8. | 24 | 24 | 12 | 66,66 | 0.0031 |
| Ningún tóxico | 5.1. | 96 | 96 | 18 | 100 | 1.0000 |
| Fumador activo | 5.2.3. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |

| | | | | | | |
|------------------------|--------|----|----|----|-----|--------|
| Exfumador | 5.2.4. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Incontinencia urinaria | 8.1. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Cistocele | 8.2. | 8 | 8 | 0 | 0 | 0.5668 |
| Prolapso uterino | 8.3. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Ninguno | 9. | 76 | 76 | 18 | 100 | 0.0275 |

Tabla 44: Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con histerectomía sin anexectomía en el grupo A y B.

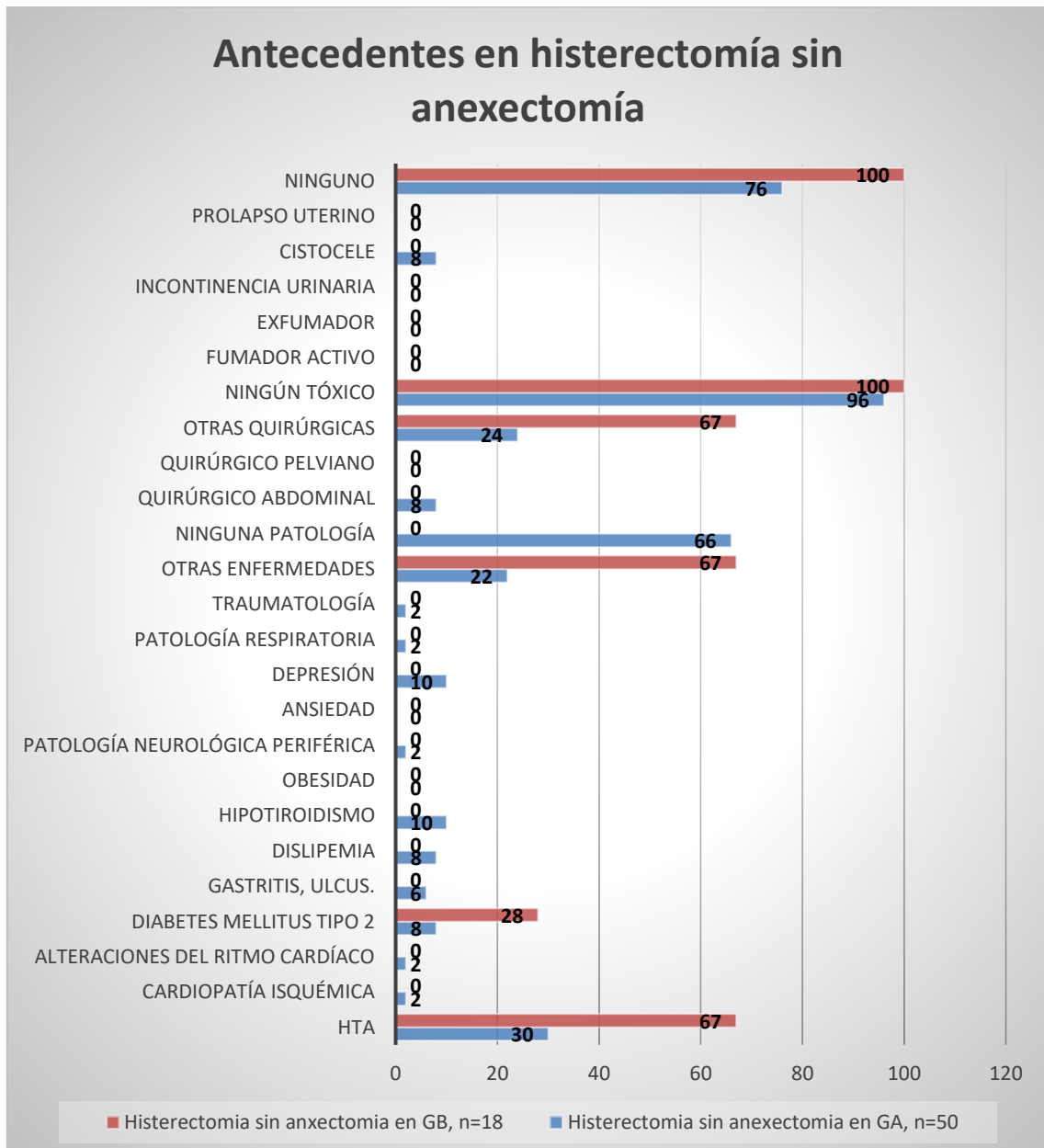


Gráfico 36: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en el grupo A y B con histerectomía sin anexectomía.

La Tabla 45 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con histerectomía con anexectomía en el grupo A y B.

| Diagnósticos secundarios | codificación | Histerectomía con anexectomía en GA, n=100 | Histerectomía con anexectomía en GB, n=66 | Total |
|----------------------------------|--------------|--|---|-------|
| | | N | n | |
| HTA | 2.1. | 24 | 54 | 78 |
| Cardiopatía isquémica | 2.2. | 0 | 18 | 18 |
| Alteraciones del ritmo cardíaco | 2.2.1. | 0 | 0 | 0 |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2.3.2. | 12 | 7 | 19 |
| Gastritis, ulcus. | 2.4. | 4 | 6 | 10 |
| Dislipemia | 2.5.1. | 6 | 42 | 48 |
| Hipotiroidismo | 2.5.2. | 10 | 6 | 16 |
| Obesidad | 2.5.3. | 0 | 6 | 6 |
| Patología neurológica periférica | 2.6.2. | 2 | 6 | 8 |
| Ansiedad | 2.8.1. | 6 | 0 | 6 |
| Depresión | 2.8.2. | 4 | 6 | 10 |
| Patología respiratoria | 2.9. | 2 | 12 | 14 |
| Traumatología | 2.11. | 4 | 0 | 4 |
| Otras enfermedades | 2.14. | 20 | 42 | 62 |
| Ninguno | 9. | 74 | 12 | 86 |
| Quirúrgico abdominal | 3.1. | 6 | 12 | 18 |
| Quirúrgico pelviano | 3.3. | 0 | 0 | 0 |
| Otras Quirúrgicas | 3.8. | 14 | 54 | 68 |
| Ningún tóxico | 5.1. | 94 | 66 | 160 |
| Fumador activo | 5.2.3. | 6 | 0 | 6 |

| | | | | |
|------------------------|--------|----|----|----|
| Exfumador | 5.2.4. | 0 | 0 | 0 |
| Incontinencia urinaria | 8.1. | 0 | 0 | 0 |
| Cistocele | 8.2. | 6 | 0 | 6 |
| Prolapso uterino | 8.3. | 0 | 0 | 0 |
| Ninguno | 9. | 82 | 12 | 94 |

Tabla 45: Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con histerectomía con anexectomía en el grupo A y B.

La Tabla 46 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con histerectomía con anexectomía en el grupo A y B.

| Diagnósticos secundarios | codificación | Histerectomía con anexectomía en GA, n=100 | | Histerectomía con anexectomía en GB, n=66 | | p |
|----------------------------------|--------------|--|----|---|-------|--------|
| | | N | % | n | % | |
| HTA | 2.1. | 24 | 24 | 54 | 81,81 | 0.0001 |
| Cardiopatía isquémica | 2.2. | 0 | 0 | 18 | 27,27 | 0.0001 |
| Alteraciones del ritmo cardíaco | 2.2.1. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2.3.2. | 12 | 12 | 7 | 10,60 | 1.0000 |
| Gastritis, ulcus. | 2.4. | 4 | 4 | 6 | 9,09 | 0.4630 |
| Dislipemia | 2.5.1. | 6 | 6 | 42 | 63,63 | 0.0001 |
| Hipotiroidismo | 2.5.2. | 10 | 10 | 6 | 9,09 | 1.0000 |
| Obesidad | 2.5.3. | 0 | 0 | 6 | 9,09 | 0.0360 |
| Patología neurológica periférica | 2.6.2. | 2 | 2 | 6 | 9,09 | 0.1388 |
| Ansiedad | 2.8.1. | 6 | 6 | 0 | 0 | 0.0773 |
| Depresión | 2.8.2. | 4 | 4 | 6 | 9,09 | 0.4630 |
| Patología respiratoria | 2.9. | 2 | 2 | 12 | 18,18 | 0.0065 |
| Traumatología | 2.11. | 4 | 4 | 0 | 0 | 0.1837 |
| Otras enfermedades | 2.14. | 20 | 20 | 42 | 63,63 | 0.0001 |
| Ninguno | 9. | 74 | 74 | 12 | 18,18 | 0.0001 |

| | | | | | | |
|------------------------|--------|----|----|----|-------|--------|
| Quirúrgico abdominal | 3.1. | 6 | 6 | 12 | 18,18 | 0.0911 |
| Quirúrgico pelviano | 3.3. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Otras Quirúrgicas | 3.8. | 14 | 14 | 54 | 81,81 | 0.0001 |
| Ningún tóxico | 5.1. | 94 | 94 | 66 | 100 | 0.0773 |
| Fumador activo | 5.2.3. | 6 | 6 | 0 | 0 | 0.0773 |
| Exfumador | 5.2.4. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Incontinencia urinaria | 8.1. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Cistocele | 8.2. | 6 | 6 | 0 | 0 | 0.0773 |
| Prolapso uterino | 8.3. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Ninguno | 9. | 82 | 82 | 12 | 18,18 | 0.0001 |

Tabla 46: Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con histerectomía con anexectomía en el grupo A y B.

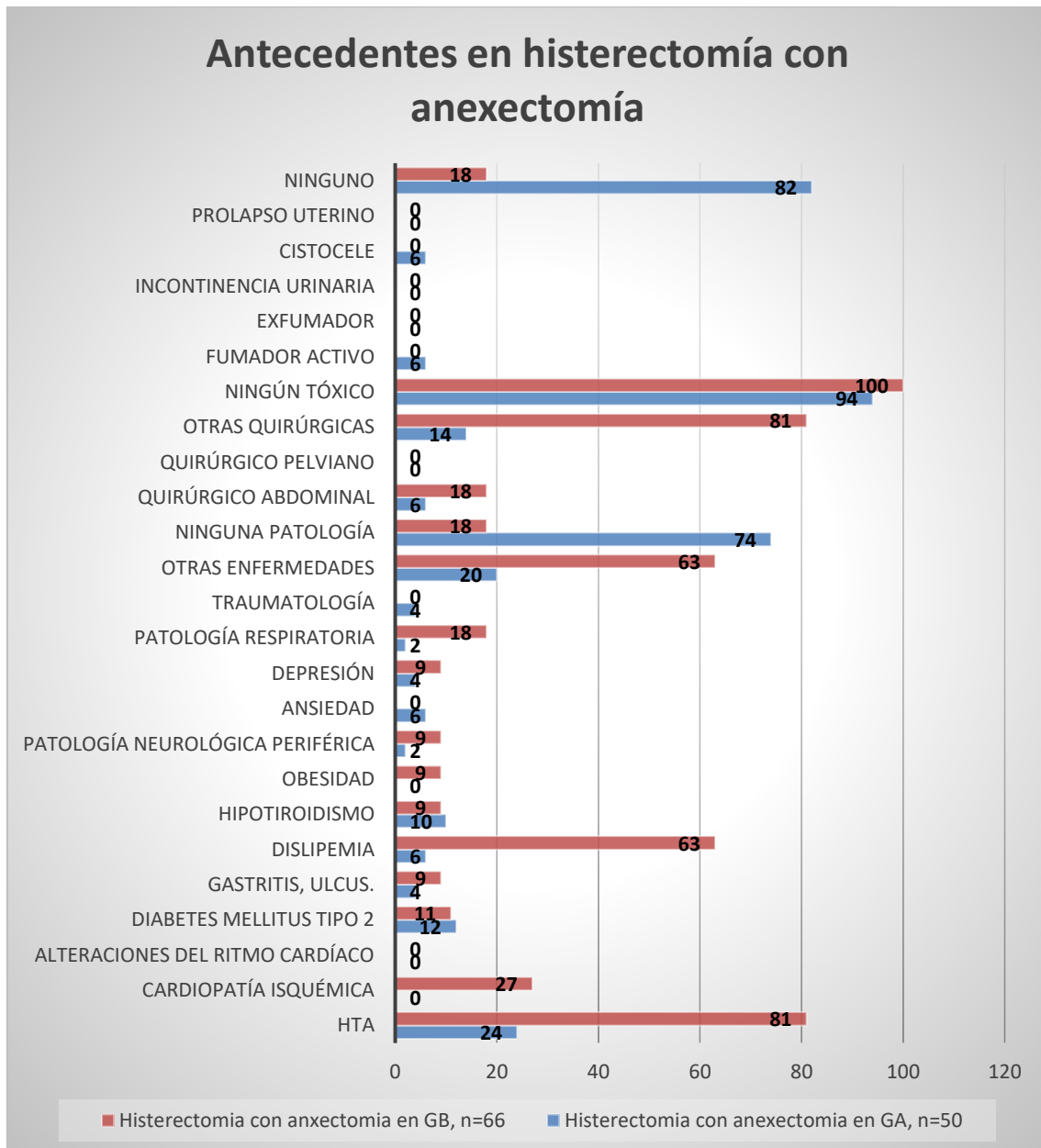


Gráfico 37: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en el grupo A y B de histerectomía con anexectomía.

V.DISCUSION

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son un problema de salud de primera magnitud en las mujeres: afectan a más del 50% en algún momento de la vida, el 25% se convierten en ITU de repetición (ITUR). A pesar de la investigación de las causas de las ITUR, relacionándolas con el estado estrogénico y la función del suelo pelviano, no se conoce la relación entre los antecedentes obstétricos con la ocurrencia de las ITUR. Está bien establecido el impacto del embarazo y los partos en el deterioro muscular perineal que conduce a la incontinencia urinaria y los prolapsos pelvianos.

Esta investigación estudia la relación entre los eventos obstétricos y la presencia de ITUR.

Limitaciones del estudio

La primera dificultad que nos hemos encontrado en este trabajo es que apenas hay publicaciones que relacionen los antecedentes obstétricos con la ocurrencia de ITUs de repetición. Nos resultó difícil encontrar un grupo control porque en un primer momento intentamos que el grupo control fueran mujeres trasplantadas renales, pero tenían muchos antecedentes patológicos del tracto urinario y no eran útiles como grupo control. Por ello, escogimos a mujeres con cáncer de riñón. La segunda dificultad fue que al comparar la edad, las mujeres con cáncer de riñón tenían mayor edad, tanto en la edad mediana como en la edad media. Sin embargo, llama la atención que el rango es muy superponible, porque el rango de mujeres investigadas por ITUs de repetición fue de 19 a 85 y el rango de mujeres con cáncer de riñón fue de 25 a 92. Por lo tanto, decidimos continuar con este grupo control comparativo, ya que, a pesar de la diferencia de edad, vamos a tener un elemento de eliminación de sesgos ligado a la edad, puesto que, por ejemplo, los diagnósticos secundarios los vamos a analizar según el antecedente obstétrico. Lo cual va a hacer que no importe tanto la edad, sino que se va a valorar la condición ginecológica en sí misma. Esto hace que sea útil la comparación.

7.2.Sobre los antecedentes obstétrico/ginecológicos

En referencia a la distribución de los antecedentes obstétricos y ginecológicos, encontramos que las mujeres que no tenían ITUs de repetición eran más nulíparas. Había más nulíparas (71%) en el grupo de nefrectomía por cáncer, frente a las mujeres con ITUs de repetición, que solo un 3% son nulíparas. Esto se ve confirmado por {García-Sánchez, 2014 #1763}, {Quiroz, 2010 #2269} donde se expone que el hecho de presentar embarazos y partos influye a la hora de presentar disfunciones del suelo pélvico, como la ITU. Sin

embargo, los partos eutócicos son mucho más frecuentes en las mujeres con ITUs de repetición respecto a las que tienen cáncer de riñón. Los partos distócicos, curiosamente, son más frecuentes en las mujeres que tienen cáncer de riñón, y esto es muy importante porque los partos distócicos se relacionan con disfunción del suelo pelviano, como se menciona en otras publicaciones {García-Sánchez, 2014 #1763}, {García-Sánchez, 2014 #1763} {Handa, 2011 #2270} y observamos que no hay más partos distócicos en mujeres con ITUs de repetición que en las que tienen cáncer. No hay diferencia en la distribución del antecedente de aborto entre las mujeres con ITUs de repetición y las que tienen cáncer de riñón. Tampoco hay diferencia en la distribución de histerectomía sin anexectomía. Un dato muy relevante es que la histerectomía con anexectomía es más frecuente en las mujeres que no tienen ITUs de repetición y que sí tienen cáncer de riñón. Esto tiene mucha importancia y es muy chocante, tanto las que tienen histerectomía con anexectomía como las que tienen partos distócicos, porque estas dos condiciones se suelen ligar a ITUs de repetición. En referencia a la histerectomía con la anexectomía, la anexectomía supone una menopausia artificial, es decir, supone que la mujer deja de tener estrógenos procedentes de los ovarios y se supone que el déficit de estrógenos lleva a una atrofia de la mucosa vaginal que podría propiciar las ITUS de repetición. Los partos distócicos se ha visto que, en general, se ligan a una peor funcionalidad del suelo pelviano general {García-Sánchez, 2014 #1763}, {Lien, 2004 #2271} por lo que estos datos son sorprendentes.

7.3.Sobre el análisis disgregado por cada antecedentes obstétrico/ginecológico

En cuanto al comentario de cada tabla, en la de nulíparas se observa que las pacientes que no tienen infección, es decir, las que tienen cáncer de riñón, tienen mayor prevalencia de hipertensión arterial y de dislipemia (DL). Sin embargo, las mujeres nulíparas que tienen infección del tracto urinario, presentan más diabetes mellitus, tienen el código de ningún diagnóstico secundario, es decir, sanas por lo demás, o la condición de exfumadoras.

El grupo de antecedente de partos eutócicos, el que no tiene infección, es decir, el grupo control con cáncer de riñón, tiene más hipertensión arterial y dislipemia. Sin embargo, no hay diferencia en la incidencia de diabetes mellitus. Es decir, que la diabetes mellitus es un factor de riesgo que tiene más peso cuando la mujer es nulípara, cuando no tiene antecedentes obstétricos. Sin embargo, cuando el antecedente obstétrico es parto eutócico, la diabetes mellitus no tiene esa influencia en la ocurrencia de las ITUs. Tiene la misma distribución en mujeres con ITUs que sin ITUs cuando tienen solo antecedente

de parto eutócico. En las que tienen antecedente de parto eutócico tienen más ITUs de repetición aquellas que tienen el código de no diagnóstico secundario, es decir, mujeres sanas o sin ningún antecedente quirúrgico, lo que quiere decir que, el antecedente de parto eutócico junto al no tener ningún tipo de diagnóstico secundario o antecedente quirúrgico tiene una distribución de más relevancia en las que tienen ITUs de repetición frente a aquellas que no las tienen.

En cuanto al antecedente de parto distócico, el parto distócico en sí mismo es un antecedente que tiene mucha importancia, ya que en muchas referencias bibliográficas se asocia a un peor funcionamiento del suelo pelviano {Lien, 2004 #2271}. Lo que nos encontramos, igual que en los anteriores grupos, es que el grupo que no tiene ITUs (el grupo de cáncer de riñón) tiene mayor incidencia de hipertensión arterial y de dislipemia. Sin embargo, nos llama la atención, que la diabetes mellitus tampoco tiene importancia para tener ITUs respecto a no tenerlas. Es decir, tiene la misma distribución el antecedente de diabetes mellitus en las mujeres con parto distócico con ITUs que sin ITUs.

Sin embargo, el diagnóstico secundario concomitante de incontinencia urinaria, es más frecuente en las mujeres que tienen ITUs de repetición cuando tienen parto distócico frente a las mujeres que tienen parto distócico sin tener ITUs, es decir las que tienen cáncer de riñón. Esta afirmación se confirma en otras publicaciones {Lorenzo Gomez, 2015 #2272}.

En cuanto al antecedente del legrado, en el grupo que tiene cáncer de riñón sin ITUs es más frecuente que haya hipertensión arterial, úlcus péptico, obesidad, otras enfermedades, diagnósticos secundarios variados o antecedentes quirúrgicos. Por el contrario, es más frecuente el antecedente de legrado en mujeres que por otra parte no tienen ningún diagnóstico secundario, es decir, están más sanas en el grupo que tienen ITUs de repetición.

Respecto a la histerectomía sin anexectomía, el grupo de cáncer de riñón, tiene con más frecuencia hipertensión arterial, diabetes mellitus u otros antecedentes quirúrgicos frente al grupo de ITUs de repetición, que tiene antecedente codificado como ninguno, es decir, mujeres más sanas.

Por último, el grupo con antecedente de histerectomía con anexectomía tiene mucha importancia porque se supone que la anexectomía es un factor de riesgo para la ITU por la atrofia de la mucosa vaginal. En el grupo de mujeres control de cáncer de riñón tienen más hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, otras enfermedades u otros

antecedentes quirúrgicos. No hay diferencia en la diabetes mellitus y también el grupo de ITUs de repetición tiene más antecedente de no diagnóstico secundario, es decir, más sanas.

Por lo tanto, en general, en su gran mayoría, en todos los grupos de antecedentes obstétricos nos encontramos que en el grupo control sin ITUs de repetición, las mujeres van a tener más hipertensión arterial, en la mayoría de los grupos tienen más dislipemia y en algunos tienen obesidad. Mientras que las mujeres que tienen ITUs de repetición, tiene menos diagnósticos secundarios, también es cierto que, estas mujeres, como hemos visto al principio, eran más jóvenes. En cuanto a la diabetes mellitus como factor diferencial, digamos que tiene mayor peso en la asociación con ITUs de repetición en las mujeres nulíparas, por lo tanto, la diabetes mellitus sería un factor independiente en las nulíparas. Mientras que no tiene peso en la concomitancia de diabetes mellitus en las mujeres que tienen antecedente de parto eutócico, parto distócico o también histerectomía con anexectomía. Por lo tanto, la diabetes mellitus es un factor que solo tiene importancia en el antecedente de nulípara (cuando no tiene antecedentes obstétricos), sin embargo, con antecedentes obstétricos se iguala esa distribución, y es esa distribución de la concomitancia de diabetes en tener o no tener ITUS. Cuando hay histerectomía sin anexectomía, es curioso que la diabetes mellitus es más frecuente en el grupo que no tiene ITU.

VI.CONCLUSIONES

1. En las mujeres diagnosticadas de ITUR, se encuentra que el 3.4% son nulíparas, 70.74% tienen antecedentes de partos eutócicos, 9.86% de partos distócicos, 17.34% han sido operadas de legrado por aborto, 17% han sido intervenidas de histerectomía sin anexectomía y otro 17% de histerectomía con anexectomía bilateral.
2. El antecedente de nuliparidad se asocia más a no ITUR, mientras que la historia de partos eutócicos se asocian más con ITUR.
3. Los antecedentes obstétricos/ginecológicos no condicionan los principales diagnósticos secundarios diferenciales entre mujeres con y sin ITUR.
4. El antecedente de parto distócico asocia peor estado de salud respecto al resto de antecedentes ginecológicos/obstétricos en relación a la comparación de mujeres con y sin ITUR, siendo el diagnóstico secundario de suelo pelviano más frecuente en este grupo la incontinencia urinaria.
5. La interrelación entre los antecedentes obstétricos y la presencia de DM en mujeres con ITUR no asocia correlación positiva salvo en el caso de mujeres nulíparas, donde la presencia de DM condiciona por sí misma más ITUR.
6. Es trascendente la no realización de anexectomía bilateral en el mismo tiempo de la histerectomía en relación a la influencia de la DM en la ocurrencia de ITUR: con preservación de los ovarios se encuentra una mayor prevalencia de DM en mujeres sin ITUR. Esto significa que la DM en sí misma es un factor de riesgo de ITUR más potente que los antecedentes obstétricos/ginecológicos.
7. En general, el antecedente ginecológico y obstétrico más prevalente en las mujeres con ITUR es el antecedente de parto eutócico en las mujeres que tienen un buen estado de salud.
8. En las mujeres con un estado de salud más deteriorado, el antecedente que se asocia a ITUR es el parto distócico, siendo en estas mucho más prevalente la condición de incontinencia urinaria concomitante.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections. . In: Urology EAo, editor. European Association of Urology Guidelines. Arnhem, The Netherlands European Association of Urology; 2012.
2. Warren Y. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin N Am.* 1987;1:823-4.
3. 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 Netherlans2012. p. 110.
4. <http://healthcaredir.com/2011/11/07/cystitis/>. Mecanismo ascendente en fisiopatología de ITU. WordPress. 2011; <http://wordpress.org>.
5. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe J. Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado E, Cantón R, editors. Madrid: SEIMC; 2010.
6. 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.
7. 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.
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. 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.
10. 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.
11. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. *National health statistics reports.* 2008(8):1-29.
12. 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.
13. 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.
14. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
15. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *The Journal of urology.* 2002;168(4 Pt2):1720-2.

16. Medical-Products-Agency-Sweden. UVI – nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor [UTI – lower urinary tract infections in females]. . The Medical Products Agency, Sweden 2007;18(2).
17. 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.
18. 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.
19. <http://latransicionmariadocavo.blogspot.com.es/2011/05/la-escherichia-coli-y-el-pepino-de.html>. *Escherichia coli*. 2013.
20. Reid G, Sobel JD. Bacterial adherence in the pathogenesis of urinary tract infection: a review. *Reviews of infectious diseases*. 1987;9(3):470-87.
21. Roberts JA. Tropism in bacterial infections: urinary tract infections. *The Journal of urology*. 1996;156(5):1552-9.
22. 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.
23. Mostafavi M, Stein PC, Parsons CL. Production of soluble virulence factor by *Escherichia coli*. *The Journal of urology*. 1995;153(5):1441-3.
24. Jimenez Cruz JF, Broseta E, Gobernado M. [Urinary infection]. *Actas Urol Esp*. 2002;26(8):563-73.
25. 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.
26. 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.
27. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(5):625-63.
28. Parsons C. Pathogenesis of urinary tract infections. Bacterial adherence, bladder defense mechanism. *The Urologic clinics of North America*. 1986;13:563-8.
29. 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.
30. 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.
31. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(3):551-81.
32. Harold Y. Acute and Chronic Cystitis. In: Isselbach, editor. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 1994.
33. Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *The Journal of the Royal College of General Practitioners*. 1988;38(313):363-5.
34. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med*. 2000;160(16):2537-40.
35. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *The New England journal of medicine*. 2003;349(3):259-66.

36. Kunin C. Detection, prevention and management. 5th edition ed. Kunin C, editor. Philadelphia, USA: Lea & Febiger.; 1997.
37. Shoff W, Green-McKenzie J, Edwards C, Behrman A, Shepherd S. Acute Pyelonephritis. 2010 [
38. 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. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1992;15 Suppl 1:S216-27.
39. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(3):CD002256.
40. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005;40(5):643-54.
41. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. The New England journal of medicine. 2002;347(20):1576-83.
42. 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.
43. Lewis R, Carrion H, Lockhart J, Politano V. Significance of asymptomatic bacteriuria in neurogenic bladder disease. Urology. 1984;23(4):343-7.
44. 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. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2000;30(1):19-24.
45. 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.
46. NKUDIC. Urinary Tract Infections in Adults. The National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC) NIH Publication. 2011;12:2097.
47. 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. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009;64(1):16-24.
48. Lecomte F, Allaert F. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. . Giorn It Ost Gin. 1997;19:399-404.
49. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2000;46 Suppl 1:35-9; discussion 63-5.
50. 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.
51. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1999;29(4):745-58.

52. 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.
53. Rafalsky V, Andreeva I, Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):CD003597.
54. Hooton T. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):259-68.
55. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *The Journal of urology*. 1999;161(1):207-11.
56. 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.
57. 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.
58. Anukam K, Osazuwa E, Osemene G, Ehigiagbe F, Bruce A, Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2006;8(12-13):2772-6.
59. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *The Canadian journal of urology*. 2002;9(3):1558-62.
60. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs*. 1997;53(4):583-92.
61. Wells W, Woods G, Jiang Q, Gesser R. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by an appropriate oral therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004;53(sUPPL 2):67-74.
62. 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.
63. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
64. ICS. A background to Urinary and Faecal Incontinence. ICS FACT SHEETS. 2013.
65. Haylen B, de Ridder D, Freeman R, Swift S, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):4-20.
66. D Milsom, Altman D, Lapitan M, Nelson R, Sillén U, Thom D. Epidemiology of Urinary and Faecal Incontinence and Pelvic Organ Prolapse. Abrams P CL, Khoury S, Wein A, editor. Paris: Health Publications Ltd; 2009 ISBN 9780954695682.
67. Morrill M, Lukacz ES, Lawrence JM, Nager CW, Contreras R, Luber KM. Seeking healthcare for pelvic floor disorders: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(1):86.e1-6.
68. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *Jama*. 2008;300(11):1311-6.

69. Offermans MP, Du Moulin MF, Hamers JP, Dassen T, Halfens RJ. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in nursing home residents: a systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(4):288-94.
70. Morrison A, Levy R. Fraction of nursing home admissions attributable to urinary incontinence. *Value Health*. 2006;9(4):272-4.
71. Milsom I, Altman D, Lapitan M, Nelson R, Sillén U, Thom D. Epidemiology of Urinary and Faecal Incontinence and Pelvic Organ Prolapse. . In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence*. Paris: Health Publications Ltd; 2009. p. 35-111.
72. Hunskaar S, Ostbye T, Borrie M. The prevalence of urinary incontinence in elderly Canadians and its association with dementia, ambulatory function, and institutionalization. *Norwegian J Epidemiol*. 1988;8:177.
73. Mohide EA, Pringle DM, Robertson D, Chambers LW. Prevalence of urinary incontinence in patients receiving home care services. *CMAJ*. 1988;139(10):953-6.
74. Tennstedt SL, Link CL, Steers WD, McKinlay JB. Prevalence of and risk factors for urine leakage in a racially and ethnically diverse population of adults: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Am J Epidemiol*. 2008;167(4):390-9.
75. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):213-40.
76. Brown JS, McNaughton KS, Wyman JF, Burgio KL, Harkaway R, Bergner D, et al. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. *Urology*. 2003;61(4):802-9.
77. Milsom I, Altman D, Lapitan M, Nelson R, Sillen U, Thom D. Epidemiology of urinary incontinence, fecal incontinence, and pelvic organ prolapse. *Incontinence: Health Publication Ltd*; 2009. p. 62-4.
78. Rekers H, Drogendijk AC, Valkenburg H, Riphagen F. Urinary incontinence in women from 35 to 79 years of age: prevalence and consequences. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1992;43(3):229-34.
79. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trondelag*. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(11):1150-7.
80. Staskin DR. Age-related physiologic and pathologic changes affecting lower urinary tract function. *Clinics in geriatric medicine*. 1986;2(4):701-10.
81. Diokno AC, Brown MB, Brock BM, Herzog AR, Normolle DP. Clinical and cystometric characteristics of continent and incontinent noninstitutionalized elderly. *The Journal of urology*. 1988;140(3):567-71.
82. Viktrup L, Lose G, Rolff M, Barfoed K. The symptom of stress incontinence caused by pregnancy or delivery in primiparas. *Obstetrics and gynecology*. 1992;79(6):945-9.
83. Viktrup L, Lose G. The risk of stress incontinence 5 years after first delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(1):82-7.
84. Burgio KL, Zyczynski H, Locher JL, Richter HE, Redden DT, Wright KC. Urinary incontinence in the 12-month postpartum period. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102(6):1291-8.
85. Ege E, Akin B, Altuntug K, Benli S, Arioiz A. Prevalence of urinary incontinence in the 12-month postpartum period and related risk factors in Turkey. *Urologia internationalis*. 2008;80(4):355-61.
86. Rortveit G, Hannestad YS, Daltveit AK, Hunskaar S. Age-and type-dependent effects of parity on urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(6):1004-10.

87. Persson J, Wolner-Hanssen P, Rydhstroem H. Obstetric risk factors for stress urinary incontinence: a population-based study. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(3):440-5.
88. Goldberg RP, Kwon C, Gandhi S, Atkuru LV, Sorensen M, Sand PK. Urinary incontinence among mothers of multiples: the protective effect of cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2003;188(6):1447-53.
89. Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, Hunskaar S. Urinary incontinence after vaginal delivery or cesarean section. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(10):900-7.
90. Pregazzi R, Sartore A, Troiano L, Grimaldi E, Bortoli P, Siracusano S, et al. Postpartum urinary symptoms: prevalence and risk factors. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2002;103(2):179-82.
91. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH, Wilson D. The prevalence of pelvic floor disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2000;107(12):1460-70.
92. Viktrup L, Lose G. The risk of stress incontinence 5 years after first delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2001;185(1):82-7.
93. Osborn DJ, Strain M, Gomelsky A, Rothschild J, Dmochowski R. Obesity and female stress urinary incontinence. *Urology*. 2013;82(4):759-63.
94. Han MO, Lee NY, Park HS. Abdominal obesity is associated with stress urinary incontinence in Korean women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006;17(1):35-9.
95. Krause MP, Albert SM, Elsangedy HM, Krinski K, Goss FL, daSilva SG. Urinary incontinence and waist circumference in older women. *Age and ageing*. 2010;39(1):69-73.
96. Jackson RA, Vittinghoff E, Kanaya AM, Miles TP, Resnick HE, Kritchevsky SB, et al. Urinary incontinence in elderly women: findings from the Health, Aging, and Body Composition Study. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):301-7.
97. Townsend MK, Danforth KN, Rosner B, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Body mass index, weight gain, and incident urinary incontinence in middle-aged women. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(2 Pt 1):346-53.
98. Burgio KL, Richter HE, Clements RH, Redden DT, Goode PS. Changes in urinary and fecal incontinence symptoms with weight loss surgery in morbidly obese women. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(5):1034-40.
99. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol*. 2001;97(1):116-20.
100. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *Jama*. 2005;293(8):935-48.
101. Lifford KL, Curhan GC, Hu FB, Barbieri RL, Grodstein F. Type 2 diabetes mellitus and risk of developing urinary incontinence. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(11):1851-7.
102. Brown JS, Vittinghoff E, Lin F, Nyberg LM, Kusek JW, Kanaya AM. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in women with type 2 diabetes and impaired fasting glucose: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2002. *Diabetes care*. 2006;29(6):1307-12.
103. Ebbesen MH, Hannestad YS, Midthjell K, Hunskaar S. Diabetes and urinary incontinence - prevalence data from Norway. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2007;86(10):1256-62.
104. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lindgaard JC, Laurberg S. Urinary and sexual dysfunction in women after resection with and without preoperative radiotherapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Disease*. 2015;17(1):26-37.

105. Katepratoom C, Manchana T, Amornwichee N. Lower urinary tract dysfunction and quality of life in cervical cancer survivors after concurrent chemoradiation versus radical hysterectomy. *Int Urogynecol J*. 2014;25(1):91-6.
106. Parys BT, Woolfenden KA, Parsons KF. Bladder dysfunction after simple hysterectomy: urodynamic and neurological evaluation. *European urology*. 1990;17(2):129-33.
107. Thom DH, van den Eeden SK, Brown JS. Evaluation of parturition and other reproductive variables as risk factors for urinary incontinence in later life. *Obstetrics and gynecology*. 1997;90(6):983-9.
108. Hansen BM, Bonnesen T, Hvidberg JE, Eliassen B, Nielsen K, Frimodt-Moller C. Changes in symptoms and colpo-cystourethrography in 35 patients before and after total abdominal hysterectomy: a prospective study. *Urologia internationalis*. 1985;40(4):224-6.
109. Coughlan BM, Smith JM, Moriarity CT. Does simple hysterectomy affect lower urinary tract function--a urodynamic investigation. *Irish journal of medical science*. 1989;158(8):215-6.
110. Moore EE, Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Fihn SD. Urinary incontinence and urinary tract infection: temporal relationships in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2008;111(2 Pt 1):317-23.
111. Brandeis GH, Baumann MM, Hossain M, Morris JN, Resnick NM. The prevalence of potentially remediable urinary incontinence in frail older people: a study using the Minimum Data Set. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997;45(2):179-84.
112. Stenzelius K, Mattiasson A, Hallberg IR, Westergren A. Symptoms of urinary and faecal incontinence among men and women 75+ in relations to health complaints and quality of life. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(3):211-22.
113. Aggazzotti G, Pesce F, Grassi D, Fantuzzi G, Righi E, De Vita D, et al. Prevalence of urinary incontinence among institutionalized patients: a cross-sectional epidemiologic study in a mid-sized city in northern Italy. *Urology*. 2000;56(2):245-9.
114. Østbye T, Borrie MJ, Hunskaar S. The prevalence of urinary incontinence in elderly Canadians and its association with dementia, ambulatory function, and institutionalization. *Norsk Epidemiologi*. 1998;8(2).
115. Rait G, Fletcher A, Smeeth L, Brayne C, Stirling S, Nunes M, et al. Prevalence of cognitive impairment: results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community. *Age Ageing*. 2005;34(3):242-8.
116. Moghaddas F, Lidfeldt J, Nerbrand C, Jernstrom H, Samsioe G. Prevalence of urinary incontinence in relation to self-reported depression, intake of serotonergic antidepressants, and hormone therapy in middle-aged women: a report from the Women's Health in the Lund Area study. *Menopause*. 2005;12(3):318-24.
117. Nygaard I, Turvey C, Burns TL, Crischilles E, Wallace R. Urinary incontinence and depression in middle-aged United States women. *Obstetrics and gynecology*. 2003;101(1):149-56.
118. Iosif CS, Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1984;63(3):257-60.
119. Milsom I, Ekelund P, Molander U, Arvidsson L, Areskoug B. The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. *The Journal of urology*. 1993;149(6):1459-62.
120. Van Oyen H, Van Oyen P. Urinary incontinence in Belgium; prevalence, correlates and psychosocial consequences. *Acta clinica Belgica*. 2002;57(4):207-18.
121. Danforth KN, Shah AD, Townsend MK, Lifford KL, Curhan GC, Resnick NM, et al. Physical activity and urinary incontinence among healthy, older women. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(3):721-7.

122. Ostbye T, Seim A, Krause KM, Feightner J, Hachinski V, Sykes E, et al. A 10-year follow-up of urinary and fecal incontinence among the oldest old in the community: the Canadian Study of Health and Aging. *Can J Aging*. 2004;23(4):319-31.
123. Smith MD, Russell A, Hodges PW. The relationship between incontinence, breathing disorders, gastrointestinal symptoms, and back pain in women: a longitudinal cohort study. *The Clinical journal of pain*. 2014;30(2):162-7.
124. Bump RC, McClish DK. Cigarette smoking and urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(5):1213-8.
125. Tampakoudis P, Tantanassis T, Grimbizis G, Papaletsos M, Mantalenakis S. Cigarette smoking and urinary incontinence in women--a new calculative method of estimating the exposure to smoke. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1995;63(1):27-30.
126. Nusbaum ML, Gordon M, Nusbaum D, McCarthy MA, Vasilakis D. Smoke alarm: a review of the clinical impact of smoking on women. *Prim Care Update Ob Gyns*. 2000;7(5):207-14.
127. Høltedahl K, Hunskaar S. Prevalence, 1-year incidence and factors associated with urinary incontinence: a population based study of women 50-74 years of age in primary care. *Maturitas*. 1998;28(3):205-11.
128. Melville JL, Katon W, Delaney K, Newton K. Urinary incontinence in US women: a population-based study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(5):537-42.
129. Arya LA, Myers DL, Jackson ND. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(1):85-9.
130. Segal S, Saks EK, Arya LA. Self-assessment of fluid intake behavior in women with urinary incontinence. *Journal of women's health (2002)*. 2011;20(12):1917-21.
131. Maserejian NN, Minassian VA, Chen S, Hall SA, McKinlay JB, Tennstedt SL. Treatment status and risk factors for incidence and persistence of urinary incontinence in women. *Int Urogynecol J*. 2014;25(6):775-82.
132. Teleman PM, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Mattiasson A. Overactive bladder: prevalence, risk factors and relation to stress incontinence in middle-aged women. *Bjog*. 2004;111(6):600-4.
133. Bortolotti A, Bernardini B, Colli E, Di Benedetto P, Giocoli Nacci G, Landoni M, et al. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in Italy. *European urology*. 2000;37(1):30-5.
134. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(3):247-54.
135. Mushkat Y, Bukovsky I, Langer R. Female urinary stress incontinence--does it have familial prevalence? *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(2):617-9.
136. Ertunc D, Tok EC, Pata O, Dilek U, Ozdemir G, Dilek S. Is stress urinary incontinence a familial condition? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(10):912-6.
137. Rohr G, Kragstrup J, Gaist D, Christensen K. Genetic and environmental influences on urinary incontinence: a Danish population-based twin study of middle-aged and elderly women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(10):978-82.
138. Dietz HP, Hansell NK, Grace ME, Eldridge AM, Clarke B, Martin NG. Bladder neck mobility is a heritable trait. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(3):334-9.
139. Peri L, Álvarez-Vijande R, Franco-de-Castro A. ¿Cómo se estudia a la mujer con síntomas de incontinencia? In: Salinas J FdCA, Espuña MB, editors, editor. *Incontinencia urinaria femenina Elsevier España*; 2011. p. 9–33.
140. Usandizaga JA, de la Fuente P. *Obstetricia y ginecología*: Marbán; 2011.

141. Monleón-Sancho J, Baixauli C, Mínguez Milio J, García Román N, Plana A, Monleón J. El concepto de primípara añosa. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2002;45(9):384-90.
142. Waters EG, Wager HP. Pregnancy and labor experiences of elderly primigravidas. *Journal - Michigan State Medical Society*. 1950;49(4):435-9.
143. INSTITUTO-NACIONAL-DE-ESTADISTICA. *Movimiento Natural de la Población (Nacimientos, Defunciones y Matrimonios). Indicadores Demográficos Básicos*. Madrid, España2014.
144. Gálvez R, Sierra A, Sáenz MC, Piédrola Gil. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Barcelona: Masson; 2001.
145. Handa V. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse associated with pregnancy and childbirth. In: Brubaker L e, editor. *UpToDate*2014.
146. Delancey JO, Kane Low L, Miller JM, Patel DA, Tumbarello JA. Graphic integration of causal factors of pelvic floor disorders: an integrated life span model. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):610.e1-5.
147. Amat L, Moral E, Martínez E. Efectos del embarazo y del parto sobre el suelo pélvico. . In: España M PO, editors, editor. *Manual de anatomía funcional y quirúrgica del suelo pélvico*. Barcelona2010. p. 155–63.
148. Tincello DG, Teare J, Fraser WD. Second trimester concentration of relaxin and pregnancy related incontinence. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2003;106(2):237-8.
149. Quagliarello J, Steinetz BG, Weiss G. Relaxin secretion in early pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1979;53(1):62-3.
150. Kristiansson P, Svardsudd K, von Schoultz B. Serum relaxin, symphyseal pain, and back pain during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(5):1342-7.
151. Speroff L, Fritz MA, Slemmons B. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
152. Bryant-Greenwood GD, Kern A, Yamamoto SY, Sadowsky DW, Novy MJ. Relaxin and the human fetal membranes. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2007;14(8 Suppl):42-5.
153. Harvey MA, Johnston SL, Davies GA. Mid-trimester serum relaxin concentrations and post-partum pelvic floor dysfunction. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2008;87(12):1315-21.
154. Chen B, Wen Y, Yu X, Polan ML. Elastin metabolism in pelvic tissues: is it modulated by reproductive hormones? *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(5):1605-13.
155. Kristiansson P, Samuelsson E, Von Schoultz B, Svärdsudd K. Reproductive hormones and stress urinary incontinence in pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2001;80(12):1125-30.
156. Wijma J, Potters AEW, Wolf BT, Tinga DJ, Aarnoudse JG. Anatomical and functional changes in the lower urinary tract during pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2001;108(7):726-32.
157. García-Sánchez M, García-Sánchez A. Embarazo y parto: Repercusión en la patología del suelo pélvico. . In: Lorenzo Gómez MF e, editor. *Suelo Pelviano II Salamanca*2014. p. 287–300.
158. Whitcome KK, Shapiro LJ, Lieberman DE. Fetal load and the evolution of lumbar lordosis in bipedal hominins. *Nature*. 2007;450(7172):1075-8.
159. Diez-Itza I, Ibanez L, Arrue M, Paredes J, Murgiondo A, Sarasqueta C. Influence of maternal weight on the new onset of stress urinary incontinence in pregnant women. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2009;20(10):1259-63.

160. Fleming N, Newton ER, Roberts J. Changes in postpartum perineal muscle function in women with and without episiotomies. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2003;48(1):53-9.
161. Morkved S, Bo K, Schei B, Salvesen KA. Pelvic floor muscle training during pregnancy to prevent urinary incontinence: a single-blind randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2003;101(2):313-9.
162. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(7):1588-609.
163. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*. 2012;9(12):e1001356.
164. Rutstein SO, Shah IH. Infecundity infertility and childlessness in developing countries. 2004.
165. Cates W, Farley TM, Rowe PJ. Worldwide patterns of infertility: is Africa different? *Lancet (London, England)*. 1985;2(8455):596-8.
166. Infections, pregnancies, and infertility: perspectives on prevention. *World Health Organization. Fertility and sterility*. 1987;47(6):964-8.
167. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Bmj*. 1992;305(6854):609-13.
168. McNicoll G. United Nations, Population Division: World Fertility Report: 2003. *Population and Development Review*. 2004;30(4):777-9.
169. Organization WH. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, syphilis and Trichomonas vaginalis: methods and results used by WHO to generate 2005 estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.
170. Sedgh G, Singh S, Shah IH, Ahman E, Henshaw SK, Bankole A. Induced abortion: incidence and trends worldwide from 1995 to 2008. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9816):625-32.
171. de Castro FL, Prieto JL. Novedades en anticoncepción hormonal. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2005;29(3):57-68.
172. Amiri M, Lavasani Z, Norouzirad R, Najibpour R, Mohamadpour M, Nikpoor AR, et al. Prevalence of urinary tract infection among pregnant women and its complications in their newborns during the birth in the hospitals of Dezful city, Iran, 2012-2013. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2015;17(8).
173. Alvarez GL, Cruz J, Garau A, Lens VA. Infección urinaria y embarazo. Diagnóstico y terapéutica. *Revista de posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*. 2006;155.
174. Gonzalez-Chamorro F, Palacios R, Alcover J, Campos J, Borrego F, Damaso D. [Urinary tract infections and their prevention]. *Actas Urol Esp*. 2012;36(1):48-53.
175. Al-Haddad AM. Urinary tract infection among pregnant women in Al-Mukalla district, Yemen. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 2005;11(3):505-10.
176. Anderson JE. Seasonality of symptomatic bacterial urinary infections in women. *J Epidemiol Community Health*. 1983;37(4):286-90.
177. Mobbasheri E, Ghaemi E, Moujiloo M, Vakili M. Prevalence of bacteriuria during pregnancy in Gorgan. *Gorgan Medical Journal*. 2009;9:42-7.
178. Gibbs RS, McGregor JA, Mead PB, Eschenbach DA, Hager WD, Sweet RL. A survey of practices in infectious diseases by obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*. 1994;83(4):631-6.

179. Niswander K. *Obstetricia: práctica clínica*: Reverté; 1987.
180. de Ginecología SE. *Infección urinaria y gestación* (actualizado Febrero 2013). *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2013;56(9):489-95.
181. Bosch-Mestres J, Martín-Fernández RM, de Anta-Losada MTJ. Estudio comparativo de tres medios de cultivo para detectar la colonización por estreptococo del grupo B en la mujer embarazada. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2003;21(7):346-9.
182. Uceda R, Carrasco S, Herraiz-Martinez M, Herraiz-García I. Infecciones urinarias. . In: Adalia, editor. *Asistencia a las complicaciones médicas y quirúrgicas del embarazo*. Madrid2010. p. 191-208.
183. Mastromarino P, Hemalatha R, Barbonetti A, Cinque B, Cifone M, Tammaro F, et al. Biological control of vaginosis to improve reproductive health. *The Indian journal of medical research*. 2014;140(Suppl 1):S91.
184. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrosini G, et al. Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140(1):3-11.
185. Fujita Y, Mihara T, Okazaki T, Shitanaka M, Kushino R, Ikeda C, et al. Toll-like receptors (TLR) 2 and 4 on human sperm recognize bacterial endotoxins and mediate apoptosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2011;26(10):2799-806.
186. Workowski KA, Levine WC. Selected topics from the Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. *HIV clinical trials*. 2002;3(5):421-33.
187. Dugoua JJ, Machado M, Zhu X, Chen X, Koren G, Einarson TR. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2009;31(6):542-52.
188. Abizanda SS, editor *Epidemiología y fisiopatología de la infección perinatal de transmisión vertical*. Ponencia mixta: Sepsis de transmisión vertical XVIII Congreso Español de Medicina Perinatal [Internet]; 2001.
189. del Río MG, Lastra G, Lucena J, Valverde AM, editors. *Etiología de la sepsis de transmisión vertical*. Ponencia mixta: Sepsis de transmisión vertical XVIII Congreso Español de Medicina Perinatal; 2001.
190. Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Kim SK, et al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. *J Perinat Med*. 2011;39(3):227-36.
191. Roche M, Pérez Rodríguez A, Mutiloa G, Martínez Montero I, editors. *Patología médica y embarazo: Trastornos respiratorios, urológicos, infecciosos y endocrinológicos*. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*; 2009: SciELO Espana.
192. Study EC. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(3):458-65.
193. Gilstrap L, Whalley P. Cute pyelonephritis. Pregnancy. Ananterospective study. *Obstet&Gynecol*. 2002:636-92.
194. Padillab JGM. CAMBIOS ANATÓMICOS.
195. Yasemi M, Peyman H, Asadollahi K, Feizi A, Soroush S, Hematian A, et al. Frequency of bacteria causing urinary tract infections and their antimicrobial resistance patterns among pediatric patients in Western Iran from 2007-2009. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2014;28(3):443-8.
196. Jain V, Das V, Agarwal A, Pandey A. Asymptomatic bacteriuria & obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north Indian women. *The Indian journal of medical research*. 2013;137(4):753.

197. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Human reproduction*. 2009;24(11):2683-7.
198. Sastre JL, Cotallo GC, Colomer BF, Solís DP. Diagnóstico de sepsis vertical en el recién nacido.
199. 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.

VIII.ANEXOS

ANEXO I: Abreviaturas empleadas.

- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- ANOVA: Analisis de la Varianza.
- APFIEQ-CyL: Asociación para la promoción de la Formación e Investigación en Especialidades quirúrgicas en Castilla y León.
- AS-ANC: Agar Sangre +Colistina y Ácido Nalidíxico.
- BA: Bacteriuria asintomática.
- bid: dos veces al día.
- CDC: Centro de Control de Enfermedades.
- CHT: Caldo Todd-Hewitt.
- cm³: centímetros cúbicos.
- DM: Diabetes mellitus.
- DMSA: Ácido dimercaptosuccinico.
- *E. coli*: *Escherichia coli*.
- EGB: Estreptococos del grupo B.
- ESIU: Sección Europea de Infecciones en Urología.
- ETS: Enfermedad de transmisión sexual.
- GA: Grupo A.
- GB: Grupo B.
- GG: Grupo General.
- GR: Grados de recomendación.
- HBP: Hiperplasia prostática benigna.
- HTA: Hipertensión Arterial.
- IDSA: Infectious Diseases Society of America (Asociación americana de enfermedades infecciosas).
- IL: Interleucina.
- IRC: Insuficiencia Renal Crónica.
- ITU: Infección del tracto urinario.
- ITUR: Infección del tracto urinario de repetición.
- IU: Incontinencia Urinaria.
- IUE: Incontinencia Urinaria de Esfuerzo.
- IUM: Incontinencia Urinaria Mixta.

- IUU: Incontinencia Urinaria de Urgencia.
- LE: Leve lof evidence (grado de evidencia)
- mL/min: mililitros por minuto
- MR: Manosa Resistente
- MS: Manosa Sensible
- ORENUC: siglas representantes de los factores de riesgo en las ITU.
- PA: Pielonefritis aguda.
- PAI: Isla de Patogenicidad.
- qd: cuatro veces al día.
- Rh-G-CSF: factores estimuladores de colonias de granulocitos.
- Rh-GM-CSF: factores estimuladores de colonias de monocitos.
- SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
- TARGA: Terapia con Antirretrovirales de Gran Actividad.
- TC: Tomografía computerizada.
- TLR: Receptor de Linfocito T.
- TMP/SMX: Trimetoprim + Sulfametoxazol.
- TNF α : Factor de necrosis tumoral α .
- UFC/mL : Unidad formadora de colonia por mililitro.
- USA: Estados Unidos.
- VB: Vaginitis Bacteriana.
- VHS: Virus Herpes simple.
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.
- VPH: Virus del Papiloma Humano.
- VZIG: Gammaglobulina Hiperinmune anti-Varicela zoster.
- WBC White blood cell (glóbulo blanco).
- ZDV: zidovudina.

- ANEXO II: Leyenda de Graficos
- Gráfico 1: Mecanismo ascendente en la fisiopatología de las ITU
- Gráfico 2: Etiología de la ITU.
- Gráfico 3: Gérmenes causantes de ITU; Distribución por sexos.
- Gráfico 4: Tasas de resistencia que se encuentran para cepas de E coli
- Gráfico 5: Eschericchia coli
- Gráfico 6: Imagen anatomopatológica de cistitis.
- Gráfico 7: Radiografía simple de abdomen en mujer con pielonefritis izquierda que muestra litiasis renal izquierda.
- Gráfico 8: Tasa de natalidad bruta en España: evolución en 20 años.
- Gráfico 9: Mujeres en edad fértil durante el periodo 2002-2013 (expresado en millones.
- Gráfico 10: Tasa de natalidad en España durante el periodo 2002-2013.
- Gráfico 11: Tasa de natalidad en España durante el periodo 2002-2013, considerando en grupos separados las madres nacionales y las extranjeras.
- Gráfico 12: Porcentaje de nacidos por orden de nacimiento durante el periodo 2002-2013.
- Gráfico 13: Edad media a la maternidad durante el periodo 2002-2013 [Edad Media a la Maternidad por orden del nacimiento según nacionalidad (española/extranjera) de la madre.
- Gráfico 14: Fases del modelo de desórdenes de suelo pélvico a lo largo de la vida de una mujer.
- Gráfico 15: Variación de los niveles de relaxina en comparación con los niveles de progesterona.
- Gráfico 16: Variación de los niveles de progesterona durante la gestación.
- Gráfico 17: Aumento de la lordosis lumbar y desplazamiento del centro de gravedad durante la gestación.
- Gráfico 18: Prevalencia de la infertilidad primaria entre las mujeres que buscan el embarazo en 2010. La prevalencia de la infertilidad se indexó según el tipo de pareja y prevalencia estandarizada por edad entre las mujeres de 20 a 44 años.

- Gráfico 19: Prevalencia de la infertilidad secundaria entre las mujeres que buscan el embarazo en 2010. La prevalencia de la infertilidad se indexó según el tipo de pareja y la prevalencia estandarizada por edad entre las mujeres de 20 a 44 años.
- Gráfico 20: Prevalencia global de la infertilidad primaria y secundaria en 2010, según el perfil de edad de la mujer. La infertilidad se calculó como el porcentaje de mujeres que buscan un hijo, así como sobre el total de mujeres en edad reproductiva. Las líneas sólidas representan la media y el área sombreada el intervalo de confianza del 95%.
- Gráfico 21: Algoritmo de diagnóstico terapéutico
- Gráfico 22: Vaginitis bacteriana en relación a la salud reproductiva.
- Gráfico 23: Efecto de los lactobacilli en las funciones espermáticas. * = p-valor < 0.001 # = p-valor < 0.005.
- Gráfico 24: De izquierda a derecha: *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* (forma unicelular y forma de pseudohifas).
- Gráfico 25: *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* y *Streptococcus agalactiae* (de izquierda a derecha).
- Gráfico 26: *Treponema pallidum* (izquierda) y *Neisseria gonorrhoeae* (derecha).
- Gráfico 27: Distribución de la edad en la muestra general.
- Gráfico 28: Distribución de la edad.
- Gráfico 29: Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) en la muestra general.
- Gráfico 30: Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC).
- Gráfico 31: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en los grupos A y B.
- Gráfico 32: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en el grupo de nulíparas en el grupo A y B.
- Gráfico 33: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en el parto eutócico en el grupo A y B.
- Gráfico 34: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en parto distócico del grupo A y B.
- Gráfico 35: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en aborto y legrado del grupo A y B.
- Gráfico 36: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en el grupo A y B con histerectomía sin anexectomía.

- Gráfico 37: Porcentajes de distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en el grupo A y B de histerectomía con anexectomía.

ANEXO III: Leyenda de Tablas

- Tabla.1: Traducido de “clasificación tradicional y mejorada de ITU según lo propuesto por la Sección Europea de Infecciones en Urología (ESIU)”.
- Tabla.2: Factores de riesgo del huésped para las ITU según la ESIU.
- Tabla 3: Parámetros para clasificar las ITU y evaluar su severidad.
- Tabla.4: Criterios para el diagnóstico de ITU, modificado de acuerdo con IDSA/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines.
- Tabla 5: Factores de virulencia de la E coli.
- Tabla 6: Mecanismos defensivos del huésped
- Tabla 7: Factores de riesgo para infecciones del tracto urinario relacionados con el huésped.
- 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: Profilaxis antimicrobiana continua para las mujeres con ITU recurrentes
- Tabla 13: Profilaxis antimicrobiana postcoital para las mujeres con ITU recurrentes
- Tabla 14: Terapia antimicrobiana en Urología.
- Tabla.15: Infertilidad secundaria
- Tabla 16: Porcentaje de mujeres entre 15 y 49 años que no han tenido relaciones sexuales.
- Tabla 17: Mujeres que no desean hijos. Tabla 18: Normas para la correcta recogida de muestra de orina para el cultivo.
- Tabla 19: Tratamiento de la Bacteriuria Asintomática y de la cistitis.
- Tabla 20: Tratamiento de la Pielonefritis extrahospitalaria.
- Tabla 21: Tratamiento de la Sepsis y/o Pielonefritis intrahospitalaria.
- Tabla.22: Antimicrobianos empleados en el tratamiento de la ITU en la gestante.
- Tabla.23: Gérmenes relacionados con la sepsis neonatal de transmisión vertical.
- Tabla 24: Evolución de la etiología de la sepsis vertical en el Grupo Castrillo.

- Tabla 25: Características demográficas de las pacientes con y sin ITU. Tabla 26: Frecuencia y porcentaje del tipo de parto en el grupo de ensayo (case group) y en el grupo control (control group)^{a, b}.
- Tabla.26: Frecuencia y porcentaje de edad y número de embarazo en el grupo de mujeres que dieron a luz por cesárea.
- Tabla 27: Empleo de antimicrobianos en el periodo perinatal.
- Tabla 28: Frecuencia de niños, basado en su peso al nacer en el grupo de madres que han sufrido ITU (Case groups) y el grupo de madres que no han sufrido ITU (Conrol groups)^{a, b}.
- Tabla.29: Frecuencia y porcentaje de la longitud del recién nacido en el grupo de ensayo y el grupo control.
- Tabla 30: Comparación de la etiología de la sepsis neonatal en recién nacidos con peso inferior y superior a 1500g, entre 1996 y 1997 en los Hospitales del Grupo Castrillo.
- Tabla.31: Edad en GA y GB.
- Tabla.32: Índice de Masa Corporal (IMC) en GA y GB.
- Tabla.33: Distribución de antecedentes obstétricos y condiciones en el grupo A y B.
- Tabla 34: Comparación de antecedentes obstétricos y condiciones en el grupo A y B.
- Tabla.35: Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes nulíparas en los grupos A y B.
- Tabla.36: Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes nulíparas en el grupo A y B.
- Tabla 37: Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con parto eutócico en el grupo A y B.
- Tabla 38: Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con parto eutócico en el grupo A y B.
- Tabla.39: Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con parto distocico en el grupo A y B.
- Tabla 40: Comparación de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con parto distocico en el grupo A y B.
- Tabla 41: Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con aborto o legrado en el grupo A y B.
- Tabla 42: Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con aborto o legrado en el grupo A y B.
- Tabla.43: Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con histerectomia sin anexectomia en el grupo A y B.
- Tabla 44: Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con histerectomia sin anexectomia en el grupo A y B.
- Tabla 45: Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con histerectomia con anexectomia en el grupo A y B

- Tabla 46: Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con histerectomía con anexectomía en el grupo A y B.