



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Escuela de Doctorado de Ciencias de la Salud

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

TESIS DOCTORAL

PRESENCIA DE AGENTES INFRECUENTES DE INFECCIÓN EN EL APARATO GENITOURINARIO EN ATENCIÓN SANITARIA ESPECIALIZADA

Doctorando: Antonio Rosales Castillo

Dirección: José Gutiérrez Fernández

José María Navarro Marí

Granada 2023

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Antonio Rosales Castillo
ISBN: 978-84-1117-999-7
URI: <https://hdl.handle.net/10481/84460>

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mi familia. A mi hermano Álvaro, por su paciencia. A mis padres Antonio y Celia, gracias a ellos nunca hubiese llegado aquí. Por haber estado siempre, en las buenas y en las malas, apoyándome y consolándome, animándome y enseñándome, señalándome el camino correcto.

A mis amigos y personas cercanas que han estado ahí cuando las he necesitado, sin dudarlo.

A mis directores de tesis, José Gutiérrez y José María Navarro. Todo empezó gracias a ti, José Gutiérrez, al confiar en mí para este proyecto y apoyarme y motivarme en todo momento. Gracias por todo tu tiempo y dedicación.

También quiero agradecer al Laboratorio de Microbiología la oportunidad de realizar este trabajo de investigación, relacionando los informes microbiológicos con la clínica y evolución de los diferentes episodios estudiados.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Resumen.....	1
2. Abstract.....	5
3. Abreviaturas y siglas.....	9
4. Introducción.....	13
4.1 Infección del tracto urinario.....	13
○ Generalidades.	
○ Cistitis.	
○ Pielonefritis aguda.	
○ Bacteriuria asintomática.	
○ ITU recurrente.	
○ ITU en paciente sondado.	
4.2 Infección del tracto genital.....	20
○ Generalidades.	
○ Úlcera genital.	
○ Vulvovaginitis.	
○ Cervicitis.	
○ Enfermedad pélvica inflamatoria.	
○ Uretritis.	
○ Balanitis/balanopostitis.	
○ Prostatitis bacteriana.	
○ Orquitis/epididimitis.	
○ Proctitis.	
5. Justificación e hipótesis.....	27
5.1 Importancia de las especies de <i>Haemophilus no ducreyi</i> a nivel genital.....	27
5.2 Importancia de otros microorganismos emergentes a nivel genitourinario.....	28
6. Objetivos.....	33
7. Metodología.....	35
7.1 Revisión sistemática sobre la importancia clínica del aislamiento de <i>Haemophilus spp.</i> (excluyendo <i>H. ducreyi</i>) en muestras genitales.....	35
7.2 Revisión sistemática sobre la presencia de otros microorganismos emergentes cultivables en muestras clínicas del aparato genitourinario.....	35
7.3 Análisis de los resultados microbiológicos de las muestras clínicas.....	36

7.4 Análisis de variables clínicas.....	37
7.5 Análisis estadístico.....	37
8. Resultados.....	39
8.1 Evidencias de calidad.....	39
8.2 Artículos.....	41
9. Discusión.....	139
9.1 Importancia de las especies de <i>Haemophilus no ducreyi</i> a nivel genital.....	139
9.2 Importancia de otros microorganismos emergentes a nivel genitourinario.....	143
10. Conclusiones.....	151
11. Bibliografía.....	153

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Están ampliamente descritos los agentes etiológicos relacionados con infecciones genitourinarias, como son enterobacterias, enterococos, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Candida* spp., etc., así como los protocolos de diagnóstico y tratamiento empírico. No obstante, de forma cada vez más frecuente se están detectando y reconociendo nuevos microorganismos que hasta hace pocos años se consideraban “contaminantes” de la muestra, no siendo identificados correctamente, o no podían ser aislados por ser exigentes con las condiciones habituales de crecimiento en los medios de cultivo. Este tipo de microorganismos está cobrando gran importancia al aislarse en ausencia de los principales agentes causantes de patología infecciosa genitourinaria, por lo que pueden llegar a tener un gran significado clínico y microbiológico. El incremento de población pluripatológica, al igual que el inicio temprano de las relaciones sexuales por parte de los adolescentes y cambios en el estilo de vida general debido a la evolución de la sociedad actual, ha favorecido la aparición de factores de riesgo que promueven su desarrollo. Entre estos microorganismos, destacamos a nivel genital a las especies de *Haemophilus no ducreyi* (HND) y a nivel genitourinario a *Corynebacterium* spp., *Aerococcus* spp., *Actinotignum* spp., *Actinobaculum massiliense*, *Actinomyces turicensis*, *Alloscardovia omnivora*, *Aeromonas hydrophila*, *Eikenella corrodens*, *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* grupo *bovis* (SGB), *pneumoniae* y grupo *viridans* (SGV), *Leptotrichia trevisanii*, *Facklamia* spp., *Pasteurella* spp., *Neisseria meningitidis* y *Gardnerella vaginalis*.

La detección e identificación de estos nuevos e infrecuentes agentes microbiológicos abre un nuevo abanico de posibilidades además de los patógenos típicos y conocidos, y podría suponer un cambio en el paradigma de manejo de este tipo de infecciones, sobre todo de cara al tratamiento antibiótico empírico clásico, puesto que se han identificado resistencias a algunos antibióticos usados en las mismas.

Este estudio pretende relacionar la identificación de estos microorganismos en muestras urinarias y genitales con las manifestaciones clínicas, actitud terapéutica y evolución del sujeto en el momento de la obtención de la muestra, así como tratar de identificar factores epidemiológicos o clínicos que puedan actuar como favorecedores para el crecimiento de dichos agentes etiológicos. Además, se ha realizado una revisión sistemática sobre la relevancia clínica de *Haemophilus no ducreyi* y otros microorganismos emergentes a nivel genitourinario.

METODOLOGÍA

Los artículos que componen esta tesis doctoral se dividen en dos partes: por un lado, el análisis de la presencia y relevancia clínica de *Haemophilus no ducreyi* en muestras genitales y, por otra parte, la importancia clínica de otros microorganismos emergentes a nivel genitourinario. Con respecto a la metodología utilizada, se explican por separado según los tipos de estudio y artículo incluidos:

- Revisión sistemática: para esta tesis doctoral se han realizado dos revisiones sistemáticas: importancia clínica del aislamiento de *Haemophilus* spp. (excluyendo *H. ducreyi*) en muestras

genitales y revisión sistemática de las publicaciones sobre la participación de otros microorganismos emergentes en infecciones del aparato genitourinario.

- Estudio sobre *Haemophilus no ducreyi*: estudio transversal descriptivo a partir de las muestras genitales analizadas en el laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada entre 2016 y 2019, analizándose variables epidemiológicas, microbiológicas y clínicas y separando entre varones por un lado y mujeres y niñas por otro. Además, se describen dos casos de uretritis por *H. sputorum* y *H. pittmaniae* en un artículo separado.
- Estudio de otros microorganismos emergentes a nivel genitourinario: estudio transversal descriptivo donde a partir de los resultados obtenidos de muestras de orina y exudados genitales de varones y mujeres entre enero de 2016 y diciembre de 2019, se recogieron y analizaron sus características epidemiológicas y clínicas, así como los tratamientos antibióticos empleados y su evolución. Con respecto al estudio de los episodios de bacteriospermia sintomática, el periodo de tiempo se amplió a mayo de 2021.

RESULTADOS

- Importancia clínica del aislamiento de *Haemophilus* spp. (excluyendo *H. ducreyi*) en muestras genitales. Revisión sistemática: las especies de *Haemophilus* (excluyendo *H. ducreyi*: HND) se detectaron en 2397 episodios de infección genital, siendo las especies más frecuentemente aisladas *H. influenzae* y *H. parainfluenzae*. La mayoría de los episodios (87,6%) están constituidos por aislamiento único. Existe un ligero predominio en mujeres (48,3%) donde puede producir cuadros de vaginitis, salpingitis, endometritis o complicaciones durante el embarazo. En hombres, el cuadro clínico suele corresponder a una uretritis. La mayoría de las muestras corresponde a exudados vaginales y uretrales, con una representación minoritaria a nivel rectal (2,3%).
- Aislamiento de *Haemophilus no ducreyi* en muestras del aparato genital de varones: relación con la clínica: se aisló HND en 135 (7%) episodios. La especie más frecuente fue *H. parainfluenzae* (34/45; 75,6%). Los síntomas más frecuentes de las proctitis fueron: tenesmo rectal (31,6%) y adenopatías (10,5%); en aquellos con uretritis, fueron disuria (71,6%), supuración uretral (46,7%) y lesiones en el glande (27%), siendo manifestaciones similares a las infecciones provocadas por los genitopatógenos habituales. Un 43% de los pacientes eran positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las tasas de resistencia a antibióticos de *H. parainfluenzae* fueron elevadas a levofloxacino, ampicilina, tetraciclina y azitromicina.
- Importancia del papel de *Haemophilus no ducreyi* en el tracto genital femenino y su relación con la clínica: se estudiaron 45 aislados clínicos (25 mujeres y 20 niñas) de HND, correspondiendo al 1% del total, siendo la especie más frecuente *Haemophilus influenzae* (64,4%). En mujeres predominó la leucorrea y dolor abdominal y en el 72% hubo aislamiento polimicrobiano. En niñas se aisló frecuentemente de forma aislada, con presencia de eritema vulvovaginal, flujo patológico y prurito local. Destacó la alta tasa de resistencia de *Haemophilus parainfluenzae* a azitromicina (72,7%) y cotrimoxazol (18,2%) en mujeres adultas, y la resistencia a azitromicina en niñas (25%).

- Aparición de infecciones genitales debido a *Haemophilus pittmaniae* y *Haemophilus sputorum*: descripción de dos casos de uretritis secundarios a dichas especies de HND en nuestro hospital.
- Presencia emergente de microorganismos cultivables en muestras clínicas del aparato genitourinario: revisión sistemática y experiencia en Atención Especializada en un hospital regional: en la revisión sistemática destaca la frecuente aparición de *Neisseria meningitidis* en infección genital, coincidiendo el resto de los microorganismos descritos con los detectados en nuestra serie. En nuestro estudio, los microorganismos emergentes más frecuentes responsables de infección del tracto urinario fueron *Streptococcus bovis* y *Gardnerella vaginalis* en mujeres; y *S. bovis*, *Aerococcus urinae* y *Corynebacterium* spp. en varones; mientras que en infección genital destacan *S. viridans* en mujeres y *C. glucuronolyticum* y *G. vaginalis* en varones. En general, los patógenos emergentes son resistentes a los antibióticos utilizados empíricamente, como ciprofloxacino y fosfomicina, mientras que suelen ser sensibles a los antibióticos clásicos como penicilinas. Destaca el aumento de resistencia a betalactámicos por parte de *S. bovis* y *Corynebacterium* spp.
- Presencia y relevancia de microorganismos emergentes en muestras clínicas genitourinarias: los episodios sintomáticos fueron más frecuentes con *Aerococcus* spp. y *S. bovis* y la presencia de leucocitosis fue más frecuente con *Aerococcus* spp. Las quinolonas y la doxiciclina fueron los antibióticos administrados con mayor frecuencia para infecciones genitales y las quinolonas y la amoxicilina-clavulánico para las infecciones urinarias.
- Cambios en la resistencia antibiótica en episodios de bacteriospermia sintomática: evolución en un área de salud del sudeste español: el principal microorganismo detectado fue *Enterococcus faecalis* (34,89%), seguido por *Ureaplasma* spp. (13,74%) y *Escherichia coli* (10,98%). *Corynebacterium* spp. fue el cuarto grupo de microorganismos más frecuentemente aislado (21/5,77%). Los microorganismos emergentes fueron responsables en conjunto de aproximadamente un 10% de los casos, resaltando la importancia de su conocimiento para instaurar un tratamiento antibiótico empírico y dirigido adecuados en estos cuadros.

CONCLUSIONES

1. Las especies de *Haemophilus no ducreyi* desempeñan un papel patogénico relevante en episodios de infección genital, por lo que los protocolos de diagnóstico microbiológico deben incluir métodos que permitan su detección, así como incluirlos en el espectro etiológico de este tipo de cuadros clínicos. En la revisión sistemática, la especie más frecuente fue *H. influenzae*, predominando en hombres los cuadros de uretritis; en gestantes aborto séptico, corioamnionitis y rotura prematura de membranas y en no gestantes, cuadros de vaginitis e infecciones genitales altas. Existen pocas descripciones sobre su presencia en muestras rectales.
2. En nuestro estudio, encontramos una alta prevalencia de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e infecciones de transmisión sexual (ITS) previas en varones con uretritis y proctitis por *Haemophilus no ducreyi*. Por ello, no debe olvidarse en cuadros de uretritis y/o proctitis en sujetos con infección por VIH y/o relaciones sexuales de riesgo previas con estudio microbiológico negativo para los agentes etiológicos típicos. En mujeres adultas

pueden ser causantes de vaginitis, cervicitis y enfermedad pélvica inflamatoria. En niñas, *H. influenzae* representa uno de los agentes microbiológicos de las infecciones vulvovaginales. La tasa de resistencia a azitromicina de *H. parainfluenzae* y a cotrimoxazol de ambas especies se debe tener presente.

3. Los microorganismos emergentes son responsables de un pequeño porcentaje de episodios de infecciones genitourinarias, pero de importante interés clínico. Deben sospecharse ante determinados factores favorecedores que aumenten la probabilidad de infección por estos agentes, como alteraciones anatómicas de la vía urinaria o próstata, sonda vesical permanente, trasplante de órgano sólido, diabetes mellitus, inmunosupresión farmacológica o consumo de antibióticos los tres meses previos. En la revisión sistemática, destacamos el papel de *Neisseria meningitidis* en infecciones genitales, describiéndose cada vez más casos.

4. En nuestro estudio, destacamos la mayor frecuencia de infección urinaria por *Aerococcus* en varones de edad avanzada, la asociación de *Corynebacterium* con portadores de sonda vesical permanente y la mayor presencia de episodios de bacteriuria asintomática por *G. vaginalis* en transplantados renales y tomadores crónicos de corticoterapia. *Lactobacillus* debe tenerse presente en infecciones urinarias en edad avanzada y con tratamiento antibiótico previo. A nivel genital, la infección por *G. vaginalis* se asocia de forma estadísticamente significativa al antecedente de relaciones sexuales de riesgo. Debido al aumento de resistencias hacia los antibióticos utilizados empíricamente en infecciones genitourinarias, es de vital importancia la realización de un antibiograma y la sospecha clínica para instaurar un tratamiento dirigido adecuado.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION

The etiological agents related to genitourinary infections have been widely described, such as enterobacteria, enterococci, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Candida* spp., etc., as well as the empirical diagnosis and treatment protocols. However, more and more frequently, new microorganisms are being detected and recognized that until a few years ago were considered "contaminants" of the sample, not being correctly identified, or could not be isolated because they are demanding with the usual growth conditions in the culture media. This type of microorganisms is gaining great importance when isolated in the absence of the main causative agents of genitourinary infectious pathology, so they can have great clinical and microbiological significance. The increase in the pluripathological population, as well as the early initiation of sexual relations by adolescents and changes in the general lifestyle due to the evolution of today's society, has favored the appearance of risk factors that promote its development. Among these microorganisms, we highlight at the genital level the species of *Haemophilus* no *ducreyi* (HND) and at the genitourinary level *Corynebacterium* spp., *Aerococcus* spp., *Actinotignum* spp., *Actinobaculum massiliense*, *Actinomyces turicensis*, *Alloscardovia omnicolens*, *Aeromonas hydrophila*, *Eikenella corrodens*, *Lactobacillus* spp., *Streptococcus bovis* group (SBG), *pneumoniae* and *viridans* group (SVG), *Leptotrichia trevisanii*, *Facklamia* spp., *Pasteurella* spp., *Neisseria meningitidis* and *Gardnerella vaginalis*.

The detection and identification of these new and infrequent microbiological agents opens up a new range of possibilities in addition to the typical and known pathogens, and could mean a change in the paradigm of management of this type of infection, especially with regard to classical empirical antibiotic treatment, since resistance to some antibiotics has been identified.

This study intends to relate the identification of these microorganisms in urinary and genital samples with the clinical manifestations, therapeutic attitude and evolution of the subject at the time of obtaining the sample, as well as trying to identify epidemiological or clinical factors that may act as favoring factors for the growth of said etiological agents. In addition, a systematic review has been carried out on the clinical relevance of *Haemophilus* no *ducreyi* and other emerging microorganisms at the genitourinary level.

METHODOLOGY

The articles that make up this doctoral thesis are divided into two parts: on the one hand, the analysis of the presence and clinical relevance of *Haemophilus* non *ducreyi* in genital samples and, on the other hand, the clinical importance of other emerging microorganisms at the genitourinary level. Regarding the methodology used, they are explained separately according to the types of study and article included:

- Systematic review: for this doctoral thesis, two systematic reviews have been carried out: clinical importance of the isolation of *Haemophilus* spp. (excluding *H. ducreyi*) in genital samples and a systematic review of the publications on the participation of other emerging microorganisms in infections of the genitourinary system.

- Study on *Haemophilus no ducreyi*: descriptive cross-sectional study based on genital samples analyzed in the Microbiology Laboratory of the Virgen de las Nieves University Hospital in Granada between 2016 and 2019, analyzing epidemiological, microbiological and clinical variables and separating between males on the one hand and women and girls on the other. In addition, two cases of urethritis due to *H. sputorum* and *H. pittmaniae* are described in a separate article.

- Study of other emerging microorganisms at the genitourinary level: descriptive cross-sectional study where, based on the results obtained from urine samples and genital exudates of men and women between January 2016 and December 2019, their epidemiological and clinical characteristics were collected and analyzed, as well as the antibiotic treatments used and their evolution. Regarding the study of symptomatic bacteriospermia episodes, the time period was extended to May 2021.

RESULTS

- Clinical significance of isolation of *Haemophilus no ducreyi* in genital samples. Systematic review: after reviewing what was described in the literature, *Haemophilus* spp. (excluding *H. ducreyi*: HND) was detected in 2397 episodes of genital infection, the most frequently isolated species being *H. influenzae* and *H. parainfluenzae*. Most of the episodes (87.6%) are constituted by single isolation. There is a slight predominance in women (48.3%) where it can cause vaginitis, salpingitis, endometritis or complications during pregnancy. In men, the clinical picture usually corresponds to urethritis. Most of the samples correspond to vaginal and urethral exudates, with a minority representation at the rectal level (2.3%).

- Isolation of *Haemophilus no ducreyi* in samples from the genital tract of men: its clinical relationship: HND was isolated in 135 (7%) of the genital infection episodes diagnosed in men. *H. parainfluenzae* was the most commonly isolated (34/45; 75.6%). The most frequent symptoms in men with proctitis were rectal tenesmus (31.6%) and lymphadenopathy (10.5%); in those with urethritis, dysuria (71.6%), urethral suppuration (46.7%) and gland lesions (27%), so differentiating it from infections caused by other genitopathogens is difficult. 43% of patients were HIV positive. Antibiotic resistance rates for *H. parainfluenzae* were high to quinolones, ampicillin, tetracycline and macrolides.

- Importance of the role of *Haemophilus no ducreyi* isolates in female genital tract and its clinical relationship: 45 (25 women and 20 girls) isolates of HND were found, corresponding to 1%; the most frequent specie was *Haemophilus influenzae* (64.4%). In women, leukorrhea and abdominal pain was frequent and in 72% there was a polymicrobial isolate. In girls, it was frequently in isolation, with the presence of vulvovaginal erythema, pathological discharge, and local itching. We highlight the high rate of resistance of *Haemophilus parainfluenzae* to azithromycin (72.7%) and cotrimoxazole (18.2%) in adult women, in contrast to resistance to azithromycin in girls (25%).

- Emergence of genital infections due to *Haemophilus pittmaniae* and *Haemophilus sputorum*: description of two cases of urethritis secondary to those species of HND in our hospital.

- Emerging presence of culturable microorganisms in clinical samples of the genitourinary system: systematic review and experience in Specialized Care of a regional hospital: the review highlighted the frequent involvement of *Neisseria meningitidis* in genital infections, while the data on other microorganisms were consistent with findings in our patient series. The emerging microorganisms most often responsible for urinary tract infections were *Streptococcus bovis* (58.5%) and *Gardnerella vaginalis* (23.6%) in females, and *S. bovis* (32.3%), *Aerococcus urinae* (18.6%), and *Corynebacterium* spp. (16.9%) in males; those most frequently reported in genital infections were *S. viridans* (36.4%) in females and *C. glucuronolyticum* (32.2%) and *G. vaginalis* (35.6%) in males. In general, emerging pathogens are resistant to conventional antibiotics such as penicillin. However, there has also been an increase in beta-lactam resistance by the *S. bovis* group and *Corynebacterium* spp.

- Presence and relevance of emerging microorganisms in clinical genitourinary samples: Symptomatic episodes were more frequent with *Aerococcus* spp. and *S. bovis* and the presence of leukocytosis more frequent with *Aerococcus* spp. Quinolones and doxycycline were most often prescribed antibiotics for genital infections and quinolones and amoxicillin-clavulanic acid for urinary infections.

- Antibiotic resistance changes in episodes of symptomatic bacteriospermia: development in a health area of southeast Spain: The main isolated microorganism is *Enterococcus faecalis* (34.89%), followed by *Ureaplasma* spp. (13.74%) and *Escherichia coli* (10.98%). *Corynebacterium* spp. was the fourth most frequently isolated group of microorganisms (21/5.77%). Emerging microorganisms were responsible for approximately 10% of the cases, highlighting the importance of knowing them in order to establish adequate empirical and directed antibiotic treatment in these conditions.

CONCLUSIONS

1. HND species play a relevant pathogenic role in episodes of genital infection, so microbiological diagnostic protocols must include methods that allow their detection, as well as include them in the etiological spectrum of this type of clinical entities. In the systematic review, the most frequent specie was *H. influenzae*, with urethritis predominating in men; in pregnant women, septic abortion, chorioamnionitis and premature rupture of membranes and in non-pregnant women, vaginitis and upper genital infections. There are few descriptions of its presence in rectal samples.

2. In our study, we found a high prevalence of human immunodeficiency virus infection and previous sexually transmitted infections in men with urethritis and proctitis due to HND. Therefore, it should not be forgotten in cases of urethritis and/or proctitis in men with HIV infection and/or previous risky sexual relations with negative screening tests for common agents. In adult women they can be the cause of vaginitis, cervicitis and pelvic inflammatory disease. In girls, *H. influenzae* represents one of the microbiological agents of vulvovaginal infections. The rate of resistance to azithromycin in *H. parainfluenzae* and to cotrimoxazole in both species should be kept in mind.

3. Emerging microorganisms are responsible for a small percentage of episodes of genitourinary infections, but are of mayor clinical interest. They should be suspected in the

presence of certain favorable factors that increase the probability of infection by these agents, such as anatomical alterations of the urinary tract or prostate, indwelling urinary catheter, solid organ transplantation, diabetes mellitus, pharmacological immunosuppression or use of antibiotics in the previous three months. In the systematic review, we highlight the role of *Neisseria meningitidis* in genital infections, describing more and more cases.

4. In our study, we highlight the higher frequency of urinary tract infection due to *Aerococcus* in males of advanced age, the association of *Corynebacterium* with permanent vesical catheter carriers, and the greater presence of episodes of asymptomatic bacteriuria due to *G. vaginalis* in kidney transplant and chronic consumers of corticosteroid therapy. *Lactobacillus* spp. should be considered in urinary infections of patients of advanced age and with a previous antibiotic load. Genital infection by *Gardnerella* spp. was significantly associated with a history of risky sexual relations. Due to the increase in resistance to antibiotics used empirically in genitourinary infections, it is vitally important to carry out an antibiogram and clinical suspicion to establish an adequate targeted treatment.

3. ABREVIATURAS Y SIGLAS

ITS: infección de transmisión sexual

ITU: infección del tracto urinario

HND: *Haemophilus no ducreyi*

SGB: *Streptococcus grupo bovis*

SGV: *Streptococcus grupo viridans*

PCB: Prostatitis crónica bacteriana

BPS: bacteriospermia sintomática

EPI: enfermedad pélvica inflamatoria

Pen: penicilinas

Cef 3^a: cefalosporinas de 3^a generación

Amg: aminoglucósidos

Carba: carbapenemes

Gcp: glucopéptidos

Mcr: macrólidos

Linco: lincosaminas

Quin: quinolonas

Tetra: tetraciclinas

Sulf: sulfamidas

AMC/CVA: amoxicilina-ácido clavulánico

AMP: ampicilina

CFIX: cefixima

CTX: cefotaxima

MEPM: meropenem

IPM: imipenem

Rif: rifampicina

LZD: linezolid

AZT: azitromicina

CIP: ciprofloxacino

LVFX: levofloxacino

MXF: moxifloxacino

DAP: daptomicina

Fos: fosfomicina

SXT: trimetoprim-sulfametoazol

MTZ: metronidazol

VHS-2: virus herpes simple tipo 2

VPH: virus del papiloma humano

EPI: enfermedad pélvica inflamatoria

DIU: dispositivo intrauterino

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

PAAF: punción aspiración con aguja fina

BLEE: beta lactamasa de expectro extendido

PSA: antígeno prostático específico

CMV: citomegalovirus

UFC: Unidades Formadoras de Colonias

mL: mililitro

gr: gramos

h: horas

IV: intravenoso

MALDI-TOF: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization- Time Of Flight

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

TAAN: técnica de amplificación de ácidos nucleicos

Ct: umbral de ciclo

spp.: especies

JCR: Journal Citation Report

FI: Factor de Impacto

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

PNA: pielonefritis aguda

DIU: dispositivo intrauterino

CMI: concentración mínima inhibitoria

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Infección del tracto urinario

Generalidades

La infección del tracto urinario (ITU) se define como la invasión y multiplicación de microorganismos patógenos en el huésped, en este caso, a nivel del aparato urinario (Dani, 2014). Es la segunda infección más frecuente en humanos, después de las del tracto respiratorio, afectando a 150 millones de personas cada año en todo el mundo, constituyendo un serio problema de salud pública (Flores-Mireles et al., 2015). A nivel de Atención Primaria constituye una gran carga asistencial y económica: un tercio de las visitas son por procesos infecciosos y de estos, un 10% debidos a infecciones del tracto urinario. Según los resultados del estudio EPINE 2022, las infecciones del tracto urinario se erigen como la segunda localización más frecuente de infección relacionada con cuidados sanitarios (después de las infecciones quirúrgicas), siendo *Escherichia coli* el primer microorganismo más frecuentemente involucrado. A nivel nosocomial, el 63% de las mismas están asociadas con sondaje urinario. Además, la infección del tracto urinario es responsable del 9,48% de las bacteriemias asociadas con asistencia sanitaria y del 27,61% de las bacteriemias comunitarias, siendo el origen más común de estas últimas.

Principalmente aparece en mujeres sanas premenopáusicas, sin enfermedades de base ni anomalías funcionales o estructurales del tracto urinario. Se calcula que aproximadamente entre el 50-60% de las mujeres adultas padecerán al menos un episodio de ITU en su vida, siendo el pico de incidencia entre los 18 y 40 años, periodo de la vida de máxima actividad sexual, ya que haber tenido relaciones sexuales recientes constituye el factor de riesgo más importante para su desarrollo (Alós, 2005). La mayoría de ellas se consideran ITU no complicadas, aunque ello no implica que su impacto no sea considerable, constituyendo una causa significante de morbilidad debido a su posible evolución hacia pielonefritis o sepsis, daño renal e incluso parto pretérmino en embarazadas (Reu et al., 2015). Hasta en un 25-40% de los casos se describen recurrencias, lo que tiene también gran relevancia a nivel de impacto en calidad de vida.

En varones adultos, por concepto la ITU se considera complicada, no obstante, en este grupo la incidencia de ITU sintomática es mucho más baja, debido a la menor prevalencia de bacteriuria, que aumenta con la edad debido a la mayor frecuencia de patología prostática e instrumentalización a ese nivel.

Con respecto a los pacientes de edad avanzada la incidencia es menos conocida debido a sus manifestaciones inespecíficas. En este grupo etario, a los factores de riesgo previos habría que añadir la pluripatología, la instrumentalización urinaria y las alteraciones estructurales o funcionales de la vejiga. La etiología va a variar en función de factores como la institucionalización, presencia de sonda vesical, administración previa de antibioterapia o presencia de comorbilidades. El uso de instrumentación en estos pacientes los predispone a infecciones por bacilos gramnegativos como *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* y *Pseudomonas*. De hecho, en pacientes sondados es más frecuente el aislamiento polimicrobiano.

Etiología

A nivel patogénico, la invasión del aparato urinario se debe a una serie de microorganismos denominados "uropatógenos", los cuales poseen capacidad para superar los mecanismos de defensa locales del huésped. Entre los mecanismos de defensa del huésped a nivel urinario, tenemos las características de la orina (pH, osmolaridad), el pH vaginal, las inmunoglobulinas, la presencia de leucocitos polimorfonucleares y actividad antimicrobiana de la mucosa vesical y el complemento y mecanismos de fagocitosis a nivel renal. Cabe mencionar que el 70-95% de los casos de ITU no complicadas están producidos por cepas de *E. coli* pertenecientes al filogrupo B2, con mayor virulencia. Otros microorganismos implicados son: *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* y enterococos.

No obstante, la etiología puede variar según diversas circunstancias del paciente y la presencia de comorbilidades de base: edad, diabetes mellitus, obstrucción del tracto urinario secundaria a anomalías anatómicas, presencia de sonda vesical, tratamiento antibiótico previo, relación con asistencia sanitaria o inmunodepresión farmacológica; en estos casos el peso porcentual de *E. coli* se reduce y aumenta el del resto de agentes.

En la actualidad hay evidencia suficiente de que existe una microbiota urinaria en la población sana, también denominada en algunas publicaciones como "urobioma" (Roth et al., 2022), rompiendo con la creencia clásica de que la vejiga es un compartimento estéril. De forma progresiva están apareciendo en la literatura descripciones más detalladas gracias a las técnicas moleculares basadas en la secuenciación masiva del gen de la subunidad 16S del ARN ribosomal. Esto ha permitido la identificación de numerosas especies: *Lactobacillus* spp., *Gardnerella* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. o *Corynebacterium* spp entre otras, que están involucradas en la homeostasis local, y, por tanto, cualquier alteración en su composición puede derivar en una mayor predisposición a infección.

Estudio microbiológico

En la mayoría de las infecciones urinarias se objetiva leucocituria o piuria como respuesta a la invasión tisular patogénica, por lo que su presencia se considera un indicador fiable.

El diagnóstico de certeza de la ITU se realiza mediante el urocultivo (Andreu et al., 2011). Si bien clásicamente se estableció el umbral de 100.000 UFC/mL como indicador de bacteriuria significativa, esto no se aplica en la práctica clínica actual, ya que recuentos inferiores deben valorarse en su contexto clínico adecuado y no desecharse simplemente basándose en el recuento bacteriano.

La práctica de un urocultivo no está indicada en mujeres jóvenes con ITU adquirida en la comunidad no complicada pero sí en los siguientes supuestos: diagnóstico de bacteriuria asintomática en población de riesgo, infecciones recurrentes, ITU complicadas, pielonefritis e ITU asociadas con asistencia sanitaria.

A parte del urocultivo existen métodos rápidos de diagnóstico indirecto:

- Microscópicos: examen microscópico y cuantificación de leucocitos en orina mediante cámara cuentaglóbulos o centrifugación.
- Químicos: tiras reactivas para detección de nitritos, esterasa leucocitaria y bioluminiscencia.
- Físicos: Citometría de flujo.
- Espectrometría de masas: *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight* (MALDI-TOF).

No se debe olvidar el aspecto de la resistencia a antimicrobianos. De forma progresiva está apareciendo un importante incremento de la resistencia a antimicrobianos, fundamentalmente en bacilos gramnegativos, los principales agentes involucrados en la etiología de las ITU. Para *E. coli*, el principal protagonista, se han detectado tasas de resistencia superiores al 20% a quinolonas y trimetoprim/sulfametoazol, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de establecer una pauta antibiótica empírica. Se establece un umbral de resistencia <20% para que un antibiótico pueda ser utilizado de forma empírica en la cistitis (Pietrucha-Dilanchian et al., 2016), lo que se traduce en buscar otras alternativas diferentes a los dos mencionados. También se conoce la alta prevalencia (>50%) de resistencia de *E. coli* a amoxicilina y ampicilina.

En los últimos tiempos se está presenciando un aumento de las infecciones urinarias por cepas de *E. coli* productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), también a nivel comunitario, presentando resistencias a cefalosporinas y pudiendo asociar también a quinolonas/trimetoprim-sulfametoazol o aminoglucósidos. En dichos casos el tratamiento de elección son los carbapenémicos. No obstante, en los casos de aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemas se debe ser más cauto, siendo fundamental en estos casos el antibiograma.

En cuanto al resto de agentes microbiológicos frecuentemente involucrados: *P. mirabilis* es intrínsecamente resistente a nitrofurantoína y posee datos de sensibilidad superiores al 90% para quinolonas, fosfomicina y cefalosporinas; *Klebsiella* spp. es intrínsecamente resistente a ampicilina y tiene una sensibilidad superior al 90% a quinolonas, fosfomicina, cefalosporinas y amoxicilina/clavulánico; *Enterococcus faecalis* suele ser sensible a ampicilina, amoxicilina y nitrofurantoína y *S. saprophyticus* suele ser sensible a quinolonas, cefuroxima, nitrofurantoína y amoxicilina/clavulánico.

Clasificación

Estas entidades pueden clasificarse en ITU bajas (cistitis, uretritis y prostatitis agudas) e ITU altas (pielonefritis y pionefritis) y según la presencia o ausencia de complicaciones, en ITU complicadas (niños, varones, embarazadas, sonda urinaria, recurrentes y alteraciones obstructivas, funcionales o estructurales) e ITU no complicadas.

A continuación, describiremos brevemente las diferentes entidades con sus particularidades, desde un punto de vista clínico.

Cistitis

La cistitis hace referencia a la inflamación de la vejiga urinaria de causa infecciosa. Se considera simple o no complicada cuando afecta a una mujer no embarazada sin anomalías urológicas ni comorbilidades. Se considera complicada en varones, embarazadas, niños menores de 5 años, presencia de inmunosupresión, diabetes, insuficiencia renal, clínica de más de una semana de duración, manipulación urológica previa e infecciones recurrentes (Gupta et al., 2017).

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer de forma súbita a nivel local: disuria, urgencia miccional, polaquiuria, tenesmo, incontinencia o dolor suprapúbico.

Los factores de riesgo principales de cistitis son los antecedentes maternos de infección urinaria, la infección urinaria en la infancia, relaciones sexuales, uso de cremas espermicidas, cambios de microbioma vaginal y diabetes mellitus.

Prácticamente el 80-90% de los casos tienen como responsable a *E. coli*, pudiendo también aislarse *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. o *S. saprophyticus*, entre otros. La infección es monomicrobiana en el 95% de los casos. El tratamiento empírico de elección en cistitis no complicadas es la fosfomicina trometamol (3 gr dosis única o dos dosis separadas por 48 horas) o la nitrofurantoína (100 mg/12 horas 5 días); como alternativas quedarían el cotrimoxazol y las cefalosporinas de tercera generación. No se recomienda el uso de quinolonas como tratamiento empírico (resistencias en España de *E. coli* >20%), cotrimoxazol (tasas de resistencia >30%) o amoxicilina/clavulánico (mayor frecuencia de reinfecciones) (Mensa et al., 2022).

En el caso de cistitis complicadas, se podría usar fosfomicina trometamol (3 gr 2-3 dosis separadas por 48 horas) y cefalosporinas de tercera generación orales (cefixima, ceftibuteno o cefditoren 200 mg/12 horas) con posterior desescalada según cultivo y antibiograma.

Pielonefritis aguda

La pielonefritis aguda (PNA) es menos frecuente que la cistitis, aunque comparte factores de riesgo similares como relaciones sexuales previas, historia personal de ITU, diabetes mellitus o presencia de incontinencia urinaria.

Se produce cuando la infección asciende al sistema pielocalicial y parénquima renal, produciendo fiebre con escalofríos, quebrantamiento del estado general y dolor en zona lumbar, siendo característica la puñopercusión lumbar dolorosa en la exploración física. La sintomatología urinaria típica de la cistitis puede aparecer en un 20-40% de los casos y se observa bacteriemia en aproximadamente un 20% de los casos, más frecuente en ancianos, diabéticos, presencia de obstrucción urinaria e infección por *Klebsiella* o *Serratia* (Mensa et al., 2022).

La etiología es similar a la cistitis dado su mecanismo patogénico común. *E. coli* es responsable del 80% de las pielonefritis sin factores de riesgo, seguido de *K. pneumoniae* y *Proteus* spp. Deben tenerse en cuenta factores que pueden favorecer el desarrollo de otros agentes patógenos diferentes a los habituales, como son: tratamiento antibiótico previo, manipulación

urológica, sondaje vesical, asociación con cuidados sanitarios y diabetes mellitus. En estos casos es más frecuente la identificación de *Pseudomonas aeruginosa* (sonda vesical permanente), *Enterococcus* spp. (sonda permanente, ancianos, tratamiento previo con cefalosporina), *S. agalactiae* (embarazadas, recién nacidos), *S. aureus* (sonda), *H. influenzae*, *G. vaginalis*, *Corynebacterium* spp. o *Candida* spp. (neutropenia, nutrición parenteral).

Se puede clasificar en no complicada (similar definición a la cistitis no complicada) y complicada (varón o mujer embarazada, edad avanzada, anomalías anatómicas, inmunosupresión o criterios de sepsis).

La realización de una prueba de imagen está indicada en los casos de sepsis/shock séptico, disminución de filtrado glomerular, sospecha de urolitiasis, presencia de masa renal y ausencia de mejoría tras 24-48 horas de tratamiento correcto (Johnson et al., 2018).

Se debe realizar un urocultivo si es posible antes de la antibioterapia para poder desescalar de forma apropiada posteriormente. El tratamiento empírico de elección son las cefalosporinas de tercera generación por vía oral o parenteral en el caso de PNA no complicadas (cefixima, cefditoren). En el caso de PNA complicadas, distinguimos tres situaciones (Mensa et al., 2022):

- No riesgo de multirresistentes y sin criterios de sepsis: cefalosporina de tercera generación intravenosa (ceftriaxona 1-2 gr/24 horas o cefotaxima 1-2 gr/8 horas).
- Riesgo de multirresistentes sin criterios de sepsis: carbapenémico (ertapenem 1 gr/24 horas o meropenem 1 gr/8 horas) o piperacilina/tazobactam (4-0,5 gr cada 6-8 horas).
- Riesgo de multirresistentes y criterios de sepsis/shock séptico: ceftazidima/avibactam 2/0,5 gr / 8 horas o meropenem 2 gr/8 horas en asociación con amikacina (20-30 mg/kg/día).

Bacteriuria asintomática

La bacteriuria asintomática se define, en el caso de la mujer, como la presencia de 2 urocultivos con aislamiento >100.000 UFC/mL del mismo uropatógeno o 1 urocultivo positivo y la presencia de nitritos en una segunda muestra con una separación de al menos dos semanas; y en el hombre la presencia de un solo urocultivo positivo >100.000 UFC/mL de un uropatógeno, en ambos casos sin sintomatología asociada. Generalmente suele estar formada por *E. coli* y en menor cuantía, *E. faecalis*. En mujeres, entre el 10-60% no presentan bacteriuria persistente y por tanto el resultado de esa segunda muestra será negativo. La prevalencia varía en función de la edad, sexo y alteraciones estructurales en el tracto urinario. En mujeres premenopáusicas sanas su prevalencia oscila entre 1-5%, aumentando hasta el 10% en embarazadas. En pacientes con lesiones medulares se estima en 23-89% (Bonkat et al., 2022). En niños y varones jóvenes su presencia es infrecuente, aumentando por encima de los 70 años y en varones institucionalizados; de hecho, hasta el 10% de los varones y el 20% de las mujeres mayores de 65 años tienen bacteriuria asintomática. Debe tenerse en cuenta que por cada día de sondaje urinario, la presencia de bacteriuria se incrementa en un 3-10% aproximadamente, por lo que en situaciones de sondaje vesical permanente la prevalencia de bacteriuria asintomática será del 100%. Por todo ello, no está indicada la detección sistemática ni el tratamiento (Nicolle et al., 2019) de la misma salvo en situaciones concretas que ahora se

describen, puesto que no reduce el riesgo de desarrollar infección pero sí aumenta el riesgo de resistencia antimicrobiana y de infección por *Clostridioides difficile* (Mensa et al., 2022). Únicamente está indicado el cribado y el tratamiento en dos grupos poblacionales: durante el embarazo, ya que disminuye el riesgo de pielonefritis, parto pretérmino y bajo peso al nacer; y pacientes que van a ser sometidos a un proceso urológico con participación mucosa, para reducir el riesgo de complicaciones postinfecciosas. Hay autores que abogan por el tratamiento en receptores de trasplante renal durante el primer mes. En cualquier caso, la pauta no debe ser empírica sino dirigida en función de antibiograma. Durante el embarazo, los antibióticos más seguros son fosfomicina/trometamol y cefalosporinas, y debe comprobarse la erradicación con un urocultivo de control tras 1-2 semanas tras finalizar tratamiento.

ITU recurrente

La infección urinaria recurrente se define por dos o más episodios de infección sintomática en 6 meses o 3 ó más episodios en un año (Bonkat et al., 2022). Suele aparecer en mujeres sexualmente activas, mujeres postmenopáusicas y pacientes con anomalías urológicas anatómicas o funcionales que favorecen la retención de orina.

Pueden deberse a reinfecciones (por un nuevo microorganismo) o recidivas/recaídas (por el mismo microorganismo no erradicado con el tratamiento inicial). La mayoría de los casos se debe a reinfecciones, ya que la microbiota del colon puede actuar como reservorio de *E. coli* y favorecer su introducción repetida en las vías urinarias. Las recidivas, producidas por el mismo microorganismo, representan el 20% de las recurrencias y suele deberse a un tratamiento antibiótico incorrecto o acantonamiento del microorganismo en alteraciones anatómicas/estructurales locales.

Los factores de riesgo principales son la frecuencia de relaciones sexuales en mujeres jóvenes y la incontinencia urinaria, residuo postmiccional, diabetes mellitus y presencia de alteraciones estructurales a nivel urinario en mujeres postmenopáusicas. En el varón, las causas más frecuentes de ITU recurrente son las uropatías obstructivas.

Con respecto al manejo:

- En función de la sospecha clínica y características del paciente, es recomendable descartar la existencia de alteraciones anatómicas o funcionales de la vía urinaria.
- Si el número de recurrencias es 3 ó menos: puede indicarse el autotratamiento con pautas establecidas para cistitis.
- Si el número de recurrencias es mayor a 3: puede realizarse quimioprofilaxis durante períodos de 6 meses con las siguientes pautas: cefalexina o cefaclor 250 mg/día, cotrimoxazol 80/400 mg/día, levofloxacino/ciprofloxacino 250 mg/día o fosfomicina trometamol 3 gr cada 10 días, siempre y cuando se tenga en cuenta el patrón de sensibilidad del aislamiento previo o de *E. coli* en dicho medio.
- Si los episodios tienen relación con el coito, puede realizarse una toma única de cefalexina o cotrimoxazol tras el mismo.

- En mujeres postmenopáusicas con atrofia vaginal, la aplicación de estrógenos tópicos puede ayudar.
- Vacunas: administradas durante 3 meses, pueden reducir la tasa de infección los 3-6 meses siguientes (Beerepoot et al., 2013).

ITU en paciente sondado

Definidas como aquellas infecciones urinarias en pacientes portadores de sonda vesical o que han recibido instrumentalización urinaria las últimas 48 horas (Bonkat et al., 2022). Si bien la prevalencia de portadores de sonda urinaria en la comunidad es bastante reducida (<1%), en el ámbito hospitalario puede ascender hasta el 15-25% e incluso 85% en Unidades de Cuidados Intensivos. En residencias geriátricas, la prevalencia de portadores de sonda permanente se estima en un 20% (Martínez et al., 2005)

Se establece en 30 días el periodo para diferencia entre catéter urinario transitorio y permanente. A pesar de que el riesgo de bacteriuria se encuentra entre el 3-10% por día, la mayoría de los episodios de bacteriuria son asintomáticos, estimándose un 10-25% de episodios de ITU sintomática. Entre los factores de riesgo de desarrollo de bacteriemia y sepsis asociada, se encuentran la obstrucción del catéter, la bacteriuria por *Serratia marcescens*, la aparición de hematuria con los cambios de sonda y la piuria mayor a 50 células por campo de gran aumento (Martínez et al., 2005).

Los agentes más frecuentemente involucrados son *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, enterococos y *Candida* spp. Menos frecuentes son *Corynebacterium* spp., *S. aureus*, *Actinotignum* spp. y *Aerococcus* spp. En el caso de sonda permanente, la bacteriuria suele ser polimicrobiana.

Las manifestaciones clínicas son mucho más inespecíficas que en pacientes no sondados, ya que la sintomatología local está ausente frecuentemente, pudiendo manifestarse como un cuadro séptico. La fiebre es el signo más común.

Generalmente, un recuento mayor a 1000 UFC/mL en orina obtenida a través de la sonda o de mitad de la micción tras retirada de la misma las 48 horas previas, debe considerarse significativo (Hooton et al., 2010).

Con respecto al tratamiento, la mayoría de los pacientes portadores de sonda urinaria tienen factores de riesgo de colonización por microorganismos multirresistentes, por lo que el tratamiento deberá elegirse en función de la gravedad y los aislamientos microbiológicos previos. Es recomendable la sustitución de la sonda vesical y la toma de cultivo posterior. En casos de no mejoría o empeoramiento clínico tras 48-72 horas de tratamiento, debe descartarse la existencia de resistencia al tratamiento administrado o la presencia de un foco no controlado (Mensa et al., 2022).

En este tipo de situaciones, tiene mucha importancia la prevención, sobre todo con respecto a las indicaciones de sondaje urinario (hasta el 50% son injustificados), medidas de asepsia, mantener el sistema cerrado y estéril, evitar el reflujo de orina manteniendo la bolsa colectora

por debajo del nivel de la vejiga y evitar traumatismos uretrales en su colocación (Gould et al., 2010).

4.2. Infección genital

Generalidades

Las infecciones genitales también son de gran importancia en la práctica clínica diaria. En la mujer, según la localización se clasifican en infecciones vulvovaginales y cervicales (Sorlózano-Puerto et al., 2018). Son un motivo frecuente de consulta tanto en atención primaria como en atención especializada y urgencias hospitalarias, ya que representa hasta un 20% de las consultas ginecológicas (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2022). Más de dos tercios de las mujeres experimentarán un episodio de vulvovaginitis sintomática a lo largo de su vida y hasta un 50% un segundo episodio.

Algunos de los cuadros clínicos y microorganismos involucrados pertenecen al grupo de infecciones de transmisión sexual (ITS). Este grupo de patologías representan la segunda causa de enfermedad infecciosa en Europa tras las infecciones respiratorias, con importantes consecuencias a nivel social, económico y sanitario (González del Castillo et al., 2019). Dentro de las ITS, las más frecuentes son las uretritis no gonocócicas y las infecciones víricas, siendo frecuente la coinfección. Por ello, se debe descartar la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC) y sífilis en estos casos. Desde el punto de vista clínico, estas entidades pueden clasificarse en varios grupos: uretritis, úlceras genitales, vulvovaginitis/cervicitis, proctitis y ectoparasitosis.

Estas peculiaridades hacen preceptiva la realización de una historia clínica que incluya pautas de comportamiento sexual, número de parejas, historia de ITS en el paciente y su pareja, tratamientos previos recibidos y contactos en los últimos dos meses, siendo fundamental, ante el diagnóstico del caso índice, el tratamiento de todos sus contactos para evitar una mayor transmisión. Para el diagnóstico es fundamental la obtención de muestra (exudado vaginal, endocervical, úlcera, balanoprepucial, rectal, uretral), ya que actualmente los métodos moleculares presentan una gran exactitud y permite la identificación simultánea de los agentes más frecuentes.

Las infecciones genitales en la mujer se dividen en bajas (vulvovaginitis y cervicitis) y altas (endometritis, salpingitis, piosálpinx, ooforitis, absceso tuboovárico y pelviperitonitis, en conjunto formando parte de la enfermedad pélvica inflamatoria). En el caso del varón, suelen clasificarse en prostatitis, balanitis/balanopostitis, epididimitis/orquitis, uretritis y proctitis. Con respecto a las úlceras genitales, pueden afectar a ambos sexos, por lo que será el primer cuadro clínico que describiremos.

Úlcera genital

La presencia de una úlcera a nivel genital, anal o perianal puede tener múltiples causas: vascular, inflamatoria, tumoral, diabetes mellitus, efecto lesivo directo o infeccioso (González del Castillo et al., 2019). Las causas infecciosas más frecuentes son el virus herpes simple tipos

1 y 2, la sífilis (úlceras no dolorosas) y *Haemophilus ducreyi* (úlceras dolorosas), seguidas de *C. trachomatis*, *K. granulomatis*, bacterias anaerobias diversas y *E. histolytica*. No obstante, hasta en un tercio de los casos no se logra identificar el agente causal.

Para el diagnóstico es fundamental la toma adecuada de muestra de exudado y la aplicación de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) para la identificación de las causas más comunes. Debe realizarse también una serología para despistaje de sífilis y VIH (Otero-Guerra et al., 2017).

Dado que las causas de úlcera genital pueden ser múltiples, se recomienda realizar estudio etiológico y tratar de forma dirigida, debiendo tratar también a los compañeros sexuales de los últimos dos meses (90 días en caso de sífilis).

Vulvovaginitis

La vulvovaginitis se define como la inflamación de la mucosa vaginal y la piel vulvar, sin necesidad de estar afectadas simultáneamente. Su origen más frecuente es infeccioso, aunque también puede existir un componente irritativo o alérgico. Las manifestaciones clínicas principales son el eritema local, edema inflamatorio, aumento de secreción vaginal, prurito, dolor y ardor local. A nivel fisiopatológico, es de gran importancia el microbioma vaginal, ya que alteraciones en el mismo favorecen la aparición e invasión de agentes etiológicos patógenos. Las causas más frecuentes son la candidiasis, la vaginosis y la tricomoniasis, constituyendo así las tres entidades más frecuentes (Cancelo-Hidalgo et al., 2013).

La vulvovaginitis candidásica es una enfermedad inflamatoria de la vagina secundaria a infecciones por hongos del género *Candida* spp. cuando se producen alteraciones de la inmunidad local, siendo responsable de hasta el 25% de los casos de vulvovaginitis infecciosas (Achkar et al., 2010). Presenta un pico de incidencia entre los 20 y 40 años.

Candida albicans es la especie más frecuentemente involucrada, en más del 90% de los casos, seguida de otras especies como *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. Se clasifica en 3 grupos principales (no complicada, recidivante y complicada). Se considera vulvovaginitis complicada a las que cumplen alguno de los siguientes criterios: 1) grave; 2) recurrente causada por especies resistentes; 3) diabetes mellitus no controlada; 4) inmunosupresión; 5) gestante. Hay una serie de factores que aumentan el riesgo de infección candidásica a ese nivel, como son la diabetes mellitus mal controlada, el uso de antibioterapia, el hiperestrogenismo y situaciones de inmunodepresión. Dichos factores afectan al microbioma vaginal favoreciendo la proliferación de *Candida*.

Las manifestaciones clínicas típicas son la secreción vaginal blanquecina "en aspecto de yogur", prurito/disuria/dispareunia, eritema vaginal con leucorrea blanca y lesiones cutáneas vulvares y perineales (Blostein et al., 2017). El diagnóstico se realiza en conjunción con la anamnesis (teniendo en cuenta factores de riesgo), exploración física y métodos microbiológicos. El tratamiento de elección es tópico con derivados imidazólicos (como clotrimazol 2% crema vaginal 5 g/24 horas, 7 días) poliénicos (nistatina 100.000 U comprimido vaginal/24 horas, 14 días) o piridona de corta duración (ciclopirox 1% 5 g/24 horas, 7-14 días).

Con respecto a la vaginosis bacteriana, se trata de una disbiosis vaginal resultante del descenso y sustitución de la concentración de *Lactobacillus* productores de peróxido de hidrógeno y ácido láctico por una elevada densidad de bacterias patógenas fundamentalmente anaerobias (*G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. y *Atopobium vaginae*, entre muchas otras).

Es típica la ausencia de inflamación y la formación de una biopelícula polmicrobiana en el epitelio vaginal. Esta entidad es más frecuente en mujeres de raza negra, fumadoras y afecta hasta el 8-30% de las mujeres sexualmente activas. Si bien la mitad de los casos cursa de forma asintomática, no es infrecuente la presencia de flujo vaginal alterado con coloración blanquecina y olor típico a aminas.

Para su diagnóstico, se usan los criterios de Amsel (se requiere la presencia de 3 de los 4 criterios): (1) Leucorrea homogénea; (2) Hedor de aminas (característico a pescado) al añadir gotas de solución de hidróxido potásico; (3) *Clue cells* observadas al microscopio (> 20% de las células); (4) pH vaginal superior a 4,5 (Abou Chakra et al., 2022). No se recomienda el screening ni el tratamiento en mujeres asintomáticas. En caso de presencia de síntomas, el tratamiento antibiótico de elección es metronidazol tópico (gel al 0,75%, cada día, durante 5 días) o sistémico (500 mg, cada 12 h, durante 7 días) o clindamicina oral (300 mg/12 horas durante 7 días) o vaginal (crema vaginal al 2% una aplicación diaria durante 7 días). Existen tratamientos no antibióticos, como el cloruro de decualinio.

La tricomoniasis está causada por el protozoo *Trichomonas vaginalis* y puede ser asintomática en un 50% de los casos. Si el episodio es sintomático, puede manifestarse como leucorrea abundante amarillo-verdosa y prurito vulvovaginal. Se transmite por contacto sexual y es frecuente la coinfección con otras ITS: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* o VIH.

El diagnóstico de sospecha es clínico y se confirma con la identificación mediante TAAN del parásito (Mills, 2017). El tratamiento recomendado es metronidazol 500 mg cada 12 horas durante 7 días o tinidazol 2 gr en dosis única.

Con respecto a las vulvovaginitis no infecciosas, no son objeto de este estudio. Existen diversas causas no infecciosas como la vulvovaginitis atrófica (secundaria a la disminución de estrógenos), irritativa o por hipersensibilidad, inflamatoria descamativa (Nyirjesy et al., 2014), secundaria a cuerpo extraño, secundaria a dermatosis o a una fistula recto/vesicovaginal.

Cervicitis

Definida como la inflamación del cuello uterino, iniciándose en el epitelio columnar de las glándulas endocervicales pero pudiendo extenderse al epitelio escamoso del ectocervix (Ortiz de la Tabla et al., 2019). Sus causas pueden ser tanto infecciosas como no infecciosas (enfermedad de Behçet, sarcoidosis, espermicidas) y según su duración, agudas o crónicas, siendo estas últimas generalmente de índole no infecciosa. Centrándonos en la cervicitis aguda, suele ser generalmente paucisintomática con signos poco específicos como aumento de flujo/sangrado intermenstrual que puede exacerbarse tras las relaciones sexuales. Para su diagnóstico se usan dos signos clínicos: presencia de exudado endocervical purulento o mucopurulento en el canal endocervical y hemorragia endocervical inducible por el roce con

un hisopo, el cual se usa para el estudio microbiológico procurando no contaminarlo con la secreción vaginal (Powell et al., 2022). Los agentes etiológicos más frecuentes son *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* y otros más raros como VHS-2 y VPH. Es fundamental un tratamiento precoz con ceftriaxona 1 gr en dosis única y azitromicina (1 gr en dosis única) o doxiciclina (100 mg/12 horas, y días) para evitar la progresión y extensión hacia un cuadro más grave como la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) (Ortiz de la Tabla et al., 2019). En caso de infección por *M. genitalium*, puede usarse moxifloxacino (400 mg/día durante 7-14 días). Es recomendable un examen ginecológico tras 2-3 semanas de finalización de tratamiento para confirmar la curación.

Enfermedad pélvica inflamatoria

La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) hace referencia a la infección del tracto genital superior (útero, trompas y ovarios), en sus diversas formas clínicas: endometritis, salpingitis, piosálpinx, ooforitis, absceso tuboovárico y pelviperitonitis (Chappell et al., 2012). El mecanismo patogénico es ascendente desde la flora vaginal/endocervical. Los factores de riesgo incluyen la presencia de vaginosis bacteriana, antecedentes de duchas vaginales recientes, menstruación o colocación previa de dispositivo intrauterino (DIU). *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* son los agentes más frecuentes. No obstante, existen otros patógenos involucrados aunque con mucha menos frecuencia: *Actinomyces israelii* (portadoras de DIU), *Haemophilus influenzae*, *S. agalactiae*, *G. vaginalis*, *Mycobacterium tuberculosis* etc.

Sus manifestaciones clínicas pueden ser locales (dolor hipogástrico) y sistémicas (fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos...), estando asociada frecuentemente a elevación de reactantes de fase aguda. En la exploración es característico el hallazgo de sensibilidad anexial bilateral y dolor a la movilización cervical. La instauración de un tratamiento antibiótico empírico precoz es fundamental, siendo de elección en regímenes ambulatorios la asociación de ceftriaxona (1 gr dosis única), doxiciclina (100 mg/12 horas vía oral) y metronidazol (500 mg cada 8 horas vía oral) durante 14 días; en casos con necesidad de hospitalización, se sustituiría la ceftriaxona por amoxicilina/calvulánico 2,2 gr/8 horas, ertapenem 1 gr/12-24 horas o piperacilina/tazobactam 4,5 gr/8 horas intravenosos, manteniendo la doxiciclina y el metronidazol, 14 días en total (Workowski et al., 2021). Su principal consecuencia es la infertilidad secundaria a la obstrucción de las trompas de Falopio, oscilando entre un 20-80% en función de los episodios experimentados. Otra secuela de importante trascendencia es el dolor pélvico crónico.

Uretritis

La inflamación de la uretra suele ser tener una causa infecciosa casi en la totalidad de los casos, generalmente en varones con infecciones de transmisión sexual. Dentro de las uretritis se distinguen dos grandes grupos: gonocócicas (producidas por *Neisseria gonorrhoeae*) y no gonocócicas (producidas por otros agentes, siendo los más frecuentes *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma genitalium*) (Vives et al., 2021). Otros agentes microbiológicos involucrados son: *T. vaginalis*, VHS-1, *Neisseria meningitidis* (transmisión orogenital), *H. influenzae* y *parainfluenzae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma penetrans*, *Corynebacterium spp.*, enterobacterias... No obstante, dependiendo de las series, hasta en un 30-40% de los casos no se encuentra el agente etiológico (Magdaleno-Tapia et al., 2019). El diagnóstico es clínico y en

conjunción con el estudio microbiológico de la secreción uretral. El tratamiento de elección es la asociación de una ceftriaxona (1 gr dosis única) o cefixima (400 mg dosis única) con doxiciclina (100 mg/12 horas 7 días) o azitromicina (1 gr el primer día seguido de 500 mg/24 horas dos días) (Workowski et al., 2021). En caso de no mejoría, lo primero es asegurarse de un adecuado cumplimiento terapéutico y de que no ha habido re-exposición, así como ausencia de lesiones sugestivas de herpesvirus o condilomas. Tras haber descartado lo anterior, puede deberse a microorganismos con resistencias a la pauta empírica como *M. genitalium* (resistente a doxiciclina y azitromicina), *U. urealyticum* (resistente a doxiciclina) o *Trichomonas*, en cuyo caso estaría indicado un cambio de pauta antibiótica (metronidazol 2 gr dosis única y moxifloxacino 400 mg/24 horas 7 días).

Balanitis/balanopostitis

Es consecuencia de la inflamación del glande (balanitis) o glande y prepucio (balanopostitis). Los factores de riesgo más importantes son: edad menor a 4 años, ausencia de circuncisión, mala higiene, diabetes mellitus y obesidad mórbida. Los microorganismos más frecuentemente involucrados son *Candida albicans* y la flora mixta con predominio de anaerobios (*Bacteroides* y *Prevotella* spp.) (Edwards, 1996). También, aunque menos frecuentes: *Streptococcus* grupo A, VPH, *M. genitalium*, *G. vaginalis* e incluso *M. tuberculosis*. El diagnóstico suele ser suficiente con la clínica y el estudio microbiológico de la muestra para identificación de hongos y bacterias. El tratamiento es tópico, ya sea con antifúngico (clotrimazol crema 1% cada 12 horas; miconazol 2%) o antibiótico (clindamicina al 1% o metronidazol gel al 0,75%) (Pandya et al., 2014).

Prostatitis bacteriana

La prostatitis es el diagnóstico urológico más común en varones menores de 50 años y el tercero en mayores de 50 años. Se estima que alrededor del 25% de los varones van a recibir un diagnóstico de prostatitis a lo largo de su vida, aunque solo un 10% van a tener una etiología infecciosa probada (Lipsky et al., 2010). Los National Institutes of Health (NIH) de los EE. UU. han clasificado las prostatitis en cuatro categorías:

- Categoría I: prostatitis bacteriana aguda: comienzo brusco de dolor pélvico, síntomas sistémicos (fiebre, escalofríos, náuseas...), síndrome miccional irritativo, disuria y/o síntomas obstructivos. El tacto rectal suele mostrar una próstata sensible y aumentada de tamaño. A nivel analítico, existe piuria, bacteriuria y es característica la elevación del PSA. Existen dos picos de incidencia: 20-40 años y 70 años. Los agentes etiológicos más frecuentes son *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *P. aeruginosa* (sondados), *S. aureus* (sondados) y *Enterococcus* spp. Otros agentes involucrados son: *H. influenzae*, *Corynebacterium glucuronolyticum*, *Candida* spp. y *M. tuberculosis*. El diagnóstico suele realizarse con la clínica, sistemático de orina, elevación de antígeno prostático específico (PSA) y cultivos de orina y hemocultivos.
- Categoría II: prostatitis bacteriana crónica: episodios recurrentes de infección urinaria (cistitis y/o prostatitis) causados por el mismo microorganismo, durante más de 3 meses. La PCB es comúnmente causada por *Escherichia coli* y otras enterobacterias (Lipsky et al., 2010). Sin embargo, actualmente, se reconoce el papel de las bacterias grampositivas y de las bacterias atípicas (*Ureaplasma* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, etc.) como agentes directamente implicados en la etiología de esta entidad (Wise et al., 2008). El

diagnóstico se puede realizar con la prueba de los cuatro vasos de Meares-Stamey (Nickel et al., 2006).

- Categoría III: síndrome de dolor pélvico crónico

IIIA: de tipo inflamatorio

IIIB: de tipo no inflamatorio

- Categoría IV: prostatitis inflamatoria asintomática/histológica (Krieger et al., 1999)

El tratamiento de la prostatitis aguda depende tanto de los factores de riesgo de multirresistentes como del estado clínico del paciente. Se pueden dar varias situaciones (Mensa et al., 2022):

- Sin factores de riesgo de infección por multirresistentes y sin criterios de sepsis: cefalosporina de tercera generación intravenosa (ceftriaxona 1 gr/24 horas o cefotaxima 1-2 gr/8 horas).

- Con factores de riesgo de multirresistentes, sin criterios de sepsis: carbapenémico (meropenem 1 gr/8 horas o ertapenem 1 gr/12-24 horas) o piperacilina/tazobactam 4-0,5 gr/6-8 horas.

- Cuando se dan las dos situaciones anteriores: ceftazidima/avibactam (2/0,5 gr cada 8 horas IV) o meropenem (2 gr cada 8 horas) +/- aminoglucósido (amikacina 20-30 mg/kg/día).

Tras la defervescencia, se debe realizar la desescalada vía oral dirigida por antibiograma, con preferencia por las quinolonas y el trimetoprim/sulfametoazol por su mayor penetración en el tejido prostático, al menos dos semanas (aunque hay autores que recomiendan completar 4 semanas).

En la prostatitis crónica bacteriana, el tratamiento antibiótico debe elegirse en función del aislamiento microbiológico, dando preferencia a quinolonas, trimetoprim/sulfametoazol, doxiciclina y fosfomicina, con una duración variable entre 4-6 semanas para las fluorquinolonas y 6-8 semanas para el trimetoprim/sulfametoazol (Lipsky et al., 2020). Es recomendable la realización de un urocultivo de control a los 15-30 días tras la finalización del tratamiento, ya que la recaída es muy frecuente, hasta en el 25% de los casos (Su et al., 2020).

Orquitis/epididimitis

En estas entidades, la diseminación bacteriana se produce de forma retrógrada a través del conducto deferente, siendo generalmente la epididimitis la lesión primaria. Es fundamental, ante la aparición en urgencias de este cuadro clínico, diferenciarlo de la torsión testicular, verdadera urgencia quirúrgica urológica.

La epididimitis es consecuencia de la invasión infecciosa del epidídimo y posee un espectro etiológico variable en función de la edad: en varones de 18 a 35 años suele ser secundaria a uretritis por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* mientras que en menores de 18 años y mayores de 35 años los agentes más frecuentes son las enterobacterias (Berger et al., 1987). En niños más de la mitad de los casos se asocia a anomalías urogenitales congénitas, mientras que en adultos puede relacionarse con prostatitis aguda/crónica e instrumentalización. Existen otras causas menos frecuentes como *Brucella* spp., *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *M. tuberculosis*, *Corynebacterium* spp., *N. meningitidis* o *S. pneumoniae*.

Clínicamente se caracteriza por dolor e inflamación escrotal unilateral, fiebre y sintomatología urinaria.

La orquitis se define como la inflamación de uno o ambos testículos, generalmente de causa vírica (parotiditis, Coxsackie B) y menos frecuente bacteriana. Suele manifestarse como dolor, tumefacción, sensación de pesadez local, fiebre y sintomatología urinaria. En el caso del virus de la parotiditis, un tercio de los casos se presenta con afectación bilateral, a diferencia de la etiología bacteriana. Deben tenerse presente las causas no infecciosas, como neoplasias, patología granulomatosa, enfermedad de Behçet, vasculitis, fármacos...

El diagnóstico se realiza mediante cultivo de muestra de exudado uretral o serología si se sospecha origen vírico. En caso de cultivo negativo y respuesta clínica incompleta, se podría considerar una punción aspirativa con aguja fina (PAAF). Está indicada la realización de una ecografía urgente (antes de las horas) si se sospecha una torsión testicular o para descartar complicaciones locales como abscesificación.

El tratamiento antibiótico empírico puede hacerse con ceftriaxona 1 gr dosis única y doxicicilina 100 mg/12 horas durante 10 días si se sospecha ITS. En el resto de casos (menores de 18 años y mayores de 35 años generalmente), según factores de riesgo, podría instaurarse tratamiento con cefotaxima/ceftriaxona, piperacilina/tazobactam o carbapenémico si sospecha de BLEEs. La duración debe prolongarse al menos 2 semanas, con desescalada vía oral si el aislamiento lo permite (Workowski et al., 2021).

Proctitis

Se define como la inflamación de la mucosa rectal confinada a los 10-12 centímetros distales, denominándose proctocolitis cuando dicha inflamación se extiende al sigma (Hamlyn et al., 2006). La clínica suele ser de dolor anorrectal, tenesmo y secreción purulenta o con sangre. Las causas infecciosas son más frecuentes en personas con prácticas anales receptivas. Las causas no infecciosas más frecuentes son la enfermedad inflamatoria intestinal, radioterapia, neoplasias (carcinoma anal, linfoma, sarcoma de Kaposi) o traumatismos.

Los microorganismos más frecuentemente involucrados son *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, VHS tipo 2, *Shigella* spp. y *C. jejuni* (Hamlyn et al., 2006). Otros agentes etiológicos son *T. pallidum*, *M. genitalium*, *H. ducreyi*, *N. meningitidis* (infección VIH), *Brachyspira* spp. (hombres que tienen sexo con hombres-HSH-) o citomegalovirus (CMV). Si la sospecha de ITS es alta (Rompalo, 1999), se recomienda la administración de tratamiento antibiótico empírico (ceftriaxona 1 gr dosis única y doxiciclina 100 mg/12 horas durante vía oral durante 7 días, prolongable a 21 días si se confirma linfogranuloma venéreo). En caso de sospecha de coinfección por VHS, se debe añadir famciclovir 500 mg/12 horas o valaciclovir 1 gr/12 horas.

5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

5.1. Importancia de las especies de *Haemophilus* no *ducreyi* a nivel genital

Como se ha mencionado previamente, las infecciones del tracto genital son entidades frecuentes que comparten presentación clínica pero que pueden estar provocadas por multitud de agentes etiológicos, aparte de los microorganismos comúnmente considerados patógenos (Ito et al., 2017). Entre esos agentes menos frecuentes y con potencial papel patogénico, se encuentran las especies del género *Haemophilus*, excluyendo a *H. ducreyi* (HND). El género *Haemophilus*, perteneciente a la familia *Pasteurallaceae*, está formado por pequeños bacilos gramnegativos anaerobios facultativos, pleomórficos, inmóviles y no esporulados. Se caracteriza por requerimientos nutricionales exigentes, precisando el medio agar chocolate para su correcto crecimiento e identificación. Las especies de HND más frecuentemente involucradas son *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Haemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*) y *Haemophilus haemolyticus* (*H. haemolyticus*). Suelen formar parte de la microbiota normal orofaríngea. Existen otras especies mucho menos frecuentes y conocidas: *Haemophilus pittmaniae*, descrita en 2005 como una nueva especie que, aunque no está relacionada genéticamente con *H. parainfluenzae*, es miembro de la microbiota sana oral y se ha aislado en varios fluidos corporales, pero con escasa evidencia clínica en estos pacientes; y *Haemophilus sputorum*, ocasionalmente involucrado en infecciones humanas, habiéndose aislado en hemocultivos, esputo de pacientes con fibrosis quística y exudados periodontales.

H. influenzae coloniza de forma frecuente la nasofaringe y puede diferenciarse en cepas con cápsula (tipables) y sin cápsula (no tipables):

- Las cepas tipables o encapsuladas del serotipo b pueden ser responsables de infección invasiva en niños en forma de epiglotitis, bacteriemia, meningitis, celulitis o artritis. Hay factores de riesgo de infección grave por este microorganismo, como la esplenectomía, anemia falciforme, VIH, hipogammaglobulinemia, hipocomplementemia, radioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos. Las cepas encapsuladas diferentes al serotipo b raramente producen infección invasiva.
- Las cepas no tipables o no encapsuladas pueden producir cuadros a nivel otorrinolaringológico (otitis media aguda, sinusitis aguda), conjuntivitis, agudizaciones de bronquitis crónica, neumonía y cuadros menos frecuentes a nivel genitourinario como uretritis, epididimitis, vaginitis o endometritis.

H. parainfluenzae coloniza predominantemente la orofaringe, produciendo fundamentalmente infección a nivel de vías respiratorias superiores, aunque puede dar lugar a infecciones por contigüidad, bacteriemias, endocarditis e infecciones genitales (Dauendorffer et al., 2020).

Por otra parte, *H. haemolyticus* es difícil de diferenciar de las especies de *H. influenzae* no encapsuladas por sus similitudes morfológicas, bioquímicas y genéticas, siendo difícil distinguirlos en ocasiones mediante los métodos microbiológicos convencionales, por lo que algunos autores abogan por la combinación de métodos convencionales y análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Anderson et al., 2012). También la espectrometría

de masas (MALDI-TOF) ha mostrado buenos resultados en capacidad de diferenciación (Zhu et al., 2013). Rara vez tiene potencial patógeno aunque se ha descrito como agente etiológico en bacteriemias y endocarditis, así como neumonía.

Además, se sabe de la existencia de genoespecies crípticas biotipo IV, genéticamente relacionadas con *H. haemolyticus*, pero con fenotipo y localización diferentes, como «*Haemophilus quentini*», cuya presencia se ha descrito en el tracto genitourinario y pueden provocar infecciones genitales en embarazadas, corioamnionitis y parto pretérmino, e incluso cuadros neumónicos o sépticos en neonatos (Glover et al., 2011).

En los últimos años se han descrito nuevos agentes etiológicos involucrados en las uretritis no gonocócicas, entre ellos las especies mencionadas del género *Haemophilus*, cuya presencia parece estar aumentando en determinados colectivos de riesgo, como en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Recientemente están apareciendo en la literatura cada vez más casos de uretritis asociada a *H. influenzae*, describiéndose su asociación con uretritis no gonocócica, tanto en HSH como con mujeres, ya que en hasta un 30-40% de los casos de este grupo no se encuentra un agente etiológico (Srinivasan et al., 2021). Aunque hay escasas series al respecto, aproximadamente entre un 2-5% de los episodios de uretritis descritos por diferentes autores son causados por HND (Vázquez et al., 1996; Ito et al., 2017; Orellana et al., 2011). Además, es la segunda causa más frecuente de vulvovaginitis en niñas no vinculada a transmisión sexual (Cox et al., 2002). En el caso de las proctitis con aislamiento de *Haemophilus* las descripciones en la literatura son más escasas. No obstante, es posible que su presencia y significado clínico estén infradiagnosticados a nivel rectal en colectivos de riesgo, siendo fundamental la búsqueda activa en casos con sospecha clínica y cuadro compatible.

A nivel genital, el mecanismo de adquisición varía en función de las características del paciente; por ejemplo, en niñas sin antecedentes de relaciones sexuales ni abusos podría existir un mecanismo de autoinoculación desde localización nasal hasta el área vaginal. Por el contrario, en los adultos, la vía de transmisión es predominantemente sexual.

Con respecto al tratamiento, las tasas de sensibilidad de *Haemophilus* frente a cefalosporinas, sobre todo de tercera generación, son muy elevadas, constituyendo junto a la amoxicilina/clavulánico, los tratamientos de elección y quedando la doxiciclina y la azitromicina en un segundo plano.

5.2. Importancia de otros microorganismos emergentes a nivel genitourinario

Los agentes microbiológicos típicos y más frecuentemente involucrados en las infecciones genitourinarias son ampliamente conocidos e incluidos en protocolos diagnósticos microbiológicos así como terapéuticos: enterobacterias, enterococos, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Candida* spp., entre otros. No obstante, actualmente debe tenerse en cuenta el importante avance tecnológico en el campo de la microbiología, con técnicas diagnósticas cada vez más sofisticadas que permiten el reconocimiento de agentes microbiológicos que previamente podían pasar desapercibidos, lo que impedía la correcta identificación del agente causal del proceso infeccioso. Esto tenía como consecuencia la existencia de un porcentaje nada desdeñable de infecciones genitourinarias con cultivos

informados como negativos y, por tanto, generando la necesidad de un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro y no dirigido.

De hecho, la capacidad actual de identificación de estos agentes permite la realización de antibiogramas, lo cual tiene trascendencia clínica, ya que algunos de ellos han desarrollado resistencia a los antibióticos más frecuentemente utilizados de forma empírica en este tipo de infección, como quinolonas y fosfomicina. Además, esto hace posible administrar un tratamiento antibiótico dirigido, con las ventajas microbiológicas y ecológicas que ello supone. Estos agentes patógenos fueron descritos hace más de cuarenta años en la literatura, existiendo descripciones antiguas de casos de cistitis y prostatitis con aislamientos significativos de microorganismos infrecuentes (Abercrombie et al., 1978; Ronald, 2002; Nguyen et al. 1990; Ortí et al., 1985) y de forma progresiva se ha constatado un aumento en el número de artículos en la literatura sobre este tema, aunque la bibliografía es escasa. Existen otras razones por las cuales este grupo de microorganismos es menos conocido: clasificación errónea debido a la falta de criterios fenotípicos distintivos, desestimación de un crecimiento significativo considerado como “contaminación por la microbiota” y la falta de detección mediante los métodos estándares, en ocasiones debido al lento crecimiento y exigencia de medios de cultivo nutricionalmente exigentes (Kline et al., 2016). Actualmente están cobrando gran importancia debido a que se presentan en ausencia de aquellos patógenos frecuentemente relacionados con infecciones del tracto genitourinario y el auge de factores de riesgo que favorecen su desarrollo y aparición, como son el incremento de población geriátrica con pluripatología, el inicio temprano de las relaciones sexuales por parte de los adolescentes y los cambios en el estilo de vida general debido a la evolución de la sociedad actual. Debido a los avances tecnológicos a nivel microbiológico, actualmente la detección de dichos patógenos se ha visto incrementada, obteniendo nuevas situaciones de relevancia clínica y microbiológica.

Dentro de este grupo de agentes microbiológicos, hemos considerado los siguientes a nivel genitourinario: *Corynebacterium* spp., *Aerococcus* spp., *Actinotignum* spp., *Actinobaculum massiliense*, *Actinomyces turicensis*, *Allocardovia omnicolens*, *Aeromonas hydrophila*, *Eikenella corrodens*, *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* grupo *bovis* (SGB), *pneumoniae* y grupo *viridans* (SGV), *Leptotrichia trevisanii*, *Facklamia* spp., *Pasteurella* spp., *Neisseria meningitidis* y *Gardnerella vaginalis*.

A continuación se describen de forma somera algunas de sus características en relación con las infecciones a nivel genitourinario:

- *Corynebacterium* spp. forma parte de la flora de piel y mucosas pero puede actuar como patógeno, aparte de a nivel genitourinario, relacionándose con infecciones de heridas y partes blandas, endocarditis, bacteriemias y osteomielitis (Shah et al., 2005). A nivel microbiológico hay que tener en cuenta que, ante un cultivo negativo a las 24 horas, debe prolongarse su incubación o añadir agar sangre si hay información clínica o datos de laboratorio que apoyen su existencia, debido a su difícil crecimiento (Soriano et al., 1990). A nivel genital, *C. glucurunolyticum* se ha asociado a bacteriemias, prostatitis, uretritis y cistitis incrustada. A nivel urinario se asocia fundamentalmente a contacto con la asistencia sanitaria, inmunosupresión y patologías crónicas como enfermedad renal crónica (Salem et al., 2015).

- *Aerococcus* spp.: coco grampositivo en racimos anaerobio facultativo. Las especies más representativas son *A. christensenii*, *A. urinae* y *A. sanguinicola*. Queremos destacar que ante

un urocultivo con recuento significativo de microorganismos alfa-hemolíticos, se debe descartar que se trate del género *Aerococcus* antes de informar un resultado como microbiota urogenital. Cada vez está adquiriendo mayor importancia clínica, ya que si bien es frecuente que las infecciones urinarias asociadas sean leves, existe riesgo de diseminación y complicaciones (Otero-Colón et al., 2022), como bacteriemia y endocarditis (Ahmed et al., 2021). Los factores de riesgo más frecuentemente asociados a este patógeno son la edad y las alteraciones urológicas (Sahu et al., 2020).

- *Actinotignum* spp.: género de bacilos grampositivos anaerobios facultativos exigentes y de crecimiento lento. Las especies más frecuentes son *A. schaalii* y *A. sanguinis*. Su presencia puede estar infradiagnosticada por la dificultad técnica para su identificación y se ha asociado a la presencia de humedad en la zona genital, como el uso de pañales e incontinencia urinaria. Puede llegar a producir desde infecciones de orina (Lotte et al., 2016) hasta bacteriemias (Pedersen et al., 2017) y endocarditis (Loïez et al., 2018) sobre todo en personas mayores con patología crónica. A nivel genital, *Actinotignum* se ha descrito como causante de cuadros de balanitis/balanopostitis (Ruiz-García et al., 2018) A. Es resistente generalmente a ciprofloxacino y cotrimoxazol.
- *Actinobaculum massiliense*: bacilo grampositivo anaerobio facultativo que puede formar parte de la microbiota genitourinaria y tiene bastantes similitudes filogenéticas con el género *Actinotignum*, aunque presenta potencial patogenicidad, habiéndose descrito como causa de infección urinaria y de EPI (Carrillo-Ávila et al., 2019).
- *Actinomyces turicensis*: es una de las especies del género *Actinomyces* que se ha descrito asociada a infecciones genitourinarias, reportándose su asociación a cistitis, balanitis y prostatitis (Sabbe et al., 1999; Könönen et al., 2015). También está descrita su asociación con infecciones sistémicas en forma de bacteriemia o endocarditis, así como infecciones cutáneas como pie diabético e infección de sinus pilonidal.
- *Allocardovia omnivora*: bacilo grampositivo anaerobio facultativo comensal de la cavidad oral y tracto gastrointestinal. Se ha aislado en orina, sangre y abscesos pulmonares y valvulares y su papel patogénico a nivel urinario es controvertido (Brown et al., 2016), aunque se han reportado casos de infección urinaria y bacteriemia (Ogawa et al., 2016).
- *Aeromonas hydrophila*: bacilo gramnegativo anaerobio facultativo perteneciente al género *Aeromonas*, conocido fundamentalmente por producir cuadros de enteritis aguda. No obstante, está descrita su asociación con cuadros de infección genitourinaria como la prostatitis aguda (Barash et al., 2021).
- *Eikenella corrodens*: bacilo gramnegativo que puede formar parte de la microbiota normal orofaríngea pero también digestiva y genital femenina, pero también puede ser responsable de cuadros de infecciones pélvicas polimicrobianas y corioamnionitis (Oztoprak et al., 2009)
- *Lactobacillus* spp.: género de bacilos grampositivos anaerobios, que forman parte de la microbiota normal de las mucosas. Generalmente su hallazgo se asocia a contaminación de la muestra, aunque en condiciones de inmunosupresión pueden presentarse como un patógeno oportunista, produciendo artritis (Chanet et al., 2007), absceso hepático (Ramos-Coria et al.,

2021), colecistitis e infección urinaria (Darbro et al., 2009). Las especies identificadas más frecuentemente son *L. gasseri/paragasseri*, *L. jensenii*, *L. crispatus*, *L. delbrueckii*, *L. fermentum* y *L. rhamnosus*.

- *Streptococcus* grupo *bovis* (SGB): coco grampositivo anaerobio facultativo que puede ser confundido fenotípicamente en laboratorio con colonias de *Enterococcus* spp y *S. grupo viridans*, por lo que podría subestimarse su papel patogénico en infecciones urinarias. Forma parte de la microbiota digestiva. Está descrito su papel patógeno a nivel urinario (Matesanz et al., 2015).

- *S. pneumoniae*: gran conocido por su patogenicidad a nivel del área otorrinolaringológica, pulmón y sistema nervioso central. Sin embargo, hay casos descritos en la literatura asociados a uretritis y vaginitis (Vilà de Muga et al., 2008; Koroglu et al., 2007).

- *S. grupo viridans* (SGV): nos referiremos fundamentalmente a las especies *anginosus* y *constellatus*. Estos microorganismos forman parte de la flora habitual oral, gastrointestinal y urogenital, pudiendo causar cuadros infecciosos con tendencia a la abscesificación pero raramente a nivel genital (Mora-Palma et al., 2020), habiéndose postulado su posible relación con dispositivos intrauterinos. También se ha descrito su asociación con cuadros potencialmente mortales como la gangrena de Fournier (Soto-Sánchez et al., 2018).

- *Leptotrichia trevisanii*: pertenece a un género de bacilos gramnegativos que forman parte de la flora orofaríngea y genital pero que en condiciones de inmunodepresión puede producir cuadros bacteriémicos/sépticos y genitourinarios (Hou et al., 2018; Mora-Palma et al., 2019). Es frecuente su resistencia al moxifloxacino.

- *Facklamia* spp.: género de cocos grampositivos anaerobios facultativos; nos referiremos a la especie *F. hominis*. Raramente está involucrado en infecciones en humanos, no obstante, se han descrito casos asociados a sepsis, bacteriemia, infección genitourinaria (Goméz-Luque et al., 2019; Pérez-Cavazos et al., 2022) e incluso infecciones protésicas (Corona et al., 2014). No existe un tratamiento empírico establecido por la variabilidad de su perfil de sensibilidad, no siendo infrecuente la resistencia acefalosporinas.

- *Pasteurella* spp.: género de bacilos gramnegativos anaerobios facultativos y exigente, que forma parte de la flora orofaríngea de perros y gatos. La especie *P. bettyae* raramente produce patología en humanos pero está descrita su asociación con uretritis y balanitis (Rosales-Castillo et al., 2021) y de forma ocasional puede ser causante de cuadros severos en pacientes inmunodeprimidos.

- *Neisseria meningitidis*: a nivel genital, cada vez se están describiendo más casos de uretritis y proctitis en casos de HSH (Bustos et al., 2022). Suele ser sensible a amoxicilina, ceftriaxona y doxiciclina.

- *Gardnerella vaginalis*: bacilo gramvariable, anaerobio facultativo e inmóvil cuyo reservorio principal son los genitales femeninos. En ocasiones se trata simplemente de un colonizador (Catlin et al., 1992), no obstante, hay determinadas situaciones, como las alteraciones anatómicas de las vías urinarias, donde sí tiene significado microbiológico y clínico, pudiendo asociarse a bacteriemias, endocarditis, abscesos renales y uretritis (Babics et al., 2015).

También se ha descrito que puede formar parte de la microbiota urogenital de los varones hasta en un 7-11%. A nivel urinario, debe tenerse en cuenta en casos de infección urinaria recurrente sin detección de patógenos habituales, relacionándose con alteraciones en el microbioma vesical (Yoo et al., 2022).

- *Moraxella osloensis*: perteneciente a un género de coccobacilos gramnegativos en parejas, pueden formar parte de la microbiota normal de vías respiratorias. Aunque su aislamientos en muestras genitourinarias es infrecuente, está descrita su patogenicidad a ese nivel (Gómez-Camarasa et al., 2018).

Por todo lo descrito anteriormente, es posible que estos microorganismos desempeñen un potencial papel en la producción de infecciones del aparato genitourinario y creemos necesario el estudio del papel patogénico de estos microorganismos en infecciones genitourinarias, a través de la identificación de posibles factores de riesgo clínicos o favorecedores para su patogenicidad y que permitan sospecharlos, correlacionando la identificación de los mismos con la presencia de sintomatología asociada, comprobando la evolución clínica del episodio y la actitud terapéutica llevada a cabo por el clínico y valorando opciones terapéuticas con una mejor cobertura empírica en casos determinados. Todo ello podría suponer modificaciones y actualizaciones en los protocolos diagnósticos y terapéuticos ampliamente conocidos.

6. OBJETIVOS

General

El objetivo general de esta tesis es conocer la importancia clínica y el papel patógeno del aislamiento de microorganismos emergentes cultivables en muestras urinarias y genitales.

Específicos

Los objetivos específicos son:

1. Realizar una revisión sistemática de las infecciones genitales producidas por especies de *Haemophilus* diferentes a *H. ducreyi* para resaltar su importancia clínica.
2. Estudio de los aislamientos de *Haemophilus* (excluyendo *H. ducreyi*) en muestras genitales y sus características microbiológicas, epidemiológicas y clínicas.
3. Realizar una revisión sistemática sobre otros microorganismos emergentes causantes de infecciones genitourinarias y comparación con los aislamientos clínicos en nuestro medio.
4. Estudiar la relación entre los aislamientos clínicos anteriores y las características epidemiológicas, factores de riesgo, actitud terapéutica y evolución clínica de los pacientes.

7. METODOLOGÍA

Como se ha mencionado previamente, esta tesis se divide en dos partes principales: por una parte, el estudio de *Haemophilus no ducreyi* y su importancia a nivel genital; por otra, el estudio de otros microorganismos emergentes a nivel genitourinario.

Ambos estudios son de carácter transversal y descriptivo y se han realizado sobre muestras clínicas procedentes del aparato genitourinario en pacientes con sospecha de infección a ese nivel, recibidas en el laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, perteneciente a población del Área Norte. La procedencia de las muestras englobaba Atención Especializada en Hospitalización, Urgencias y Consultas Externas de Especialidades. El periodo de estudio comprendió entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2019, excepto en el estudio “Cambios en la resistencia antibiótica en episodios de bacteriospermia sintomática: Evolución en un área de salud del sudeste español”, donde se amplió a mayo de 2021.

Con respecto al tamaño muestral utilizado, en el estudio de los aislamientos de *Haemophilus no ducreyi* se incluyeron 186 muestras genitales, mientras que en el estudio de microorganismos emergentes a nivel genitourinario se incluyeron 312 muestras procedentes de tracto genital y urinario.

Dividiremos la sección de Metodología en cinco partes: revisión sistemática sobre HND, revisión sistemática sobre microorganismos emergentes, análisis de los resultados microbiológicos de las muestras clínicas, análisis de variables clínicas y análisis estadístico.

7.1. Revisión sistemática sobre la importancia clínica del aislamiento de *Haemophilus spp.* (excluyendo *H. ducreyi*) en muestras genitales.

Se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE, a través de PubMed, de aquellos trabajos que describen la presencia de *Haemophilus* spp. en exudados genitales (vaginal, endocervical y uretral) y rectales (en HSH). Se emplearon los términos de búsqueda: “*Haemophilus and urethritis*”, “*Haemophilus and proctitis*”, “*Haemophilus and vaginitis*”, “*Haemophilus and cervicitis*”, “*Haemophilus and salpingitis*”, “*Haemophilus and endometritis*”, “*Haemophilus and bartholinitis*”, “*Haemophilus and tubo-ovarian abscess*”, “*Haemophilus and septic abortion*”, “*Haemophilus and chorionamnionitis*”. Los criterios de inclusión fueron: trabajos publicados hasta el 1 de septiembre de 2021; y trabajos publicados en inglés o español. Los criterios de exclusión fueron: trabajos referidos a la especie *H. ducreyi* o *Haemophilus vaginalis*; y trabajos que analizan muestras de procedencia distinta a la genital o rectal. También se revisó la bibliografía de los trabajos para reducir el número de pérdidas.

7.2. Revisión sistemática sobre la presencia de otros microorganismos emergentes cultivables en muestras clínicas del aparato genitourinario.

Se realizó una búsqueda a partir de los artículos incluidos en la base de datos MEDLINE hasta el 31 de diciembre de 2020. Se utilizaron las siguientes palabras clave: “*urinary tract Infection*” y “*emergent pathogens*” en una búsqueda abierta; y “*cervix bacteria*”, “*vaginitis bacteria*”, “*balanitis bacteria*”, “*posthitis bacteria*”, “*prostatitis bacteria*”, “*epididymitis bacteria*” y “*urethritis bacteria*”, en búsqueda abierta filtrada por “*Case Report*” y “*Letter*”. Se excluyeron

los trabajos sobre microorganismos habitualmente implicados en las infecciones genitourinarias como son las enterobacterias, los bacilos gram-negativos no fermentadores de la glucosa, *Candida* spp. o *Haemophilus* spp.; eliminando también los *Staphylococcus* spp. y algunos *Streptococcus* spp., ya que de estos últimos solo consideramos los grupos *bovis* (SGB), *viridans* (SGV) y *Streptococcus pneumoniae*, así como los microorganismos productores de infecciones de transmisión sexual, y los que no estuvieron publicados en inglés o castellano. Se excluyeron también aquellos trabajos que eran reflexiones o no describían la relación con una situación clínica como tal. Se revisó también la bibliografía citada por cada trabajo para reducir el número de pérdidas.

7.3. Análisis de los resultados microbiológicos de las muestras clínicas.

- Procesamiento y análisis de muestras de orina: Las muestras de orina analizadas, ante sospecha de ITU, fueron recogidas mediante micción media, sonda permanente, sondaje provisional, bolsa colectora pediátrica y catéter de nefrostomía, en condiciones que preservan la contaminación, y procesadas de acuerdo con procedimientos previamente descritos. Para ello se empleó un asa calibrada de 1 µL y el medio de cultivo cromogénico UriSelect 4 (Bio-Rad, Barcelona, España), incubando durante 24 horas a 37°C. Sólo en los pacientes del Servicio de Nefrología se añadió una placa de agar sangre de cordero (Becton-Dickinson, Madrid, España) que se incubó en CO₂. Tras esto se procedió al conteo de colonias crecidas. Se utilizaron los siguientes puntos de corte: Negativo (<10.000 UFC/ml y <1.000 UFC/ml en orina de sondaje provisional); Positivo (bacteriuria de >100.000 UFC/ml de uno o dos uropatógenos, o entre 10.000 y 100.000 de uno solo; y >10.000 UFC/ml de uno o dos uropatógenos, o entre 1.000 y 10.000 UFC/ml de uno solo en orina de sondaje provisional); o Cultivo Mixto (>10.000 UFC/ml de más de dos uropatógenos).
- Procesamiento y análisis de muestras genitales: Las muestras analizadas para el estudio de microorganismos emergentes, ante sospecha de infección del aparato genital, fueron semen y exudados de glande, endocervical, úlcera genital, uretral y rectal, que se procesaron mediante procedimientos previamente descritos. Brevemente, en todas las muestras se investigó, mediante PCR multiplex a tiempo real, la presencia de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis* (BD MAX CT/GC/TV BD, Franklin Lakes, NJ, EE. UU.) y *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* (BD MAX System, BioGX DNA, 350-011-A-MAX, Amsterdam, Países Bajos), salvo en los exudados vulvovaginales donde se emplearon pruebas de Hibridación de ADN para detectar *G. vaginalis*, *Candida* spp. y *Trichomonas* (BD AFFIRM VPIII, BD, Madrid, España) en el procesador BD MicroProbe; además, se sembraron las muestras en medios de agar sangre (Becton-Dickinson), agar chocolate (Becton-Dickinson), agar Martin-Lewis (Becton-Dickinson) para *N. gonorrhoeae* y CromogenCandida (BIO-RAD) para *Candida* spp., cuyo resultado se valoró microbiológicamente como significativo en caso de ser un crecimiento monomicobiano y abundante (hasta la tercera zona de siembra) de un patógeno oportunista o en presencia de un patógeno estricto. La presencia de *M. hominis* y *U. urealyticum* fue indicada si se obtuvo en el estudio un valor de Ct ≤ 30.

La identificación óptima del microorganismo aislado se realizó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (Brucker Biotyper, Billerica, MA, USA). El estudio de la sensibilidad se realizó a través de microdilución en caldo utilizando el sistema automatizado MicroScan Walkaway

(Beckman-Coulter, Brea, CA, USA) para SGB y, para el resto de microorganismos, con tiras de gradiente de difusión (MIC Test Strip, Liofilchem, Italy) de acuerdo con las recomendaciones del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) o del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) del año del aislamiento. Para HND, además, se realizó la prueba rápida de la nitrocefina para detección de betalactamasas.

- Variables microbiológicas estudiadas: tipo de muestra, procedencia, identificación del microorganismo, presencia de coaislamiento y estudio de sensibilidad antibiótica.

7.4. Análisis de variables clínicas.

Las variables clínicas recogidas y analizadas fueron: sexo, edad, presencia de inmunosupresión (trasplante de órgano sólido, neoplasia activa, toma crónica de corticoides, hemodiálisis, diabetes mellitus, infección por virus de la inmunodeficiencia humana), relaciones sexuales de riesgo previas, manifestaciones clínicas asociadas o episodio asintomático, presencia de embarazo, decisión terapéutica y tratamiento antibiótico administrado, curación/recidiva y fallecimiento relacionado. Se recogieron también variables analíticas (presencia de leucocitosis $>12.000/\text{mm}^3$, sistemático de orina, proteína C reactiva) y radiológicas (realización de prueba de imagen y/o alteraciones en la misma).

En el estudio de HND, se añadieron también las siguientes variables: presencia de coinfección, tabaquismo, contacto con el ámbito de la prostitución, uso de preservativo, orientación sexual y tipo de prácticas sexuales. En los casos con serología positiva para VIH, se recogieron de forma añadida las siguientes variables: tiempo transcurrido desde el diagnóstico, estadio, cifra de linfocitos CD4 y carga viral en el momento del episodio.

7.5. Análisis estadístico.

Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas (n) y relativas (%); y para las continuas, se calcularon mediana y percentiles 25-75. La normalidad de las variables se ha contrastado con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para estudiar la relación entre el tipo de microorganismo y las características epidemiológicas, tratamiento, evolución clínica, sexo y edad se han construido tablas de contingencia, donde se calculan los porcentajes de las diferentes variables para cada microorganismo. La hipótesis de independiente se ha contrastado con el estadístico chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher, cuando no se cumplieron las condiciones de aplicabilidad (no más del 20% de frecuencias esperadas inferiores a 5). En los casos en los que se encontró significación estadística (al nivel 0.05) con el test chi-cuadrado de Pearson, se estudiaron los residuos tipificados corregidos para establecer qué casillas de la tabla causaban las diferencias. En el caso de variables cuantitativas, se ha calculado el test no paramétrico de Kruskall-Wallis, y las comparaciones 2 a 2 se han estudiado con el test de Mann-Whitney (nivel de significación corregido, 0.005). Los datos se han analizado con el software IBM SPSS Statistics 19.

8. RESULTADOS.

8.1. Indicios de calidad

Artículo 1: Importancia clínica del aislamiento de *Haemophilus* spp. (excluyendo *H. ducreyi*) en muestras genitales. Revisión sistemática. Clinical significance of isolation of *Haemophilus* no *ducreyi* in genital samples. Systematic review.

Ruiz Del Pino M, Rosales-Castillo A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J.

URL: <https://www.doi.org/10.1016/j.eimc.2022.02.014>.

Revista: Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 82/95. Infectious diseases. T3.

FI: 1.994.

Avala la tesis.

Artículo 2: Aislamiento de *Haemophilus* no *ducreyi* en muestras del aparato genital de varones: relación con la clínica. Isolation of *Haemophilus* no *ducreyi* in samples from the genital tract of men: its clinical relationship.

Ruiz del Pino M, Rosales-Castillo A, Hidalgo-Tenorio C, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J.

Aceptado para su publicación (05/04/23).

Revista: Revista Internacional de Andrología. 8/8 Andrology. T3.

FI: 0.66.

Avala la tesis.

Artículo 3: Importancia del papel de *Haemophilus* no *ducreyi* en el tracto genital femenino y su relación con la clínica. Importance of the role of *Haemophilus* no *ducreyi* isolates in female genital tract and its clinical relationship.

Neukirch M, Ruiz del Pino M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J, Rosales-Castillo A.

Revista: Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia.

En proceso editorial tras tres revisiones. No JCR.

Artículo 4: Emergence of genital infections due to *Haemophilus pittmaniae* and *Haemophilus sputorum*.

Franco-Acosta A, Espadafor-López B, Rosales-Castillo A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.04.003>.

Revista: Infectious Diseases Now (antes Médecine et Maladies Infectieuses. 2021: 27/95. T1).
No JCR.

- Artículo 5: Emerging Presence of Culturable Microorganisms in Clinical Samples of the Genitourinary System: Systematic Review and Experience in Specialized Care of a Regional Hospital.

Rosales-Castillo A, Jiménez-Guerra G, Ruiz-Gómez L, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J.

URL: <https://doi.org/10.3390/jcm11051348>.

Revista: Journal of Clinical Medicine. 55/172 Medicine General and Internal. T1.

FI: 4.964.

Avala la tesis.

- Artículo 6: Presence and Relevance of Emerging Microorganisms in Clinical Genitourinary Samples.

Rosales-Castillo A, Expósito-Ruiz M, Gutiérrez-Soto M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J.

URL: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040915>.

Revista: Microorganisms. 54/137 Microbiology. T2.

FI: 4.926

Avala la tesis.

- Artículo 7: Cambios en la resistencia antibiótica en episodios de bacteriospermia sintomática: Evolución en un área de salud del sudeste español.

Mendoza-Rodríguez R, Hernández-Chico I, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J, Rosales-Castillo A.

URL: <https://www.doi.org/10.37201/req/117.2022>.

Revista: Revista Española de Quimioterapia. 116/137 Microbiology. T3.

FI: 2.515.

Avala la tesis.

8.2. Artículos

Artículo 1

Importancia clínica del aislamiento de *Haemophilus* spp. (excluyendo *H. ducreyi*) en muestras genitales. Revisión sistemática

Marta Ruiz del Pino^a, Antonio Rosales-Castillo^{b,d,*}, José María Navarro-Martínez^{c,d}
y José Gutiérrez-Fernández^{a,d}

^a Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada-ibns, Granada, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-ibns, Granada, España

^c Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-ibns, Granada, España

^d Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de noviembre de 2021

Aceptado el 24 de febrero de 2022

On-line el xxx

Palabras clave:

Haemophilus

Uretritis

Proctitis

Vulvovaginitis

Infecciones de transmisión sexual

R E S U M E N

Introducción y objetivos: Actualmente el diagnóstico microbiológico de las infecciones genitales se realiza con métodos moleculares, los cuales permiten detectar agentes etiológicos menos frecuentes, pero con potencial importancia patogénica, como *Haemophilus* spp. El objetivo de esta revisión es analizar y resaltar la importancia clínica del aislamiento de *Haemophilus* spp. en infecciones genitales y rectales, excluyendo *H. ducreyi*.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión sistemática en base a una búsqueda exhaustiva de las publicaciones incluidas en la base de datos MEDLINE hasta el 5 de agosto de 2021, sobre la presencia de *Haemophilus* spp. en infecciones genitales y rectales, excluyendo *H. ducreyi*.

Resultados: Tras revisar lo descrito en la literatura, las especies de *Haemophilus* (excluyendo *H. ducreyi*: HSNOD) se detectaron en 2397 episodios de infección genital, siendo las especies más frecuentemente aisladas *H. influenzae* y *H. parainfluenzae*. La mayoría de los episodios (87,6%) están constituidos por aislamiento único. Existe un ligero predominio en mujeres (48,3%) donde puede producir cuadros de vaginitis, salpingitis, endometritis o complicaciones durante el embarazo. En hombres, el cuadro clínico suele corresponder a una uretritis. La mayoría de las muestras corresponde a exudados vaginales y uretrales, con una representación minoritaria a nivel rectal (2,3%).

Conclusión: HSNOD desempeña un papel patogénico relevante en episodios de infección genital, por lo que los protocolos de diagnóstico microbiológico deben incluir métodos que permitan su detección, así como incluirlos en el espectro etiológico de este tipo de cuadros clínicos.

Clinical significance of isolation of *Haemophilus* no *ducreyi* in genital samples.

Systematic review

A B S T R A C T

Keywords:

Haemophilus

Urethritis Proctitis

Vulvovaginitis

Sexually transmitted infections

Introduction and objectives: Currently, the microbiological diagnosis of genital infections is carried out with molecular methods, which allow the detection of less frequent etiological agents but with potential pathogenic importance, such as *Haemophilus* spp. The objective of this review is to analyze and highlight the clinical importance of the isolation of *Haemophilus* spp. in genital and rectal infections, excluding *H. ducreyi*.

Material and methods: A systematic review was carried out based on an exhaustive search of the publications included in the MEDLINE database up to August 5, 2021, on the presence of *Haemophilus* spp. in genital and rectal infections, excluding *H. ducreyi*.

Results: After reviewing what was described in the literature, *Haemophilus* spp. (excluding *H. ducreyi*: HSNOD) was detected in 2397 episodes of genital infection, the most frequently isolated species being

H. influenzae and *H. parainfluenzae*. Most of the episodes (87.6%) are constituted by single isolation. There is a slight predominance in women (48.3%) where it can cause vaginitis, salpingitis, endometritis or complications during pregnancy. In men, the clinical picture usually corresponds to urethritis. Most of the samples correspond to vaginal and urethral exudates, with a minority representation at the rectal level (2.3%).

Conclusion: HSNOD plays a relevant pathogenic role in episodes of genital infection, so microbiological diagnostic protocols must include methods that allow their detection, as well as include them in the etiological spectrum of this type of clinical picture.

Introducción

Las infecciones del tracto genital son entidades frecuentes que comparten presentación clínica pero que pueden estar provocadas por multitud de agentes etiológicos, a parte de los microorganismos comúnmente considerados patógenos¹. Además, se suma la gran diversidad de la microbiota y la importante variabilidad interindividual, lo que hace aún más difícil la distinción entre un posible papel patogénico o no². Entre esos agentes menos frecuentes y con posible papel patogénico, se encuentran las especies del género *Haemophilus*, excluyendo a *H. ducreyi* (HSNOD). El género *Haemophilus*, perteneciente a la familia *Pasteurallaceae*, está formado por pequeños bacilos gramnegativos anaerobios facultativos, pleomórficos, inmóviles y no esporulados. Se caracteriza por requerimientos nutricionales exigentes, precisando el medio agar chocolate para su correcto crecimiento e identificación. Las especies de HSNOD más frecuentemente involucradas son *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Haemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*) y *Haemophilus haemolyticus* (*H. haemolyticus*). El primero de ellos es bien conocido, tratándose de un agente colonizador del tracto respiratorio superior y genital, pudiendo comportarse como patógeno oportunista. En los últimos años están apareciendo en la literatura cada vez más casos de uretritis asociada a *H. influenzae*, y recientemente se ha descrito su asociación con uretritis no gonocócica, tanto en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) como con mujeres³. Además, es la segunda causa más frecuente de vulvovaginitis en niñas no vinculada a transmisión sexual⁴. *H. parainfluenzae* coloniza predominantemente la orofaringe, pudiendo dar lugar a infecciones por contigüidad, bacteriemias, endocarditis e infecciones genitales⁵. *H. haemolyticus* es difícil de diferenciar de las especies de *H. influenzae* no encapsuladas por sus similitudes morfológicas, bioquímicas y genéticas, siendo difícil distinguirlos en ocasiones mediante los métodos microbiológicos convencionales, por lo que algunos autores abogan por la combinación de métodos convencionales y análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁶; también la espectrometría de masas (MALDI-TOF) ha mostrado buenos resultados en capacidad de diferenciación⁷. Rara vez tiene potencial patógeno.

Además, se sabe de la existencia de genoespecies crípticas biotipo IV, genéticamente relacionadas con *H. haemolyticus*, pero con fenotipo y localización diferentes, como «*Haemophilus quentini*», cuya presencia se ha descrito en el tracto genitourinario y pueden provocar infecciones genitales en embarazadas, corioamnionitis y parto pretérmino, e incluso cuadros neumónicos o sépticos en neonatos⁸.

El objetivo de este trabajo es analizar la presencia de especies de HSNOD en el desarrollo de infecciones genitales, mediante una revisión sistemática de la literatura.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE, a través de PubMed, de aquellos trabajos que describen la presencia

de *Haemophilus* spp. en exudados genitales (vaginal, endocervical y uretral) y rectales (en HSH). Se emplearon los términos de búsqueda: «*Haemophilus* and urethritis», «*Haemophilus* and proctitis», «*Haemophilus* and vaginitis», «*Haemophilus* and cervicitis», «*Haemophilus* and salpingitis», «*Haemophilus* and endometritis», «*Haemophilus* and bartholinitis», «*Haemophilus* and tubo-ovarian abscess», «*Haemophilus* and septic abortion», «*Haemophilus* and chorionamnionitis». Los criterios de inclusión fueron: trabajos publicados hasta el 1 de septiembre de 2021; y trabajos publicados en inglés o español. Los criterios de exclusión fueron: trabajos referidos a la especie *H. ducreyi* o *Haemophilus vaginalis*; y trabajos que analizan muestras de procedencia distintas a la genital o rectal. También se revisó la bibliografía de los trabajos para reducir el número de pérdidas.

Resultados

Se obtuvieron 145, 3, 583, 595, 21, 73, 14, 6, 16 y 30 publicaciones para los criterios «*Haemophilus* and urethritis», «*Haemophilus* and proctitis», «*Haemophilus* and vaginitis», «*Haemophilus* and cervicitis», «*Haemophilus* and salpingitis», «*Haemophilus* and endometritis», «*Haemophilus* and bartholinitis», «*Haemophilus* and tubo-ovarian abscess», «*Haemophilus* and septic abortion», «*Haemophilus* and chorionamnionitis» respectivamente, que, posteriormente, se sometieron a los criterios de inclusión y exclusión, obteniéndose 117 trabajos. De ellos, no se pudieron localizar 13 (Northwest Med. 1955;54(9):992-3, J Pathol Bacteriol. 1967;93(1):109-18, Am J Vet Res. 1971;32(12):2067-9, Am J Clin Pathol. 1980;73(2):285-7, Med J Aust. 1985;143(5):223, Med J Aust. 1985;142(9):531, J Infect Dis. 1986;153(1):165-7, Acta Paediatr Scand. 1987;76(2):363-4, Med Clin (Barc). 1989;92(9):335-7, Med Clin (Barc). 1989;93(19):758-9, Pediatr Infect Dis J. 1994;13(3):243, Am J Obstet Gynecol. 1994;170(4):1008-17, J Am Board Fam Pract. 1994;7(4):335-41). En la tabla 1 se incluyen 104 trabajos, que agrupan un total de 2397 episodios de infección genital producida por *Haemophilus* spp. Las especies aisladas con mayor frecuencia son *H. influenzae* (57,7%; 1383/2397) y *H. parainfluenzae* (35,7%; 855/2397). En un 6,7% (159/2397) de los episodios no se realiza identificación de especie. En la mayoría de los episodios (87,6%; 2099/2397), *Haemophilus* se aísla en cultivo monomicobiano. En caso contrario, con frecuencia se detecta junto con *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma* spp. o *Mycoplasmas* spp. La mayoría de los trabajos describen adecuadamente el método empleado en el laboratorio para el aislamiento de *Haemophilus*. Hasta 2011, destaca el empleo de técnicas de cultivo y pruebas bioquímicas. A partir de ese año, irrumpen las técnicas de biología molecular, como PCR o secuenciación de la subunidad 16S del ARNr. Más recientemente, se emplea espectrofotometría de masas (MALDI-TOF).

En cuanto al sexo de los pacientes, el 34,8% (835/2397) son hombres; el 48,3%, mujeres (1158/2397) y en el 16,9% (404/2397) no se informa. Solo la mitad de los trabajos proporcionan datos sobre

Tabla 1

Estudios que informan del aislamiento de *Haemophilus* spp. en muestras genitales

Autor (año de publicación)	N.º de episodios	Microorganismos	Edad/ sexo	Possibles predisponentes	factores	Manifestaciones clínicas	Muestra clínica	Diagnóstico microbiológico reflejado	Tratamiento
Skirrow MB (1970) ⁹	1	<i>H. influenzae</i>	48/F	NC		Absceso tubo-ovárico	Exudado de absceso	Cultivo	Cirugía y ampicilina
Hurley R (1970) ¹⁰	1	<i>H. influenzae</i>	29/F	Dispositivo intrauterino		Endometritis	Exudado vaginal	Cultivo	Retirada de dispositivo
Farrand RJ (1971) ¹¹	1	<i>H. influenzae</i>	4/ F	NC		Secreción vaginal e irritación. Vagina inflamada con exudado purulento	Exudado vaginal	Cultivo	Ampicilina
	1	<i>H. influenzae</i>	35/ F	Cirugía de ligadura de trompas 7 años antes.		Absceso tubárico derecho	Punción-aspiración del absceso	Cultivo	Ampicilina + cloxacilina
Berczy J (1973) ¹²	1	<i>H. influenzae</i>	27/F	NC		Aborto séptico	Exudado vaginal	Cultivo	NC
Khuri-Bulos N (1975) ¹³	8	<i>H. influenzae</i>	NC/ F	NC		Sepsis neonatal	Exudado cervical y/o vaginal	NC	NC
Herva E (1975) ¹⁴	1	<i>H. influenzae</i>	NC/F	NC		Salpingitis	Exudado tubárico	Cultivo	NC
Nicholls S (1975) ¹⁵	1	<i>H. influenzae</i>	31/ F	NC		Sepsis neonatal	Exudado vaginal	Cultivo	Penicilina + kanamicina (NR)
	1	<i>H. influenzae</i>	18/ F	NC		Hemorragia anteparto y secreción vaginal.	Exudado vaginal y muestras respiratorias del neonato	Cultivo	Ampicilina
						Sepsis neonatal y éxitus			Penicilina + kanamicina
Bowie WR (1977) ¹⁶	10	7 <i>H. parainfluenzae</i> 4 + <i>C. trachomatis</i> 3 <i>H. influenzae</i>	NC/ M	NC		4 uretritis y 3 asintomáticos	Exudado uretral	Cultivo (Virginia Polytechnic Institute)	NC
Albritton WL (1978) ¹⁷	5	<i>H. influenzae</i>	18F, 20F, 22F 30F,33/F	2 Embarazo		1 vulvovaginitis, 2 aborto séptico, 1 salpingitis aguda	Exudado vaginal, hemocultivos	Cultivo	Ampicilina, kanamicina
Gibson M (1978) ¹⁸	1	<i>H. influenzae</i>	NC/F	Embarazo de 28 semanas. Rotura prematura de membranas		Amnionitis	Líquido amniótico	Cultivo	NC
Ogden E (1979) ¹⁹	1	<i>H. influenzae</i>	NC/F	Embarazo de 16 semanas		Amnionitis	Líquido amniótico	Cultivo	NC
Simon HB (1980) ²⁰	1	<i>H. influenzae</i>	36/F	NC		Salpingitis/endometritis	Exudado vaginal	Cultivo	NC
Arias JW (1981) ²¹	1	<i>H. parainfluenzae</i>	18/F	Embarazo 29 semanas		Corioamnionitis	Placenta	Cultivo	NC
De Pass EE (1982) ²²	1	<i>H. influenzae</i>	22/F	NC		Salpingitis bilateral y absceso	Exudado tubárico	Cultivo	Salpingo-ooforectomía bilateral, histerectomía y ampicilina
Pastorek J (1982) ²³	2	<i>H. influenzae</i>	26F y 17F	Embarazadas (37 y 40 semanas)		Corioamnionitis Endometritis	Placenta y exudado cervical	Cultivo	Ampicilina, gentamicina
Chowdhury MN (1983) ²⁴	1	<i>H. parainfluenzae</i>	NC/ M	NC		Uretritis, secreción uretral	Exudado uretral	NC	Amoxicilina
Hall GD (1983) ²⁵	11	11 <i>H. influenzae</i>	NC/ 9 F 2 M	NC		4 vaginitis, 2 endometritis asociada a DIU, 1 aborto séptico incompleto, 1 síndrome uretral y 1 NC 2 uretritis	Exudado cervical, vaginal o uretral	Pruebas bioquímicas	NC

Tabla 1 (continuación)

Autor (año de publicación)	N.º de episodios	Microorganismos	Edad/ sexo	Possibles predisponentes	factores	Manifestaciones clínicas	Muestra clínica	Diagnóstico microbiológico reflejado	Tratamiento
Messing M (1983) ²⁶	1	<i>H. parainfluenzae</i>	NC/ M	NC		Uretritis no gonocócica: eritema genital y secreción uretral	Exudado uretral	Cultivo y pruebas bioquímicas	NC
	1	<i>H. parainfluenzae</i>		NC		Lesiones ulcerosas en genitales			
	1	<i>H. parainfluenzae</i>		Sífilis secundaria		Eritema genital y adenopatía inguinal			
	1	<i>H. parainfluenzae</i>		Foliculitis pélvica		Lesiones genitales eritematosas			
	1	<i>H. parainfluenzae</i>		Gonorrea y condiloma acuminado		Secreción uretral y lesión genital			
	1	<i>H. influenzae</i>	NC			Disuria y secreción uretral			
	1	<i>H. influenzae</i>	Sífilis primaria			Lesiones ulcerosas en genitales			
	1	<i>H. influenzae</i>	NC			Uretritis no gonocócica: disuria y secreción uretral			
Tebbutt GM (1984) ²⁷	6	<i>H. influenzae</i> 1 + <i>N. gonorrhoeae</i>	NC/ F	NC		3 niñas con secreción vaginal 2 infección posnatal 1 enfermedad pélvica inflamatoria	Exudado vaginal	Cultivo y pruebas bioquímicas	NC
Nakamura KT (1984) ²⁸	1	<i>H. parainfluenzae</i>	24/F	Embarazada 28 semanas		Rotura prematura de membranas	Exudado cervical y placenta	Cultivo	Ampicilina y gentamicina
Paavonen J (1985) ²⁹	2	<i>H. influenzae</i>	22/F, 29/F	1 Relación sexual de riesgo previa	1 Piosálpinx	Exudado de trompa y de absceso	Cultivo	Doxiciclina y metronidazol	
Campognone P (1986) ³⁰	17	<i>H. influenzae</i>	17 F	17 embarazadas. 1 diabética	1 absceso tubo-ovárico	Corioamnionitis	Placenta y sangre maternal	Penicilina G y metronidazol NC	
Crowe HM (1987) ³¹	2	<i>H. influenzae</i>	NC/F	1 Enfermedad de Crohn	2 abscesos tubo-ováricos	Exudado de absceso	Cultivo	Cloranfenicol y tobramicina	
LW Davis (1987) ³²	1	<i>H. influenzae</i>	NC/F	NC	Absceso tubo-ovárico	NC	NC	NC	
Winn HN (1987) ³³	1	<i>H. influenzae</i>	25/F	Embarazada de 22 semanas	Corioamnionitis	Sangre maternal y líquido amniótico	Cultivo	Ampicilina	
Casin I (1988) ³⁴	60	60 <i>H. influenzae</i> 52 en solitario 3 + <i>C. albicans</i> 3 + <i>T. vaginalis</i> 1 + <i>N. gonorrhoeae</i> 1 + <i>C. trachomatis</i>	NC/ 37 M, 20 F y 3 NC	NC		37 exudado uretral 19 exudado vaginal y/o cervical 3 orina 1 glándula de bartolino	Cultivo y pruebas bioquímicas	NC	
Andreu A (1989) ³⁵	10	<i>H. parainfluenzae</i> 3 <i>H. influenzae</i> 7 en solitario 3 + otros*	NC/ M	NC	7 uretritis	Exudado uretral	NC	NC	
	20	15 <i>H. influenzae</i> 5 <i>H. parainfluenzae</i> + otros*	NC/ F	5 portadoras de DIU	8 vaginitis, 3 salpingitis y 9 NC	Exudado endocervical o vaginal	NC	NC	
Drouet EB (1989) ³⁶	244	216 <i>H. parainfluenzae</i> 28 <i>H. influenzae</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	

Houang E (1989) ³⁷	73	<i>H. parainfluenzae</i>	NC/ 71 M y 2 F	NC	NC	71 exudado uretral 2 exudado vaginal	MicroScan	NC
-------------------------------	----	--------------------------	----------------	----	----	---	-----------	----

Tabla 1 (continuación)

Autor (año de publicación)	N.º de episodios	Microorganismos	Edad/ sexo	Possibles predisponentes	factores	Manifestaciones clínicas	Muestra clínica	Diagnóstico microbiológico reflejado	Tratamiento
Martel AY (1989) ³⁸	103	<i>Haemophilus spp.</i>	NC/ 56 M, 33 F y 14 NC	NC	NC	55 exudado genital 48 exudado rectal	Pruebas bioquímicas	NC	
Leiberman JR (1989) ³⁹	1	<i>H. influenzae</i>	35/F	Embarazada de 16 semanas	Amnionitis	Líquido amniótico	Cultivo	NC	
van Bosterhaut B (1990) ⁴⁰	3	<i>H. influenzae</i>	NC/F	NC	3 bartolinitis	Exudado de glándula	Cultivo	NC	
Christensen JJ (1990) ⁴¹	17	<i>Haemophilus spp.</i>	NC/ F	NC	Bartholinitis, salpingitis y/o secreción vaginal	NC	NC	NC	
Quentin R (1990) ⁴²	8	<i>H. influenzae</i>	NC/ F	Cirugía de quiste o absceso en glándula de Bartolino	Bartolinitis	Aspirado quiste o absceso	NC	NC	
Silverberg K (1990) ⁴³	1	<i>H. influenzae</i>	17/F	Embarazada de 29 semanas	Corioamnionitis	Líquido amniótico y placenta	Cultivo	Ampicilina, gentamicina, clindamicina	
Pinhas-Hamiel O (1991) ⁴⁴	1	<i>H. influenzae</i>	28/F	Embarazada 13 semanas Relación sexual de riesgo previa	Aborto séptico	Hemocultivos	Cultivo	NC	
Facinelli B (1991) ⁴⁵	1	<i>H. parainfluenzae</i>	NC	Relación sexual de riesgo	Uretritis	NC	NC	NC	
Bendig JW (1991) ⁴⁶	2	<i>H. influenzae</i>	35/F, 29/F	1 DIU	2 salpingitis purulentas	Exudado peritoneal y de trompa	Cultivo	Drenaje, ceftriaxona, metronidazol	
Lefevre JC (1991) ⁴⁷	21	<i>H. parainfluenzae</i>	NC/ M	NC	Uretritis	Exudado uretral	NC	NC	
Bosch J (1991) ⁴⁸	9	<i>H. influenzae</i>	NC/F	NC	7 abscesos de glándula de Bartolino 1 endometritis poscesárea	Exudado glándula y vaginal	NC	Ampicilina	
Rusin P (1991) ⁴⁹	13	<i>H. influenzae</i>	NC/F	NC	1 corioamnionitis 13 endometritis/corioamnionitis	NC	NC	NC	
Mazor M (1991) ⁵⁰	1	<i>H. influenzae</i>	28/F	Embarazada de 29 semanas Rotura prematura de membranas	Amnionitis	Líquido amniótico y sangre neonatal	Cultivo	Ampicilina y gentamicina	
Kragsberg P (1993) ⁵¹	6	<i>H. influenzae</i>	NC/F	6 embarazadas 1 Endometritis recurrentes	3 abscesos tubo-ováricos 2 abortos sépticos 1 sepsis posparto	Exudado de absceso Exudado vaginal	Cultivo	Cefalosporina, ampicilina, metronidazol, doxiciclina	
Ault KA (1993) ⁵²	3	<i>H. influenzae</i>	18F, 22F, 29F	3 Embarazadas (29, 31 y 31 semanas)	Amnionitis	Sangre maternal y placenta	Cultivo	Vancomicina y gentamicina Ampicilina y gentamicina Ceftizoxima	
Kinney JS (1993) ⁵³	6	<i>H. influenzae</i>	NC/F	Embarazadas de 24 a 40 semanas	Corioamnionitis	Placenta y sangre neonatal	Cultivo	1 Ampicilina, 1 cefalosporina	
Gill MV (1995) ⁵⁴	1	<i>H. influenzae</i>	36/F	Embarazada de 35 semanas, placenta pécreta	Corioamnionitis	Hemocultivos y exudado cervical	Cultivo	Ceftazidima y aztreonam	
Llanes Caballero R (1996) ⁵⁵	1	<i>H. influenzae</i>	NC/ M	Esquistosomiasis previa	Molestias al orinar y secreción uretral purulenta	Exudado uretral	NC	Norfloxacino	
Peña MJ (1996) ⁵⁶	20	<i>H. influenzae</i>	NC/ F	Niñas prepúberes	Vulvovaginitis	Exudado vaginal	NC	NC	
Vázquez F (1996) ⁵⁷	155	<i>100 H. parainfluenzae</i>	2 M, 11 F y 142 NC	Mujeres trabajadoras del sexo y hombres con	8 uretritis 2 epidídimo-orquitis	NC	Cultivo	NC	

45 <i>H. influenzae</i>	uretritis	9 cervicitis y/o vaginitis
10 <i>Haemophilus</i> spp.		2 abscesos glándula de Bartolino
21 en solitario		134 NC
134 + otros*		

Tabla 1 (continuación)

Autor (año de publicación)	N.º de episodios	Microorganismos	Edad/ sexo	Posibles predisponentes	factores	Manifestaciones clínicas	Muestra clínica	Diagnóstico microbiológico reflejado	Tratamiento
Carmeci C (1997) ⁵⁸	1	<i>H. influenzae</i>	48/F	NC		Salpingitis aguda y shock séptico	Exudado peritoneal y hemocultivos	Cultivo	Salpingoofrectomía y ceftriaxona
Cox RA (1997) ⁴	11	<i>H. influenzae</i>	< 14/ F	NC		Vulvovaginitis	Exudado vulvar y vaginal	Cultivo	Amoxicilina
García E (1997) ⁵⁹	30	18 <i>H. influenzae</i>	NC/ F	Embarazadas, parturientas, puérperas	1 aborto	1 muerte anteparto	Exudado vaginal tomado intraparto o durante posparto inmediato	NC	NC
		12 <i>H. parainfluenzae</i>			2 muertes anteparto	1 muerte potparto			
					14 neonatos vivos (5 infección confirmada y 5 sospecha de infección y 4 sanos)	14 neonatos vivos (10 sospecha de infección)			
Aydin MD (1998) ⁶⁰	19	11 <i>H. parainfluenzae</i> 8 <i>H. influenzae</i>	NC/ M	NC		Uretritis	Exudado uretral	Pruebas bioquímicas	NC
Rodríguez-Guardado (2000) ⁶¹	1	<i>H. influenzae</i>	36/F	NC		Salpingitis bilateral	Exudado peritoneal	Cultivo	Salpinguectomía, clindamicina, gentamicina
Cherpes TL (2002) ⁶²	1	<i>H. influenzae</i>	39/ F	Embarazada de 8 semanas	Aborto séptico. Corioamnionitis aguda. Febrícula, sangrado vaginal y cefalea	Aborto séptico. Corioamnionitis aguda. Febrícula, sangrado vaginal y cefalea	Hemocultivo Biopsia de placenta	NC	Gentamicina + ampicilina + clindamicina. Ceftriaxona. Levofloxacino.
Cox RA (2002) ⁶³	39	38 <i>H. influenzae</i> 1 <i>H. parainfluenzae</i> 8 + flora anaerobia mixta	18 meses -11 años/ F	14 vulvovaginitis recurrentes 5 dos episodios previos de vulvovaginitis por <i>H. influenzae</i> , 1 tres episodios previos	Vulvovaginitis: irritación y secreción vaginal	Vulvovaginitis: irritación y secreción vaginal	Exudado vulvar y vaginal	Cultivo	19 amoxicilina 9 amoxicilina-clavulánico 6 trimetoprim 6 miconazol 2 metronidazol 2 claritromicina/ eritromicina
Campos J (2003) ⁶⁴	2	<i>H. influenzae</i> serotipo e	NC/ F	NC	Vaginitis	NC	NC	NC	NC
Cuadros J (2004) ⁶⁵	12	<i>H. influenzae</i>	2-12/ F	NC	Vulvovaginitis	Exudado vaginal	NC	NC	NC
Mikamo H (2005) ⁶⁶	1	<i>H. influenzae</i>	NC/F	NC	Bartolinitis	Exudado de glándula de Bartolino	Cultivo	Cefteram pivoxil	
Tanaka K (2005) ⁶⁷	8	<i>H. influenzae</i>	NC/F	NC	Absceso de glándula de Bartolino	Exudado de glándula	Cultivo y PCR	NC	
Iser P (2005) ⁶⁸	2	<i>H. influenzae</i>	NC/ M	Heterosexuales	Uretritis no gonocócica	Exudado uretral	Cultivo	NC	
Tsai HY (2006) ⁶⁹	1	<i>H. influenzae</i>	NC/ F	Niña prepúber. No relaciones sexuales, ni abusos.	Vulvovaginitis, profusa secreción vaginal	Exudado vaginal	NC	NC	
Varela JA (2006) ⁷⁰	12	<i>Haemophilus</i> spp.	NC/ M	Heterosexuales. Pareja con neoplasia cervical intraepitelial (CIN)	Asintomáticos	Exudado uretral	Cultivo	NC	
Kohlberger P (2007) ⁷¹	11	<i>H. influenzae</i>	NC/ F	Niñas con antecedente de abuso sexual	NC	Exudado vaginal	NC	NC	

Santiago JL (2008) ⁷²	1	<i>H. parainfluenzae</i>	41/ M	Heterosexual Sexo oral sin protección con trabajadora del sexo	Disuria, secreción uretral y adenopatía inguinal. Hiperemia conjuntival con exudado purulento, reacción folicular tarsal, blefaritis y edema palpebral	Exudado uretral y conjuntival	Cultivo y pruebas bioquímicas	Ceftriaxona + doxiciclina
----------------------------------	---	--------------------------	-------	---	---	-------------------------------	-------------------------------	---------------------------

Tabla 1 (continuación)

Autor (año de publicación)	N.º de episodios	Microorganismos	Edad/ sexo	Posibles predisponentes	factores	Manifestaciones clínicas	Muestra clínica	Diagnóstico microbiológico reflejado	Tratamiento
Orellana MA (2009) ⁷³	36	22 <i>H. parainfluenzae</i> 14 <i>H. influenzae</i>	NC/ M	NC	NC	Exudado uretral	API NH test	NC	
Sikanić-Dugić N (2009) ⁷⁴	5	<i>H. influenzae</i>	2-8/ F	NC	Vulvovaginitis	Exudado vaginal	Cultivo	NC	
Kakisi (2010) ⁷⁵	1	<i>H. influenzae</i>	42F	NC	Absceso tubo-ovárico	Exudado de absceso	Cultivo	Cirugía y cefoxitina/metronidazol	
Glover WA (2011) ⁸	1	« <i>H. quentini</i> »	28/ M	Episodios previos de uretritis y prostatitis. Sexo sin protección	Escasa secreción uretral, eyaculación dolorosa	Exudado uretral	Secuenciación 16S rARN	Ceftriaxona + azitromicina	
	1	« <i>H. quentini</i> »	30/ M	NC	NC			NC	
	1	« <i>H. quentini</i> » + <i>N. gonorrhoeae</i>	32/ M	NC	NC			NC	
Mc Kechnie ML (2011) ⁷⁶	11	<i>H. influenzae</i>	2 <25, 5 25-29, 4 >35/ F	NC	7 sintomáticos 4 asintomáticos	Exudado endocervical Exudado vaginal Orina	PCR	NC	
Orellana MA (2011) ⁷⁷	77	45 <i>H. parainfluenzae</i> 32 <i>H. influenzae</i> 4 + <i>C. trachomatis</i> 2 + <i>U. urealyticum</i>	>15/ M	NC	Uretritis	Exudado uretral	API NH test	NC	
Calner PA (2012) ⁷⁸	1	<i>H. influenzae</i>	36/F	Embarazada 16 semanas	Aborto séptico	Hemocultivos	Cultivo	Curetaje, ampicilina, clindamicina, gentamicina	
Randelić G (2012) ⁷⁹	2	<i>H. influenzae</i>	2-12/ F	NC	Vulvovaginitis	Exudado vaginal	NC	NC	
Martin D (2013) ⁸⁰	1	<i>H. influenzae</i>	48/ F	Leiomoma uterino. No DIU	Endometritis aguda. Dolor abdominal bajo y fiebre	Biopsia endometrial	PCR	NC	
Tinguely R (2013) ⁸¹	1	<i>H. parainfluenzae</i> + <i>N. gonorrhoeae</i>	NC/ M	Homosexual. Sifilis recientemente tratada	Uretritis	Exudado uretral	Secuenciación 16S rARN	Ciprofloxacino	
	1			Homosexual			PCR	Ciprofloxacino + doxiciclina (NR)	
Mendz GL (2014) ⁸²	1	<i>H. parainfluenzae</i> + <i>C. curvus</i>	29/ F	Embarazada (25 semanas)	Corioamnionitis, rotura prematura de membranas, sepsis neonatal	Exudado vaginal	Secuenciación 16S rARN	Ceftriaxona + azitromicina Penicilina + gentamicina + metronidazol	

Tabla 1 (continuación)

Autor (año de publicación)	N.º de episodios	Microorganismos	Edad/ sexo	Posibles predisponentes	factores	Manifestaciones clínicas	Muestra clínica	Diagnóstico microbiológico reflejado	Tratamiento
Cardines R (2015) ⁸³	46	37 <i>H. parainfluenzae</i> 7 <i>H. pittmaniae</i> 2 <i>H. parahaemolyticus</i>	32,5/ F	Embarazadas (25-38 semanas)		Asintomáticas	Exudado vaginal	Secuenciación 16S rARN	NC
Hsu MS (2015) ⁸⁴	1	<i>H. parainfluenzae</i> + <i>Enterococcus</i> spp.	29/ M	Homosexual, sexo sin protección		Disuria, secreción uretral purulenta	Exudado uretral	Secuenciación 16S rARN	Ceftriaxona + doxicilicina
	1	<i>H. parainfluenzae</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>M. morganii</i>	32/ M			Disuria, frecuencia, secreción uretral purulenta			Ceftriaxona + doxicilicina
	1	<i>H. parainfluenzae</i> + <i>Enterococcus</i> spp.	27/ M			Disuria, secreción uretral purulenta, adenopatía inguinal			Clarithromicina
Deza G (2016) ⁸⁵	52	45 <i>H. parainfluenzae</i> 7 <i>H. influenzae</i> 24 + otros microbios 10 + <i>N. gonorrhoeae</i> 8 + <i>C. trachomatis</i> 3 + <i>C. albicans</i> 2 + <i>G. vaginalis</i> 1 + <i>U. urealyticum</i> 28 en solitario 23 <i>H. parainfluenzae</i> 5 <i>H. influenzae</i>	31,8/ M	31 (60%) homosexuales y 21 (40%) heterosexuales. 4 (8%) VIH 9 (17%) ITS previa 52 (100%) sexo oral sin protección 29 (55%) sexo anal, 44% sin protección 19 (36%) sexo vaginal, 31% sin protección	31 (60%) homosexuales y 21 (40%) heterosexuales. 4 (8%) VIH 9 (17%) ITS previa 52 (100%) sexo oral sin protección 29 (55%) sexo anal, 44% sin protección 19 (36%) sexo vaginal, 31% sin protección	37 (71%) secreción uretral purulenta 13 (25%) secreción uretral no purulenta 2 (4%) disuria sin secreción uretral	Exudado uretral	API20E	48 (92%) ceftriaxona + azitromicina/ doxicilina 2 (4%) doxicilina 1 (2%) azitromicina 1 (2%) ciprofloxacino
			33,7/ M	15 (54%) homosexuales y 13 (46%) heterosexuales. 3 (11%) VIH 5 (18%) ITS previa 28 (100%) sexo oral sin protección (5 (18%) única práctica sexual) 13 (46%) sexo anal, 39% sin protección 11 (39%) sexo vaginal, 32% sin protección	15 (54%) homosexuales y 13 (46%) heterosexuales. 3 (11%) VIH 5 (18%) ITS previa 28 (100%) sexo oral sin protección (5 (18%) única práctica sexual) 13 (46%) sexo anal, 39% sin protección 11 (39%) sexo vaginal, 32% sin protección	18 (64%) secreción uretral purulenta 9 (32%) secreción uretral no purulenta 1 (4%) disuria sin secreción uretral		28 (100%) ceftriaxona + azitromicina/ doxicilina	
Frølund M (2016) ⁸⁶	9	6 <i>H. influenzae</i> en solitario 2 + adenovirus 1 + <i>M. genitalium</i>	NC/ M	NC		Uretritis aguda Disuria y secreción uretral	Orina de primera micción	PCR	NC

Tabla 1 (continuación)

Autor (año de publicación)	N.º de episodios	Microorganismos	Edad/ sexo	Posibles predisponentes	factores	Manifestaciones clínicas	Muestra clínica	Diagnóstico microbiológico reflejado	Tratamiento
Ito S (2016) ⁸⁷	22	21 <i>H. influenzae</i> en solitario 1 + <i>U. urealyticum</i>	7 < 31 y 14 > 31/ M	11 casados y 10 solteros. 12 uretritis previa. 21 sexo oral sin protección (12 en exclusiva). 9 sexo oral y vaginal sin protección. 13 pareja trabajador/a del sexo	21 secreción uretral (13 moderada y 8 escasa) en 10 serosa, 6 mucoide y 5 mucopurulenta 15 irritación uretra 12 disuria moderada 3 meatitis y/o balanitis 3 molestias faríngeas Incubación < 7 días	Exudado uretral	NC	NC	
Kim H (2016) ⁸⁸	1	<i>H. influenzae</i>	0-9/ F	Niña prepúber	Vulvovaginitis	Exudado vaginal o vulvar	Cultivo	NC	
You C (2016) ⁸⁹	8	<i>H. influenzae</i>	NC/ M	NC	Uretritis	Orina de primera micción	Secuenciación 16S ARN	NC	
Porter M (2016) ⁹⁰	31	<i>H. influenzae</i>	21-29/ F	31 embarazadas	31 Corioamnionitis	Placenta	Cultivo	NC	
Baba H (2017) ⁹¹	1	<i>H. influenzae</i>	31/ F	Embarazada de 17 semanas. Antecedente de infección respiratoria alta con tos.	Aborto séptico. Fiebre alta, sangrado vaginal y dolor abdominal	Exudado vaginal Hemocultivo	Cultivo, MALDI-TOF, PCR.	Piperacilina-tazobactam Cefotaxima + metronidazol	
Chen X (2017) ⁹²	1	<i>H. influenzae</i>	6/ F	Antecedente de cuerpo extraño en vagina. Rinitis recurrente y crónica. En exudado nasal se aísla <i>H. influenzae</i> derivado del mismo clon que el detectado en vagina	Vulvovaginitis asociada a rinitis	Exudado vaginal	NC	NC	
Deguchi T (2017) ⁹³	73	<i>H. influenzae</i>	NC/ M	NC	67 uretritis aguda 4 epididimitis aguda 2 uretritis y epididimitis	Exudado uretral	NC	NC	
Ito S (2017) ¹	68	54 <i>H. influenzae</i> en solitario 5 + <i>U. urealyticum</i> 4 + <i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i> 2 + <i>U. parvum</i> 1 + <i>C. trachomatis</i> 1 + <i>N. gonorrhoeae</i>	35/ M	Uretritis	Exudado uretral	HN-20 Rapid system identification test	43 azitromicina (5 NR) 20 sitafloxacino 3 levofloxacino 2 ceftriaxona		
Li JP (2017) ⁹⁴	6 1 110	<i>H. influenzae</i>	NC/ M NC/ F	NC Niñas prepúberes	Epididimitis aguda Prostatitis aguda Vulvovaginitis	Exudado vaginal	Cultivo	55 ofloxacino 49 betalactámicos 6 NC	
Caballero Mateos AM (2018) ⁹⁵	1	<i>H. parainfluenzae</i> + <i>C. trachomatis</i> L2 (linfogranuloma)	34/ M	Homosexual, sexo sin protección. Hepatitis B previa tratada. Sífilis	Proctalgia, estreñimiento, rectorrágia, fiebre. Úlcera rectal	Biopsia rectal	NC	Doxiciclina	

loma venéreo)	secundaria. Adicto a drogas.
------------------	---------------------------------

Tabla 1 (continuación)

Autor (año de publicación)	N.º de episodios	Microorganismos	Edad/ sexo	Posibles predisponentes	factores	Manifestaciones clínicas	Muestra clínica	Diagnóstico microbiológico reflejado	Tratamiento
Horie K (2018) ⁹⁶	1	« <i>H. quentini</i> » + <i>Streptococcus spp.</i> + <i>M. hominis</i> + <i>U. urealyticum</i>	34/ M	Heterosexual. Soltero Uretritis previa (no otras ITS previas) Parejas casuales		Moderada secreción uretral mucoide Incubación 12 días	Exudado uretral	Secuenciación 16S rARN	Azitromicina
	1	« <i>H. quentini</i> »	24/ M	Heterosexual. Soltero No ITS previas VIH negativo Sexo oral sin protección con trabajadora del sexo		Escasa secreción uretral mucoide, disuria Incubación 4 días			Sitafloxacino
	1	« <i>H. quentini</i> » + <i>Streptococcus spp.</i>	30/ M	Heterosexual. Soltero No ITS previas VIH negativo Sexo oral y vaginal sin protección con pareja estable y otras parejas		Condiloma acuminado en glande Escasa secreción uretral serosa, irritación uretral, disuria			Levofloxacino
Kondo H (2018) ⁹⁷	1	<i>H. influenzae</i> + <i>Streptococcus spp.</i> + <i>U. urealyticum</i>	32/ M	Heterosexual. Casado 4 episodios de uretritis previos (no otras ITS) Varias parejas sexuales		Irritación uretral, secreción uretral mucopurulenta	Exudado uretral	Azitromicina NR	
	1	<i>H. influenzae</i>	27/ M	Heterosexual. Casado No ITS previas Pareja sexual estable		Irritación uretral, escasa secreción uretral mucoide Incubación 16 días			
	1	<i>H. influenzae</i> + <i>S. agalactiae</i>	30/ M	Heterosexual. Soltero No ITS previas Sexo oral sin protección con trabajadora del sexo		Irritación uretral, escasa secreción uretral mucoide Incubación 5 días			
	1	<i>H. influenzae</i>	29/ M	Heterosexual Casado 1 episodio de uretritis previo (no otras ITS) Sexo oral sin protección con trabajadora del sexo		Disuria, escasa secreción uretral mucoide Incubación 12 días			
	1	<i>H. influenzae</i>	21/ M	Heterosexual. Casado 1 episodio de uretritis previo (no otras ITS) Sexo oral y vaginal sin protección con trabajadora del sexo		Irritación uretral, secreción uretral mucopurulenta Incubación 5 días			
	1	<i>H. influenzae</i>	25/ M	Heterosexual. Casado No ITS previas Sexo oral sin protección con trabajadora del sexo		Disuria, irritación uretral, secreción uretral mucoide Incubación 9 días			
Saxena A (2018) ⁹⁸	1	<i>H. parainfluenzae</i>	33/ M	No ITS previas VIH negativo		Purito uretral, secreción uretral	Exudado uretral	MALDI-TOF	Norfloxacino + amoxic-clav + fluconazol (NR)

Sexo oral sin
protección con
trabajadora del sexo

Azitromicina
+ ciprofloxacino

Tabla 1 (continuación)

Autor (año de publicación)	N.º de episodios	Microorganismos	Edad/ sexo	Posibles predisponentes	factores	Manifestaciones clínicas	Muestra clínica	Diagnóstico microbiológico reflejado	Tratamiento
Cevik M (2019) ⁹⁹	1	<i>H. influenzae</i>	35/ F	Embarazada de 14 semanas	Aborto séptico. Corioamnionitis aguda. Dolor abdominal, secreción vaginal/ hemorragia, fiebre.	Biopsia de placenta Hemocultivo. Exudado cervical	NC	Betalactámico	
	1		22/ F	Embarazada de 14 semanas	Embarazada de 14 semanas				
	1		33/ F	Embarazada de 20 semanas.	Rotura prematura de membranas.				
Magdaleno Tapial J(2019) ¹⁰⁰	38	32 <i>H. parainfluenzae</i> 5 <i>H. influenzae</i> 1 <i>H. haemolyticus</i> <i>Haemophilus</i> spp. en solitario 9 + <i>M. hominis</i> / <i>Ureaplasma</i> spp 7 + <i>Chlamydia</i> 6 + <i>Neisseria</i> 2 + <i>M. genitalium</i> <i>H. influenzae</i>	30.5/ 35 (92%) M 3 (8%) F	homosexuales heterosexuales 3 (8%) F heterosexuales 1 (3%) NC 5 (13%) VIH 20 (57%) ITS previa 38 (100%) sexo oral sin protección	13 (34%) M 6 (16%) disuria 10 (26%) asintomático, contacto sexual de riesgo	22 (58%) secreción uretral purulenta 6 (16%) disuria 10 (26%) asintomático, contacto sexual de riesgo	Exudado uretral	NC	17 (45%) ceftriaxona + azitromicina 12 (31%) ceftriaxona + doxiciclina 5 azitromicina 4 doxiciclina6NR
Wang HJ (2019) ¹⁰¹	230	<i>H.</i>	NC/ F	Niñas prepúberes	Embarazada	Vulvovaginitis	Exudado vaginal	Cultivo system	Vitek
Alsuhaibani MA (2019) ¹⁰²	1	<i>parainfluenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i>	26/F	Heterosexual vaginal	Sexo sin protección	Corioamnionitis Secreción uretral	Placenta y sangre de neonato Exudado uretral	Cultivo	NH Cefotaxima + gentamicina
Ducours M (2020) ¹⁰³	1	+ <i>S. hominis</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>S. anginosus</i> + <i>p. harei</i> <i>H. parainfluenzae</i>	20/ M					MALDI-TOF	Ceftriaxona + azitromicina
	1	+ <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>S. anginosus</i> + <i>S. mitis</i>	31/ M	Homosexual Sexo anal sin protección		Disuria, secreción uretral			Ceftriaxona + azitromicina

Tabla 1 (continuación)

Autor (año de publicación)	N.º de episodios	Microorganismos predisponentes	Edad/ sexo	Posibles factores	Manifestaciones clínicas	Muestra clínica	Diagnóstico microbiológico reflejado	Tratamiento
	1	<i>H. parainfluenzae</i> + <i>M. genitalium</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>S. mitis</i>	37 / M	Heterosexual	Disuria, secreción uretral			Minociclina + pristinamicina
	1	<i>H. parainfluenzae</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>S. haemolyticus</i> + <i>Corynebacterium sp.</i>	43 / M	Homosexual VIH Sexo oral y anal sin protección	Disuria, secreción uretral			Ceftriaxona + doxiciclina
	1	<i>H. parainfluenzae</i> + <i>S. haemolyticus</i> + <i>E. faecalis</i>	30 / M	Homosexual. PrEP Sexo oral y anal sin protección	Disuria, secreción uretral			Cotrimoxazol (NR) Gentamicina + ciprofloxacino
	1	<i>H. parainfluenzae</i> + <i>S. haemolyticus</i> + <i>S. mitis</i>	28 / M	Homosexual Sexo anal sin protección	Disuria, secreción uretral			Ceftriaxona + doxiciclina
	1	<i>H. parainfluenzae</i> + <i>S. haemolyticus</i>	27 / M	NC	NC			NC
	1	<i>H. influenzae</i> + <i>S. haemolyticus</i>	55 / M	Homosexual. PrEP	Secreción uretral			Ceftriaxona + azitromicina
	1	<i>H. influenzae</i> + <i>H. parainfluenzae</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>E. coli</i>	33 / M	Homosexual. PrEP Sexo oral y anal sin protección	Disuria, secreción uretral			Ceftriaxona
Nishimura Y (2020) ¹⁰⁴	1	<i>H. influenzae</i> Adenocarcinoma endometrioides en estadio inicial	51 / F	Adenomioma polipoide	Microabscesos en adenomioma.	Exudado vaginal Hemocultivo	MALDI-TOF	Ceftriaxona + histerectomía

Tabla 1 (continuación)

Autor (año de publicación)	N.º de episodios	Microorganismos	Edad/ sexo	Posibles factores predisponentes	Manifestaciones clínicas	Muestra clínica	Diagnóstico microbiológico reflejado	Tratamiento
Sierra Y (2020) ¹⁰⁵	175	<i>H. parainfluenzae</i> +/- NC 125 NO multirresistentes multirresis-tentes: 30 <i>H. parainfluenzae</i> + <i>C. trachomatis/ N. gonorrhoeae/ T. pallidum</i> 10 NC 10 <i>H. parainfluenzae</i> en solitario <i>H. influenzae</i>	37,8/ 97 (55%) M 78 (45%) F NC NC NC NC NC NC NC 42/ M NC / M	NC NC NC NC NC 4 homosexuales, 4 heterosexuales y 2 NC. 4 VIH 6 ITS previa 8 sexo sin protección con desconocido, 1 sexo sin protección con pareja estable y 1 NC 23 heterosexuales 17 homosexuales	NC 26 uretritis y 24 NC 16 uretritis y 14 NC 5 asintomáticos y 5 NC 10 (100%) uretritis genital 1 (1%) faríngeo 1(1%) semen 1(1%) orina NC NC NC 10 exudado uretral	79 (45%) exudado uretral 62 (35%) vaginal 13 (7%) prepucial 9 (5%) cervical 6 (3%) rectal 3 (2%) úlcera genital 1 (1%) faríngeo 1(1%) semen 1(1%) orina NC Orina de primera micción	MALDI-TOF NC NC NC NC NC 5 ceftriaxona + azitromicina 2 ceftriaxona + doxiciclina 1 ceftriaxona + azitromicina + doxiciclina 1 amox-clav	NC NC NC NC NC NC NC 16S NC
Snirivasan S (2020) ³	40				16 uretritis y 7 asintomáticos 16 uretritis y 1 asintomático	Exudado uretral	Secuenciación rARN	
Vives A (2020) ¹⁰⁶	30	19 <i>H. parainfluenzae</i> 10 <i>H. influenzae</i> 1 <i>Haemophilus</i> sp. 25 en solitario 5 + otros microbios 4 + <i>C. trachomatis</i> 1 + <i>N. gonorrhoeae</i> <i>H. influenzae</i>	36,6/ M	17 (57%) heterosexuales, 8 (27%) homosexuales, 2 (7%) bisexuales y 3 (10%) NC 3 (10%) VIH sin carga 13 (43%) ITS previa 21 (75%) sexo oral, 15 (54%) sexo vaginal y 10 (36%) sexo anal. N.º parejas sexuales 3.5[1-20] NC NC	13 (43%) secreción uretral 7 (23%) disuria 5 (17%) dolor testicular 2 (7%) úlcera genital 1 (4%) hematospermia 1 (4%) eyaculación dolorosa bajo		API NH test	Ceftriaxona + azitromicina/ doxiciclina Azitromicina + /- ciprofloxacino Ciprofloxacino Doxiciclina 8 NR
Hu BF (2021) ¹⁰⁷	140	<i>H. influenzae</i>	5,8/F			Exudado vaginal		Ampicilina
Bruins MJ (2021) ¹⁰⁸	127	<i>H. influenzae</i>	37 (<12 a)/F 2(12-17 a)/F 45(18-51 a)/F 43(>51)/F	Vulvovaginitis sintomática	Exudado vaginal	Vitek	NC	

F: mujer; M: hombre; NC: no consta; NR: no respondieron al tratamiento.

* + otros: en dichos trabajos no se describe qué otros microorganismos se aíslan de manera concomitante.

Tabla 2Sensibilidad a los antibióticos (%) de los aislados de *Haemophilus* spp

Autor (año de publicación)	Especie	N.º casos	Prod.	BL	Pen	CFZ	Cef 2. ^a	Cef 3. ^a	Cef 4	Carba	Macr	Quin	TC	RIF	FOS
Campognone P (1986)	Hi	17	-	100	100						100		100		
Casin I (1988)	Hi	60	16,7	83,3	-	-	-	-	-		100	100	85,8	-	-
Houang E (1989)*	Hp + Hi	73													
Bosch J (1991)	Hi	9		100											
Vázquez F (1996)	Hp	100	29	71	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hi	45	26,7	73,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	H	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kragsberg P (1993)	Hi	6	0	100	100								100		
Cox RA (1997)	Hi	11	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
García E (1997)	Hi	18	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cox RA (2002)	Hi + Hp	39	10	95	-	100	-	-	-		95	-	-	-	-
Tanaka K (2005)	Hi	8	37,5	37,5											
Orellana MA (2009)	Hp + Hi	36	-	76,5	-	94,1	100	-	-	64,7	91,1	-	-	-	-
Orellana MA (2011)	Hp + Hi	77	34,2	75,9	-	92,4	100	-	-	73	87,8	76,8	-	-	-
Cardines R (2015)	Hp	37	13,5	85,1	-	-	97,3	-	100	-	91,9	-	-	-	-
	<i>H. pittmaniae</i>	7	-	100	-	-	100	-	100	-	100	-	-	-	-
	<i>H. haemolyticus</i>	2	-	100	-	-	100	-	100	-	100	-	-	-	-
Deguchi T (2017)	Hi	73	27,4	67,1	-	58,9	82,6	-	99,5	95,2	100	98,6	-	-	-
Li JP (2017)*	Hi	110													
Kondo H (2018)	Hi	6	16,7	16,7	-	-	-	-	-	-	33,3	-	-	-	-
Magdaleno Tapial J (2019)	Hp + Hi + <i>H. haemolyticus</i>	38	-	79	-	92,1	94,8	-	-	65,8	90,8	73,7	-	-	-
Wang HJ (2019)*	Hi	230													
Ducours M (2020)	Hp + Hi	5	-	10	-	-	25	-	100	-	22,2	0	-	-	-
Sierra Y (2020)	Hp	175	-	87,1	-	92,3	99,4	-	-	88,2	78,6	53,7	-	-	-
Hu BF (2021)	Hi	136	35	-	-	81,6	98,5	-	100	91,9	100				

Amin: aminoglucósidos; ATM: aztreonam (monobactámico); Carba: carbapenemes; Cef 2.^a: cefalosporinas 2.^a generación; Cef 3.^a: cefalosporinas 3.^a generación; Cef 4.^a: cefalosporinas 4.^a generación; CFZ: cefazolina (cefalosporina 1.^a generación); CHL: cloranfenicol; FOS: fosfomicina; Hi: *Haemophilus influenzae*; Hp: *Haemophilus parainfluenzae*; Macr: macrólidos; Pen: penicilinas; Prod. BL: producción de betalactamasas; Quin: quinolonas; RIF: rifampicina; SXT: trimetoprim-sulfametoaxazol; TC: tetraciclinas.

* No se incluyen los datos proporcionados por estos trabajos porque engloban muestras de procedencia distinta al aparato genital.

Tabla 3

Tasas de susceptibilidad antibiótica y presencia de betalactamasas separados por especies (%)

Especie	Prod.	BL	Pen	CFZ	Cef. 2. ^a	Cef. 3. ^a	Carba	Macr	Quin	TC
<i>H. influenzae</i>	27,97	76,14		100	73,7	92,9	99,7	94,9	98,5	93,9
<i>H. parainfluenzae</i>	24,81	81,66			92,3	99	100	88,2	80,9	53,7

Carba: carbapenemes; Cef 2.^a: cefalosporinas 2.^a generación; Cef 3.^a: cefalosporinas 3.^a generación; CFZ: cefazolina (cefalosporina 1.^a generación); Macr: macrólidos; Pen: penicilinas; Prod. BL: producción de betalactamasas; Quin: quinolonas; TC: tetraciclinas.

la edad de los pacientes. Los hombres son todos adultos, con una edad media de 30 años (20-55). Las mujeres quedan divididas en dos grupos, uno de menores de 14 años (53,9%; 624/1158) y otro de adultas (a partir de 14 años, 28,4%; 329/1158). En el 17,7% de mujeres (205/1158) no consta la edad.

En el grupo de hombres se detectan con casi igual frecuencia *H. parainfluenzae* (44,1%; 367/835) y *H. influenzae* (42,6%; 356/835). La gran mayoría son diagnosticados de uretritis. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son secreción uretral, purulenta o no, disuria e irritación o prurito uretral. Con respecto al tipo de muestra, en la gran mayoría de los casos se trata de exudados uretrales. El tratamiento administrado con más frecuencia es ceftriaxona con azitromicina y/o doxiciclina, aunque el tratamiento se encuentra especificado únicamente en el 40% (15/37) de las publicaciones referidas a varones.

El grupo de las mujeres adultas lo subdividimos en función de si la infección ocurrió durante el embarazo (52,9%; 174/329) o no (47,1%; 155/329). En estas últimas aparecen episodios de vaginitis, bartolinitis, salpingitis, endometritis o abscesos tubáricos. La ausencia de un número importante de datos nos impide extraer conclusiones sobre el predominio de una especie concreta de *Haemophilus*. En cuanto a las gestantes, casi todos los trabajos hacen referencia a aborto séptico, corioamnionitis aguda, rotura prematura de membranas y sepsis neonatal. Se detecta con más frecuencia *H. influenzae* (64,9%; 113/174) que *H. parainfluenzae* (30,5%; 53/174). En todas las muestras procedentes de niñas (exudados vaginales o vulvares) se aísla *H. influenzae*. La mayoría presentan secreción vaginal, irritación o prurito vulvar, y no reúnen factores predisponentes. El tratamiento antibiótico incluyó betalactámicos quinolonas.

Las muestras de procedencia rectal solo suponen el 2,3% (55/2397). La información clínica y epidemiológica disponible sobre estos pacientes es muy escasa, a excepción de un caso reportado.⁷

En la tabla 2 se resume la información sobre la sensibilidad de *Haemophilus* a diferentes grupos de antibióticos (penicilina, carbapenémicos, tetraciclina, quinolonas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación) aportada por 21 de los 67 trabajos. Se han excluido 4 de ellos porque no segregan los resultados según la procedencia de las muestras, así como aquellos con menos de cinco casos reportados para evitar sesgos. La sensibilidad global de *Haemophilus spp.* a penicilinas fue del 78,9%, y la tasa global de producción de betalactamasas del 26,4%. Debe tenerse en cuenta que, si bien la producción de betalactamasas es el principal mecanismo de resistencia de este género, también existen cepas no productoras de betalactamasas pero con alteración en penicillin binding proteins con baja afinidad por betalactámicos, e, incluso, combinación de ambos mecanismos¹⁰⁹.

Además, se ha determinado la sensibilidad a dichos antibióticos por separado para cada especie. Estos datos se muestran en la tabla 3.

Discusión

Es difícil demostrar el papel patogénico de microorganismos que pueden ser colonizadores y presentarse de forma conjunta con otras especies, como en el caso de HSNOD y en particular de *Haemophilus influenzae*. Existen pocos estudios realizados con grupo control sobre la prevalencia de este último en varones con uretritis, no obstante, en uno de ellos³, sí se demuestra asociación con uretritis no gonocócica tanto en HSH como en heterosexuales, lo que iría a favor de su papel etiológico y patogénico en las uretritis. Del resto de especies HSNOD, su papel patogénico aún es dudoso, dado que no existen estudios rigurosos con metodología válida, siendo en su mayoría series de casos.

El mecanismo de adquisición varía en función de las características del paciente; por ejemplo, en niñas sin antecedentes de relaciones sexuales ni abusos podría existir un mecanismo de auto-inoculación desde localización nasal hasta el área vaginal. Por el contrario, en los adultos, la vía de transmisión es predominantemente sexual. Uno de los datos más relevantes que podemos extraer de esta revisión bibliográfica es la elevada frecuencia con que se asocia la uretritis producida por HSNOD con la práctica de sexo oral sin protección, tratándose, en muchos casos, de la única forma de exposición reportada. La infección genital por HSNOD parece asociarse al contacto sexual con numerosas parejas sexuales y con el ámbito de la prostitución. Sin embargo, es importante ser cautos al extraer conclusiones sobre posibles factores predisponentes a la infección genital por HSNOD, ya que la información suministrada por las distintas publicaciones es escasa. Con respecto a la orientación sexual de los pacientes varones, un 53,3% eran heterosexuales y un 46,7%, homosexuales, pero la información disponible es muy limitada y no nos permite concluir que el riesgo de infección se relacione con la orientación sexual. Lo mismo ocurre con haber padecido previamente infecciones de transmisión sexual (uretritis, VIH, sífilis, etc.) como factor de riesgo. Encontramos el mismo número de pacientes con antecedentes de ITS que sin ellos, pero tampoco podemos extraer conclusiones definitivas debido a la ausencia generalizada de información. Llama la atención el escaso número de publicaciones en que se considera a HSNOD como agente patógeno causante de proctitis.

Las tasas de sensibilidad de *Haemophilus* frente a cefalosporinas, sobre todo de tercera generación, son muy elevadas, constituyendo junto a la amoxicilina/clavulánico, los tratamientos de elección. Teniendo en cuenta el perfil de sensibilidad antibiótica de cada especie descrito anteriormente, podemos deducir que el tratamiento empírico administrado para ITS podría resultar más eficaz frente a *H. influenzae* que frente a *H. parainfluenzae*, ya que este último presenta tasas más bajas de sensibilidad frente a macrólidos, tetraciclinas y quinolonas.

Tradicionalmente, los cuadros de vulvovaginitis en niñas se han tratado con penicilinas, habiéndose descrito una gran tendencia a la recidiva de estos episodios³, que podría deberse a la ineficacia del tratamiento empírico, ya que la tasa de sensibilidad de *H. influenzae* a estos antibióticos es tan solo del 72,3%. Esta hipótesis se ve reforzada por el hecho de que la tasa de recidiva es mayor en las niñas que habían recibido penicilinas en los meses previos para tratar infecciones en otras localizaciones. Una alternativa a las penicilinas son las cefalosporinas, que muestran buenas tasas de sensibilidad y carecen de los posibles efectos secundarios en edad infantil de otros antibióticos, como las quinolonas. Finalmente, uno de los trabajos revisados⁴⁶ pone de manifiesto la frecuencia con que se detecta *Haemophilus spp.* en el exudado vaginal de gestantes asintomáticas, con porcentajes cercanos al 10%. Esto podría conllevar un mayor riesgo de transmisión vertical y de complicaciones infec-ciosas tanto a nivel maternal como de sepsis neonatal, pudiendo plantearse como estrategia su erradicación de manera profiláctica. Sin embargo, es necesario un análisis más profundo del balance riesgo-beneficio de esta intervención, que podría incrementar la presión antibiótica. Esta revisión tiene varias limitaciones. Se ha realizado una búsqueda exhaustiva, no obstante, se han incluido artículos en español

e inglés y no hemos tenido acceso a una serie de estudios publicados, enunciados al inicio del artículo, por lo que es posible que no esté incluidos todos los estudios publicados. Además, la gran variabilidad de datos publicados entre artículos, con respecto a datos epidemiológicos, microbiológicos y sensibilidad antibiótica, hacen difícil analizar los datos de forma homogénea y por tanto extraer conclusiones. Por otra parte, la metodología de la mayoría de los estudios incluidos es antigua y no permite establecer de forma firme el papel etiológico de estos microorganismos.

Tras la revisión realizada, sí destacamos, dentro de HSNOD, el papel de *Haemophilus influenzae* como agente etiológico en cuadros de uretritis no gonocócica en varones, tanto HSH como heterosexuales, y, por tanto, la conveniencia de buscar este microorganismo de forma sistemática en esta entidad, pudiendo explicar un porcentaje importante de las uretritis sin aislamiento microbiológico. No se han podido encontrar descritos, de forma consistente, los factores de riesgo epidemiológicos y/o mecanismo de adquisición, por lo que harían falta más estudios. Por otra parte, teniendo en cuenta el perfil de resistencia antibiótica, las cefalosporinas de tercera generación, la amoxicilina-clavulánico y las quinolonas se postulan como las opciones con más éxito de erradicación. La azitromicina y la doxiciclina, ampliamente utilizadas en el tratamiento empírico de las ITS, si bien no encontramos en la revisión tasas de resistencia importantes, sí se está objetivando una tendencia creciente de cepas con mayor perfil de resistencia y concentraciones mínimas inhibitorias mayores para doxiciclina¹¹⁰.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ito S, Hatazaki K, Shimuta K, Kondo H, Mizutani K, Yasuda M, et al. *Haemophilus influenzae* isolated from men with acute urethritis: Its pathogenic roles, responses to antimicrobial chemotherapies, and antimicrobial susceptibilities. *Sex Transm Dis.* 2017;44:205–10.
2. Frølund M, Wikström A, Lidbrink P, Abu Al-Soud W, Larsen N, Harder CB, et al. The bacterial microbiota in first-void urine from men with and without idiopathic urethritis. *PLoS One.* 2018;13:e0201380.
3. Srinivasan S, Chambers LC, Tapia KA, Hoffman NG, Munch MM, Morgan JL, et al. Urethral microbiota in men: Association of *Haemophilus influenzae* and *Mycoplasma penetrans* with nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e1684–93.
4. Cox RA, Slack MP. Clinical and microbiological features of *Haemophilus influenzae* vulvovaginitis in young girls. *J Clin Pathol.* 2002;55:961–4.
5. Dauendorffer JN, Janier M, Bagot M, Fouqué S. *Haemophilus parainfluenzae*-related cellulitis of the penis following tearing of a short frenulum. *Ann Dermatol Venereol.* 2020;147:370–2.
6. Anderson R, Wang X, Briere EC, Katz LS, Cohn AC, Clark TA, et al. *Haemophilus haemolyticus* isolates causing clinical disease. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2462–5.
7. Zhu B, Xiao D, Zhang H, Zhang Y, Gao Y, Xu L, et al. MALDI-TOF MS distinctly differentiates nontypable *Haemophilus influenzae* from *Haemophilus haemolyticus*. *PLoS One.* 2013;8:e56139.
8. Glover WA, Suarez CJ, Clarridge JE. Genotypic and phenotypic characterization and clinical significance of *Haemophilus quentini* isolated from the urinary tract of adult men. *J Med Microbiol.* 2011;60:1689–92.
9. Skirrow MB, Prakash A. Tubo-ovarian abscess caused by a non-capsulated strain of *Haemophilus influenzae*. *Br Med J.* 1970;1:32.
10. Hurley R. *Haemophilus* endometritis in woman fitted with Lippes loop. *Br Med J.* 1970;1:566.
11. Farrand RJ. *Haemophilus influenzae* infections of the genital tract. *J Med Microbiol.* 1971;4:357–8.
12. Berczy J, Fernlund K, Kamme C. *Haemophilus influenzae* in septic abortion. *Lancet.* 1973;1:1197.
13. Khuri-Bulos N, McIntosh K. Neonatal *Haemophilus influenzae* infection Report of eight cases and review of the literature. *Am J Dis Child.* 1975;129:57–62.
14. Herva E, Pokela R, Ylikorkala O. *Haemophilus influenzae* as a cause of salpingitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1975;64:317–9.
15. Nicholls S, Yuille TD, Mitchell RG. Perinatal infections caused by *Haemophilus influenzae*. *Arch Dis Child.* 1975;50:739–41.
16. Bowie WR, Pollock HM, Forsyth PS, Floyd JF, Alexander ER, Wang SP, et al. Bacteriology of the urethra in normal men and men with nongonococcal urethritis. *J Clin Microbiol.* 1977;6:482–8.

17. Albritton WL, Hammond GW, Ronald AR. Bacteremic Haemophilus influenzae genitourinary tract infections in adults. *Arch Intern Med.* 1978;138:1819–21.
18. Gibson M, Williams PP. Haemophilus influenzae amnionitis associated with prematurity and premature membrane rupture. *Obstet Gynecol.* 1978;52:70S–2S.
19. Ogden E, Amstey MS. Hemophilus influenza septicemia and midtrimester abortion. *J Reprod Med.* 1979;22:106–8.
20. Simon HB, Southwick FS, Moellering RC Jr, Sherman E. Hemophilus influenzae in hospitalized adults: current perspectives. *Am J Med.* 1980;69:219–26.
21. Arias JW, Saldana LR, Conklin R. Chorioamnionitis due to Haemophilus parainfluenzae. *Tex Med.* 1981;77:47–8.
22. DePass EE, Fardy PW, Boulos JB, Abear EM. Haemophilus influenzae pyosalpingitis. *Can Med Assoc J.* 1982;126:1417–8.
23. Pastorek J 2nd, Bellow P, Faro S. Haemophilus influenzae implicated in puerperal infection. *South Med J.* 1982;75:734–6.
24. Chowdhury MN, Pareek SS. Urethritis associated with Haemophilus parainfluenzae: a case report. *Sex Transm Dis.* 1983;10:45–6.
25. Hall GD, Washington JA. Haemophilus influenzae in genitourinary tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1983;1:65–70.
26. Messing M, Sottnek FO, Biddle JW, Schlater LK, Kramer MA, Kraus SJ, et al. Isolation of Haemophilus species from the genital tract. *Sex Transm Dis.* 1983;10:56–61.
27. Tebbutt GM. A chemotyping scheme for clinical isolates of Haemophilus influenzae. *J Med Microbiol.* 1984;17:335–45.
28. Nakamura KT, Beal DW, Koontz FP, Bell EF. Fulminant neonatal septicemia due to Hemophilus parainfluenzae. *Am J Clin Pathol.* 1984;81:388–9.
29. Paavonen J, Lehtinen M, Teisala K, Heinonen PK, Punnonen R, Aine R, et al. Haemophilus influenzae causes purulent salpingitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:338–9.
30. Campognone P, Singer DB. Neonatal sepsis due to nontypable Haemophilus influenzae. *Am J Dis Child.* 1986;140:117–21.
31. Crowe HM, Levitt RE. Invasive Haemophilus influenzae disease in adults. *Arch Intern Med.* 1987;147:241–4.
32. Davis LW. Type b Hemophilus influenzae tubo-ovarian abscess with associated bacteremia: report of case. *J Am Osteopath Assoc.* 1987;87:611–3.
33. Winn HN, Egley CC. Acute Haemophilus influenzae chorioamnionitis associated with intact amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:458–9.
34. Casin I, Sanson-Le Pors MJ, Felten A, Perol Y. Biotypes, serotypes, and susceptibility to antibiotics of 60 Haemophilus influenzae strains from genitourinary tracts. *Genitourin Med.* 1988;64:185–8.
35. Andreu A, Coira A. ¿Haemophilus influenzae y Haemophilus parainfluenzae: agentes etiológicos de enfermedad de transmisión sexual? *Med Clin (Barc).* 1989;92:321–2.
36. Drouet EB, Denoyel GA, Boude MM, Boussant G, de Montlos HP. Distribution of Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenzae biotypes isolated from the human genitourinary tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989;8:951–5.
37. Houang E, Philippou M, Ahmet Z. Comparison of genital and respiratory carriage of Haemophilus parainfluenzae in men. *J Med Microbiol.* 1989;28:119–23.
38. Martel AY, St-Laurent G, Dansereau LA, Bergeron MG. Isolation and biochemical characterization of Haemophilus species isolated simultaneously from the oropharyngeal and anogenital areas. *J Clin Microbiol.* 1989;27:1486–9.
39. Leiberman JR, Hagay ZJ, Dagan R. Intraamniotic Haemophilus influenzae infection. *Arch Gynecol Obstet.* 1989;244:183–4.
40. Van Bosterhaut B, Buts R, Veys A, Piot P. Haemophilus influenzae bartholinitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990;9:442.
41. Christensen JJ, Kirkegaard E, Korner B. Haemophilus isolated from unusual anatomical sites. *Scand J Infect Dis.* 1990;22:437–44.
42. Quentin R, Pierre F, Dubois M, Soutoul JH, Goudeau A. Frequent isolation of capnophilic bacteria in aspirate from Bartholin's gland abscesses and cysts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990;9:138–41.
43. Silverberg K, Boehm FH. Haemophilus influenzae amnionitis with intact membranes: a case report. *Am J Perinatol.* 1990;7:270–1.
44. Pinhas-Hamiel O, Schiff E, Ben-Baruch G, Mashiah S, Reichman B. A life-threatening sexually transmitted Haemophilus influenzae in septic abortion: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:66.
45. Facinelli B, Montanari MP, Varaldo PE. Haemophilus parainfluenzae causing sexually transmitted urethritis Report of a case and evidence for a beta-lactamase plasmid mobilizable to Escherichia coli by an Inc-W plasmid. *Sex Transm Dis.* 1991;18:166–9.
46. Bendig JW, Barker KF, O'Driscoll JC. Purulent salpingitis and intra-uterine contraceptive device-related infection due to Haemophilus influenzae. *J Infect.* 1991;22:111–2.
47. Lefevre JC, Lepargneur JP, Bauriaud R, Bertrand MA, Blanc C. Clinical and microbiologic features of urethritis in men in Toulouse. France. *Sex Transm Dis.* 1991;18:76–9.
48. Bosch J, Gonçalves A, Ros R, Carceller C. Haemophilus influenzae e infección genital [Haemophilus influenzae and genital infection]. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 1991;9:624–6.
49. Rusin P, Adam RD, Peterson EA, Ryan KJ, Sinclair NA, Weinstein L. Haemophilus influenzae: an important cause of maternal and neonatal infections. *Obstet Gynecol.* 1991;77:92–6.
50. Mazor M, Chaim W, Maymon E. Intraamniotic infection with Haemophilus influenzae Report of a case and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 1991;249:47–50.
51. Kragsbjerg P, Nilsson K, Persson L, Törnqvist E, Vikerfors T. Deep obstetrical and gynecological infections caused by non-typeable Haemophilus influenzae. *Scand J Infect Dis.* 1993;25:341–6.
52. Ault KA, Gabbe SG, O'Shaughnessy RW, Ayers LW. Three cases of Haemophilus influenzae amnionitis. *Am J Perinatol.* 1993;10:378–80.
53. Kinney JS, Johnson K, Papasian C, Hall RT, Kurth CG, Jackson MA. Early onset Haemophilus influenzae sepsis in the newborn infant. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:739–43.
54. Gill MV, Schoch PE, Musser JM, Cunha BA. Bacteremia and chorioamnionitis due to cryptic genospecies of Haemophilus Influenzae biotype I. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14:1088–90.
55. Llanes Caballero R, Cabrera Cantelar N, Palma Monroy S. Uretritis por Haemophilus influenzae serotipo b Reporte de un caso. *Rev Cubana Med Trop.* 1996;48:130–2.
56. Pena MJ, Campos-Herrero MI, Ruiz MC, Rodríguez H, Lafarga B. Estudio microbiológico de vulvovaginitis en niñas prepúberes. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 1996;14:311–3.
57. Vázquez F, Andrés MT, Palacio V, Vázquez S, de Lillo A, Fierro JF. Aislamiento de Haemophilus influenzae y Haemophilus parainfluenzae en infecciones genitourinarias: una revisión de 4 años. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 1996;14:181–5.
58. Carmeci C, Gregg D. Haemophilus influenzae salpingitis and septicemia in an adult. *Obstet Gynecol.* 1997;89:863.
59. Cox RA. Haemophilus influenzae: an underrated cause of vulvovaginitis in young girls. *J Clin Pathol.* 1997;50:765–8.
60. García E, Andreu A, Bartolomé RM. Transmisión vertical maternofetal de Haemophilus influenzae y Haemophilus parainfluenzae. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 1997;15:65–9.
61. Aydin MD, Agacfidan A, Güvenir Z, Kadioglu A, Ang O. Bacterial pathogens in male patients with urethritis in Istanbul. *Sex Transm Dis.* 1998;25:448–9.
62. Rodriguez-Guardado R, Alvarez M, Méndez Lage S, Iglesias B, Villaverde S. Salpingitis bilateral por Haemophilus influenzae en una paciente sin factores de riesgo [Bilateral salpingitis caused by Haemophilus influenzae in a patient without risk factors]. *Med Clin (Barc).* 2000;114:758–9.
63. Cherpes TL, Kusne S, Hillier SL. Haemophilus influenzae septic abortion. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002;10:161–4.
64. Campos J, Román F, Pérez-Vázquez M, Oteo J, Aracil B, Cercenado E, et al. Infections due to Haemophilus influenzae serotype E: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2003;37:841–5.
65. Cuadros J, Mazón A, Martínez R, González P, Gil-Setas A, Flores U, et al. The aetiology of paediatric inflammatory vulvovaginitis. *Eur J Pediatr.* 2004;163:105–7.
66. Mikamo H, Tamaya T, Tanaka K, Watanabe K. [Two cases of Bartholin's gland abscesses caused by Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae]. *Jpn J Antibiот.* 2005;58:375–81.
67. Tanaka K, Mikamo H, Niromiya M, Tamaya T, Izumi K, Ito K, et al. Microbiology of Bartholin's gland abscess in Japan. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4258–61.
68. Iser P, Read TH, Tabrizi S, Bradshaw C, Lee D, Horvarth L, et al. Symptoms of non-gonococcal urethritis in heterosexual men: a case control study. *Sex Transm Infect.* 2005;81:163–5.
69. Tsai HY, Wan C, Tseng CC. Childhood vulvovaginitis: report of two cases. *Acta Paediatr Taiwan.* 2006;47:43–6.
70. Varela JA, Otero L, Junquera ML, Melón S, del Valle A, Vázquez F. Investigación de infecciones de transmisión sexual en varones heterosexuales asintomáticos pareja de mujeres con neoplasia cervical intraepitelial. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:319–22.
71. Kohlberger P, Bancher-Todesca D. Bacterial colonization in suspected sexually abused children. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2007;20:289–92.
72. Santiago JL, Ta Tang TH, Hellín T, Jaén P. Uretritis asociada a conjuntivitis tras relación de riesgo. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2008;26:391–2.
73. Orellana MA, Gómez ML, Sánchez MT, Fernández-Chacón T. Diagnóstico microbiológico en varones Revisión de 3 años. *Rev Esp Quimioter.* 2009;22:83–7.
74. Sikanic-Dugić N, Pustisek N, Hirsl-Hećej V, Lukic-Grlić A. Microbiological findings in prepubertal girls with vulvovaginitis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009;17:267–72.
75. Kakisi OK, Kalkakos P, Spyropoulos V, Lazaraki TP, Moraitou H, Avdeliodi K, et al. Non-typeable Haemophilus influenzae tubo-ovarian abscesses: case report brief review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:226–7.
76. McKechnie ML, Hillman RJ, Jones R, Lowe PC, Couldwell DL, Davies SC, et al. The prevalence of urogenital micro-organisms detected by a multiplex PCR-reverse line blot assay in women attending three sexual health clinics in Sydney, Australia. *J Med Microbiol.* 2011;60:1010–6.
77. Orellana MA, Gómez Lus ML. ¿Qué tratamiento empírico es el más adecuado en pacientes con uretritis? *Rev Esp Quimioter.* 2011;24:136–42.
78. Calmer PA, Salinas ML, Steck A, Schechter-Perkins E. Haemophilus influenzae Sepsis and Placental Abruptio in an Unvaccinated Immigrant. *West J Emerg Med.* 2012;13:133–5.
79. Randelić G, Mladenović V, Ristić L, Otašević S, Branković S, Mladenović-Antić S, et al. Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1203–8.

80. Martin D, Dbouk RH, Deleon-Carnes M, del Rio C, Guarner J. *Haemophilus influenzae* acute endometritis with bacteremia: case report and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76:235–6.
82. Mendz GL, Petersen R, Quinlivan JA, Kaakoush NO. Potential involvement of *Campylobacter curvus* and *Haemophilus parainfluenzae* in preterm birth. *BMJ Case Rep.* 2014;2014, bcr2014205282.
83. Cardines R, Daprai L, Giufrè M, Kaakoush NO. Genital carriage of the genus *Haemophilus* in pregnancy: species distribution and antibiotic susceptibility. *J Med Microbiol.* 2015;64:724–30.
84. Hsu MS, Wu MY, Lin TH, Liao CH. *Haemophilus parainfluenzae* among homosexual men. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48:450–2.
85. Deza G, Martin Ezquerra G, Gómez J, Villar-García J, Supervia A, Pujol RM, et al. Isolation of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in urethral exudates from men with acute urethritis: a descriptive study of 52 cases. *Sex Transm Infect.* 2016;92:29–31.
86. Frølund M, Lidbrink P, Wikström A, Abu Al-Soud W, Larsen N, Harder CB, et al. Urethritis-associated pathogens in urine from men with non-gonococcal urethritis: a case-control study. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:689–94.
87. Ito S, Hanaoke N, Shimuta K, Seike K, Tsuchiya T, Yasuda M, et al. Male non-gonococcal urethritis: from microbiological etiologies to demographic and clinical features. *Int J Urol.* 2016;23:325–31.
88. Kim H, Chai SM, Ahn EH, Lee MH. Clinical and microbiologic characteristics of vulvovaginitis in Korean prepubertal girls, 2009–2014: a single center experience. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59:130–6.
89. You C, Hamasuna R, Ogawa M, Fukuda K, Hachisuga T, Matsumoto T, et al. The first report: An analysis of bacterial flora of the first voided urine specimens of patients with male urethritis using the 16S ribosomal RNA gene-based clone library method. *Microb Pathog.* 2016;95:95–100.
90. Porter M, Charles AK, Nathan EA, French NP, Dickinson JE, Darragh H, et al. *Haemophilus influenzae*: a potent perinatal pathogen disproportionately isolated from Indigenous women and their neonates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016;56:75–81.
91. Baba H, Kakuta R, Tomita H, Miyazoe M, Saito M, Oe C, et al. The first case report of septic abortion resulting from β-lactamase-negative ampicillin-resistant non-typeable *Haemophilus influenzae* infection. *JMM Case Rep.* 2017;4:e005123.
92. Chen X, Chen L, Zeng W, Zhao X. *Haemophilus influenzae* vulvovaginitis associated with rhinitis caused by the same clone in a prepubertal girl. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43:1080–3.
93. Deguchi T, Ito S, Hatazaki K, Horie K, Yasuda M, Nakane K, et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the urethra of men with acute urethritis and/or epididymitis. *J Infect Chemother.* 2017;23:804–7.
94. Li JP, Hua CZ, Sun LY, Wang HJ, Chen ZM, Shang SQ. Epidemiological features and antibiotic resistance patterns of *Haemophilus influenzae* originating from respiratory tract and vaginal specimens in paediatric patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:626–31.
95. Caballero Mateos AM, López de Hierro-Ruiz M, Rodríguez-Domínguez M, Galán-Montemayor JC, Gutiérrez-Fernández J. Coinfección por linfogranuloma venéreo y *Haemophilus parainfluenzae* durante un episodio de proctitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:107–9.
96. Horie K, Ito S, Hatazaki K, Yasuda M, Nakano M, Kawakami K, et al. 'Haemophilus quentini' in the urethra of men complaining of urethritis symptoms. *J Infect Chemother.* 2018;24:71–4.
97. Kondo H, Ito S, Hatazaki K, Horie K, Nakane K, Mizutani K, et al. GyrA and/or ParC alterations of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the urethra of men with acute urethritis. *J Infect Chemother.* 2018;24:232–5.
98. Saxena A, Dawar R, Bora U. *Haemophilus parainfluenzae* urethritis through orogenital transmission. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2018;39:127–9.
99. Cevik M, Moncayo-Nieto OL, Evans MJ. Non-typeable *Haemophilus influenzae*-associated early pregnancy loss: an emerging neonatal and maternal pathogen. *Infection.* 2019;48:285–8.
100. Magdaleno Tapial J, Valenzuela Oñate C, Giacaman von der Weth MM, Ferrer-Guillén B, García-Legaz Martínez M, Martínez-Domenech Á, et al. Aislamiento de *Haemophilus* spp. en exudados uretrales como posible agente etiológico de uretritis aguda: estudio de 38 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110:38–42.
101. Wang HJ, Wang CQ, Hua CZ, Yu H, Zhang T, Zhang H, et al. Antibiotic resistance profiles of *Haemophilus influenzae* isolates from children in 2016: A Multicenter Study in China. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;2019:6456321.
102. Alsuhaiman MA. Premature Infant with *Haemophilus parainfluenzae* Sepsis: Case Report and Literature Review. *J Trop Pediatr.* 2019;65:638–41.
103. Ducours M, Puges M, Desclaux A, Barthod L, Peuchant O, Cazanave C, et al. *Haemophilus* spp., an emerging multidrug-resistant sexually transmitted pathogen. *Med Mal Infect.* 2020;50:734–7.
104. Nishimura Y, Hagiya H, Kawano K, Yokota Y, Oka K, Iio K, et al. Invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* infection due to endometritis associated with adenomyosis. *BMC Infect Dis.* 2020;20:521.
105. Sierra Y, González Díaz A, Tubau F, Imaz A, Cubero M, Càmara J, et al. Emergence of multidrug resistance among *Haemophilus parainfluenzae* from respiratory and urogenital samples in Barcelona. Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:703–10.
106. Vives A, da Silva GVM, Alonso-Tarrés C, Suarez JB, Palmisano F, Cosentino M. *Haemophilus* urethritis in males: A series of 30 cases. *Rev Int Androl.* 2021;19:160–3.
107. Hu BF, Hua CZ, Sun LY, Chao-Fang, Zhou MM. Microbiological Findings of Symptomatic Vulvovaginitis in Chinese Prepubertal Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021;34:799–804.
108. Bruins MJ, Dos Santos CO, Damoiseaux RAMJ, Ruijs GJHM. Bacterial agents in vulvovaginitis and vaginal discharge: a 10-year retrospective study in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40:2123–8.
109. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:368–89.
110. Jensen JS. Male Urethritis of Unknown Etiology: Piecing Together the Puzzle. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e1694–5.

Artículo 2

Aislamiento de *Haemophilus no ducreyi* en muestras del aparato genital de varones: relación con la clínica

Isolation of *Haemophilus no ducreyi* in samples from the genital tract of men: its clinical relationship.

Marta Ruiz del Pino ^a, Antonio Rosales-Castillo ^{b,c}, Carmen Hidalgo-Tenorio^d, Manuela Expósito-Ruiz^e, José María Navarro-Marí ^c, José Gutiérrez-Fernández ^{a,c}.

^a Departamento de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves-ibs. Granada

^b Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves-ibs. Granada

^c Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública. Universidad de Granada-ibs. Granada.

^d Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de las nieves-ibs. Granada

^e Departamento de Bioestadística de FIBAO. Hospital Universitario Virgen de las Nieves- -ibs. Granada

Título abreviado: *Haemophilus no ducreyi* en muestras genitales de varones.

Running title: *Haemophilus no ducreyi* in genital samples from men.

Responsable de la correspondencia:

Antonio Rosales-Castillo

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Avenida de las Fuerzas Armadas, 2. E-18012 Granada, España.

anrocas90@hotmail.com

Introducción: Con el avance de los métodos microbiológicos, cada vez es más frecuente el aislamiento de patógenos menos típicos en cuadros de infección uretral y rectal, además de los agentes etiológicos clásicos. Uno de ellos está formado por especies de *Haemophilus no ducreyi* (HND). El objetivo de este trabajo es describir la frecuencia, la sensibilidad antibiótica y las características clínicas de las uretritis y proctitis por HND en varones.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, a partir de los resultados emitidos por el laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, de los aislamientos, entre 2016 y 2019, de HND en episodios infecciosos genitales y rectales de hombres adultos.

Resultados: Se aisló HND en 135 (7%) episodios. La especie más frecuente fue *H. parainfluenzae* (34/45; 75,6%). Los síntomas más frecuentes de las proctitis fueron: tenesmo rectal (31,6%) y adenopatías (10,5%); en aquellos con uretritis, fueron disuria (71,6%), supuración uretral (46,7%) y lesiones en el glande (27%), siendo manifestaciones similares a las infecciones provocadas por los genitopatógenos habituales. Un 43% de los pacientes eran VIH positivos. Las tasas de resistencia a antibióticos de *H. parainfluenzae* fueron elevadas a levofloxacino, ampicilina, tetraciclina y azitromicina.

Conclusión: Las especies de HND deberían tenerse en cuenta como posibles agentes etiológicos en episodios de infección uretral y rectal en hombres, sobre todo en los casos con pruebas de detección negativas para agentes productores habituales de infecciones de transmisión sexual. Su detección microbiológica es fundamental para la instauración de un tratamiento efectivo dirigido.

Palabras clave: *Haemophilus*, hombres, infección genital

ABSTRACT

Introduction: With the advancement of microbiological methods, the isolation of less typical pathogens in cases of urethral and rectal infection is more frequent, apart from the classic etiological agents. One of them is formed by species of *Haemophilus* no *ducreyi* (HND). The objective of this work is to describe frequency, susceptibility to antibiotics, and clinical features of HDN urethritis and proctitis in adult males.

Patients and methods: This is an observational retrospective descriptive study of the results obtained by the Microbiology laboratory of the Virgen de las Nieves University Hospital on the isolates of HND in genital and rectal samples from males between 2016 and 2019.

Results: HND was isolated in 135 (7%) of the genital infection episodes diagnosed in men. *H. parainfluenzae* was the most commonly isolated (34/45; 75.6%). The most frequent symptoms in men with proctitis were rectal tenesmus (31.6%) and lymphadenopathy (10.5%); in those with urethritis, dysuria (71.6%), urethral suppuration (46.7%) and gland lesions (27%), so differentiating it from infections caused by other genitopathogens is difficult. 43% of patients were HIV positive. Antibiotic resistance rates for *H. parainfluenzae* were high to quinolones, ampicillin, tetracycline and macrolides.

Conclusion: HND species should be considered as possible etiologic agents in episodes of urethral and rectal infection in men, especially in cases with negative screening tests for agents that cause sexually transmitted infections (STIs). Its microbiological identification is essential for the establishment of an effective targeted treatment.

Keywords: *Haemophilus*, men, genital infection

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto genital constituyen una entidad frecuente en la práctica clínica diaria, y su retraso diagnóstico y terapéutico puede conllevar a consecuencias importantes sobre la fertilidad¹. Dentro de las uretritis se distinguen dos grandes grupos: gonocócicas (producidas por *Neisseria gonorrhoeae*) y no gonocócicas (producidas por otros agentes, siendo los más frecuentes *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma genitalium*)². No obstante, hasta en un 30-40% de los casos (dependiendo de las series) no se encuentra el agente etiológico³. Con respecto a las proctitis, los microorganismos más frecuentemente involucrados son *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y virus herpes simple tipo 2 (VHS-2)⁴. En los últimos años se han descrito nuevos agentes etiológicos involucrados en las uretritis no gonocócicas, entre ellos las especies mencionadas del género *Haemophilus*, cuya presencia parece estar aumentando en determinados colectivos de riesgo, como hombres que tienen sexo con hombres (HSH)². En el caso de las proctitis con aislamiento de *Haemophilus* la información es más escasa; en una reciente revisión sistemática de la literatura sobre la importancia clínica del *Haemophilus no ducreyi*⁵, únicamente el 2,3% de las muestras eran de procedencia rectal. No obstante, es posible que su presencia y significado clínico estén infradiagnosticados a nivel rectal en dichos colectivos de riesgo, siendo fundamental la búsqueda activa en casos con sospecha clínica y cuadro compatible. De forma progresiva, están apareciendo en la literatura cada vez más casos de uretritis asociada a *Haemophilus influenzae*⁵, y recientemente se ha descrito su asociación con uretritis no gonocócica, tanto en HSH como con mujeres⁶. Este género está compuesto por pequeños bacilos gramnegativos anaerobios facultativos, pleomórficos, inmóviles y no esporulados con requerimientos nutricionales exigentes para su cultivo⁷. *H. influenzae* es un conocido colonizador del tracto respiratorio superior y el tracto genital⁸, pudiendo comportarse como patógeno oportunista⁹. *Haemophilus parainfluenzae* coloniza predominantemente la orofaringe, pudiendo dar lugar a infecciones por contigüidad, bacteriemias, endocarditis e infecciones genitales¹⁰. Otras especies menos conocidas son *Haemophilus haemolyticus*, la cual rara vez tiene potencial patógeno, *Haemophilus pittmaniae* y *Haemophilus sputorum*. Son muy similares a *H. influenzae*, siendo necesario recurrir al análisis de marcadores genéticos específicos para distinguirlos con precisión^{11,12}.

Resulta de especial interés conocer el impacto real que tiene *Haemophilus* en estas localizaciones, especialmente porque suelen aislarse cepas resistentes a múltiples antibióticos¹³. Una vez informada su presencia, rápidamente detectable con espectrometría de masas (MALDI-TOF)^{14,15}, la decisión de tratar debe guiarse por criterios más estrictos, a la espera del antibiograma que puede retrasarse hasta 48 horas.

El objetivo de nuestro estudio es describir la frecuencia, la sensibilidad antibiótica y las características clínicas de las uretritis y proctitis en varones por *Haemophilus no ducreyi* (HND)

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio.

Se estudiaron los episodios clínicos con aislamientos de HND del total de muestras genitales de hombres adultos recibidas por el laboratorio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada durante el periodo comprendido entre 2016 y 2019, tras ser sometidas a estudios de genitopatógenos siguiendo el procedimiento normalizado de trabajo de dicho centro asistencial¹⁶.

2. Criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron las muestras de pacientes asistidos en los Servicios de Urgencias (59/135; 43,7%), Atención Primaria (16/135; 11,9%), y Consulta Externa (60/135; 44,4%) de Urología y Enfermedades Infecciosas, que atendieron a la población de Granada capital y los pueblos del área metropolitana de su influencia. Todos fueron episodios diferentes, ocurridos al menos con 6 semanas de diferencia del anterior. Se excluyeron aquellas muestras correspondientes a hombres menores de 14 años y mujeres; muestras repetidas o con datos microbiológicos incompletos y aquellas sin información clínica del episodio.

3. Metodología empleada.

En todas las muestras se investigó, mediante PCR multiplex a Tiempo Real, la presencia de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* (BD MAX CT/GC/TV BD, Franklin Lakes, NJ, EE. UU.) y *M. genitalium*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* (BD MAX System, BioGX DNA, 350-011-A-MAX, Ámsterdam, Países Bajos); además, se sembraron en medios de agar sangre (Becton-Dickinson, España), agar chocolate (Becton-Dickinson), agar Martin-Lewis (Becton-Dickinson) para *N. gonorrhoeae* y CromogenCandida (BIO-RAD, España) para *Candida* spp. La presencia de *M. hominis* y *U. urealyticum* fue indicada si se obtuvo en el estudio un valor de $C_t \leq 30$. Para la identificación de los microorganismos que crecieron se usó espectrometría de masas, MALDI-TOF (Brucker Biotyper, Billerica, MA, USA). Además, se determinó la sensibilidad a los antibióticos (azitromicina, cefixima, cefotaxima, levofloxacino, penicilinas y tetraciclina) de HND mediante prueba de gradiente (MIC Test Strip, Liofilchem®, Italia). El desarrollo de las pruebas y la interpretación de los resultados se realizó según las recomendaciones del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) del año 2019 para *H. influenzae*. Además, se realizó la prueba rápida de la nitrocefina para la detección de beta-lactamasa.

4. Variables evaluadas.

Se recogieron las siguientes variables microbiológicas: especie de *Haemophilus*, aislamiento único (cultivo monomicobiano) o junto a otros microorganismos, tipo de muestra genital, año y estudio de resistencia a los antibióticos. Las variables epidemiológicas y clínicas recogidas fueron: sexo y edad del paciente,

manifestaciones clínicas durante la infección, número de recidivas, tratamiento antibiótico, infecciones de transmisión sexual previas y su etiología, existencia de contacto sexual de riesgo previo al diagnóstico, uso de preservativo, orientación sexual, tipo de prácticas sexuales, adicción al tabaco, alcohol u otras drogas, contacto con el ámbito de la prostitución y presencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En los casos con serología positiva para VIH, se recogieron de forma añadida las siguientes variables: tiempo transcurrido desde el diagnóstico, estadio, cifra de linfocitos CD4 y carga viral en el momento del episodio.

5. Análisis estadístico.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas. La hipótesis de independiente se ha contrastado con el estadístico chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, cuando no se cumplieron las condiciones de aplicabilidad (no más del 20% de frecuencias esperadas inferiores a 5). Se consideró significativo un valor $p < 0,05$. En el caso de variables cuantitativas, se ha calculado el test no paramétrico de Kruskall-Wallis, y las comparaciones 2 a 2 se han estudiado con el test de Mann-Whitney (nivel de significación corregido, 0,005). Los datos se analizaron con el software R 4.4.1

6. Consideraciones éticas.

El protocolo del estudio se llevó a cabo con arreglo a la Declaración de Helsinki y las consideraciones éticas de la investigación epidemiológica. Este fue un estudio no intervencionista, con ninguna investigación adicional a los procedimientos rutinarios. Cumplió condiciones para la exención de consentimiento informado. El material biológico se utilizó solo para el diagnóstico estándar de infecciones del tracto genital, siguiendo las prescripciones de los médicos. No se realizó muestreo adicional ni modificación del protocolo diagnóstico de rutina. Se realizaron los análisis de datos utilizando una base de datos completamente anónima, donde los pacientes fueron sustituidos por episodios infecciosos diferentes, ocurridos al menos con 6 semanas de diferencia del anterior, si es que lo hubo. La entidad que concedió el permiso para acceder y utilizar los datos fue la Unidad de Gestión Clínica de Microbiología Clínica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, España. La realización de este estudio fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía dentro del Proyecto “Importancia clínica del aislamiento de microorganismos *Haemophilus* no *ducreyi* en muestras de exudados uretrales y rectales”. Número de registro: 2329-N-19.

RESULTADOS

Durante los años 2016 y 2019 se recibieron en el laboratorio de Microbiología un total de 6.434 muestras genitales, de las cuales 1.946 correspondían a hombres y 4.488 a mujeres. *Haemophilus* se aisló en 186 ocasiones durante dicho periodo, de las

cuales 51 correspondían a mujeres (niñas y adultas), suponiendo un 1,1 % (51/4.488) y 135 a episodios diferentes procedentes de 115 hombres adultos con diagnóstico clínico de uretritis y/o proctitis. En los hombres supuso el 7% (135/1.946) del total de muestras. Podemos afirmar que, en nuestro medio, *Haemophilus* se detecta con mayor frecuencia en muestras genitales procedentes de hombres que de mujeres, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p<0,01$).

En la Tabla 1 se muestra la distribución anualizada de las diferentes especies de HND en hombres, a lo largo del periodo de estudio. En la Tabla 2 se muestra la frecuencia con la que se detectan las especies de HND en los distintos tipos de muestras.

Además, se estudió la frecuencia con que se aíslan las distintas especies HND en cultivo monomicrobian o junto a otros microorganismos. Excluyendo 25 episodios de los que no disponemos de información en la historia clínica sobre posibles aislamientos concomitantes, en el 40,9% (45/110) de las muestras se aisló HND en solitario, con la siguiente distribución por especies: *H. parainfluenzae* (34/45; 75,6%), *H. influenzae* (6/45; 13,3%), *H. haemolyticus* (4/45; 8,9%) y *H. sputorum* (1/45; 2,2%). El análisis clínico y descriptivo de estos aislamientos en mujeres forma parte de otro trabajo de investigación, aunque informamos que hubo diferencias, estadísticamente significativas, entre hombres y mujeres, siendo en los primeros la especie más frecuente *H. parainfluenzae* y, en las segundas, *H. influenzae* (Fisher, $p<0,001$). No se encontraron diferencias en cuanto a la edad entre ambos sexos. En el resto de muestras, hubo aislamientos concomitantes, siendo los microorganismos más frecuentemente aislados (entre paréntesis el número absoluto de veces en las que se aislaron, existiendo concomitancia de hasta 4 microorganismos diferentes en una muestra): *U. urealyticum* (28), *N. gonorrhoeae* (20), *C. trachomatis* (11), *M. hominis* (8), *M. genitalium* (6) y *U. parvum* (6).

Con respecto a los cuadros clínicos y sus manifestaciones, estos fueron proctitis y uretritis.

Se detectó HND en 31 episodios de proctitis de 24 hombres, ya que 7 (22,6%) presentaron recidiva. La media de edad fue de 34,7 años [$s=9,2$]. La mayoría había padecido previamente una infección de transmisión sexual (96,7%; 29/30), destacando VPH (75%; 21/28), sífilis (64,3%; 18/28), *C. trachomatis* (32,1%; 9/28), uretritis por *U. urealyticum* (25%; 7/28), *N. gonorrhoeae* (21,4%; 6/28), *M. genitalium* (21,4%; 6/28), *M. hominis* (10,7%; 3/28) y *U. parvum* (3,6%; 1/28). El resto de variables epidemiológicas y clínicas se recogen en la tabla 3. Del total de episodios de proctitis, en 13 (42%) de ellos el aislamiento microbiológico de HND fue en solitario. De ellos, se describieron manifestaciones clínicas en 3/13 (23%), predominando la disuria y supuración uretral, (2/3; 66,7%) y el tenesmo rectal (1/3; 33,3%).

En 104 episodios de uretritis se identificó HND, correspondiendo a 91 hombres (con 13 episodios recidivantes). La media de edad de este grupo fue de 34 años [$s=10,3$]. El 47,8% (44/92) tenía antecedentes de infecciones de transmisión sexual, siendo las más frecuentes sífilis (26%; 24/92), *U. urealyticum* (21,7%; 20/92) y VPH (18,5%; 17/92), seguidas de *N. gonorrhoeae* (16,3%; 15/92), *C. trachomatis* (14,1%; 13/92), *M. hominis* (12%; 11/92), *M. genitalium* (10,9%; 10/92) y *U. parvum* (5,4%; 5/92). El resto de variables epidemiológicas y clínicas se recogen en la tabla 3. Del total de episodios de uretritis, en 32 de ellos (30,8%) se aisló HND en cultivo monomicrobiiano, presentando manifestaciones clínicas 20 de ellos (62,5%). Las manifestaciones más frecuentes fueron disuria (17/20; 85%), lesiones en glande (13/20; 65%) y supuración uretral (7/20; 35%). Se describió fiebre únicamente en un caso (1/20; 5%). En comparación con los episodios en mujeres, los hombres presentan menos episodios sintomáticos ($p<0,005$).

El 43,1% (53/123) de los pacientes eran VIH positivos. La mayoría tenía carga viral indetectable (88,9%; 48/54) y una cifra de linfocitos CD4 por encima de 500/mm³ (87%; 47/54) en el momento del episodio infeccioso. Una gran parte de los casos correspondió a pacientes con adquisición reciente del VIH, en estadio A y sin inmunodepresión marcada. La presencia de VIH es más frecuente en hombres que en mujeres ($p<0,005$) y en aislamientos de *H. parainfluenzae* ($p<0,05$).

Con respecto a los episodios recidivantes, fueron 10 recidivas clínicas con presencia del microorganismo en la muestra genital, correspondientes a 10 hombres adultos diferentes. El 90% correspondieron a *H. parainfluenzae* (9/10) y el 10% a *H. influenzae* (1/10). De ellos, 5 (50%) eran VIH positivos y 6 (60%) HSH. En todos ellos se administró inicialmente, de forma empírica, tratamiento genérico para ITS (ceftriaxona dosis única y doxiciclina/azitromicina). En el episodio clínico posterior, con el mismo aislamiento microbiológico, únicamente en 2 (20%) se administró tratamiento antibiótico dirigido por antibiograma. El resto (80%) no fueron tratados con antibiótico.

Con respecto a la sensibilidad antibiótica, en la tabla 4 se exponen las tasas encontradas, en 104 aislamientos de HND. Hubo un porcentaje del 50% de aislamientos productores de betalactamasas en el caso de *H. parainfluenzae* en nuestro estudio. En el caso de *H. influenzae* no se aislaron cepas productoras de betalactamasas. Se encontraron diferencias significativas ($p<0,005$) con respecto a la sensibilidad a algunos antibióticos de *H. parainfluenzae* en hombres y mujeres adultas: sensibilidad a ampicilina (hombres 50%; mujeres 100%); azitromicina (hombres 6,8%; mujeres 27,3%); levofloxacino (hombres 63,8%; mujeres 90,9%); tetraciclina (hombres 39,4%; mujeres 0%) y trimetoprim/sulfametoaxazol (hombres 37,2%; mujeres 81,8%). No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la sensibilidad antibiótica de *H. influenzae* entre los dos sexos.

Discusión

HND se aisló en el 2,9% (186/6.434) del total de muestras genitales recibidas, con diferencias importantes por sexo: 7% de las muestras procedentes de hombres (135/1.946) y 1,1% (51/4.488) de las procedentes de mujeres. Muy pocos trabajos publicados describen la frecuencia con la que se aísla HND en muestras genitales. El 2,8% de los episodios de uretritis descritos por Vázquez et al¹⁷ fueron causados por *H. parainfluenzae*. El 5% de las uretritis descritas por Ito et al¹⁸ fueron causadas por HND, lo que corresponde al 14,3% de las uretritis no causadas por gonococo ni clamidia. El 1,76% de las uretritis estudiadas por Orellana et al¹⁹ fueron producidas por *H. parainfluenzae* y el 1,2%, por *H. influenzae*. Por último, Foronda García-Hidalgo et al¹, en un estudio previo realizado en nuestro laboratorio durante 2016 y 2017, concluyeron que en el 8,65% de las muestras genitales procedentes de hombres se detectó HND, fundamentalmente *H. parainfluenzae* (74,4%). La baja frecuencia de detección de HND podría deberse a que, con frecuencia, en la práctica habitual no se piensa en dichos agentes e incluso son indebidamente sustituidos por pruebas moleculares, imposibilitándose la detección de genitopatógenos oportunistas como HND.

La especie de HND detectada con más frecuencia en muestras genitales fue *H. parainfluenzae* (70,4%), seguida de *H. influenzae* (22,6%). La mayoría de HND se aislaron en muestras procedentes de hombres (72,6%) y, en un 81,5% de ellas, se detectó *H. parainfluenzae*.

Sí llama la atención la comparativa del número de aislamientos de HND en muestras genitales del primer bienio (40) frente al segundo bienio del estudio (95), probablemente por dos razones: por un lado, el aumento progresivo de nuevas prácticas sexuales de riesgo sin protección en colectivos de riesgo como la población de nuestro estudio; y por otro, porque cada vez se piensa más en estas especies como posible agente etiológico en casos de uretritis y proctitis en los que las pruebas de detección de los agentes productores de ITS más frecuentes son negativas, realizándose por tanto cultivos en medios para su aislamiento.

Con respecto a los aislamientos concomitantes, en un 59,1% HND se aisló de forma conjunta con algún agente etiológico de ITS, pudiendo adoptar en estos casos un papel potenciador de dicho agente. En el resto (40,9%) el aislamiento fue en solitario. Dentro de este grupo, en los episodios de proctitis se describieron tanto síntomas rectales como uretrales (3/13; 23%), de forma similar a los episodios con aislamientos múltiples. En los episodios de uretritis, la presencia de HND en solitario se asoció con una mayor presencia de disuria y lesiones en glande en comparación con los aislamientos polimicrobianos.

El exudado uretral es el tipo de muestra genital procedente de varones en el que se aisló HND con mayor frecuencia. En comparación con la literatura, el aislamiento de HND en exudado rectal fue relativamente alta (16,6%) en nuestro laboratorio y muy baja según lo descrito en la literatura (2,3%)⁵. Estas diferencias podrían deberse a que, tradicionalmente, no se ha considerado la implicación de este género de bacterias en proctitis infecciosas y, por tanto, no suele buscarse en este tipo de muestra.

El antecedente de infecciones de transmisión sexual aparece en el 96,7% de los hombres con proctitis y en un 47,8% de los afectados por uretritis, por lo que es un factor de riesgo importante. En nuestro estudio, los microorganismos que se aíslan con más frecuencia junto a HND en los hombres con proctitis son, en orden de frecuencia: VPH, *T. pallidum*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp. y *N. gonorrhoeae*. En el caso de la uretritis: *T. pallidum*, VPH, *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia* spp., *Ureaplasma* spp. y *Mycoplasma* spp.

Destacamos la elevada tasa de infección por VIH observada, especialmente, en los pacientes diagnosticados de proctitis (83,9%), si bien la mayoría de ellos con control viroinmunológico. La elevada tasa de infección por VIH podría deberse a la confluencia de múltiples factores de riesgo asociados a la adquisición de todo tipo de infecciones de transmisión sexual. En los casos de uretritis también es alta (29,3%), aunque mucho menor. Estas diferencias podrían deberse a que los hombres con proctitis reúnen más factores de riesgo asociados a la adquisición de infecciones de transmisión sexual, como la práctica de sexo anal. La mayoría de los pacientes con proctitis eran HSH (81,5%), mientras que, en el grupo de pacientes con uretritis, un 50% eran heterosexuales y un 35,1%, HSH.

Destacamos también la inclusión en la anamnesis de la práctica (o no) de sexo oral, ya que es un medio de transmisión de uretritis, tanto gonocócica como no gonocócica, reconocido por numerosos autores, como Lafferty et al²⁰, Schwartz et al²¹, Bradshaw et al²² o Barbee et al²³. Precisamente, este mecanismo de transmisión se ha asociado especialmente a las uretritis producidas por HND^{24,2}. Sin embargo, a pesar de que la transmisión orogenital es un hecho constatado, sigue siendo algo desconocido para muchos clínicos, por lo que la detección de este tipo de patógenos a nivel orofaríngeo podría ser útil e interesante.

El uso de drogas por vía parenteral y el contacto con el entorno de la prostitución no se han asociado en nuestro trabajo a mayor riesgo de contraer infecciones genitales por HND, así como el tabaquismo o el alcoholismo.

En cuanto a los episodios recidivantes, se englobarían más en contexto de un fenómeno de recidiva clínica por persistencia del microorganismo en la muestra genital, debido la reaparición de manifestaciones clínicas de uretritis y/o proctitis con aislamiento persistente de HND en dicha muestra. Destacamos como principal causa de

este fenómeno la inadecuada actitud terapéutica en el episodio inicial, puesto que, como se ha expuesto anteriormente, la antibioterapia empírica en el 100% de los episodios iniciales estaba basada en los protocolos de ITS generalizados y únicamente se trató de forma dirigida por antibiograma al 20% de las recidivas clínicas. La dosis única de cefalosporina de tercera generación no es suficiente para la erradicación de este microorganismo en el aparato genital, y la doxiciclina y la azitromicina suelen ser ineficaces debido a las altas tasas de resistencia descritas, sobre todo en *H. parainfluenzae*. Este aspecto junto con los factores de riesgo epidemiológicos (VIH, HSH) probablemente expliquen la persistencia de dicho microorganismo en los aislamientos en muestras genitales y también su mayor propagación al no comprobar su erradicación.

Los patógenos más frecuentemente implicados en la proctitis infecciosa de transmisión sexual son *N. gonorrhoeae*, que típicamente se acompaña de uretritis purulenta sin fiebre; *C. trachomatis*, que suele cursar con fiebre; virus herpes simple (VHS), más frecuente en inmunodeprimidos; o *T. pallidum*. Sin embargo, la elevada frecuencia con la que se producen coinfecciones dificulta el diagnóstico clínico. Recientemente se ha descrito la transmisión de patógenos entéricos a través de prácticas sexuales oroanales²⁵. Una anamnesis detallada y una adecuada exploración física, que incluya idealmente anoscopia y rectoscopia, constituyen la base del proceso diagnóstico. El principal factor de riesgo que nos debe hacer sospechar y descartar este tipo de proctitis es la práctica reciente de coito anal receptivo sin protección. La posibilidad de extensión de los patógenos por contigüidad desde la zona genital a la zona anorrectal explicaría que las proctitis producidas por HND puedan acompañarse de síntomas uretrales (21,1% disuria y 10,5% supuración uretral).

Con respecto a los antibiogramas, calculando la media aritmética entre las tasas de sensibilidad frente a amoxicilina-clavulánico y a ampicilina detectadas en nuestro medio, podemos estimar la tasa de sensibilidad, en general, frente a penicilinas y compararla con la descrita en la literatura. En el caso de *H. influenzae*, en nuestro laboratorio estimamos una tasa de sensibilidad frente a penicilinas del 100%; en el de *H. parainfluenzae*, del 62,3%. Con la media entre ambas especies, obtenemos una tasa de sensibilidad de HND frente a penicilinas del 81,2%, similar a la descrita en anteriores trabajos²².

La tasa de sensibilidad de *H. influenzae* frente a cefalosporinas de 3^a generación encontrada en nuestro laboratorio (100%) es similar en comparación con algunos estudios^{19,27}, y superior a la descrita por Deguchi et al²⁸. Mientras que, en el caso de *H. parainfluenzae*, la tasa de sensibilidad en nuestro medio es algo menor (87,2%).

Destaca el aumento de las tasas de resistencia detectado en *H. parainfluenzae* frente a betalactámicos, especialmente frente a penicilinas y cefalosporinas de 3^a

generación. No hemos observado esta tendencia en el caso de *H. influenzae*. Varios trabajos recientes se refieren a *H. parainfluenzae* como un genitopatógeno oportunista multirresistente emergente. Sierra et al¹³ señalan la mayor frecuencia con la que se detectan cepas resistentes en muestras genitales (28,6%) con respecto a las respiratorias (5,6%). Además, la frecuencia con la que se aislan cepas resistentes, en general, ha aumentado significativamente, pasando del 13,3% en 2013 al 33,3% en 2017. Previamente, Faccone et al habían alertado sobre cepas de *H. parainfluenzae* productoras de betalactamasa con elevadas CMI frente a ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefuroxima y cefotaxima.

Con respecto a los macrólidos, destaca la baja tasa de sensibilidad de *Haemophilus parainfluenzae* frente a azitromicina, del 6,8 %, en contraste con la reportada en la literatura^{3,27}, generalmente por encima del 60%.

En cuanto a la tasa de sensibilidad de HND frente a quinolonas, en el caso de *H. parainfluenzae*, es del 63,8%, ligeramente inferior a la descrita por Sierra et al en su serie¹³. En el caso de *H. influenzae* fue del 90% en nuestro laboratorio, próxima a la descrita en diferentes trabajos^{26,27}.

Con respecto a la tasa de sensibilidad de *H. parainfluenzae* frente a tetraciclinas, destacamos que ésta es inferior (39,4%) que la descrita en la mayoría de publicaciones, siendo próxima a la serie de Sierra et al (53,7%)¹³. En cambio, la de *H. influenzae* en nuestra serie es prácticamente del 100%.

Por último, la tasa de sensibilidad de *H. parainfluenzae* frente a trimetoprimsulfametoazol encontrada en nuestro laboratorio (37,2%) es similar a la más frecuentemente reportada en la literatura^{3,13,27}. En el caso de *H. influenzae* se registran tasas de sensibilidad del 80%, con una importante variabilidad en las diferentes series publicadas, desde 30% a prácticamente 100% de sensibilidad.

Si tenemos en cuenta que la tasa de sensibilidad de *H. influenzae* frente a cefotaxima es prácticamente del 100% en nuestro medio, parece que el tratamiento empírico es efectivo y que, en este caso, el uso concomitante de azitromicina o doxiciclina, para las que las tasas de resistencia son altas, añade poco beneficio y sólo contribuye a ampliar el espectro ante situaciones inciertas. Por otro lado, la tasa de sensibilidad de *H. parainfluenzae* frente a ceftriaxona es del 92,5%.

Por otra parte, además de la importancia primordial de la antibioterapia en infección genitourinaria, se están buscando otras alternativas que permitan un mejor control de infecciones de difícil acceso antibiótico y/o recurrentes. Por ejemplo, el uso de probióticos basados en cepas de *Lactobacillus* spp. en cistitis recurrente y la cepa *Escherichia coli* Nissle 1917 en prostatitis crónica²⁹. Cada vez se habla más de “urobioma”³⁰, concepto que engloba la microbiota genitourinaria habitual que parece tener un papel protector frente a agentes con capacidad infectiva, ya que cambios en su

composición se asocian a cuadros patológicos. Teniendo en cuenta que las especies del género *Haemophilus* también pueden colonizar el tracto genital y que no es infrecuente la presencia de recidivas clínicas a pesar de antibioterapia, no sería descabellado pensar en una posible utilidad de los probióticos en estos casos. No obstante, actualmente los datos de eficacia disponibles son escasos y hacen falta más estudios dirigidos.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones, ya que al ser retrospectivo, puede existir cierto sesgo de selección de pacientes, así como la falta de seguimiento y de confirmación de erradicación microbiológica en algunos pacientes. Por otra parte, el tamaño muestral, no obstante, debe tenerse en cuenta que estas especies suponen un porcentaje reducido de los aislamientos microbiológicos. Por último, las características clínicas y epidemiológicas se han realizado en episodios correspondientes a hombres, sexo donde se presentan las tasas de aislamiento más altas (7%).

Como conclusión, debemos pensar en HND (sobre todo *H. influenzae* y *parainfluenzae*) como posible agente etiológico de episodios de uretritis y proctitis en hombres jóvenes, con factores de riesgo como infección por VIH, relaciones sexuales de riesgo previas o HSH. Por otra parte, deberá vigilarse el posible aumento de resistencia a los antimicrobianos más utilizados de forma empírica e intentar confirmar la erradicación microbiológica tras el tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foronda-García-Hidalgo C, Liébana-Martos C, Gutiérrez-Soto B, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Prevalencia en varones de la población general de agentes productores de infecciones no ulcerativas del aparato genital, asistidos en atención especializada. Rev Esp Quimioter. 2019;32:545-50. PMID: 31642639
2. Vives A, da Silva GVM, Alonso-Tarrés C, Suarez JB, Palmisano F, Cosentino M. *Haemophilus* urethritis in males: A series of 30 cases. Rev Int Androl. 2021;19:160-3. DOI: 10.1016/j.androl.2020.01.002
3. Magdaleno-Tapias J, Valenzuela-Oñate C, Giacaman-von der Weth MM, Ferrer-Guillén B, Martínez-Domenech Á, García-Legaz Martínez M, et al. *Haemophilus* Species Isolated in Urethral Exudates as a Possible Causative Agent in Acute Urethritis: A Study of 38 Cases. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2019 Jan-Feb;110:38-42. DOI: 10.1016/j.ad.2018.09.003
4. Sibley G, Kim R. Sexually Transmitted Proctitis. Clin Colon Rectal Surg. 2015;28:070-8. DOI: 10.1055/s-0035-1547334.
5. Ruiz del Pino M, Rosales-Castillo A, Navarro-María JM, Gutiérrez-Fernández J (en prensa). Importancia clínica del aislamiento de *Haemophilus* spp. (excluyendo *H. ducreyi*) en muestras genitales. Revisión sistemática. Enferm Infect Microbiol Clin. DOI: 10.1016/j.eimc.2022.02.014

6. Srinivasan S, Chambers LC, Tapia KA, Hoffman NG, Munch MM, Morgan JL et al. Urethral microbiota in men: Association of *Haemophilus influenzae* and *Mycoplasma penetrans* with nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e1684-93. DOI: 10.1093/cid/ciaa1123
7. Murphy TF. *Haemophilus* species, Including *H. influenzae* and *H. ducreyi* (chancroid). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds), Elsevier, Philadelphia 2015. p.2575
8. Frølund M, Wikström A, Lidbrink P, Abu Al-Soud W, Larsen N, Harder CB, Sørensen SJ, Jensen JS, Ahrens P. The bacterial microbiota in first-void urine from men with and without idiopathic urethritis. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201380
9. Deza G, Martin Ezquerra G, Gómez J, Villar-García J, Supervia A, Pujol RM. Isolation of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in urethral exudates from men with acute urethritis: a descriptive study of 52 cases. *Sex Transm Infect.* 2016; 92:29-31. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052135
10. Mitchell CM, Anyalechi GE, Cohen CR, Haggerty CL, Manhart LE, Hillier SL. Etiology and Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease: Looking Beyond Gonorrhea and Chlamydia. *J Infect Dis.* 2021;224(Supplement_2):S29-S35. DOI: 10.1093/infdis/jiab067
11. Anderson R, Wang X, Briere EC, Katz LS, Cohn AC, Clark TA et al. *Haemophilus haemolyticus* isolates causing clinical disease. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2462-5. DOI: 10.1128/JCM.06575-11
12. Franco-Acosta A, Espadafor-López B, Rosales-Castillo A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Emergence of genital infections due to *Haemophilus pittmaniae* and *Haemophilus sputorum*. *Infect Dis Now.* 2022;52:227-9. DOI: 10.1016/j.idnow.2022.04.003
13. Sierra Y, González Díaz A, Tubau F, Imaz A, Cubero M, Càmara J et al. Emergence of multidrug resistance among *Haemophilus parainfluenzae* from respiratory and urogenital samples in Barcelona, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:703–10. DOI: 10.1007/s10096-019-03774-x
14. Zhu B, Xiao D, Zhang H, Zhang Y, Gao Y, Xu L, et al. MALDI-TOF MS distinctly differentiates nontypable *Haemophilus influenzae* from *Haemophilus haemolyticus*. *PLoS One.* 2013;8:e56139. DOI: 10.1371/journal.pone.0056139
15. Takeuchi N, Segawa S, Ishiwada N, Ohkusu M, Tsuchida S, Satoh M, et al. Capsular serotyping of *Haemophilus influenzae* by using matrix-associated laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Infect Chemother.* 2018 ;24:510-514. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.02.007
16. Pérez-Torralba C, Ruiz-Olivares M, Sanbonmatsu-Gámez S, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Increased infections by herpes simplex virus type 1 and polymicrobials of the genital tract, in the general population of a

Spanish middle city. Rev Esp Quimioter. 2021; 34(4):320-9. DOI: 10.37201/req/004.2021

17. Vázquez F, Andrés MT, Palacio V, Vázquez S, de Lillo A, Fierro JF. Aislamiento de *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* en infecciones genitourinarias: una revisión de 4 años. Enferm Infect Microbiol Clin. 1996;14:181-5. PMID: 8695689
18. Ito S, Hatazaki K, Shimuta K, Kondo H, Mizutani K, Yasuda M et al. *Haemophilus influenzae* isolated from men with acute urethritis: Its pathogenic roles, responses to antimicrobial chemotherapies, and antimicrobial susceptibilities. Sex Transm Dis. 2017;44:205-10. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000573
19. Orellana MA, Gómez Lus ML. ¿Qué tratamiento empírico es el más adecuado en pacientes con uretritis? Rev Esp Quimioter. 2011;24:136-42. PMID: 21947096
20. Lafferty WE, Hughes JP, Handsfield HH. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men. Acquisition of gonorrhea and nongonococcal urethritis by fellatio and implications for STD/HIV prevention. Sex Transm Dis. 1997;24:272-8. DOI: 10.1097/00007435-199705000-00007
21. Schwartz MA, Lafferty WE, Hughes JP, Handsfield HH. Risk factors for urethritis in heterosexual men. The role of fellatio and other sexual practices. Sex Transm Dis. 1997;24:449-55. DOI: 10.1097/00007435-199709000-00002
22. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, Moss LM et al. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. J Infect Dis. 2006;193:336-45. DOI: 10.1086/499434
23. Barbee LA, Khosropour CM, Dombrowski JC, Manhart LE, Golden MR. An estimate of the proportion of symptomatic gonococcal, chlamydial and non-gonococcal non-chlamydial urethritis attributable to oral sex among men who have sex with men: a case-control study. Sex Transm Infect. 2016;92:155-60. DOI: 10.1136/sextans-2015-052214
24. Rane VS, Fairley CK, Weerakoon A, Read TH, Fehler G, Chen MY et al. Characteristics of acute nongonococcal urethritis in men differ by sexual preference. J Clin Microbiol. 2014;52:2971-6. DOI: 10.1128/JCM.00899-14
25. Fanfair RN, Workowski KA. Clinical update in sexually transmitted diseases-2014. Cleve Clin J Med. 2014;81:91-101. DOI: 10.3949/ccjm.81a.13090
26. Casin I, Sanson-Le Pors MJ, Felten A, Perol Y. Biotypes, serotypes, and susceptibility to antibiotics of 60 *Haemophilus influenzae* strains from genitourinary tracts. Genitourin Med. 1988;64:185-8. DOI: 10.1136/sti.64.3.185
27. Orellana MA, Gómez ML, Sánchez MT, Fernández-Chacón T. Diagnóstico microbiológico en varones. Revisión de 3 años. Rev Esp Quimioter. 2009;22:83-7. PMID: 19544099

28. Deguchi T, Ito S, Hatazaki K, Horie K, Yasuda M, Nakane K et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the urethra of men with acute urethritis and/or epididymitis. *J Infect Chemother.* 2017; 23:804-7. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.05.009
29. Manfredi C, Calace FP, Fusco F, Quattrone C, Giordano D, Crocetto F, et al. *Escherichia coli* Nissle 1917 as adjuvant therapy in patients with chronic bacterial prostatitis: a non-blinded, randomized, controlled trial. *World J Urol.* 2021;39:4373-4379. DOI: 10.1007/s00345-021-03773-8
30. Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, Gutiérrez-Fernández J, García-Salcedo JA. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:617002. DOI: 10.3389/fcimb.2021.617002.

Tabla 1. Aislamiento anualizado de las diferentes especies de *Haemophilus* (2016-2019).

Microorganismos	2016	2017	2018	2019	Total
<i>H. influenzae</i>	2	3	4	3	12
<i>H. parainfluenzae</i>	13	15	44	38	110
<i>H. haemolyticus</i>	1	6	3	1	11
<i>H. sputorum</i>	0	0	2	0	2
Total	16	24	53	42	135

Tabla 2. Frecuencia con la que se detectan las especies de *Haemophilus* en los distintos tipos de muestras.

Muestras	<i>H. influenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>H. haemolyticus</i>	<i>H. sputorum</i>	Total
Exudado genitales					
Exudado uretral	8	75	6	-	89 (65,9%)
Exudado rectal	2	25	2	2	31 (23%)
Exudado de glande	1	10	1	-	12 (8,9%)
Exudado úlcera genital	1	-	2	-	3 (2,2%)
Total	12 (8,9%)	110 (81,5%)	11 (8,1%)	2 (1,5%)	135

Tabla 3. Variables epidemiológicas y clínicas correspondientes a los episodios de proctitis y uretritis

	ITS previa	Contacto sexual de riesgo	Uso preservativo	VIH	HSH	Alcoholismo	Tabaquismo	UDVP	Contacto prostitución	Tenesmo rectal	Adenopatías regionales	Fiebre	Disuria	Supuración uretral	Lesiones en glande
PROCTITIS	96,7% (29/30)	66,7% (8/12)	33,3% (7/21)	83,9%; (26/31)	81,5% (22/27)	20% (5/25)	No fumadores 68% (17/25) Exfumadores 12% (3/25)	0%	3,2% (1/31)	31,6% (6/19)	10,5% (2/19)	0%	21,1% (4/19)	10,5% (2/19)	
URETRITIS	47,8% (44/92)	64,9% (50/77)	14,6% (6/35) Sexo oral: 10,6% (11/104)	29,3% (27/92)	35,1% (37/74)	2,4% (2/85)	10,7% (9/84)	0%	0%	4,2% (3/72)	2,7% (2/74)	2,7% (2/75)	71,6% (53/74)	46,7% (35/75)	42,9% (27/63)

Tabla 4. Tasas de sensibilidad a los antibióticos de los antibiogramas realizados sobre los aislamientos de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae*.

Especie (n=104)	Pen		Cef 3 ^a		Mcr	Quin	Tetra	Sulf
	AMC/CVA	AMP	CFIX	CTX	AZT	LVFX	TC	SXT
<i>H. parainfluenzae</i> (n=94)	74,5	50	87,2	87,2	6,8	63,8	39,4	37,2
<i>H. influenzae</i> (n=10)	100	100	100	100	90	90	100	80

Pen: penicilinas, Cef 3^a: cefalosporinas de 3^a generación, Carba: carbapenemes, Mcr: macrólicos, Quin: quinolonas, Tetra: tetraciclinas, Sulf: sulfamidas, AMC/CVA: amoxicilina-ácido clavulánico, AMP: ampicilina, CFIX: cefixima, CTX: cefotaxima, MEPM: meropenem, AZT: azitromicina LVFX: levofloxacino, TC: tetraciclina, SXT: trimetoprim-sulfametoazol

Artículo 3

Importancia del papel de *Haemophilus no ducreyi* en el tracto genital femenino y su relación con la clínica Importance of the role of *Haemophilus no ducreyi* isolates in female genital tract and its clinical relationship.

Maximilien Neukirch^a, Marta Ruiz del Pino^b, José María Navarro-Marí^c, José Gutiérrez-Fernández^{b, c}, Antonio Rosales-Castillo^{b, d}

^a Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Sección de Reproducción Humana. Hospital Universitario Virgen de las Nieves- Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada

^b Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública. Universidad de Granada-ibs. Granada.

^c Departamento de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves-ibs. Granada

^d Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves-ibs. Granada

Título abreviado: *Haemophilus no ducreyi* en muestras genitales de mujeres.

Running title: *Haemophilus no ducreyi* in genital samples from women.

Responsable de la correspondencia:

José Gutiérrez Fernández

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Avenida de las Fuerzas Armadas, 2. E-18012 Granada, España.

josegf@ugr.es

Conflictos de intereses: Ninguno.

Fuente de financiación: Ninguna.

Consentimiento del paciente:

El protocolo del estudio se llevó a cabo con arreglo a la Declaración de Helsinki y las consideraciones éticas de la investigación epidemiológica. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Este fue un estudio no intervencionista, con ninguna investigación adicional a los procedimientos rutinarios. El material biológico se utilizó solo para el diagnóstico estándar de infecciones del tracto genital, siguiendo las prescripciones de los médicos. No se realizó muestreo adicional ni modificación del protocolo diagnóstico de rutina. Se realizaron los análisis de datos utilizando una base de datos completamente anónima, donde los sujetos fueron sustituidos por episodios infecciosos diferentes, ocurridos al menos con 6 semanas de diferencia del anterior, si es que lo hubo. La entidad que concedió el permiso para acceder y utilizar los datos fue la Unidad de Gestión Clínica de Microbiología Clínica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada,

España. La realización de este estudio fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía dentro del Proyecto “IMPORTANCIA CLÍNICA DEL AISLAMIENTO DE MICROORGANISMOS HAEMOPHILUS NO DUCREYI EN MUESTRAS DE EXUDADOS URETRALES Y RECTALES”. Se siguieron los protocolos de nuestra institución sobre la publicación de los datos de los pacientes, y se autorizó trabajar con su consentimiento oral para su publicación.

Resumen

Antecedentes

Cada vez son más frecuentes los informes microbiológicos con agentes emergentes en episodios clínicos del aparato genital de sujetos con sospecha de infección, como son las especies de *Haemophilus no ducreyi* (HND). El objetivo de este trabajo es analizar la importancia clínica del aislamiento de estas especies en el tracto genital del sexo femenino.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo en un Hospital Universitario del sudeste español, donde se evalúan los aislamientos de HND en muestras de exudados genitales femeninos procedentes de atención sanitaria especializada entre 2016 y 2019. Se analizaron variables clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los episodios infecciosos de mujeres adultas y niñas.

Resultados

Se encontraron 45 (25 mujeres y 20 niñas) aislamientos de HND, correspondiendo al 1% del total, siendo la especie más frecuente *Haemophilus influenzae* (64,4%). En mujeres predominó la leucorrea y dolor abdominal y en el 72% hubo aislamiento polimicrobiano. En niñas se aisló frecuentemente de forma aislada, con presencia de eritema vulvovaginal, flujo patológico y prurito local. Destacó la alta tasa de resistencia de *Haemophilus parainfluenzae* a azitromicina (72,7%) y cotrimoxazol (18,2%) en mujeres adultas, y la resistencia a azitromicina en niñas (25%).

Conclusiones

H. influenzae y *H. parainfluenzae* deben tenerse en cuenta como posible agente etiológico en casos de vaginitis y cervicitis en mujeres adultas, así como en sospecha de enfermedad pélvica inflamatoria. En niñas, *H. influenzae* representa uno de los agentes microbiológicos de las infecciones vulvovaginales. La tasa de resistencia a azitromicina de *H. parainfluenzae* y a cotrimoxazol de ambas especies se debe tener presente.

Palabras clave: *Haemophilus*; mujeres; infección genital

Importance of the role of *Haemophilus no ducreyi* isolates in female genital tract and its clinical relationship.

Abstract

Background

The isolation of new pathogens in clinical samples from the genital tract of subjects with suspected infection, such as *Haemophilus no ducreyi* (HND) species, is becoming more frequent. The objective of this work is to analyze the pathogenic role and the clinical importance of the isolation of these species in female genital tract.

Patients and Methods

We carried out an observational, descriptive, and retrospective study from a Hospital in Granada (Spain). HND isolates in female genital samples between 2016 and 2019 from specialized care were studied. Clinical, epidemiological, and microbiological variables of clinical episodes of adult women and girls were analyzed.

Results

45 (25 women and 20 girls) isolates of HND were found, corresponding to 1%; the most frequent specie was *Haemophilus influenzae* (64.4%). In women, leukorrhea and abdominal pain was frequent and in 72% there was a polymicrobial isolate. In girls, it was frequently in isolation, with the presence of vulvovaginal erythema, pathological discharge, and local itching. We highlight the high rate of resistance of *Haemophilus parainfluenzae* to azithromycin (72.7%) and cotrimoxazole (18.2%) in adult women, in contrast to resistance to azithromycin in girls (25%).

Conclusions

H. influenzae and *H. parainfluenzae* should be considered as a possible etiological agent in cases of vaginitis and cervicitis in adult women, as well as in suspected pelvic inflammatory disease. In girls, *H. influenzae* represents one of the microbiological agents within the etiologies of vulvovaginal infections. We highlight the rate of resistance to azithromycin in *H. parainfluenzae* and to cotrimoxazole in both species.

Keywords: *Haemophilus*; women; genital infection.

Introducción

Las infecciones del tracto genital son un motivo de consulta médica frecuente en población femenina, pudiendo llegar al 20% del volumen asistencial en la atención ginecológica¹. En la mujer adulta son especialmente frecuentes, ya que hasta un 75% experimentará algún episodio a lo largo de su vida². Suelen dividirse en vulvovaginitis y cervicitis. Un reciente estudio en nuestro medio³ puso de manifiesto que los microorganismos más frecuentemente aislados en infecciones genitales en mujeres son *Gardnerella vaginalis* y *Candida* spp.

En el caso de las pacientes menores de 14 años el agente infeccioso más frecuentemente identificado es *Streptococcus pyogenes*, siendo *Haemophilus influenzae* el segundo en frecuencia en varios estudios⁴ e incluso el más frecuente en un amplio estudio realizado en Liverpool⁵. Otros agentes asociados a infecciones de transmisión sexual, como *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, pueden estar presentes en cuadros de vulvovaginitis secundarios a abuso sexual. No obstante, en este colectivo, existen muchas otras causas no infecciosas que pueden justificar el cuadro de inflamación local, como cuerpos extraños o mala higiene local⁴.

Haemophilus comprende un género de bacterias tipo bacilos gramnegativos anaerobios facultativos, con requerimientos nutricionales especiales en los cultivos. Las dos especies más frecuentes son *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae*, generalmente agentes colonizadores del tracto respiratorio superior, pero con un papel patógeno cada vez más importante a nivel genital⁶, siendo una causa a tener en cuenta de uretritis, sobre todo en varones con prácticas sexuales de riesgo⁷. En embarazadas, es conocida su capacidad de producir corioamnionitis, rotura prematura de membranas pretérmino y aborto séptico⁸. También se ha postulado como agente etiológico en la enfermedad pélvica inflamatoria^{9, 10}.

El objetivo de nuestro estudio es conocer la importancia de la detección de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* en muestras genitales femeninas con cuadros clínicos compatibles con infección genital y su papel patogénico, describiendo variables epidemiológicas, clínicas y microbiológicas, así como la actitud terapéutica realizada.

Pacientes y métodos

Entre los años 2016 y 2019 se estudiaron en el laboratorio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada un total de 6.434 muestras de exudados genitales, por diagnóstico clínico de sospecha de episodio de infección, de las cuales 4.488 correspondían a mujeres, suponiendo los aislamientos de *Haemophilus* no *ducreyi* (HND) un 1,1% (51/4.488), tras ser sometidas las muestras a estudios de microorganismos patógenos siguiendo el Protocolo Normalizado de Trabajo¹¹ de nuestro centro. Dichas muestras procedieron de pacientes asistidos en los Servicios de Urgencias (Generales, Obstétrico-Ginecológicas y Pediátricas), Urología y Enfermedades Infecciosas, que atendieron a la población de Granada capital y los pueblos del área metropolitana de su influencia. Todos fueron episodios diferentes, ocurridos al menos con 6 semanas de diferencia del anterior, si es que lo hubo. Los aislamientos totales de HND en muestras genitales fueron 186, siendo desechadas 6 muestras por errores de laboratorio, muestras repetidas o ausencia de datos en la historia clínica, siendo finalmente en mujeres adultas 25 (13,4%; 25/186) y en niñas 20 (10,8%; 20/186).

Para este estudio, se seleccionaron las muestras procedentes de mujeres, adultas y niñas (<14 años); y se excluyeron los episodios de varones, ya que fueron incluidos y analizados en otro trabajo de investigación¹², así

como las muestras de procedencia diferente al tracto genitourinario. En total, se incluyeron 20 muestras de episodios diferentes en niñas y 25 muestras de mujeres adultas (n=45) (Tabla 1).

Todas las muestras de exudados de úlcera genital y endocervical, y los exudados vulvares y vaginales de las niñas y las mujeres adultas con agresión sexual o sospecha clínica de rotura prematura de membrana pretérmino (RPMP) se cultivaron en medios de agar sangre (Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EE. UU.) y agar chocolate (Becton-Dickinson), para el aislamiento de microorganismos patógenos nutricionalmente exigentes; agar Martin-Lewis (Becton-Dickinson) para *N. gonorrhoeae* y CromogenCandida (BIO-RAD, Madrid, España) para *Candida* spp. Todos los medios de cultivo se incubaron durante 48 horas en atmósfera de 5% de CO₂. Para la identificación correcta de los microorganismos que crecieron en los medios de cultivo anteriores, incluido HND que creció en medio de agar chocolate formando colonias de tamaño medio y color verde iridiscente, se usó espectrometría de masas, MALDI-TOF (Brucker Biotyper, Billerica, MA, USA). Además, se determinó la susceptibilidad a los antibióticos (azitromicina, cefixima, cefotaxima, levofloxacino, penicilinas y tetraciclina) de HND mediante prueba de gradiente (MIC Test Strip, Liofilchem®, Italia). El desarrollo de las pruebas y la interpretación de los resultados se realizó según las recomendaciones del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)¹³ del año 2019 para *Haemophilus*. Además, se realizó la prueba rápida de la nitrocefina para la detección de beta-lactamasa.

Además, en todas las muestras de exudados de úlcera genital y endocervical se investigó, mediante PCR multiplex a Tiempo Real, la presencia de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* (MAX CT/GC/TV BD, Becton-Dickinson,), y *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis* y *Ureaplasma urealyticum* (MAX System, BioGX DNA, 350-011-A-MAX, Becton-Dickinson, Ámsterdam, Países Bajos). La presencia de *M. hominis* y *U. urealyticum* fue indicada en los resultados si se obtuvo en el estudio un valor de Ct ≤ 30. En los exudados vulvares y vaginales se emplearon pruebas de Hibridación de ADN para detectar *G. vaginalis*, *Candida* spp. y *Trichomonas* (AFFIRM VPIII, Becton-Dickinson, Madrid, España) en el procesador BD MicroProbe.

En nuestro laboratorio, de acuerdo con nuestro Protocolo Normalizado de Trabajo¹¹, no se realiza la siembra en medio cultivo de exudados de vulva/vagina de la población adulta que no sea con sospecha de RPMP y agresión sexual. Además, diferenciamos entre los estudios en exudados vaginales/vulvar y endocervicales, buscando patógenos diferentes.

Se recogieron las variables microbiológicas: especie de *Haemophilus*, aislamiento único (cultivo monomicobiano) o junto a otros microorganismos, tipo de muestra genital, año y estudio de resistencia a antibióticos. También se anotaron variables clínicas y epidemiológicas: sexo y edad del sujeto, manifestaciones clínicas, existencia de recidiva y tratamiento antibiótico administrado. En el caso de las mujeres adultas, también se recogieron la presencia de tabaquismo y la presencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas.

Resultados

Durante los años 2016 y 2019 se recibieron en el laboratorio de Microbiología un total de 6.434 muestras genitales, de las cuales 4.488 correspondían a mujeres, suponiendo los aislamientos de HND un 1% (45/4.488) del total de estas. Con respecto al total de aislamientos de *Haemophilus* spp. en muestras genitales en nuestro laboratorio (n=186), las procedentes de mujeres adultas supusieron sólo el 13,4% (25/186), mientras que las procedentes de niñas un 10,8 % (20/186) del total.

Se estudiaron los aislamientos correspondientes a 25 mujeres adultas, tras desechar tres muestras. El 80% (20/25) era de nacionalidad española, seguidas de Marruecos (2/25; 8%), Rumanía (1/25; 4%), Letonia (1/25; 4%) y Estados Unidos (1/25; 4%). La edad media fue de 33,4 años (rango 14-63). El 16% (4/25) estaban embarazadas en el momento de la extracción de la muestra. A nivel epidemiológico, se constató tabaquismo activo en 5 pacientes (20%) y no hubo ningún caso de infección por VIH. Tampoco se describieron casos de trabajadoras sexuales ni antecedentes de infección gonocócica o sífilis.

El motivo de extracción y solicitud de cultivo más frecuente fue la sospecha de infección vulvovaginal (7/25; 28%), seguido de sospecha de enfermedad pélvica inflamatoria (6/25; 24%), rotura prematura de membranas (4/25; 16%), agresión sexual (2/25; 8%) y presencia de úlcera genital (1/25; 4%).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, por orden de frecuencia, fueron: leucorrea (11/25; 44%), dolor abdominal (6/25; 24%), hidrorrea (4/25; 16%), prurito (4/25; 16%), fiebre/febrícula (4/25; 16%), disuria (2/25; 8%), náuseas/vómitos (2/25; 8%) y sensación de dinámica uterina (1/25; 4%). No se describieron metrorragias. En 3 de ellas no se describieron síntomas (12%). Con respecto a la exploración física, en 6 de los casos (24%) se constató dolor a la palpación abdominal, sin describirse casos con peritonismo. Se realizó tacto vaginal en 10 pacientes, siendo normal en 8 de ellas (80%) y doloroso en el resto (2/10; 20%). El hallazgo más frecuente al realizar la especuloscopia fue la leucorrea maloliente (6/25; 24%), seguida de hidrorrea (4/25; 16%), leucorrea grumosa (1/25; 4%) y leucorrea sanguinolenta (1/25; 4%). Fue normal en 3 pacientes (12%).

Del recuento total de especies de HND aisladas, el 56% (14/25) correspondía a *H. influenzae* y el 44% (11/25) a *H. parainfluenzae*. La procedencia de la muestra se dividió en: endocervical (18/25; 72%), vaginal (6/25; 24%) y úlcera genital (1/25; 4%) (Tabla 1) . El aislamiento de dichas especies fue único en 7 de los 25 casos (28%). Dentro de los episodios con aislamiento único, el 57% (4/7) presentaron manifestaciones clínicas, estando la leucorrea presente en el 100% (4/4). Le siguieron en frecuencia el prurito vaginal (50%; 2/4), la sensación distérnica (25%, 1/4) y el dolor abdominal (25%; 1/4). Además, la especuloscopia fue patológica en dos de ellas (50%).

En el resto de los episodios, hubo detección concomitante de otro microorganismo (Tabla 2) en muestras de diferente procedencia (endocervical y vaginal) obtenidas en el mismo acto. Las especies que con más frecuencia se detectaron de forma conjunta fueron, por orden descendente de frecuencia: *M. hominis* (32%), *U. parvum* (24%), *U. urealyticum* (20%), *Candida* (*C. albicans* y *C. glabrata*-16%) y *G. vaginalis* (12%).

En la tabla 3 se muestran los resultados correspondientes a la tasa de resistencia de los antibiogramas realizados (n=25). En cuanto a la actitud terapéutica, no se administró tratamiento antibiótico en 7 (28%) de 25 casos. En el resto, se trató de forma empírica con antibiótico, siendo los más frecuentemente prescritos:

cefalosporina de tercera generación (4/18; 22,2%), doxiciclina (4/18; 22,2%), ampicilina (3/18; 16,7%), amoxicilina/clavulánico (2/18; 11,1%) y metronidazol (2/18; 11,1%).

Se describieron únicamente 3 episodios de recidivas clínicas con presencia del microorganismo en la muestra, en relación con tratamiento antibiótico inadecuado para *Haemophilus* (tetraciclina, metronidazol); todas ellas fueron tratadas de forma dirigida guiada por antibiograma (cefalosporina de tercera generación) sin describirse nueva recidiva posterior.

Con respecto a la población pediátrica, se obtuvieron 20 aislamientos significativos, desechándose uno para el cálculo de la resistencia antibiótica, por carecer de información. Todos los aislamientos procedieron del sexo femenino, con una edad media de 52 meses (rango 7-135). En 17 (85%) de 20 pacientes, el motivo de la petición analítica fue la sospecha de infección vulvovaginal, con un episodio de úlcera genital. En 3 (15%) de ellos no se obtuvo información clínica. En la exploración física, el hallazgo más frecuente fue el eritema vulvovaginal (12/20; 60%), seguido de úlcera genital (1/20; 5%). En 4 de ellos (20%) no hubo hallazgos exploratorios reseñables. Las manifestaciones clínicas referidas más frecuentemente fueron, por frecuencia: exudado/flujo vaginal (14/20; 70%), prurito vaginal (9/20; 45%), disuria (5/20; 25%), fiebre (4/20; 20%) y dolor abdominal (1/20; 5%). La muestra con más frecuencia cultivada (tabla 1) fue el exudado vaginal (14/20; 70%), seguido del exudado vulvar (4/20; 20%), endocervical (1/20; 5%) y de úlcera genital (1/20; 5%). La especie de HND (tabla 1) más comúnmente aislada en este grupo de población fue *H. influenzae* (15/20; 75%), seguido de *H. parainfluenzae* (5/20; 25%). Fue un aislamiento único en el 70% (14/20) de los casos. En los 6 restantes (30%) se aislaron de forma concomitante enterobacterias colonizantes.

En la tabla 3 se muestran los resultados correspondientes a la tasa de resistencia de los antibiogramas realizados en niñas (n=19). Por otra parte, en cuanto a la actitud terapéutica, en 11 (55%) de los 20 casos no se administró tratamiento antibiótico empírico. De ellos, tras los resultados del cultivo, no se administró antibiótico posteriormente en 4, aunque sí antisépticos tópicos (clorhexidina, povidona yodada) y lavados locales (suero fisiológico, jabones neutros hipoalergénicos). En los restantes 7, sí se administró antibioterapia dirigida por antibiograma (amoxicilina/clavulánico-2-, amoxicilina-4-, trimetoprim/sulfametoaxazol-1-). De los casos restantes (9/20; 45%), se administró de forma empírica amoxicilina/clavulánico (3), mupiroicina tópica (2), amoxicilina (1) y ampicilina (1). En 2 casos no se obtuvo dicha información.

Se obtuvo la curación en el 95% de los casos, describiéndose únicamente una recidiva clínica a los 6 meses, que fue tratada posteriormente de forma dirigida con amoxicilina/clavulánico y curada.

Discusión

Cada vez es más conocido el papel de HND como agente etiológico en uretritis no gonocócicas en varones, no obstante, hay menos descripciones en la literatura al respecto en relación con infecciones genitales en mujeres adultas. En nuestro estudio, se aisló en el 2,9% (186/6434) del total de muestras genitales recibidas durante ese periodo, correspondiendo, como se ha dicho previamente, al 1% de los aislamientos en muestras genitales femeninas.

En los años noventa comenzaron las primeras descripciones en la literatura sobre la colonización del tracto genital femenino por especies del género *Haemophilus*, con una frecuencia según los estudios, del 0,3-

2%, porcentaje similar al de nuestra serie^{12,13}. Posteriormente, se han ido realizando estudios más amplios, por ejemplo, en embarazadas¹⁴, donde se encontró una prevalencia de 9% de portadoras. Uno de los más recientes¹⁵, realizado en Países Bajos, describió una prevalencia del 0,8%, con predominio en niñas menores de 12 años y mujeres mayores de 51 años.

En el caso de población pediátrica femenina, *H. influenzae* suele ser el segundo agente infeccioso en frecuencia en las vulvovaginitis infecciosas, después de los estreptococos betahemolíticos grupo A^{16,17,18}.

La baja frecuencia de detección de *Haemophilus* spp. podría deberse a que, con frecuencia, en la práctica habitual, los cultivos quedan en un segundo plano e, incluso, son indebidamente sustituidos por pruebas moleculares, imposibilitándose la detección de patógenos oportunistas como *Haemophilus* spp¹⁹.

En comparación con los estudios realizados en varones^{20,21} destacamos que no se objetivó ningún caso con infección VIH en mujeres adultas. Si bien existe la posibilidad de que se identifique *Haemophilus* en contexto de portador asintomático, en cuyo caso no estaría indicado el tratamiento antibiótico por ser un hallazgo incidental, en los episodios con sintomatología local con aislamiento único lo más probable es que sea debido a su potencial patogenicidad. Por otra parte, en los casos en los que existan co-aislamientos es difícil discernir cuál es el papel patógeno de los mismos, pudiendo potenciarse entre ellos al existir una alteración de la microbiota y ambiente local, aunque en estos casos parece razonable administrar un tratamiento empírico que cubra dichas posibilidades. Además, se debe considerar que la metodología empleada (hibridación para vaginosis y PCR positiva con $CT \leq 30$) detectan cargas microbianas elevadas, con independencia de su significación clínica.

Con respecto a los antibiogramas, destacamos fundamentalmente la alta tasa de resistencia a macrólidos encontrada en las cepas de *H. parainfluenzae* en mujeres adultas, mayor que la descrita en estudios previos²² y a trimetoprim/sulfametoaxazol, generalmente en torno al 20%. En niñas, la sensibilidad de *H. parainfluenzae* a macrólidos fue mayor (75%).

En cuanto a *H. influenzae*, en mujeres adultas se obtuvieron tasas de resistencia superiores al 20% a macrólidos y trimetoprim/sulfametoaxazol, ésta última menor que la descrita en estudios previos²¹, siendo menores en niñas.

La sensibilidad encontrada a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos fue prácticamente del 100%, en consonancia con la literatura^{20,21}

En los casos pediátricos, destacamos que en aproximadamente la mitad de los casos, no se instauró tratamiento antibiótico de forma empírica aunque sí posteriormente con los resultados del antibiograma. En el 20% de los casos, el cuadro se resolvió con lavados/antisépticos locales (suero fisiológico, jabón neutro, clorhexidina, povidona yodada), sin tratamiento antibiótico oral o tópico. Probablemente el uso de antisépticos locales esté más indicado en el tratamiento de vulvovaginitis inespecíficas en niñas sin aislamientos microbiológicos por su efecto local limitado. No obstante, en el caso de identificación de una especie potencialmente patógena, debe administrarse de forma conjunta un tratamiento antibiótico dirigido para evitar recidivas e incluso erradicar el estado de portador en dichos casos.

En las mujeres adultas, en cambio, a nivel de actitud terapéutica, se administró tratamiento antibiótico empírico en el 72% de los casos, siendo los más utilizados la combinación de cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona/cefditoren) y doxiciclina, combinación generalmente utilizada ante la sospecha inicial de infección de transmisión sexual. Se describieron únicamente 3 episodios de recidivas clínicas con presencia del microorganismo en la muestra; todas ellas fueron tratadas guiado por antibiograma de forma exitosa. En comparación con los estudios realizados en varones⁶, la tasa de recidiva tras tratamiento es muy baja. Además, estos tres episodios estaban relacionados también con una actitud terapéutica antibiótica empírica inapropiada.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. Por una parte, al tratarse de un estudio retrospectivo, puede haber cierto sesgo de selección de pacientes y se carece de grupo control para una mejor comparación. El tamaño muestral también es una limitación, no obstante, debe tenerse en cuenta que la tasa de detección de estas especies es mucho menor en este grupo poblacional que en varones. En el caso de las niñas, no se ha recogido en la historia la existencia de infección respiratoria previa, lo cual podría ser un factor de riesgo asociado a la infección genital por estos patógenos²³.

Como conclusión, resaltamos la importancia de detectar *H. influenzae* y *parainfluenzae* en cuadros de infección vulvovaginal y enfermedad pélvica inflamatoria en mujeres adultas, y en vulvovaginitis en pacientes pediátricos. Destacamos la creciente resistencia a macrólidos en aislados clínicos de *H. parainfluenzae*, sobre todo en mujeres adultas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Actualizado 2016. Prog Obstet Ginecol. 2016;59:350-62
2. Sorlózano-Puerto A, Esteban-Sanchís P, Heras-Cañas V. Estudio prospectivo de la incidencia de patógenos genitales oportunistas y estrictos que crecen en medios de cultivo artificiales. Rev Lab Clin. 2018;11:123-30.
3. Pérez-Torralba C, Ruiz-Olivares M, Sanbonmatsu-Gámez S, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Increased infections by herpes simplex virus type 1 and polymicrobials of the genital tract, in the general population of a Spanish middle city. Rev Esp Quimioter. 2021;34:320-9.
4. Cox RA, Slack MP. Clinical and microbiological features of *Haemophilus influenzae* vulvovaginitis in young girls. J Clin Pathol. 2002;55:961-4.
5. Pierce AM, Hart CA. Vulvovaginitis: causes and management. Arch Dis Child 1992; 67:509–12.
6. Bosch J, Gonce A, Ros R, Carceller C. *Haemophilus influenzae* e infección genital. Enferm Infect Microbiol Clin. 1991;9:624-6.
7. Xiaoming W, Jing L, Yuchen P, Huili L, Miao Z, Jing S. Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40:1253-61.

8. Ruiz Del Pino M, Rosales-Castillo A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Clinical significance of isolation of *Haemophilus* no ducreyi in genital samples. Systematic review. Enferm Infect Microbiol Clin. 2022 Nov 25:S2529-993X(22)00252-0.
9. Mitchell CM, Anyalechi GE, Cohen CR, Haggerty CL, Manhart LE, Hillier SL. Etiology and Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease: Looking Beyond Gonorrhea and Chlamydia. J Infect Dis. 2021;224(Supplement_2): S29-S35.
10. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int J STD AIDS. 2018;29:108-14.
11. Ruiz-Olivares M, Foronda-García-Hidalgo C, Sanbonmatsu-Gámez S, Gutiérrez-Fernández J. Recent prevalence among females from the general population of agents responsible for sexually transmitted infections and other genital infections. Atencion Primaria. 2020; 52(10):799-801. DOI: 10.1016/j.aprim.2019.11.009.
12. Verweij PE, Meis JF. Colonization of the female genital tract with *Haemophilus influenzae*. Pediatr Infect Dis J. 1994;13:758.
13. Ault KA. Vaginal flora as the source for neonatal early onset *Haemophilus influenzae* sepsis. Pediatr Infect Dis J. 1994;13:243.
14. Cardines R, Daprai L, Giufrè M, Torresani E, Garlaschi ML, Cerquetti M. Genital carriage of the genus *Haemophilus* in pregnancy: species distribution and antibiotic susceptibility. J Med Microbiol. 2015;64:724-30
15. Bruins MJ, Dos Santos CO, Damoiseaux RAMJ, Ruijs GJHM. Bacterial agents in vulvovaginitis and vaginal discharge: a 10-year retrospective study in the Netherlands. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40:2123-8.
16. Hu BF, Hua CZ, Sun LY, Chao-Fang, Zhou MM. Microbiological Findings of Symptomatic Vulvovaginitis in Chinese Prepubertal Girls. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2021;34:799-804.
17. Myhre AK, Bevanger LS, Berntzen K, Bratlid D. Anogenital bacteriology in non-abused preschool children: a descriptive study of the aerobic genital flora and the isolation of anogenital *Gardnerella vaginalis*. Acta Paediatr. 2002;91:885-91.
18. Vives A, da Silva GVM, Alonso-Tarrés C, Suarez JB, Palmisano F, Cosentino M. *Haemophilus* urethritis in males: A series of 30 cases. Rev Int Androl. 2021;19:160-63.
19. Vázquez F, Andrés MT, Palacio V, Vázquez S, de Lillo A, Fierro JF. Aislamiento de *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* en infecciones genitourinarias: una revisión de 4 años. Enferm Infect Microbiol Clin. 1996;14:181-5.
20. Deguchi T, Ito S, Hatazaki K, Horie K, Yasuda M, Nakane K Mizutani K, Tsuchiya T, Yokoi S, Hanaoka N, Shimuta K, Ohnishi M, Muratani T, Nakano M. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the urethra of men with acute urethritis and/or epididymitis. J Infect Chemother. 2017;23:804-7.

21. Deza G, Martin-Ezquerro G, Gómez J, Villar-García J, Supervia A, Pujol RM. Isolation of Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenzae in urethral exudates from men with acute urethritis: a descriptive study of 52 cases. *Sex Transm Infect*. 2016;92:29-31.
22. Sierra Y, González Díaz A, Tubau F, Imaz A, Cubero M, Càmara J, Ayats J, Martí S, Ardanuy C. Emergence of multidrug resistance among Haemophilus parainfluenzae from respiratory and urogenital samples in Barcelona, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39:703–10.
23. Chen X, Chen L, Zeng W, Zhao X. Haemophilus influenzae vulvovaginitis associated with rhinitis caused by the same clone in a prepubertal girl. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43:1080-3.

Tabla 1. Aislamiento de las diferentes especies de *Haemophilus* en cada tipo de muestra en mujeres adultas y niñas durante el periodo 2016-2019.

	Mujeres adultas			Niñas		
Muestras genitales	<i>H. influenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	Total	<i>H. influenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	Total
Exudado vaginal	3	3	6	13	1	14
Exudado vulvar	0	0	0	1	3	4
Exudado endocervical	11	7	18	1	0	1
Exudado úlcera genital	0	1	1	0	1	1
Total	14	11	25	15	5	20

Tabla 2. Frecuencia de detección en mujeres adultas de *Haemophilus*, asociado o no a otros microorganismos.

Microorganismos	<i>H. influenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	Total
<i>Haemophilus</i> spp.	5	2	7
<i>U. urealyticum</i>	2	0	2
<i>U. urealyticum+M.hominis+G. vaginalis</i>	1	0	1
<i>U. parvum</i>	1	1	2
<i>E. coli</i>	1	0	1
<i>C. glabrata+Rothia mucilaginosa +M. hominis+ T. vaginalis</i>	0	1	1
<i>Candida glabrata</i>	1	0	1
<i>K. pneumoniae</i>		1	1
<i>G. vaginalis+ M. hominis+ S. aureus + U. urealyticum</i>	1	0	1
<i>S. aureus + S. agalactie + N. meningitidis</i>	1	0	1
<i>U. parvum + M. hominis</i>	0	3	3
<i>U. urealyticum + U. parvum + C. albicans + M. hominis</i>	0	1	1
<i>C. albicans+ G. vaginalis</i>	1	0	1
<i>M. hominis + C. trachomatis</i>	1	0	1
<i>N. gonorrhoeae + M. hominis</i>	0	1	1
Total	15	10	25

Tabla 3. Tasas de resistencia de los antibiogramas realizados en las muestras correspondientes a mujeres adultas y niñas

	Pen		Cef 3 ^a		Carba	Mcr	Quin	Tetra	Sulf
Adultos (n=25)	AMC/CVA	AMP	CFIX	CTX	MEPM	AZT	LVFX	TC	SXT
<i>H. parainfluenzae</i> (n=11)	0	0	0	0	0	72,7	9,1	100	18,2
<i>H. influenzae</i> (n=14)	7,1	14,3	0	0	0	28,6	7,1	0	21,4
Niñas (n=19)	AMC/CVA	AMP	CFIX	CTX	MEPM	Mcr	LVFX	Tetra	Sulf
<i>H. parainfluenzae</i> (n=6)	0	33,3	0	0	0	25	0	0	25
<i>H. influenzae</i> (n=13)	23,1	15,4	0	0	0	7,7	0	0	15,4

* Nota: cada cifra representa el porcentaje (%) de cepas resistentes a cada uno de los antibióticos testados (representados en columnas) de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* tanto en mujeres adultas como en niñas.

Pen: penicilinas, Cef 3^a: cefalosporinas de 3^a generación, Carba: carbapenemes, Mcr: macrólidos, Quin: quinolonas, Tetra: tetraciclinas, Sulf: sulfamidas, AMC/CVA: amoxicilina-ácido clavulánico, AMP: ampicilina, CFIX: cefixima, CTX: cefotaxima, MEPM: meropenem, AZT: azitromicina LVFX: levofloxacino, TC: tetraciclina, SXT: trimetoprim-sulfametoazol

Artículo 4

Emergence of genital infections due to *Haemophilus pittmaniae* and *Haemophilus sputorum*

A. Franco-Acosta^a, B. Espadafor-López^b, A. Rosales-Castillo^{c,d,*}, J.M. Navarro-Marí^a,
J. Gutiérrez-Fernández^{a,d}

^a Laboratory of Microbiology, Virgen de las Nieves University Hospital-IBS Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, Spain

^b Department of Dermatology, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain

^c Department of Internal Medicine, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain

^d Department of Microbiology, School of Medicine and PhD Program in Clinical Medicine and Public Health, University of Granada-IBS, Granada, PC, 18010, Spain

A B S T R A C T

Background: We report for the first time the association of *Haemophilus pittmaniae* and *Haemophilus sputorum* with urethritis in men who have sex with men and who engage in unprotected intercourse. **Patients and methods:** A search for genital pathogens was conducted using urethral exudate cultures and PCR tests for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma* spp., and *Ureaplasma* spp. Recovered microorganisms were identified by MALDI-TOF mass spectrometry, and their susceptibility was evaluated by diffusion gradient test.

Results: *H. pittmaniae* and *H. sputorum* were isolated. They both proved susceptible to ampicillin, cefixime, and trimethoprim/sulfamethoxazole. *H. pittmaniae* was also susceptible to tetracycline and *H. sputorum* to moxifloxacin.

Conclusion: The increased frequency of potentially resistant *Haemophilus* spp. isolates in genital exudates highlights the need for greater surveillance of these microorganisms and for their consideration in the differential diagnosis of genital system infections.

1. Introduction

Urethritis is one of the most frequent sexually transmitted infections (STIs) in males. It is often accompanied by urethral meatus discharge (purulent or not), dysuria, and an itching or burningsensation in the urethra [1]. It is classified as gonococcal (GU) or non-gonococcal (NGU) [2] urethritis according to the presence or not of *Neisseria gonorrhoeae*, the most widely implicated microorganism [3]. The main microorganisms responsible for NGU are *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasmas*, and herpes simplex virus type 1 and 2 [4,5]; however, it is estimated that the etiology is unknown in up to 40% of NGUs [6] when PCR is the sole diagnostic method. *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae*, which colonize the healthy upper respiratory tract, have been reported as rare agents responsible for NGU [2,7], especially among men who have sex with men (MSM) [6]. It is known that various pathogens, including *Haemophilus* spp., can be transmitted to the urethra during oral sex [3]. Within the *Haemophilus* genus, two new species have been described in recent years [8]: *Haemophilus pittmaniae* and *Haemophilus sputorum*. *Haemophilus pittmaniae*, which is not genetically related to *H. parainfluenzae*, was reported as a new species in 2005 and forms part of the healthy oral microbiota. It has been isolated in various body fluids from patients, but few clinical cases have been reported [9]. *H. sputorum* has occasionally been implicated in human infections, being isolated in blood cultures from patients with cystic fibrosis and in periodontal exudate from patients with periodontal disease [10]. However, neither *H. pittmaniae* nor *H. sputorum* has previously been found responsible for urethritis in males. This study presents the first reported case of urethritis by *H. pittmaniae* and *H. sputorum*.

2. Case presentation

2.1. Case 1

A 25-year-old male attended the hospital STI clinic for a one- week history of mild urethritis with no purulent secretion. Clinical examination revealed no other signs or symptoms and the absence

of fever. The patient reported having unprotected insertive oral and anal sex with a new asymptomatic male partner three weeks before symptom onset. Nine months earlier, he had tested negative for hepatitis C virus (HCV), syphilis, and HIV. Urethral samples and anal and oral swabs were taken for routine STI screening and serology. Urethral, rectal, and pharyngeal exudates were each seeded on blood agar (Becton-Dickinson, CIUDAD Spain), chocolate agar (Becton-Dickinson), and Martin-Lewis agar (Becton-Dickinson) media for *N. gonorrhoeae* detection in CO₂-rich atmosphere for 48 hours. All samples underwent PCR testing for *C. trachomatis*,

N. gonorrhoeae, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, and *U. urealyticum* detection. Anal culture, PCR, syphilis, and HIV tests were all negative, but *H. parainfluenzae* grew on the urethral culture. The patient was prescribed 100 mg of oral doxycycline twice daily for 7 days but returned to the clinic at one month with no improvement. Another urethral exudate was collected, and PCR tests were all negative, but the cultured sample was positive for *H. pittmaniae*, as confirmed by 16S rRNA gene sequencing at the National Microbiology Center (CNM Majadahonda, Madrid, Spain). E-test results (MIC Test Strip Liofilchem®, Roseto degli Abruzzi, Italy) were interpreted in accordance with EUCAST criteria (2021), obtaining the following MIC values: 0.75 µg/mL for ampicillin, 0.032 µg/mL for cefixime, 0.5 µg/mL for trimethoprim/sulfamethoxazole, 3 µg/mL for azithromycin, 0.19 µg/mL for moxifloxacin, and 0.38 µg/mL for tetracycline. The patient was then prescribed 100 mg of minocycline every 12 hours for 12 days, reporting clinical improvement after five days of treatment.

2.2. Case 2

A 22-year-old man was referred for testing to the hospital STI clinic by the emergency department, which he had visited five days earlier for a purulent exudate from a shallow ulcer on the dorsal foreskin. He had been suspected of syphilis, a sample of exudate had been taken for serology and culture, and he had been administered with benzathine penicillin G (2.4 million IU). He had no history of STI and was not receiving any medication. Physical examination at the STI clinic showed that the ulcer was almost completely healed and confirmed the absence of lymphadenopathy, urethral secretions, inflammation, and mucocutaneous lesion in the oropharynx and rectum. He reported no other systemic abnormalities. He had no steady partners but had engaged in anal and oral sex with five casual partners during the previous six months, including one session of unprotected insertive sex in the previous two weeks. Throat and urethral samples were obtained for culture and molecular study, and an ulcer swab was taken to test for *T. pallidum*, HSV-1, HSV-2, Varicella-zoster virus, and *C. trachomatis*. The urethral sample culture was positive for *H. sputorum*, with a negative PCR result. *H. sputorum* was confirmed by 16S rRNA gene sequencing at the National Microbiology Center (CNM Majadahonda, Madrid, Spain). E-test results (MIC Test Strip Liofilchem®, Roseto degli Abruzzi, Italy) were interpreted using EUCAST criteria (2021), obtaining the following MIC values:

0.38 µg/mL for ampicillin, < 0.016 µg/mL for cefixime, 0.38 µg/mL for trimethoprim/sulfamethoxazole, 0.5 µg/mL for azithromycin,

0.047 µg/mL for moxifloxacin, and 12 µg/mL for tetracycline. The throat sample culture was negative, but the PCR test was positive for *N. gonorrhoeae*. Syphilis and HIV test results were negative. He was intramuscularly injected with 500 mg of ceftriaxone and was symptom-free at four days. The patient reported complete abstention from sex during his treatment and the following month. PCR tests and cultures were repeated at six weeks post-treatment and were all negative; he remained free of symptoms.

3. Discussion

Our hospital laboratory had not previously detected *H. pittmaniae* or *H. sputorum* in cultured urethral exudates. We started screening samples from the hospital STI approximately one year ago, including those of the present cases. The morphology of these two microorganisms does not differ from that of other species in the *Haemophilus* genus [11] except for their smaller colony size, which reaches a diameter of 0.5–1.5 mm after 24 hours on chocolate agar medium [10]. Both species were correctly identified by MALDI-TOF, which would be the first-line method for routine identification of these isolates. Their phenotypic profile was characterized by high susceptibility to the antibiotics usually prescribed to treat species of this genus. Nevertheless, systematic laboratory studies are required to confirm this susceptibility pattern, given evidence of a possible rise in *Haemophilus* spp. isolates that are resistant to multiple antibiotics (unreported data).

Haemophilus spp. can occasionally be sexually transmitted and

cause acute NGU in males. However, elucidation of their etiological role is challenging because they colonize healthy individuals, being reported in up to 9% of asymptomatic males [6]. Furthermore, they are frequently associated with microorganisms more often implicated in urethritis, such as *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, or *M. genitalium* [2]. However, *Haemophilus* spp. can be readily transmitted during some types of sexual activity, an increased bacterial load may lead to disease onset, and they may be associated with co-infections, supporting their pathogenic relevance. In a previous Spanish study, *Haemophilus* spp., mainly *H. parainfluenzae*, were isolated as the sole microorganisms in 6.8% of urethritis cases [2]. The type of sexual behavior reported by the present patients may explain these observations. The emergence of these microorganisms as urethritis-causing agents underscores the need for more complete diagnostic procedures and microbiological analyses, including enriched cultures, PCR tests for the usual STI agents and, when possible, typing [7].

In conclusion, it is difficult to establish the etiological role of *H.*

pittmaniae and *H. sputorum* as responsible for urethritis because of their possible colonization in asymptomatic individuals. Nevertheless, these microorganisms should be considered in the diagnosis of genital system diseases in individuals with clinical symptoms who engage in risky sexual behaviors in the absence of other pathogenic microorganisms.

Ethical Approval

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Contribution of authors

Conception and design of the manuscript: AFA, BEL, ARC, JMNM, JGF.

Data collection: AFA, BEL.

Analysis and interpretation of the data: BEL, JMNM, JGF. Writing, review, approval of the submitted manuscript: AFA, BEL, ARC, JMNM, JGF.

References

- [1] Saxena A, Dawar R, Bora U. *Haemophilus parainfluenzae* urethritis through orogenital transmission. Indian J Sex Transm Dis AIDS 2018;39(2):127–9.
- [2] Ducours M, Puges M, Desclaux A, Barthod L, Peuchant O, Cazanave C. *Haemophilus* spp., an emerging multidrug-resistant sexually transmitted pathogen. Med Mal Infect 2020;50(8):734–7.
- [3] Vives A, da Silva GVM, Alonso-Tarrés C, Suarez JB, Palmisano F, Cosentino M. *Haemophilus* urethritis in males: a series of 30 cases. Rev Int Androl 2021;19(3):160–3.
- [4] Pérez-Torralba C, Ruiz-Olivares M, Sanbonmatsu-Gámez S, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Aumento de las infecciones por virus del herpes simple tipo 1 y polimicrobianas del aparato genital, en la población general de una ciudad media española [Increased infections by herpes simplex virus type 1 and polymicrobials of the genital tract, in the general population of a Spanish middle city]. Rev Esp Quimioter 2021;34(4):320–9, <http://dx.doi.org/10.37201/req/004.2021> [Spanish. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33886170; PMCID: PMC8329564].
- [5] Foronda-García-Hidalgo C, Liébana-Martos C, Gutiérrez-Soto B, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-

Fernández J. Prevalencia en varones de la población general de agentes productores de infecciones no ulcerativas del aparato genital, asistidos en atención especializada [Prevalence among males from the general population of agents responsible of not ulcerative genital tract infections, assisted in specialized care]. Rev Esp Quimioter 2019;32(6):545–50 [Spanish. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31642639; PMCID: PMC6913070].

- [6] Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Onate C, Giacaman-von der Weth MM, Ferrer- Guillén B, Martínez-Domenech Á, García-Legaz Martínez M, et al. Aislamiento de *Haemophilus* spp. en exudados uretrales como posible agente etiológico de uretritis aguda: estudio de 38 casos. Actas Dermosifiliogr 2019;110(1):38–42.
- [7] Hsu M-S, Wu M-Y, Lin T-H, Liao C-H. *Haemophilus parainfluenzae* urethritis among homosexual men. J Microbiol Immunol Infect 2015;48(4):450–2.
- [8] Nørskov-Lauritsen N. Classification, identification, and clinical significance of *Haemophilus* and *Aggregatibacter* species with host specificity for humans. Clin Microbiol Rev 2014;27(2):214–40.
- [9] Boucher MB, Bedotto M, Couderc C, Gomez C, Reynaud-Gaubert M, Drancourt M. *Haemophilus pittmaniae* respiratory infection in a patient with siderosis: a case report. J Med Case Rep 2012;6(1):120.
- [10] Nørskov-Lauritsen N, Bruun B, Andersen C, Kilian M. Identification of haemolytic *Haemophilus* species isolated from human clinical specimens and description of *Haemophilus sputorum* sp. nov. Int J Med Microbiol 2012;302(2):78–83.
- [11] Campos J. GÉNERO *Haemophilus*: INTERÉS CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO [Internet]. Seimc.org. [last accessed on October 26, 2021]. Available from: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/hparain.pdf>.

Emerging Presence of Culturable Microorganisms in Clinical Samples of the Genitourinary System: Systematic Review and Experience in Specialized Care of a Regional Hospital

Antonio Rosales-Castillo ^{1,2}, Gemma Jiménez-Guerra ³, Lara Ruiz-Gómez ⁴, Manuela Expósito-Ruiz ⁵
José María Navarro-Mari ³ and José Gutiérrez-Fernández ^{2,3,4,*}

¹ Servicio de Medicina Interna, Virgen de las Nieves University Hospital & Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Avenida de las Fuerzas Armadas 2, 18014 Granada, Spain; anrocas90@hotmail.com

² Program in Clinical Medicine and Public Health, University of Granada & Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), 18016 Granada, Spain

³ Laboratory of Microbiology, Virgen de las Nieves University Hospital & Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Avenida de las Fuerzas Armadas 2, 18014 Granada, Spain; bobdiegjg@gmail.com (G.J.-G.); josem.navarro.sspa@juntadeandalucia.es (J.M.N.-M.)

⁴ Department of Microbiology, School of Medicine, University of Granada & Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Avenida de la Investigación 11, 18016 Granada, Spain; lararuizgomez@correo.ugr.es

⁵ Unit of Biostatistics, Department of Statistics, School of Medicine, University of Granada, 18016 Granada, Spain; mexpositoruiz@ugr.es

* Correspondence: josegf@ugr.es

Abstract: The detection of emerging pathogens responsible for genitourinary infections has increased with technological advances. We conducted a systematic review of publications on the involvement of these microorganisms in genitourinary samples, and we also investigated their presence and antibiotic susceptibility in samples from patients at our regional hospital (Granada, Spain). The MEDLINE database was searched up to 31 December 2020, and a cross-sectional descriptive study was performed of results obtained in urine samples and genital exudates from January 2016 through December 2019. The review highlighted the frequent involvement of *Neisseria meningitidis* in genital infections, while the data on other microorganisms were consistent with findings in our patient series. The emerging microorganisms most often responsible for urinary tract infections were *Streptococcus bovis* (58.5%) and *Gardnerella vaginalis* (23.6%) in females, and *S. bovis* (32.3%), *Aerococcus urinae* (18.6%), and *Corynebacterium* spp. (16.9%) in males; those most frequently reported in genital infections were *S. viridans* (36.4%) in females and *C. glucuronolyticum* (32.2%) and *G. vaginalis* (35.6%) in males. In general, emerging pathogens are resistant to conventional antibiotics such as penicillin. However, there has also been an increase in beta-lactam resistance by the *S. bovis* group and *Corynebacterium* spp. The systematic review showed that emerging microorganisms are responsible for only a small percentage of genitourinary infections but are of major clinical interest, with a predominance of the *S. bovis* group, *G. vaginalis*, *Lactobacillus* spp., *Aerococcus* spp., and *Corynebacterium* spp. in urine samples and of *G. vaginalis* and *C. glucuronolyticum* in genital samples. Given the increasing resistance to antibiotics empirically prescribed in patients with genitourinary infections, it is recommended to create an antibiogram in all cases.

Keywords: urinary tract infection; emerging pathogens; cervix bacteria; vaginitis bacteria; balano-posthitis bacteria; prostatitis bacteria; epididymitis bacteria; urethritis bacteria

Introduction

Genitourinary infections are among the most frequent infections worldwide and are responsible for a large percentage of hospital and primary care consultations, and a delay in their correct diagnosis and treatment can sometimes have serious consequences

for patients. The microbiological agents most widely considered in diagnostic protocols are *Enterobacteriaceae*, *enterococci*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and *Candida* spp. However, major technological advances now permit the detection of microbiological agents that had not previously been identified as responsible for infections and whose cultures had tested negative, resulting in the prescription of non-targeted broad spectrum empirical antibiotics.

The capacity to identify these less well-known agents allows an antibiogram to be created, which is of major clinical relevance because of their resistance to the antibiotics most often empirically prescribed in this type of infection (e.g., quinolones and fosfomycin). This allows the selection of a targeted antibiotic treatment, with the associated microbiological and ecological advantages. Early descriptions in the literature of infrequent microorganisms involved in cases of cystitis and prostatitis [1–4] have been followed by an increasing number of reports as microbiological techniques and culture methods have improved. There are various possible explanations for the failure to consider these microorganisms, including their misclassification due to the absence of distinctive phenotypic criteria or the misinterpretation of significant growth as “contamination by microbiota”, and their non-detection by standard methods due to their slow growth and the need for nutritionally enriched culture media [5]. They include *Corynebacterium* spp., *Aerococcus*

spp., *Actinotignum* spp., *Lactobacillus* spp., *Streptococcus bovis* (SBG) and *viridans* (SVG) groups, *Facklamia* spp., *Pasteurella* spp., *Neisseria meningitidis*, and *Gardnerella vaginalis*. Their development and emergence in genitourinary tract infections have been favored by multiple social factors, including the early initiation of sexual relations by adolescents, among other societal trends. They are of particular concern because they can arise in the absence of the pathogens habitually associated with genitourinary tract infections and are increasingly frequent in older populations with more concomitant diseases. Given the lack of information in the literature on these microorganisms and the increase in their detection through improved clinical microbiology techniques, studies are needed to update diagnostic and therapeutic protocols accordingly. Hence, the objective of this study was to analyze the presence of infrequent microorganisms in genitourinary samples through a systematic review of the literature and a study of the microorganisms detected in our regional hospital and their antibiotic susceptibility.

1. Material and Methods

1.1. Systematic Review

The MEDLINE database was searched for relevant publications up to 31 December 2020. The terms “urinary tract infection” and “emergent pathogens” were used in an open search and the terms *cervix bacteria*, *vaginitis bacteria*, *balanitis bacteria*, *posthitis bacteria*, *prostatitis bacteria*, *epididymitis bacteria*, and *urethritis bacteria* in an open search filtered by “Case Report” and “Letter”. Review exclusion criteria were: studies on microorganisms habitually involved in genitourinary infections (*Enterobacteriaceae*, glucose non-fermenting gram-negative bacilli, *Candida* spp., or *Hemophilus* spp.); studies on *Staphylococcus* spp. And some *Streptococcus* spp., including only SBG, SVG, and *Streptococcus pneumoniae*; studies on microorganisms responsible for sexually transmitted infections; studies that did not report on the relationship of microorganisms with a clinical situation, and studies that were not published in English or Spanish. The references of all studies were reviewed to complete the search.

1.2. Study of Suspected Clinical Episodes

A cross-sectional descriptive study was performed on microbiology laboratory results obtained in samples from patients suspected of genitourinary system infection attended between 1 January 2016 and 31 December 2019 by specialist, emergency, and outpatient care departments of the Virgen de las Nieves University Hospital in Granada (Spain), a regional specialist center serving over 330,000 inhabitants. No exclusion criteria were

applied, except for the exclusion of duplicates and repeat microbiological studies of the same episode. Urine samples from patients suspected of urinary tract infection (UTI) were gathered from mid-stream micturition, permanent catheterization, provisional catheterization, pediatric atric urine collection bag, or nephrostomy catheter under anti-contamination conditions and were processed as previously described, using a 1- μ L calibrated loop and UriSelect 4 chromogenic culture medium (Bio-Rad, Barcelona, Spain) incubated for 24 h at 37 °C.

In samples from the Nephrology Department alone, a lamb blood agar plate (Becton-Dickinson, Madrid, Spain) was added and incubated in CO₂. Cutoff points for colony growth were: Negative (<10,000 UFC/mL and <1000 UFC/mL in urine from provisional catheterization); Positive (bacteriuria >100,000 UFC/mL of one or two uropathogens, or between 10,000 and 100,000 of one alone; and >10,000 UFC/mL of one or two uropathogens, or between 1000 and 10,000 UFC/mL of one alone in urine from provisional catheterization); or Mixed (>10,000 UFC/mL of more than two uropathogens).

Semen, glans, endocervical, genital ulcer and urethral exudate samples from patients suspected of genital system infection were processed as previously described, using real-time multiplex PCR to investigate the presence of *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*,

T. vaginalis (BD MAX CT/GC/TV BD, Franklin Lakes, NJ, USA), *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* (BD MAX System, BioGX DNA, 350-011-A-MAX, Amsterdam, The Netherlands). In samples of vulvovaginal exudates, DNA hybridization tests were used to detect *G. vaginalis*, *Candida* spp., and *trichomonas* (BD AF-FIRM VPIII, BD, Madrid, Spain) in a BD MicroProbe Processor, and they were also seeded on blood agar (Becton-Dickinson), chocolate agar (Becton-Dickinson), Martin-Lewis agar (Becton-Dickinson) media for *N. gonorrhoeae* and on Chromogenic agar medium for *Candida* spp. (BIO-RAD). Results were considered significant when there was monomicrobial and abundant growth (up to the third seeding area) of an opportunistic pathogen or the presence of a strict pathogen. The presence of *M. hominis* and *U. urealyticum* was indicated when the study yielded a value of Ct > 30. More information on the sensitivity of the PCR system to detect mycoplasmas and ureaplasmas is available from the manufacturer (https://drive.google.com/drive/folders/1KuQwlMsrmBlQx_3ftQHc4T3re1Zd0_tk (accessed on 30 November 2021)). Given that a value of Ct > 30 indicates a higher microorganism concentration and *M. hominis* and *Ureaplasma* spp. can be potential colonizers, these were only reported in samples with this result.

Optimal identification of the isolated microorganisms was performed using MALDI-TOF mass spectrometry (Biotype, Brucker Daltonics, Billerica, MA, USA) and/or MicroScan Walkaway (Beckman-Coulter, Brea, CA, USA). The susceptibility study was conducted by broth microdilution using the automated MicroScan Walkaway system for SBG and diffusion gradient strips (MIC Test Strip, Liofilchem, Italy) for the remaining microorganisms, as recommended by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (<https://eucast.org/> (accessed on 30 November 2021)) [6] and/or Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (<https://clsi.org/> (accessed on 30 November 2021)) [7] for the year of isolation. In the absence of reference data, use was made of interpretation criteria for microorganisms that are similar in respiratory metabolism, Gram staining behavior, and growth rate. Isolated microorganisms were classified in the laboratory reports as susceptible, intermediate, or resistant to tested antibiotics, accompanied by a request for clinical assessment of the report.

Data were gathered from the Andalusian public health laboratory computer system (MODULAB®) on type of sample, origin, microorganism, and patient sex and age for their anonymized evaluation. The microorganisms excluded from the literature search (see above) were also excluded from this study (Enterobacteriaceae, glucose non-fermenting gram-negative bacilli, *Candida* spp., *Hemophilus* spp., *Staphylococcus* spp., selected *Streptococcus* spp., and microorganisms producing sexually transmitted infections). Episodes in which the microorganism of interest was isolated alongside another microorganism were also excluded, given the impossibility of distinguishing the one responsible

for the associated disease. The objectives were to evaluate the results obtained for nonmicrobial culturable microorganisms with an abundant and significant presence and to determine the rate of emerging pathogens in genitourinary system infections at our hospital from 2016 through 2019. In a descriptive analysis, absolute and relative frequencies were calculated for each type of sample, grouped by microorganism. The relationship between the presence of microorganisms and age or sex was evaluated using Pearson's chi-square test or Fisher's test (when no more than 20% of cells had expected frequencies <5), considering $p < 0.05$ as significant. Finally, the susceptibility of microorganisms to antibiotics was calculated by clinical category. IBM SPSS Statistics 19 was used for data analyses. Adequate clinical information was not available to analyze factors associated with the presence of a given microorganism.

2. Results

2.1. Systematic Review

The search of the literature yielded 54 items on emerging microorganisms in genitourinary samples (see Tables 1–3 and S1). The most frequently reported UTI-producing microorganisms were *Corynebacterium* spp., *Aerococcus* spp., and *Actinotignum* spp. (Table 1) The most frequently reported urethritis-producing microorganism in males were *Neisseria meningitidis* (15 cases), *Corynebacterium* spp., and *Streptococcus* spp. (Table 2). In genital episodes other than urethritis, the most frequent were *N. meningitidis* and *Actinotignum schaalii*, with three cases each (Table 3).

Table 1. Articles in the systematic review on emerging microorganisms in urinary tract infections.

Article	Age-Sex	Predisposing Factors	Microorganism	Clinical Manifestations	Clinical Sample	Microbiological Treatment Method	Identification	
Vedel G et al., 2006	64-Male	Recurrent urolithiasis	<i>Corynebacterium pseudogenitalium</i>	Urinary infection	tract	Urine	Norfloxacin	RNAr 16S gene sequencing
El Sayegh H et al., 2007	61-Male	Vesicocutaneous fistula	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	Cystitis		Urine	Quinolones	Not described
Perciaccante A et al., 2007	57-Male	Systemic lupus erythematosus Left obstructive uropathy with hydronephrosis	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	Cystitis		Urine	Teicoplanin	Not described
Beteta A et al., 2009	34-Female	Not described	<i>Corynebacterium striatum</i>	Urinary infection	tract	Urine	Ciprofloxacin	API Coryne (BioMérieux)
Larios OE et al., 2010	76-Female	Recurrent urinary tract infection	<i>Actinotignum schaalii</i>	Urinary tract infection		Urine	Clindamycin	Not described
Zimmermann P et al., 2012	8-Male	Neurogenic dysfunction	<i>Actinotignum schaalii</i>	Urinary tract infection		Urine	Trimethoprim-Sulfamethoxazole Amoxicillin	RNAr 16S gene sequencing
Barberis C et al., 2018	36-Female	Chronic renal failure	<i>Corynebacterium coyleae</i>	Urinary tract infection		Urine	Piperacillin/tazo-bactam Ciprofloxacin	MALDI-TOF PCR amplification rpoB gene sequence analysis
Jiménez G et al., 2018	80-Male	Benign prostate hypertrophy	<i>Aerococcus sanguinicola</i>	Urinary septic shock Kidney failure		Urine	Amoxicillin-clavulanic acid	MALDI-TOF RNAr 16S gene sequencing
	88-Male	Not described	<i>Aerococcus sanguinicola</i>	Urinary tract infection		Urine	Cefuroxime	MALDI-TOF RNAr 16S gene sequencing
Lorenzin G et al., 2018	69-Male	Type 2 diabetes mellitus Terminal renal disease Other comorbidities	<i>Myroides odoratimimus</i>	Urinary tract infection		Urine	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	MALDI-TOF RNAr 16S gene sequencing

Table 1. Cont.

Article	Age-Sex	Predisposing Factors	Microorganism	Clinical Manifestations	Clinical Sample	Microbiological Treatment Method	Identification
Figueroa F et al., 2019	55-Male	Not described	<i>Aerococcus urinae</i>	Urinary tract infection Mitral valve endocarditis	Urine Blood	Gentamicin Penicillin G	Not described
Pichon M et al., 2019	67-Female	Neurogenic bladder Recurrent urinary infection	<i>Corynebacterium riegelii</i>	Urinary sepsis	Urine Blood	Amoxicilin Gentamicin	MALDI-TOF
Napolitani M et al., 2019	20-Male	Suprapubic catheter	<i>Kocuria kristinae</i>	Urinary tract infection	Not described	Not described	Not described

Table 2. Articles in the systematic review on emerging microorganisms in urethritis.

Article	Age-Sex	Predisposing Factors	Microorganism	Clinical Manifestations	Clinical Sample	Microbiological Treatment Method	Identification
Gregory JE et al., 1979	27-Male	Alcohol abuse	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Procaine penicillin	Not described
Karolus JJ et al., 1980	29-Male	Oral-genital and vaginal contact	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Procaine penicillin	Not described
Chowdhury MNH et al., 1984	35-Male	Sexual relations with female partner (non-extramarital, oral-genital, or anal)	<i>Streptococcus group B</i>	Urethritis	Urethral exudate	Phenoxymethylpenicillin	Not described
Noble RC et al., 1985	25-Male with a female	Vaginal and oral sexual relation	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Urethritis	Urethral exudate	Ampicillin Probenecid	Not described
Hay PE et al., 1989	16-Male	Oral sex (female)	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Spectinomycin Doxycycline	Not described
Wilson APR et al., 1989	18-Male	Sexual relations with steady partner (female)	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Ampicillin Probenecid	Not described
Phillips EA et al., 1989	19-Male	Sexual (female) contact	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Amoxicillin Doxycycline	Not described
Shanmugaratnam K et al., 1989	25-Male	Oral-genital contact	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Ciprofloxacin	Not described
Faigel HC et al., 1990	26-Male	Oral-genital contact (female)	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Not described	Not described
Coker DM et al., 1991		Spontadic sexual relations (female)	<i>Moraxella urethralis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Ciprofloxacin	Not described
Quarto M et al., 1991	35-Male	Occasional oral sex with a female	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Ampicillin	Not described
Kanemitsu N et al., 2003	48-Male	Oral-genital contact	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Levofloxacin	Enzymatic profiles
Orden B et al., 2004	36-Male	Unprotected oral and vaginal sexual relations	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Ceftriaxone Doxycycline	API NH (bioMérieux)
Rodríguez CN et al., 2005	27-Male	Oral and vaginal sexual relations with several women	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Ceftriaxone Doxycycline	API NH (bioMérieux)
Urra E et al., 2005	38-Male	Sexual relations with steady partner (female)	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Minocycline	API NH (bioMérieux)
Abdolrasouli A et al., 2007	23-Male	Unprotected fellatio	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Urethritis Urethral and throat exudate		Ciprofloxacin	Not described
Koroglu M et al., 2007	43-Male	Multiple partners	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Urethritis	Urethral exudate	Amoxicillin	BD BBL Crystal test

Table 2. Cont.

Article	Age-Sex	Predisposing Factors	Microorganism	Clinical Manifestations	Clinical Sample	Microbiological Treatment Method	Identification
Galán-Sánchez F et al., 2011	Sexual relations 18-Male	with multiple partners	<i>Corynebacterium glucuronolyticum</i>	Urethritis	Urethral exudate	Ciprofloxacin	API Coryne sistem
Katz AR et al., 2011	Oral and vaginal 26-Male	sex with one woman	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Cefixime Azithromycin	API NH (bioMérieux)
Bousquet A et al., 2012	Unprotected 35-Male	oral-genital sex with males and females	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Ceftriaxone Azithromycin	MALDI-TOF
Abdolrasouli A et al., 2013	Possible 27-Male	unprotected sexual relations	<i>Corynebacterium propinquum</i>	Urethritis	Urethral exudate	Azithromycin Vancomycin	API Coryne system (bioMérieux)
Babics A et al., 2015	36-Male	Not described	<i>Gardnerella vaginalis</i>	Urethritis	Urine Blood	Azithromycin Ceftriaxone	MALDI-TOF (Bruker)
Gherardi G et al., 2015	37-Male	Not described	<i>Corynebacterium glucuronolyticum</i>	Genitourinary tract infection	Urethral exudate Semen Urine	Ciprofloxacin	MALDI-TOF RNA 16S gene sequencing
Seynabou Lo et al., 2015	52-Male	Previous urethroplasties	<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	Urinary tract infection	Urine	Imipenem	MALDI-TOF
Grandolfo M et al., 2016	39-Male	Not described	<i>Neisseria elongata nitroreducens</i>	Purulent balanoposthitis Urethritis	Urethral exudate	Ceftriaxone mupirocin	Vitek 2 compact system (bioMérieux)
Jannic A et al., 2019	Sexual relations 22-Male partner (female)	with steady	<i>Neisseria meningitidis</i>	Urethritis	Urethral exudate	Ceftriaxone Azithromycin	MALDI-TOF

Table 3. Articles in the systematic review on emerging microorganisms in episodes otherthan urethritis.

Article	Age-Sex	Predisposing Factors	Microorganism	Clinical Manifestations	Clinical Sample	Microbiological Treatment Method	Identification
CERVICITIS							
Jaffe LR et al., 1983	16-Female	Not described	<i>Neisseria meningitidis</i>	Pelvic inflammatory disease	Vaginal exudate	Procaine Probencid Ampicillin	penicillin Not described
Quentin R et al., 1991	80-Female	Genital adenocarcinoma	<i>Pasteurella multocida</i>	Metrorrhagia Mucopurulent vaginal secretion Occasional fever	Vaginal exudate	Amoxicillin-clavulanic acid Metronidazole	Not described
Harriau P et al., 1997	19-Female	Pregnancy	<i>Neisseria meningitidis</i>	Endocervical infection	Endocervical exudate Urine	Amoxicillin	Not described
VAGINITIS							
Greif Z et al., 1986	34-Female	Contact with farm parasites and birds Pregnancy	<i>Pasteurella multocida</i>	Septicemia	Blood Vaginal exudate	Cephalotin Tobramycin	Not described
Vila de Muga Met al., 2008	5-Female	Not described	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vaginitis-peritonitis	Vaginal exudate	Ceftriaxone Amoxicillin	Not described
Chen X et al., 2015	9-Female	Not described	<i>Corynebacterium amycolatum</i>	Vaginitis	Vaginal exudate	Topical benzalkonium chloride Amoxicillin	Vitek-2 bacterial identification system (bioMérieux) MALDI-Biotyper
Gómez C et al., 2018	28-Female	Not described	<i>Moraxella osloensis</i>	Tumor in right groin Right adenopathy	Vaginal exudate	Azithromycin	MALDI-TOF RNA 16S gene sequencing

Table 3. Cont.

Article	Age-Sex	Predisposing Factors	Microorganism	Clinical Manifestations	Clinical Sample	Microbiological Treatment Method	Identification	
BALANITIS								
Grandolfo M et al., 2016	39-Male	Not described	<i>Neisseria elongata nitroreducens</i>	Purulent balanoposthitis Urethritis	Urethral exudate	Ceftriaxone mupirocin	Topical	Vitek 2 compact system (bioMérieux)
PROSTATITIS/EPIDIDYMITIS								
Nguyen C et al., 1990	39-Male	Suprapubic removal of vesical calculus	<i>Streptococcus mutans</i>	Prostatic abscess	Purulent abscess material	Ampicillin Gentamicin Ceftriaxone Amoxicillin	Not described	
QU L et al., 2003	37-Male	Transplantation of part of intestine (Crohn's disease)	<i>Nocardia asteroides</i>	Prostatitis	Urine	Ciprofloxacin Ampicillin-Sulbactam Ceftriaxone Trimethoprim-Sulfamethoxazole	Not described	
Martinaud C et al., 2008	92-Male	Prostatic adenoma Arterial hypertension Parkinson	<i>Actinotignum schaalii</i>	Sepsis Prostatitis	Urine	Ofloxacin Ceftriaxone Gentamicin Amoxicillin	RNAr 16S sequencing	gene
Torres E et al., 2013	48-Male	Arterial hypertension Left ventricular hypertrophy Renal failure	<i>Actinotignum schaalii</i>	Seminal fluid Prostatitis	Urine	Amoxicillin-clavulanic acid	MALDI-TOF RNAr 16S gene sequencing	
Siller M et al., 2016	43-Male	Not described	<i>Actinotignum schaalii</i>	Chronic prostatitis	Urethral exudate	Amoxicillin-clavulanic acid	MALDI-TOF	
Kawahara K et al., 2018	29- Male	Not described	<i>Neisseria meningitidis</i>	Prostatitis Arthritis	Urine	Not described	Not described	

In the non-filtered search, 950 articles were initially retrieved for “urinary tract infection” and “emerging pathogens”, and 12 of these met eligibility criteria for inclusion (Table 1); 699 articles were retrieved for urethritis bacteria, of which 26 were included in the review (Table 2), 580 for cervix bacteria, of which three were included; 1574 for vaginitis bacteria, of which 4 were included (Table 3); 79 for “balanitis or posthitis” bacteria, of which one was included; and 620 for “prostatitis or epididymitis” bacteria, of which six were included (Table 3).

2.2. Study of Suspected Clinical Episodes

From January 2016 through December 2019, 50,823 clinical episodes were microbiologically studied for suspicion of UTI, and 15,736 (30.96%) were positive for significant bacteriuria, including 223 (1.4%) produced by culturable emerging microorganisms. Among 2618 episodes with suspicion of genital infection, 1,113 (42.5%) were positive, including 88 (7.9%) produced by emerging microorganisms (Tables 4 and 5). Over the same period, 45 positive genitourinary episodes were recorded in 2016, 80 in 2017, 109 in 2018, and 77 in 2019. In samples from urinary episodes, the most frequent emerging microorganisms were SBG (91 episodes), followed by *Gardnerella vaginalis*, *Aerococcus urinae*, *Aerococcus sanguinicola*, and, in nephrology patients and patients aged >65 years, *Lactobacillus* spp.

By sex (Table S2), the most frequent emerging microorganisms in UTI episodes were SBG (58.5%) and *G. vaginalis* (23.6%) in females and *Aerococcus* spp. (28.8%) and *Corynebacterium* spp. (16.9%) in males ($p < 0.001$). By age (Table S3), the most frequent microorganism was SBG (88.9%) in children (aged 14 years), whereas there was a wider distribution of microorganisms in adults (aged > 14 years): SBG in 45.7%, *G. vaginalis* in 23.2%, *Aerococcus* spp. in 15.9%, *Lactobacillus* spp. in 7.9%, and *Corynebacterium* spp. in 7.3% ($p < 0.016$). By sex (Table S4), the most frequent emerging microorganisms in episodes of genital infection were *G. vaginalis* (35.6%) and *Corynebacterium glucuronolyticum* (32.2%).

in males (all adults), and SVG (45.5%) and *Eikenella corrodens* (27.3%) in females (almost all adults) ($p < 0.001$).

Table 4. Presence of emerging microorganisms in the series of clinical samples.

Microorganism	Urine Male	Urine Female	Endocervical Exudate	Urethral Exudate	Glans Exudate	Semen	Total
<i>Actinobaculum massiliensis</i>	2	1	1				4
<i>Actinotignum schaalii</i>	2	2	1	1	2	1	9
<i>Actinotignum sanguinis</i>					1	1	2
<i>Actinomyces turicensis</i>	4		1				5
<i>Aerococcus christensenii</i>			1				1
<i>Aerococcus urinae</i>	11	7			2	1	21
<i>Aerococcus sanguinicola</i>	6	4				1	11
<i>Aerococcus viridans</i>		1					1
<i>Aeromonas hydrophila</i>			1				1
<i>Alloscardovia omnicondens</i>		1	1			1	3
<i>Corynebacterium amycolatum</i>		4			1	1	6
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	1						1
<i>Corynebacterium glucuronolyticum</i>	5		1	1	5	1	12
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	1					2
<i>Corynebacterium minutissimum</i>		1					1
<i>Corynebacterium striatum</i>	2						2
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	5	1	1				7
<i>Eikenella corrodens</i>				3			3
<i>Facklamia hominis</i>	1	1	1	1	1	2	7
<i>Gardnerella vaginalis</i>	9	29		10	1	10	59
<i>Lactobacillus crispatus</i>		3					3
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>		3					3
<i>Lactobacillus fermentum</i>		1					1
<i>Lactobacillus gasseri</i>	4	6					10
<i>Lactobacillus iners</i>						1	1
<i>Lactobacillus jensenii</i>		4					4
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1	1					2
<i>Leptotrichia trevisanii</i>			1				1
<i>Moraxella osloensis</i>			1	1			2
<i>Neisseria meningitidis</i>			2				2
<i>Pasteurella bettiae</i>			1	2			3
<i>Streptococcus group bovis</i>	19	72				3	91
<i>Streptococcus group viridans (anginosus, constellatus)</i>	4	2	7		1		14
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			1				1
TOTAL	77	146	24	20	10	34	311

Urethral samples were all from male patients, and the most frequent microorganisms were *G. vaginalis* ($n = 10$ isolates) and *C. glucuronolyticum* ($n = 5$). In endocervical exudates ($n = 24$), the most frequent microorganism was SVG ($n = 7$). In semen and glans exudate samples, the most frequent microorganisms were *C. glucuronolyticum* ($n = 13$) and *G. vaginalis* ($n = 11$).

The susceptibility of the detected uropathogens is exhibited in Table 6, highlighting the resistances obtained for *Corynebacterium* spp., SBG, SVG and *Lactobacillus* spp. Among genital infections (Tables 7–9), resistance to clindamycin and metronidazole was observed for *Actinobaculum massiliensis* and *Actinotignum schaalii* and resistance to some penicillins for *Neisseria meningitidis*.

Table 5. Annualized presence of emerging microorganisms in study of genital infection in malesand females.

Microorganism	2016	2017	2018	2019	Total
<i>Actinotignum schaalii</i>		3	2	5	
<i>Actinobaculum massiliensis</i>		1		1	
<i>Actinotignum sanguinis</i>			1	1	2
<i>Actinomycetes turicensis</i>	1				1
<i>Aerococcus christensenii</i>			1		1
<i>Aerococcus urinae</i>			2	1	3
<i>Aerococcus sanguinicola</i>				1	1
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1				1
<i>Alloscardovia omnicolens</i>			1	1	2
<i>C. amycolatum</i>			2		2
<i>C. glucuronolyticum</i>				11	19
<i>C. urealyticum</i>				1	1
<i>Eikenella corrodens</i>		2	1		3
<i>Facklamia hominis</i>			3	2	5
<i>Gardnerella vaginalis</i>	2	2	7	10	21
<i>Lactobacillus iners</i>	1				1
<i>Leptotrichia trevisanii</i>			1		1
<i>Moraxella osloensis</i>			2		2
<i>Neisseria meningitidis</i>	1		1		2
<i>Pasteurella bettiae</i>			1	2	3
<i>Streptococcus group bovis</i>	2		1		3
<i>Streptococcus group viridans</i>	1	2	1	4	8
(<i>anginosus</i> , <i>constellatus</i>)					1
<i>S. pneumoniae</i>				1	
Total	8	13	35	32	89

Table 6. Percentage antibiotic susceptibility of emerging microorganisms isolated in UTI *.

Agent	Susceptibility (%)									
	<i>A. Massili-ensis</i> (n = 3)	<i>A. schaalii</i> (n = 4)	<i>A. urinae</i> (n = 18)	<i>A. guinicola</i> (n = 10)	<i>A. san- A. viridans</i> (n = 1)	<i>Corynebacterium</i> (n = 22)	<i>F. hominis</i> (n = 2)	<i>Lactobaci- llus</i> ** (n = 23)	<i>S. group bovis</i> (n = 91)	<i>S. group viridans</i> (n = 6)
Pen	P	100	100	90	100	0	8		100	90
	AMP		100	100				0	70	100
	AMC	100			100				100	50
	TZP	100								
Cef	CTX		100	100	100	100	14	100		100
	CFM					0				
Carba	IPM	100	100			0			70	
	MEM	100		90	100	29		100		100
Quino	CIP			88	22	100	27			
	LEV		0				0	100	0	77
	MXF	33	100							50
Amg	CN			0		69				
Gcp	VA	100	100	100	100				100	100
Tetra	TE		100	100		92			21	100
Ntm	MTZ	0	0					0		
Rif	RD		100	100		100				
Various	SXT			0	0		0		0	99
	FOS									100
	F		100	100						

* Antibiogram not performed for *A. turicensis* (n = 4), *A. omnicolon* (n = 1), or *G. vaginalis* (n = 38). ** *Lactobacillus*: *crispatus*, *delbrueckii*, *fermentum*, *gasseri*, *jensenii*, *rhamnosus*. Penicillins (Pen), Cephalosporins (Cef), Carbapenems (Carba), Quinolones (Quino), Aminoglycosides (Amg), Glycopeptides (Gcp), Tetracycline (Tetra), Nitroimidazole (Ntm), Rifampicin (Rif), Sulfamides (Sulf), Amoxicillin-Clavulanic (AMC), Ampicillin (AMP), Penicillin (P), Piperacillin-Tazobactam (TZP), Cefotaxime (CTX), Cefixime (CFM), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Ciprofloxacin (CIP), Levofloxacin (LEV), Moxifloxacin (MXF), Gentamicin (CN), Teicoplanin (TEC), Vancomycin (VA), Tetracycline (TE), Metronidazole (MTZ), Rifampicin (RD), Trimethoprim-Sulfamethoxazole (SXT), Fosfomycin (FOS), Nitrofurantoin (F).

Table 7. Percentage antibiotic susceptibility of emerging microorganisms isolated in urethral exudate *.

Agents		Susceptibility (%)				
		<i>A. schaalii</i> (n = 1)	<i>C. glucuronolyticum</i> (n = 5)	<i>F. hominis</i> (n = 1)	<i>M. osloensis</i> (n = 1)	<i>P. bettyae</i> (n = 2)
Pen	AMP	100	20	100	100	100
	AMC			100	100	100
Cef	CTX	40			100	
Carba	IMP MEM			100	100	
		0				
Quino	CIP		40			100
	LEV				100	
	MXF			100		
Amg	CN		60			
Gcp	VA	100	100	100		
Tetra	TEDO	100	60			100
Mcr	E AZM		0		100	
Linco	DA	100	0	0		
Oxa	LZD		100			
Ntm	MTZ	0		0		
Rif	RD		100			
Sulf	SXT		100		100	100

* Antibiogram was not performed for *G. vaginalis* (n = 10). Penicillins (Pen), Cephalosporins (Cef), Carbapenems (Carba), Quinolones (Quino), Aminoglycosides (Amg), Glycopeptides (Gcp), Tetracycline (Tetra), Macrolides (Mcr), Lincosamides (Linco), Oxazolidone (Oxa), Nitroimidazole (Ntm), Rifampicin (Rif), Sulfamides (Sulf), Amoxicillin-Clavulanic (AMC), Ampicillin (AMP), Penicillin (P), Piperacillin-Tazobactam (TZP), Cefotaxime (CTX), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Ciprofloxacin (CIP), Levofloxacin (LEV), Moxifloxacin (MXF), Gentamicin (CN), Vancomycin (VA), Tetracycline (TE), Doxycycline (DO), Erythromycin (E), Azithromycin (AZM), Clindamycin (DA), Linezolid (LZD), Metronidazole (MTZ), Rifampicin (RD), Trimethoprim-Sulfamethoxazole (SXT).

Table 8. Percentage antibiotic susceptibility of emerging microorganisms isolated in genital samples from females *.

Agent	Susceptibility (%)										
	<i>A. Massiliensis</i> (n = 1)	<i>A. schaalii</i> (n = 1)	<i>A. hydrophila</i> (n = 1)	<i>A. omnico-lens</i> (n = 1)	<i>Corynebacterium</i> (n = 2)	<i>E. corrodens</i> (n = 3)	<i>L. trevisai-nii</i> (n = 1)	<i>M. osloensis</i> (n = 1)	<i>N. meningitidis</i> (n = 2)	<i>P. bettyae</i> (n = 1)	<i>S. pneumoniae</i> (n = 7)
Pen	P	100					100		0	100	86
	AMP		0	100		100		100	0	100	
	AMC	100	100	0	100	100	100	100	100	100	
	TZP		100								
Cef	KZ		0								
	FOX		100								
	CXM		100								
	CTX		100			100		100	100		
	CFM										
	CAZ		100								
Carb	FEP		100								
	ETP		100								
	IMP	100	100			100	100				
	MEM							100	100	100	100
Mbac	ATM		100								

Table 8. Cont.

Agent	Susceptibility (%)										
	A. sis (n = 1)	A. schaalii (n = 1)	A. hydrophi- la (n = 1)	A. omnico- iens (n = 1)	Corynebacte- riuM (n = 2)	E. corrodens (n = 3)	L. trevisa- ni <i>i</i> (n = 1)	M. osloen- sis (n = 1)	N. Meningiti- dis (n = 2)	P. hettwegi (n = 1)	S. pneu- nia (n = 7)
NA					0						
Quino	CIP			0	50	100			100	100	100
	LEV				100		100		100	100	50
	MXF					0					
Amg	AK	100	100								
	CN		100								
	TOB		100	100							
Gcp	TEC	100	100		100				100	100	100
											0
Tetra	TE	100						100			
		100									
	DO	100									
Mcr	TGC										
	E AZM				100	33	0	100	0	50	0
Linco	DA	0	0	100	50	100					83
Oxa	LZD				100				100	100	
Ntm	MTZ	0	0			0					
Rif	RD				100						
Sulf	SXT		100		0		100	100	100	100	

* Antibiogram was not performed for *A. turicensis* (n = 1), *A. christensenii* (n = 1), or *Facklamia hominis* (n = 1). Penicillins (Pen), Cephalosporins (Cef), Carbapenems (Carba), Monobactams (Mbac), Quinolones (Quino), Amino-glycosides (Amg), Glycopeptides (Gcp), Tetracycline (Tetra), Macrolides (Mcr), Lincosamides (Linco), Oxazolidone (Oxa), Nitroimidazole (Ntm), Rifampicin (Rif), Sulfamides (Sulf), Amoxicillin-Clavulanic (AMC), Ampicillin (AMP), Penicillin (P), Piperacillin-Tazobactam (TZP), Cefazolin (KZ), Cefoxitin (FOX), Cefuroxime (CXM), Ce-fotaxime (CTX), Cefixime (CFM), Ceftazidime (CAZ), Cefepime (FEP), Ertapenem (ETP), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Aztreonam (ATM), Nalidixic acid (NA), Ciprofloxacin (CIP), Levofloxacin (LEV), Moxi-floxacine (MXF), Amikacin (AK), Gentamicin (CN), Tobramycin (TOB), Teicoplanin (TEC), Vancomycin (VA), Tetracycline (TE), Doxycycline (DO), Tigecillin/Tigecycline (TGC), Erythromycin (E), Azithromycin (AZM), Clin-damycin (DA), Linezolid (LZD), Metronidazole (MTZ), Rifampicin (RD), Trimethoprim-Sulfamethoxazole (SXT), Daptomycin (DAP), Fosfomycin (FOS), Nitrofurantoin (F).

Table 9. Percentage antibiotic susceptibility of emerging microorganisms isolated in semen and glans exudate samples *.

Agent	Susceptibility (%)								
	A. schaalii (n = 3)	A. sanguinis (n = 2)	A. urinae, A. sanguinicola (n = 4)	A. omnicolens (n = 1)	C. glucuronolyticum (n = 13)	F. hominis (n = 3)	L. iners (n = 1)	S. group bovis (n = 3)	
Pen	P 100	100	100	0	54	100			
	AMP 100		100			100	100		
	AMC 100			100					67
Cef	CTX		100		100	100			
Carba	IMP 100			100	100			100	
			100						
Quino	CIP		100		23	100			
	LEV 100		100	0		100			33
MXF									
Amg	CN				0				
Gcp	VA 100	100	100	100	100	100	100	100	
Tetrac	TE 100	100	100		46	100			0
Mcr	TG AZM				77	100	0		0

Table 9. Cont.

Agent		Susceptibility (%)						
<i>A. schaalii</i> (n = 3)		<i>A. sanguinis</i> (n = 2)	<i>A. urinae, A. sanguinicola</i> (n = 4)	<i>A. omnicolens</i> (n = 1)	<i>C. glucuronolyticum</i> (n = 13)	<i>F. hominis</i> (n = 3)	<i>L. iners</i> (n = 1)	<i>S. group bovis</i> (n = 3)
Linco	DA	100		100	23			67
Oxa	LZD			100		100		100
Ntm	MTZ	0	0	0				
Rif	RD		100		100			
Sulf	SXT	0			100			
	FOS				0			100
	F		100					

* Antibiogram was not performed for *C. amycolatum* (n = 2), *G. vaginalis* (n = 11), or *S. viridans* group (*S. anginosus*) (n = 1). Penicillins (Pen), Cephalosporins (Cef), Carbapenems (Carba), Quinolones (Quino), Aminoglycosides (Amg), Glycopeptides (Gcp), Tetracycline (Tetra), Macrolides (Mcr), Lincosamides (Linco), Oxazolidone (Oxa), Nitroimidazole (Ntm), Rifampicin (Rif), Sulfamides (Sulf), Amoxicillin-Clavulanic (AMC), Ampicillin (AMP), Peni- cillin (P), Cefotaxime (CTX), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Ciprofloxacin (CIP), Levofloxacin (LEV), Mox- ifloxacin (MXF), Gentamicin (CN), Vancomycin (VA), Tetracycline (TE), Erythromycin (E), Azithromycin (AZM), Clindamycin (DA), Linezolid (LZD), Metronidazole (MTZ), Rifampicin (RD), Trimethoprim-Sulfamethoxazole (SXT), Daptomycin (DAP), Fosfomycin (FOS), Nitrofurantoin (F).

3. Discussion

Bacterial infections of the genitourinary tract are frequently empirically treated with generic antibiotics because routine laboratory procedures are unable to provide a diagnosis. However, advances in the diagnostic procedures available to clinical microbiology laboratories (e.g., mass spectrometry—MALDI-TOF, media enrichment and molecular techniques) have improved identification of the microorganisms responsible for these infections, allowing specifically targeted treatments to be applied in a larger proportion of cases [8].

Overall, the findings of the systematic review of 54 selected studies are comparable with the results obtained in the laboratory of our hospital. They indicate that microorganisms responsible for genital infection can sometimes be opportunistic and may or may not be usually present in the genital tract. For instance, they can be introduced into the genital tract during sexual activity without barrier protection or from intrauterine devices, tampons, and exploratory medical procedures, among others, and pregnancy and previous disease may also play a role. Hence, understanding of the development of disease by emerging microorganisms is hampered by the influence of numerous and heterogeneous predisposing factors [9]. The evidence presented here (Tables 2 and 3) confirms the implication of these microorganisms in episodes of genital infection. In line with findings published in the reviewed articles, the microorganisms most frequently detected among males in the present series were *N. meningitidis*, *Corynebacterium* spp., streptococci and,

finally, *G. vaginalis*. It has been reported that *G. vaginalis* forms part of the urogenital microbiota in 7–11% of males and may represent a focus of infection [10,11]. Likewise, the predominant microorganisms in females were *S. anginosus* and *S. constellatus*, which form part of the oral, respiratory, and gastrointestinal microbiota but can produce clinical infections when outside their usual habitat [12]. The low percentage susceptibility of these infections to penicillin and levofloxacin, frequently associated with resistance to macrolides, cotrimoxazole, tetracyclines, streptogramin B, or lincosamides [13], hinders their treatment. Three isolates of *E. corrodens* were detected in samples from females; this microorganism is part of the oral microbiota but can produce gynecological infections, frequently polymicrobial, including pelvic inflammatory disease in IUD carriers and chorioamnionitis [14]. In contrast, genus *Pasteurella* spp. is infrequent in genital samples and its detection is therefore of particular interest [15]. *Facklamia hominis* is also a highly infrequent pathogen in humans, although its prevalence may be underestimated, and it was detected in samples from episodes of UTI, urethritis, and balanoposthitis in the present study. The variability of its susceptibility profile complicates the management of infection with this microorganism, and there is no established empirical treatment [16,17], so that antibiotic susceptibility

studies are necessary. In the present series, isolates of *Moraxella osloensis* were detected in samples from episodes of urethritis and genital infection. This microorganism is susceptible to most of the studied antibiotics except for azithromycin, although the most appropriate therapy is not well established [18–20]. The isolate of *Alloscardovia omnicolens* detected was not susceptible to metronidazole or moxifloxacin, as previously reported [21,22]. *Leptotrichia* can be part of the oral microbiota, and immunosuppression or vaginal mucosal erosion can be predisposing factors for disease after translocation, and it is usually resistant to moxifloxacin [23,24]. Finally, *N. meningitidis* has been isolated in the genital tract as a cause of urethritis and is commonly susceptible to most studied antibiotics, including amoxicillin, ceftriaxone, and doxycycline [25], although resistance to penicillin and ampicillin was observed in the present study. In relation to UTI, both the reviewed articles and the present study describe the frequent presence of *Corynebacterium* spp., *Aerococcus* spp. and *Actinotignum* spp. which have been considered contaminants, possibly favoring their underdiagnosis. Moreover, some of these have phenotypic characteristics similar to those of enterococci or streptococci, as in the case of *Aerococcus* spp., leading to frequent confusion. A further cause of the underestimation of *Corynebacterium* spp. as a UTI producer may have been the absence of enriched media to achieve their growth [5], given that they usually grow slowly with minute colonies on blood agar medium in the presence of CO₂. In the present series, blood agar culture medium was used for at-risk populations, including nephrology patients and those of an advanced age, facilitating the detection of emerging microorganisms. Emerging uropathogens include the SBG, especially *Streptococcus gallolyticus*, subspecies *pasteurianus*, although species and subspecies could not be specified in all cases and these data are therefore not reported; however, studies using MALDI-TOF have shown that almost all SBG isolates correspond to the aforementioned subspecies [26]. Most episodes with SBG isolates were in adult women, in line with a previous report that *S. gallolyticus* is a potential agent responsible for bacteriuria in females with a history of urological disease and/or diabetes [12]. The ability to select the appropriate therapy is limited by the lack of clinical cutoff points to interpret antibiograms, which have only been established for ampicillin, penicillin, vancomycin, teicoplanin, and clindamycin. Epidemiological cutoff points are frequently used to overcome this limitation, and in general there have been reports of resistance to erythromycin, clindamycin, levofloxacin, and cotrimoxazole, especially for

S. gallolyticus [27]. *G. vaginalis* is currently considered a possible uropathogen with likely sexual transmission to males, explaining its increased detection in male urine cultures and genital disease, although it continues to be underdiagnosed [11]. It was detected in urine samples from nephrology patients thanks to the utilization of blood agar medium (see above). Another relevant genus is *Aerococcus* spp., highlighting the predominance of *A. urinae* and *A. sanguinicola* in elderly males with underlying urological disease, who are at higher risk of UTI from infrequent pathogens [28]. Nevertheless, its possible presence should also be considered in adolescents because the diagnosis is often delayed and potentially severe disease (e.g., pyelonephritis, bacteremia, endocarditis or peritonitis) can develop [29]. It is therefore important to rule out the genus *Aerococcus* genus when a urine culture has a significant alpha-hemolytic microorganism count before reporting it as urogenital microbiota. Antibiotic susceptibility cutoff points for *Aerococcus* spp. were published by EUCAST in 2017 [30] and by CLSI in 2015 [31]. This genus is usually susceptible to beta-lactams, the antibiotic of choice, and to vancomycin, which is reserved for allergic patients in combination with gentamycin [32]. However, *A. viridans* has elevated minimum inhibitory concentration (MIC) values for penicillin and aminoglycosides, and resistance to vancomycin has been reported [33,34]. Both the review and our laboratory results evidence elevated MICs for nitrofurantoin, fluoroquinolones, and cotrimoxazole [28]. The susceptibility varies among species, and a susceptibility study is necessary before the selection of antibiotic. *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus delbueckii* were frequently detected in our urine samples, especially in women of advanced age. Both, especially the former, are considered contaminant microbiota as part of the normal vaginal, gastrointestinal, and

oropharyngeal microbiota that can translocate to the urinary system. They have a low virulence, except in patients with immunosuppression or mucosal erosion or undergoing endoscopic procedures [35]. There are documented cases of endocarditis, chorioamnionitis, and renal abscesses in patients with underlying kidney disease, and this possibility should be considered by clinicians [36,37]. All emerging microorganisms under study were mainly detected in adults, and their isolation in samples from children has been exceptional. In fact, the only frequent microorganism observed in the children was SBG, with 16 episodes.

In our laboratory, *Corynebacterium* spp. and *Actinotignum* spp. were frequently present in urine cultures and genital exudates, highlighting the presence of *C. urealyticum* and

C. glucuronolyticum, which was especially prevalent among males. Most species of this genus are mucoepithelial microbiota, which can be opportunistic pathogens of the genitourinary system. In cases of suspected infection by *Corynebacterium* spp., incubation should be prolonged when the culture remains negative at 24 h given their slow growth [38], or blood agar media should be used. *Corynebacterium* spp. have undergone the largest number of susceptibility studies because of an increase in the resistance of this genus over recent years. The data from our hospital reveal resistance to penicillin and gentamycin and a high degree of resistance to ciprofloxacin, tetracyclines and lincosamides, limiting the usefulness of these antibiotics [38–40]. *A. schaalii* and *A. sanguinis* species of the genus *Actinotignum* were isolated in the present series, and *A. schaalii* was frequently associated with UTI. The presence of this genus may be underdiagnosed because the identification is technically challenging and a prolonged culture time is required, with the need to apply molecular techniques in some cases. Its presence has been related to humidity in the genital area due to diaper use or incontinence, among other causes [41]. *Actinotignum* is commonly resistant to fluoroquinolones and cotrimoxazole, and empirical treatment with beta-lactams is recommended [42]. The most prevalent species in the present study was *A. schaalii*, which is resistant to metronidazole, clindamycin and, occasionally, to nitrofurantoin and gentamicin. It is susceptible to beta-lactams (except for mecillinam), tetracyclines, vancomycin, rifampicin, and linezolid [43,44]. *Actinobaculum massiliensis* is phylogenetically close to *Actinotignum* spp. and may be part of the genitourinary tract microbiota, but it is also a potential pathogen [45].

This is an observational single-center study with no control group. A further potential limitation is that isolates might have translocated from habitats in which they form part of the microbiota (in which case they are of clinical interest) or they might have been part of the microbiota at the site of their detection. However, the presence of isolates was only reported when detected in a non-habitual localization in order to strengthen the scientific rigor of the study. In addition, strict microbiological criteria were applied, including only those with monomicrobial presence and a significant count in urine cultures or an abundant presence in genital exudates. Habitual pathogens were excluded. Special consideration was also given to samples from nephrology and elderly patients.

Although the data presented here may suggest a change in the bacterial flora causing genitourinary infections, this possibility is not supported by the present study because cultures were not followed over time. It should also be noted that exclusion of the most prevalent causes of infection [46,47] creates an incorrect picture of changes in the flora responsible for genitourinary infections. Nevertheless, further clinical research is needed to evaluate responses to the antibiotic treatments.

4. Conclusions

Emerging microorganisms are responsible for a small but clinically relevant proportion of genitourinary infections and are frequently resistant to antibiotics empirically prescribed to treat genitourinary infections, such as ciprofloxacin and fosfomycin. It is essential to consider them among possible genitourinary pathogens and to create an antibiogram when required.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm11051348/s1>, Table S1: Articles in the systematic review of emerging microorganisms in the genitourinary system, Table S2: Most frequent emerging microorganisms in cases of suspected urinary infection by sex, Table S3: Most frequent emerging microorganisms in cases of suspected urinary infection by age, Table S4: Most frequent emerging microorganisms in genital samples by sex.

Author Contributions: Conceptualization, J.G.-F.; Investigation, A.R.-C., G.J.-G., L.R.-G., M.E.-R., J.M.N.-M. and J.G.-F.; Writing—original draft, J.G.-F.; Writing—review & editing, J.M.N.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Institutional Review Board Statement: The study protocol complied with the principles of the Helsinki Declaration and ethical epidemiological research. No additional sampling was conducted by the laboratory, and the routine diagnostic protocol was always followed. In this non-interventionist study, biological material was only used for the standard diagnosis of urogenital tract infections as ordered by attending physicians, with no change in routine procedures. For this reason, there was no need to obtain the informed consent of patients for global results analysis, in accordance with the ethical guidelines of the World Health Organization for health-related research in humans. The database was fully anonymized, and patient episodes were only identified by their regional health record number and were replaced by any infectious episode that occurred more than 6 weeks later. Permission to access and analyze the data was granted by the Clinical Microbiology Department Management Unit. The study was approved by the Ethics and Human Research Committee of the hospital (code #0751-N-20).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available in the main text.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Abercrombie, G.F.; Allen, J.; Maskell, R. *Corynebacterium vaginalis* urinary-tract infection in a man. *Lancet* **1978**, *1*, 766. [CrossRef]
2. Ronald, A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. *Am. J. Med.* **2002**, *113* (Suppl. 1), 14S–19S. [CrossRef]
3. Nguyen, C.; Dascal, A.; Mendelson, J. Prostatic abscess caused by *Streptococcus mutans*. *Can. J. Infect. Dis.* **1990**, *1*, 82–84. [CrossRef] [PubMed]
4. Ortí, T.; Martín, A.; Palafox, E.; Bonilla, I. Urinary infection by *Corynebacterium* species: Presentation of 8 cases. *Med. Clin.* **1985**, *85*, 266–268.
5. Kline, K.A.; Lewis, A.L. Gram-positive uropathogens, polymicrobial urinary tract infection, and the emerging microbiota of the urinary tract. *Microbiol. Spectr.* **2016**, *4*, 4. [CrossRef]
6. EUCAST: European Committee on Antimicrobials Susceptibility Testing. 2020. Available online: <https://eucast.org/> (accessed on 30 November 2021).
7. Woods, G.L.; Brown-Elliott, B.A.; Conville, P.S.; Desmond, E.P.; Hall, G.S.; Lin, G.; Pfyffer, G.E.; Ridderhof, J.C.; Siddiqi, S.H.; Wallace, R.J., Jr.; et al. CLSI Guideline. 2020. Available online: <https://clsi.org/> (accessed on 30 November 2021).
8. Wolf, E.A.; Rettig, H.C.; Lupatsii, M.; Schlüter, B.; Schäfer, K.; Friedrich, D.; Graspeuntner, S.; Rupp, J. Culturomics Approaches Expand the Diagnostic Accuracy for Sexually Transmitted Infections. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 10815. [CrossRef] [PubMed]
9. Beigi, R.H.; Wiesenfeld, H.C. Pelvic inflammatory disease: New diagnostic criteria and treatment. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* **2003**, *30*, 777–793. [CrossRef]
10. Lagacé-Wiens, P.R.S.; Ng, B.; Reimer, A.; Burdz, T.; Wiebe, D.; Bernard, K. *Gardnerella vaginalis* bacteremia in a previously healthy man: Case report and characterization of the isolate. *J. Clin. Microbiol.* **2008**, *46*, 804–806. [CrossRef]
11. Ruiz-Gómez, M.L.; Martín-Way, D.A.; Pérez-Ramírez, M.D.; Gutiérrez-Fernández, J. Male deep infections by *Gardnerella vaginalis*. A literature review and a case report. *Rev. Esp. Quimioter.* **2019**, *32*, 469–472.
12. Hoen, B. *Infections Due to Streptococcus Bovis/Streptococcus Equinus Complex (SBSEC; Formerly Group D Streptococci)*; Post, T.W., Ed.; UpToDate: Waltham, MA, USA, 2021.
13. Wo, S.; Dubrovskaya, Y.; Siegfried, J.; Papadopoulos, J.; Jen, S.P. Clinical outcomes of ceftriaxone vs penicillin g for complicated viridans group streptococci bacteremia. *Open Forum Infect. Dis.* **2020**, *8*, 542. [CrossRef]
14. Correa Martínez, L.; González Velasco, C.; Gaona Álvarez, C.E.; Sánchez Castañón, J. Tuboovarian abscess due to *Eikenella corrodens*. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* **2018**, *36*, 319–320. [CrossRef] [PubMed]

15. Zaramella, P.; Zamorani, E.; Freato, F.; Cattai, M.; Meloni, G.A. Neonatal meningitis due to a vertical transmission of *Pasteurella multocida*. *Pediatr. Int.* **1999**, *41*, 307–310. [CrossRef] [PubMed]
16. Goméz-Luque, J.M.; Foronda-García-Hidalgo, C.; Gutiérrez-Fernández, J. Balanoposthitis by *Facklamia hominis* in pediatrics. *Rev. Esp. Quimioter.* **2019**, *32*, 278–280. [PubMed]
17. Gahl, M.; Stöckli, T.; Fahrner, R. *Facklamia hominis* bacteremia after transurethral resection of the prostate: A case report. *BMC Urol.* **2020**, *20*, 192. [CrossRef]
18. Gómez-Camarasa, C.; Fernández-Parra, J.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. *Moraxella osloensis* emerging infection. Visiting to genital infection. *Rev. Esp. Quimioter.* **2018**, *31*, 178–181.
19. Abdolrasouli, A.; Amin, A.; Baharsefat, M.; Roushan, A.; Hemmati, Y. *Moraxella catarrhalis* associated with acute urethritis imitating gonorrhoea acquired by oral-genital contact. *Int. J. STD AIDS* **2007**, *18*, 579–580. [CrossRef]
20. Takahashi, S.; Murata, K.; Ozawa, K.; Yamada, H.; Kawakami, H.; Nakayama, A.; Asano, Y.; Mochizuki, K.; Mikamo, H. *Moraxella* species: Infectious microbes identified by use of time-of-flight mass spectrometry. *Jpn. J. Ophthalmol.* **2019**, *63*, 328–336. [CrossRef]
21. Isnard, C.; Lienhard, R.; Reissier, S.; Rodriguez, S.; Krähenbühl, J.; Liassine, N.; Guérin, F.; Cattoir, V.; Information, P.E.K.F.C. In vitro antimicrobial susceptibility of *Alloscardovia omnivorens* and molecular mechanisms of acquired resistance. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2016**, *84*, 227–229. [CrossRef]
22. Cardona-Benavides, I.; Puertas-Prieto, A.; Pinilla-Martín, F.J.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. *Alloscardovia omnivorens* emerging presence in premature rupture of membranes. *New Microbiol.* **2019**, *42*, 237–239. [PubMed]
23. Eribe, E.R.K.; Olsen, I. *Leptotrichia* species in human infections II. *J. Oral Microbiol.* **2017**, *9*, 1368848. [CrossRef]
24. Mora-Palma, J.C.; Rodríguez-Oliver, A.J.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Emergent genital infection by *Leptotrichia trevisanii*. *Infection* **2019**, *47*, 111–114. [CrossRef] [PubMed]
25. Kanemitsu, N.; Hayashi, I.; Satoh, N.; Hayakawa, T.; Mitsuya, H.; Hayase, Y.; Hiramoto, K.; Kojima, M. Acute urethritis caused by *Neisseria meningitidis*. *Int. J. Urol.* **2003**, *10*, 346–347. [CrossRef] [PubMed]
26. Hou-Pérez, E.; Aparicio-Gómez, J.A.; Gómez-Camarasa, C.; Gutiérrez-Fernández, J. A study of urinary tract infections by *Streptococcus gallolyticus* ssp. *pasteurianus*. *Rev. Esp. Quimioter.* **2019**, *32*, 189–191.
27. Pompilio, A.; Di Bonaventura, G.; Gherardi, G. An overview on *Streptococcus bovis/Streptococcus equinus* complex isolates: Identification to the species/subspecies level and antibiotic resistance. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 480. [CrossRef]
28. Jiménez-Guerra, G.; Lara-Oya, A.; Martínez-Egea, I.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Urinary tract infection by *Aerococcus sanguinicola*. An emerging opportunistic pathogen. *Rev. Clin. Esp.* **2018**, *218*, 351–355. [CrossRef]
29. Gutiérrez-Fernández, J.; Gámiz-Gámiz, A.; Navarro-Marí, J.M.; Santos-Pérez, J.L. Genitourinary tract infection in children due to *Aerococcus* other than *Aerococcus viridans*. Literature review and 3 case reports. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* **2021**, *39*, 156–158. [CrossRef]
30. Archive of EUCAST Tables and Documents. Available online: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/ (accessed on 30 November 2021).
31. CLSI. *Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria*, 3rd ed.; CLSI guideline M45; Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, USA, 2015.
32. Carkaci, D.; Nielsen, X.C.; Fuursted, K.; Skov, R.; Skovgaard, O.; Trallero, E.P.; Lienhard, R.; Åhman, J.; Matuschek, E.; Kahlmeter, G.; et al. *Aerococcus urinae* and *Aerococcus sanguinicola*: Susceptibility Testing of 120 Isolates to Six Antimicrobial Agents Using Disk Diffusion (EUCAST), Etest, and Broth Microdilution Techniques. *Open Microbiol. J.* **2017**, *11*, 160–166. [CrossRef]
33. Tai, D.B.G.; Go, J.R.; Fida, M.; Saleh, O.A. Management, and treatment of *Aerococcus* bacteremia and endocarditis. *Int. J. Infect. Dis.* **2021**, *102*, 584–589. [CrossRef]
34. Rasmussen, M. Aerococci and aerococcal infections. *J. Infect.* **2013**, *66*, 467–474. [CrossRef]
35. Darbro, B.W.; Petroelje, B.K.; Doern, G.V. *Lactobacillus delbrueckii* as the cause of urinary tract infection. *J. Clin. Microbiol.* **2009**, *47*, 275–277. [CrossRef]
36. Jiménez-Guerra, G.; Pérez-Ramírez, M.D.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Urinary tract infection caused by *Lactobacillus delbrueckii*, a microorganism used as a probiotic. *Rev. Esp. Quimioter.* **2017**, *30*, 229–230.
37. Sirichoat, A.; Flórez, A.B.; Vázquez, L.; Buppasiri, P.; Panya, M.; Lulitanond, V.; Mayo, B. Antibiotic Susceptibility Profiles of Lactic Acid Bacteria from the Human Vagina and Genetic Basis of Acquired Resistances. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 2594. [CrossRef] [PubMed]
38. Abdolrasouli, A.; Roushan, A. *Corynebacterium propinquum* associated with acute, nongonococcal urethritis. *Sex Transm. Dis.* **2013**, *40*, 829–831. [CrossRef] [PubMed]
39. Meštrović, T. A microbial game of whack-a-mole: Clinical case series of the urethral uncloaking phenomenon caused by *Corynebacterium glucuronolyticum* in men treated for *Chlamydia trachomatis* urethritis. *Infection* **2019**, *47*, 121–124. [CrossRef] [PubMed]
40. Barberis, C.M.; Montalvo, E.; Imas, S.; Traglia, G.; Almuzara, M.N.; Rodriguez, C.H.; Famiglietti, A.; Mazzocchi, O.; Vay, C. Total nephrectomy following *Corynebacterium coyleae* urinary tract infection. *JMM Case Rep.* **2018**, *5*, e005149. [CrossRef] [PubMed]
41. Ruiz-García, C.; Muñoz-Hoyos, A.; Lara-Oya, A.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. *Actinotignum* induced balanoposthitis in children. A literature review and a case report. *An. Pediatr.* **2018**, *89*, 246–248. [CrossRef]
42. Pedersen, H.; Senneby, E.; Rasmussen, M. Clinical and microbiological features of *Actinotignum* bateremia: A retrospective observational study of 57 cases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2017**, *36*, 791–796. [CrossRef]

43. Lotte, R.; Lotte, L.; Ruimy, R. *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): A newly recognized pathogen-review of the literature. *Clin. Microbiol. Infect.* **2016**, *22*, 28–36. [CrossRef]
44. Lara-Oya, A.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): A new cause of balanitis. *Med. Clin.* **2016**, *147*, 131–132. [CrossRef]
45. Carrillo-Ávila, J.A.; Bonilla-García, L.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. The first reported case of pelvic inflammatory disease caused by *Actinobaculum massiliense*. *Anaerobe* **2019**, *55*, 93–95. [CrossRef]
46. Pérez-Torralba, C.; Ruiz-Olivares, M.; Sanbonmatsu-Gámez, S.; Expósito-Ruiz, M.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Increased infections by herpes simplex virus type 1 and polymicrobials of the genital tract, in the general population of a Spanish middle city. *Rev. Esp. Quimioter.* **2021**, *34*, 320–329. [CrossRef] [PubMed]
47. Artero-López, J.; Gutiérrez-Soto, B.; Expósito-Ruiz, M.; Sorlózano-Puerto, A.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Etiology of urinary tract infections in our health area and susceptibility profile of the most common uropathogens. *Arch. Esp. Urol.* **2021**, *74*, 197–207. [PubMed]

Presence and Relevance of Emerging Microorganisms in Clinical Genitourinary Samples

Antonio Rosales-Castillo ¹, Manuela Expósito-Ruiz ², Miguel Gutiérrez-Soto ³, José María Navarro-Marí ⁴ and José Gutiérrez-Fernández ^{4,5,*}

¹ Department of Internal Medicine, Virgen de las Nieves University Hospital and Doctoral Program of Clinical Medicine and Public Health, University of Granada, Granada Institute of Biohealth Research (Ibs.), Avda. de las Fuerzas Armadas 2, 18014 Granada, Spain

² Biostatistics Unit, Department of Statistics, School of Medicine, University of Granada, 18012 Granada, Spain

³ Emergency Department, Montilla Hospital, 14550 Cordoba, Spain

⁴ Laboratory of Microbiology, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada Institute of Biohealth Research (Ibs.), Avda. de las Fuerzas Armadas 2, 18014 Granada, Spain

⁵ Department of Microbiology, School of Medicine, University of Granada, Granada Institute of Biohealth Research (Ibs.), Avenida de la Investigación 11, 18016 Granada, Spain

* Correspondence: josegf@ugr.es

Abstract: Microorganisms responsible for genitourinary infections increasingly include species other than conventional etiological agents that are of clinical and pathogenic relevance and therapeutic interest. This cross-sectional descriptive study selected samples from clinical genitourinary episodes between January 2016 and December 2019 in which emerging microbiological agents were detected. The patients' epidemiological characteristics, clinical presentation, antibiotic treatment, and outcome were studied to identify their pathogenic role. The emerging microorganisms most frequently detected in urinary tract infections were *Streptococcus bovis* (58.5%) and *Gardnerella* spp. (23.6%) in females and *S. bovis* (32.3%), *Aerococcus urinae* (18.6%), and *Corynebacterium* spp. (16.9%) in males, while the most frequently detected in genital infections were *S. viridans* (36.4%) in females and *C. glucuronolyticum* (32.2%) and *Gardnerella* spp. (35.6%) in males. All cases in female children were produced by *S. bovis*. Symptomatic episodes were more frequent with *Aerococcus* spp. and *S. bovis* and the presence of leukocytosis more frequent with *Aerococcus* spp. Quinolones and doxycycline were most often prescribed antibiotics for genital infections and quinolones and amoxicillin-clavulanic acid for urinary infections. Urinary infection by *Aerococcus* spp. was more frequent in males of advanced age, *Corynebacterium* spp. was more frequent in permanent vesical catheter carriers, and episodes of asymptomatic bacteriuria by *Gardnerella* spp. were more frequent in patients with kidney transplant and chronic consumers of corticosteroid therapy. *Lactobacillus* spp. should be considered in urinary infections of patients of advanced age and with a previous antibiotic load. Genital infection by *Gardnerella* spp. was significantly associated with a history of risky sexual relations.

Keywords: genital and urinary infection; emerging pathogens; clinical significance

1. Introduction

Infection is defined as the invasion of a host organism's bodily tissues by disease-causing organisms and can result from the interplay between pathogens and the defenses of the hosts they infect [1]. Urinary tract infection (UTI) is the second most frequent infection in humans after respiratory tract infection, affecting 150 million people a year worldwide and posing a serious public health problem [2]. It mainly appears in healthy women with no underlying disease or functional or structural urinary tract anomaly. Recent sexual activity is considered the most important risk factor for UTI, which may explain its higher incidence between the ages of 18 and 40 years; it has been estimated that around 50–60% of adult women will have at least one UTI episode during their lifetime [3]. Most cases are non-complicated

UTIs, although these can have a major health impact given possible relapses and the potential progression to pyelonephritis or sepsis, damaging the kidney and even causing preterm delivery in pregnant women [4]. UTIs can be classified as low (acute cystitis, urethritis, and prostatitis), high (pyelonephritis and pyonephrosis), or, according to the absence or presence of risk factors (childhood age, male sex, pregnancy, presence of urinary catheter and/or recurrent, obstructive, functional, or structural disorders), non-complicated.

Etiologically, *Escherichia coli* is responsible for 80–85% of UTI cases, with the remainder produced by *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp., or *Candida* spp. The etiology of UTI can be modified by various risk factors, including the age, sex, and institutionalization of patients, the presence of diabetes, spinal cord lesions, urinary catheterization, and previous urinary tract instrumentation and/or the receipt of antibiotic [3]. For their part, genital infections are classified as vulvovaginal and cervical in females according to their localization [5] and are most frequently produced by candidiasis, trichomoniasis, or anaerobic bacteria associated with vaginal dysbiosis, such as *G. vaginalis*, *G. swidsinskii*, or *G. piotii* [6,7]. The most prevalent entities in males are urethritis, balanitis, and chronic prostatitis, considered responsible for 6–15% of cases of male infertility and most often caused by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*.

However, other pathogens are emerging as responsible for these diseases in certain clinical settings. These microorganisms may have been overlooked or poorly classified due to the lack of distinctive phenotypic criteria, the consideration of their significant growth as contamination by microbiota, and failure in their detection by standard methods, sometimes because of their slow growth and the need for nutritionally demanding culture media [8,9]. Advances in microbiological techniques have revealed new scenarios of clinical and microbiological relevance and increased the detection of these pathogens, including *Corynebacterium* spp., *Aerococcus* spp., *Actinotignum* spp., *Actinobaculum massiliense*, *Actinomyces turicensis*, *Alloscardovia omnivorens*, *Aeromonas hydrophila*, *Eikenella corrodens*, *Lactobacillus* spp., *Streptococcus bovis* group (SBG), *pneumoniae*, and *viridans* group (SVG), *Leptotrichia trevisanii*, *Facklamia* spp., *Pasteurella* spp., *Neisseria meningitidis*, and *Gardnerella* spp. [10].

The objective of this study was to analyze the clinical characteristics of episodes associated with the genitourinary presence of these emerging microorganisms, including clinical manifestations, analytical findings, risk factors, comorbidities, outcomes, and therapeutic approaches, with the aim of facilitating early recognition and clinical suspicion of these etiologic agents and improving clinical treatments and the prognosis.

2. Material and Methods

2.1. Study Design

The study included 312 clinical samples with the single isolation of an emerging microorganism responsible for genitourinary disease received by the microbiology laboratory of Virgen de las Nieves University Hospital (Granada, Southern Spain) between January 2016 and December 2019; 89 of samples corresponded to genital infection episodes and 223 to urinary infection episodes. Samples were from patients attended in the Emergency (General and Pediatric), Urology, and Infectious Diseases Departments, which cover the populations of Granada city and its metropolitan area. Samples came from different episodes (6 weeks after any previous episode), and all were processed in accordance with the established laboratory protocol [10].

≥ 2.2. Microbiological Procedures

Samples from patients with suspicion of UTI were collected from mid-stream micturition, permanent catheterization, provisional catheterization, pediatric urine collection bag, or nephrostomy catheter under anti-contamination conditions. They were processed using a 1-µL calibrated loop and UriSelect 4 chromogenic culture medium (Bio-Rad, Barcelona, Spain) incubated for 24 h at 37 °C. In samples from the Nephrology Department, a sheep blood agar plate (Becton-Dickinson, Madrid, Spain) was added and incubated in CO₂.

Breakpoints for colony growth were: Negative (<10,000 UFC/mL and <1000 UFC/mL in urine from provisional catheterization); Positive (>100,000 UFC/mL of one or two uropathogens, or 10,000–100,000 of a single uropathogens, or, in urine from provisional catheterization, >10,000 UFC/mL of one or two uropathogens or 1000–10,000 UFC/mL of a single uropathogen); or Mixed (>10,000 UFC/mL of more than two uropathogens). Real-time multiplex PCR was used in semen, glans, endocervical, genital ulcer, urethral, and rectal exudate samples from patients with suspicion of genital infection to determine the presence of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* (BD MAX CT/GC/TV BD, Franklin Lakes, NJ, USA), *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* (BD MAX System, BioGX DNA, 350-011-A-MAX, Amsterdam, the Netherlands). DNA hybridization tests and BD MicroProbe Processor were used for the detection of *Gardnerella* spp., *Candida* spp., and *Trichomonas* (BD AFFIRM VPIII, BD, Madrid, Spain) in samples of vulvovaginal exudates, which were also seeded on blood agar (Becton-Dickinson), chocolate agar (Becton-Dickinson), Martin-Lewis agar (Becton-Dickinson) media for *N. gonorrhoeae* and on chromogenic agar medium for *Candida* spp. (BIO-RAD). A significant result was defined by monomicrobial and abundant growth (to third seeding area) of an opportunistic pathogen or the presence of a strict pathogen. Infection with *M. hominis* or *U. urealyticum* was recorded when a value of Ct 30 was obtained. MALDI-TOF mass spectrometry (Biotyper, Brucker Daltonics, Billerica, MA, USA) and/or MicroScan Walkaway (Beckman-Coulter, Brea, CAL) were used for the optimal identification of isolated microorganisms. All microorganisms were identified by MALDI-TOF mass spectrometry except for SBG and *Aeromonas hydrophila*, which were identified using MicroScan Walkaway.

2.3. Study Variables

Clinical and epidemiological data were gathered from electronic clinical records on the sex, age, type of sample, microorganism isolated, presence of immunosuppression (due to solid organ transplantation, active neoplasm, chronic corticoid consumption, hemodialysis, diabetes mellitus, infection by human immunodeficiency virus [HIV]), previous risky sexual relations, associated clinical manifestations or asymptomatic episode, pregnancy, therapeutic decision and antibiotic treatment, resolution/relapse, and related mortality. Analytical data: presence of leukocytosis ($>12,000/\text{mm}^3$), C reactive protein (CRP), and radiological findings (imaging test and any alterations) were also collected. Pathological urine analysis was defined by the presence in urinary sediment of 5 leukocytes per high-power field (400X), accompanied or not by nitrites, proteins, or red blood cells.

2.4. Statistical Analysis

In the statistical analysis, absolute (n) and relative (%) frequencies were calculated for qualitative variables and medians with interquartile range (IQR) for continuous variables. The Kolmogorov-Smirnov test was then applied to check the normality of variable distribution. The relationship of microorganism type with epidemiological characteristics, treatment, and clinical outcome was studied by constructing contingency tables to calculate percentages of the variables for each microorganism. The independence hypothesis was tested by using Pearson's chi-square test or, when applicability conditions were not met (20% of expected frequencies < 5), Fisher's exact test. When Pearson's chi-square test showed statistical significance (<0.05), corrected typified residues were analyzed to identify the box in the table responsible for the difference. Quantitative variables were analyzed with the non-parametric Kruskall-Wallis test and 2-by-2 comparisons with the Mann-Whitney U test (corrected significance level of 0.005). SPSS 19 was used for data analyses (IBM SPSS, Armonk, NY, USA).

2.5. Ethical Considerations

The study protocol was performed in agreement with the Helsinki Declaration and ethical epidemiological research principles. The study was non-interventionist and in-

volved no change to routine procedures, meeting conditions for exemption from the need for informed consent. The biological material was used solely for the standard diagnosis of urogenital tract infections as prescribed by attending physicians. The protocol for sampling and routine diagnostic procedures was not modified in any way. Data derived from completely anonymous database in which patients were substituted by the infectious episodes (6 weeks after previous episode). The permission to access and utilize data was granted by the Clinical Microbiology Management Unit of Virgen de las Nieves Hospital in Granada, Spain. This study was approved by the Ethics and Human Research Committee (Internal code: 2538-N-21).

3. Results

Supplementary Table S1 lists the episodes of genital and urinary infections and results for the study variables. Results were first divided between genital infection and urinary infection groups, and each group was then sub-divided into male and female adults and children (<14 years). Clinical episodes associated with immunosuppressive conditions are also reported.

3.1. Genital Infection

Out of the 89 samples corresponding to genital infection episodes, 24 (27%) were from females and 65 (73%) from males. Among the 24 females, 22 (91.7%) were adults and 2 (8.3%) children (<14 years). Among the 65 males, 58 (89.2%) were adults and 7 (10.8%) children. The mean (standard deviation {SD}) age of the 22 female adults was 36.7 (11.9) years, and all had a Charlson index of 0 except for one woman (6, metastatic neoplasm). The localization of samples from females was endocervical in 16/24 (66.7%); genital ulcer in 4/24 (16.7%); vaginal in 3/24 (12.5%), and vulvar in 1/24 (4.2%). Table 1 exhibits the results obtained for epidemiological and clinical variables. There were four episodes (18.2%) of potentially severe pelvic inflammatory disease (PID) produced by *A. massiliense*, *E. corrodens*, SVG, and *L. trevisanii*, respectively. Supplementary Table S2 lists microorganisms isolated in this group and their frequency. Antibiotic treatment was prescribed in 19/22 episodes (86.4%), most frequently with doxycycline + metronidazole (2/19; 10.5%), ampicillin + gentamicin (2/19; 10.5%), and oral metronidazole (2/19; 10.5%). Only two episodes corresponded to female children (2/24; 8.3%), whose samples were from a genital localization and endocervical ulcer, respectively, detecting isolates of *A. schaali* and *A. turicensis*. Both girls had symptoms (100% vaginal pruritus, 50% dysuria, 50% abdominal pain) that were resolved by empirical treatment.

The mean (SD) age of the 58 male adults was 42.8 (16.7) years, and their mean Charlson index was 0.7 (1.7). The origins of samples from adult males were semen (32/58; 55.2%), urethral exudate (20/58; 34.5%); balanopreputial exudate (4/48; 8.3%); rectal exudate (1/58; 1.7%), or genital ulcer (1/58; 1.7%). Table 2 displays their clinical and epidemiological characteristics. Supplementary Table S3 lists microorganisms isolated in this group and their frequency. Antibiotic treatment was prescribed for 40/58 episodes (69%), most frequently with doxycycline (14/40; 35%). The mean (SD) age of the seven male children was 5.6 (4) years, and the origin of their samples was balanopreputial exudate (6/7; 85.7%) or genital ulcer (1/7; 14.3%). A different isolate was detected in each sample, i.e., SVG, *A. urinae*, *A. schaali*, *F. hominis*, *A. sanguinis*, *C. amycolatum*, and *Aeromonas hydrophila*; All cases were symptomatic, including balanitis (5/7; 71.4%), dysuria (2/7; 28.6%), and/or urethral exudate (2/7; 28.6%). All cases were fully resolved after empirical treatment with amoxicillin/clavulanic acid (4/7; 57.1%), topical mupirocin (2/7; 28.6%), or azithromycin (1/7; 14.3%).

Table 1. Epidemiological and clinical variables corresponding to genital infection episodes in female adults.

Previous Immunosuppression Relations	Risky Sexual	Pregnancy	Concomitant Isolates	Associated Symptoms	Dysuria	Fever	Abdominal Pain	Leucorrhea	Vaginal Pruritus	Pelvic Adenopathies Disease (PID)	Inflammatory	Empirical Antibiotic Therapy	Recurrence
3/22 1/22 (4.5%)												19/22 4/22 (18.2%) (86.4%)	
	(13.6%)	5/22 (22.7%)	9/22 (40.9%)	16/22 (72.7%)	5/22 (22.7%)	7/22 (31.8%)	10/22 (45.5%)	12/22 (54.5%)	3/22 (13.6%)	1/22 (4.5%)	4/22 (18.2%) (86.4%)		1/22 (4.5%)

Table 2. Epidemiological and clinical variables corresponding to genital infection episodes in male adults.

Benign Immunosuppression	Prostatic Hyperplasia (BPH)	Previous Prostatitis	Risky Sexual relations	Concomitant Isolates	Associated Symptoms	Balanitis	Dysuria	Fever	Abdominal Pain	Rectal Tenesmus	Urethral Exudate	Empirical Adenopathies	Hemospermia Antibiotic Therapy	Recurrence
8/58 (13.8%)	Acute: 5/58 10/58 (8.6%) (17.2%) Chronic: 20/58 9/58 (34.5%) (15.5%)	20/58 (31%)		18/58 (31%) (69%)	40/58 5/58 (8.6%) (36.2%)	21/58 (5.2%)	3/58 (39.7%)	23/58 (1.7%)	1/58 (1.0%)	6/58 (10.3%)	1/58 (1.7%)	5/58 (8.6%)	40/58 (69%)	5/58 (8.6%)

3.2. Urinary Infection

Among the 223 urinary infection samples, 77/223 (34.5%) were from males and 146/223 (65.5%) from females. Among the 146 samples from females, 131 (89.7%) were from adults and 15 (10.3%) from children. Among the 77 samples from males, 73 (94.8%) were from adults and 4 (5.2%) from children.

The mean (SD) age of female adults was 60.8 (18.9) years, and their mean Charlson index was 2.25 (1.6). Table 3 exhibits the clinical and epidemiological characteristics of their urinary infection episodes. Clinical situations associated with immunosuppression were rheumatoid arthritis (1/131; 0.8%), liver cirrhosis (1/131; 0.8%), hemodialysis (4/131; 3.2%), hematologic neoplasm (1/131; 0.8%), and solid organ neoplasm (15/131; 12%; 13 under active treatment). Supplementary Table S4 lists microorganisms isolated in this group and their frequency. Nine concomitant isolates were detected, including eight (88.9%) corresponding to *E. coli*. Urinary tract ultrasound was performed in 18/131 (13.7%) of the women. Nephro-uurological disorders were detected in 14/131 (10.7%), including renal polycystosis (6/14; 42.9%), renal lithiasis (4/14; 28.6%), acute pyelonephritis (2/14; 14.3%), neoformation (1/14; 7.1%), and pyelocaliceal ectasia (1/15; 7.1%). Antibiotic treatment was prescribed in 77 of the 131 women (58.8%), most frequently cefuroxime (11/77; 14.3%) and amoxicillin/clavulanic acid (10/77; 13%). The mean (SD) age of the 15 female children was 2.3 (2.9) years, and only one was immunosuppressed (hematologic neoplasm). All isolates (15/15; 100%) corresponded to SBG. No nephro-uurological disorders were detected. Urine analysis was performed in 12/15 (80%) of the female children and was pathological in 4/12 (33.3%). Associated symptoms were described in 13/15 (86.7%), being the presence of fever in 11/15 (73.3%). Other reported symptoms were abdominal pain (2/15; 13.3%) and dysuria (1/15; 6.7%). CRP was measured in seven (46.7%) of the female children, being altered in three (42.9%), and leukocytosis was reported in two (13.3%). Full resolution was obtained by antibiotic treatment, most frequently with cefixime and amoxicillin, administered to five of the female children (33.3%).

The mean (SD) age of the 73 male adults was 63.5 (16.9) years, and their mean Charlson index was 2.25 (1.8). Table 3 displays their epidemiological and clinical characteristics. Thirty-one men (42.5%) were immunodepressed due to liver transplant (2/31; 6.5%), kidney transplant (22/31; 71%), liver cirrhosis (3/73; 4.1%), hemodialysis (2/73; 6.5%), or active chemotherapy (2/73; 6.5%). All those receiving chronic corticosteroid therapy (21/73; 28.8%) and immunosuppressants (21/73; 28.8%) were transplantation patients. Nephro-uurological disorders were observed in 17/73 (23.3%), including benign prostate hyperplasia (6/17; 35.3%), renal lithiasis (4/17; 23.5%), renal polycystosis (3/17; 17.6%), urethral stenosis (2/17; 11.8%), and vesical neoformation (2/17; 11.8%). Kidney and urinary tract ultrasound were performed during the episode in 15/73 cases (20.5%). Antibiotic treatment was prescribed in 49/73 (67.1%), most frequently third-generation cephalosporin (11/49; 22.4%), quinolone (11/49; 22.4%) and amoxicillin/clavulanic acid (10/49; 20.4%). Supplementary Table S5 lists microorganisms isolated in this group and their frequency. Four urinary infection episodes were recorded in the male children, whose mean (SD) age was 4.6 (4.6) years; they corresponded to SBG ($n = 2$), *A. urinae* ($n = 1$), and *A. sanguinicola* ($n = 1$). Symptoms were reported in 3/4 (75%) episodes, including fever (2/4; 50%), abdominal pain (2/4; 50%), and dysuria (1/4; 25%). Urine analysis results were pathological in 2/4 (50%) episodes, and CRP was elevated in 2/4 (50%). Half of these cases were successfully treated with fosfomycin/trometamol and cefixime.

Table 3. Epidemiological and clinical variables corresponding to urinary infection episodes in male and female adults.

Sex	Immunosuppression	Solid Organ Transplantation	Chronic Corticoid Consumption	Anatomical Urinary Tract Disorder	Permanent Vesical Catheter	Diabetes	Association with Health-care	Antibiotic Consumption (in Previous 3 Months)	Associated Symptoms	Abdominal Pain	Dysuria/minal	Fever	Pathological Urine Analysis	Leukocytosis >12,000/mm ³	Elevated Reactive Protein	C Empirical Antibiotic Therapy	C Antibi-otic Recurrence	Deaths
Female adults	68/131 (51.9%)	44/131 (33.6%)	45/131 (34.4%)	14/131 (10.7%)	9/131 (6.9%)	21/131 (16%)	17/131 (13%)	23/131 (17.6%)	66/131 (50.4%)	18/131 (13.8%)	45/131 (34.4%)	27/131 (20.6%)	72/92 (78.3%)	29/131 (22.1%)	40/54 (74.1%)	77/131 (58.8%)	3/131 (2.3%)	4/131 (3%)
Male adults	31/73 (42.5%)	24/73 (32.9%)	21/73 (28.8%)	17/73 (23.3%)	10/73 (13.7%)	14/73 (19.2%)	5/73 (6.8%)	13/73 (17.8%)	35/73 (47.9%)	14/73 (19.2%)	17/73 (23.3%)	19/73 (26%)	36/50 (72%)	19/73 (26%)	26/33 (78.8%)	49/73 (67.1%)	0/73 (0%)	2/73 (2.7%)

Almost all (66/68; 97%) cases of transplantation were for kidneys. All episodes in transplantation patients were for suspicion of urinary infection or to rule it out, and the most frequently isolated microorganisms were *Gardnerella* spp. (28/68; 41.2%) and SBG (13/68; 19.1%). Urine analysis was performed in 41/68 (60.3%) cases and was pathological in 17/41 (41.5%). Although only 9 (13.2%) of these episodes were symptomatic, antibiotic treatment was prescribed in 27 (39.7%). Besides the patients with solid organ transplants, immunosuppression was recorded in 39 patients due to HIV (6/39; 15.4%), metastatic solid neoplasm (20/39; 51.3%), hematologic neoplasm (2/39; 5.1%), hemodialysis (6/39; 15.4%), liver cirrhosis (5/39; 12.8%), or rheumatoid arthritis (1/39; 2.6%). Nine episodes were for genital infection (6 related to HIV, 2 to solid neoplasms, and 1 to liver cirrhosis) and thirty for urinary infection. Six of the nine genital episodes (66.7%) were symptomatic, and eight (88.9%) were treated with antibiotherapy. Isolates corresponded to SBG in 21 (70%) of the 30 urinary episodes, 17 (56.7%) of which were symptomatic. Urine analyses were conducted in 25 cases, and the result was pathological in 21 (84%). Antibiotic treatment was prescribed in 23/30 (76.7%) of these patients.

Microorganisms were grouped into five main groups for the statistical analysis: *Aerococcus* spp. (*A. sanguinicola*, *A. christensenii*, *A. urinae*, and *A. viridans*); *Gardnerella* spp., SBG, *Corynebacterium* spp. (*C. amycolatum*, *C. aurimucosum*, *C. glucurunolyticum*, *C. jeikeium*,

C. minutissimum, *C. striatum*, and *C. urealyticum*), and Other (including *Actinotignum* spp., *Actinobaculum massiliense*, *Actinomyces turicensis*, *A. hidrophyla*, *Alloocardovia ominocollens*, *Eikenella corrodens*, *Facklamia hominis*, *Lactobacillus*, *Leptotrichia trevisani*, *Moraxella osloensis*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella bettyae*, *S. grupo viridans*, and *Streptococcus pneumoniae*). The median age was significantly higher ($p < 0.001$) for the *Aerococcus* spp. group (77 yrs) than for the *Corynebacterium* spp. (50 yrs, 32.5–67.5); *Gardnerella* spp. (44 yrs, 29–52), SBG (56 yrs, 39–73), and Other (50 yrs, 30.5–66.5) groups. Associated episodes did not significantly differ in the Charlson index of patients.

The type of microorganism was significantly associated with the sex of patients ($p < 0.001$), observing a significantly higher percentage of males with episodes produced by *Aerococcus* spp. (21; 61.8%) and *Corynebacterium* spp. (36; 81.8%) than with episodes

produced by *Gardnerella* spp. (28; 47.5%), SBG (22; 23.4%), or Other (35; 43.2%) groups.

In relation to immunosuppressive factors, the percentage of solid organ transplantation patients was significantly higher in episodes of *Gardnerella* spp. (28; 47.5%) and significantly lower in episodes of SBG (13; 13.8%) ($p < 0.001$). The percentage of patients receiving corti-costeroid therapy was also significantly higher in episodes of *Gardnerella* spp. (25; 42.4%) ($p < 0.001$). A history of risky sexual relations (unprotected, oral/anal/vaginal) was also related to the type of microorganism, finding that a significantly higher ($p < 0.001$) percent-age of this type of patient was infected with *Gardnerella* spp. (12; 20.3%). The presence of a permanent catheter was significantly associated with infection by *Corynebacterium* spp. (7; 15.9%) ($p = 0.0292$).

Symptomatic episodes were significantly ($p = 0.004$) more frequent in infections caused by *Aerococcus* spp. (27; 79.4%) and SBG (63; 67%) and asymptomatic episodes more frequent in infections by *Gardnerella* spp. (32; 54.2%) ($p = 0.004$). The presence of balanitis was associated with episodes caused by *Corynebacterium* spp. (3; 6.8%) and *Gardnerella* spp. (3; 5.1%) ($p = 0.04695$); dysuria with episodes by *Aerococcus* spp. (11; 32.4%) and *Gardnerella* spp. (16; 27.1%) ($p = 0.034$); fever with episodes due to *Aerococcus* spp. (14; 41.2%) and SBG (47; 50%) ($p < 0.001$); and leucorrhea with species in the Other group (11; 13.6%) ($p = 0.00026$). In relation to analytical parameters, no association was found with CRP elevation, but the presence of leukocytosis was significantly more frequent in infections caused by *Aerococcus* spp. (10; 29.4%) and SBG (24; 25.5%) ($p = 0.006$).

4. Discussion

Diagnostic improvements and a more appropriate and ecological prescription of antibiotic treatments have resulted from major advances in clinical microbiology, including

the increasingly widespread application of mass spectrometry and molecular techniques as well as the utilization of enriched media for demanding bacteria in prolonged culture [11]. UTI may have been underdiagnosed due to the consideration of some emerging microorganisms as contaminants. For instance, *Aerococcus* spp. and SBG can be confused with enterococci and streptococci due to their phenotypic similarities, and the detection of *Corynebacterium* spp. may be limited by their growth characteristics and need for enriched media [8]. It is important to consider factors that may increase the risk of infection by these agents, including the presence of anatomical urinary tract or prostate disorders, diabetes mellitus, permanent vesical catheter, solid organ transplantation, pharmacological immunosuppression, or recent antibiotic consumption (in previous 3 months) [12].

In this study, it was observed that genital infections in female adults were produced by a wide range of isolates, most frequently SVG (31.8%) corresponding to *Anginosus* and *Constellatus* species. These microorganisms are part of habitual oral, gastrointestinal, and urogenital microbiota and can potentially cause infectious symptoms with a tendency to abscess formation but rarely at genital level [13], although a possible association with intrauterine devices has been postulated. There have also been reports of its relationship with potentially fatal diseases such as Fournier's gangrene [14]. In the present study, six of the eight cases (66.7%) of SVG isolates were symptomatic, and one had a tubo-ovarian abscess in the setting of PID. In male adults, most isolates in genital infections corresponded to *C. glucuronolyticum* (32.8%) or *Gardnerella* spp. (32.8%).

Corynebacterium spp. form part of normal skin and mucosa microbiota but can act as pathogens not only at genitourinary level but also in wound and soft tissue infections, endocarditis, bacteremia, and osteomyelitis [15]. At genital level, *C. glucuronolyticum* has been associated with bacteremia, prostatitis, urethritis, and encrusted cystitis [16]. Almost all cases in the present study corresponded to monomicrobial isolation (17/19; 89.5%), indicating its important pathogenic role, and this microorganism was also associated with cases of acute/chronic prostatitis.

Gardnerella spp., a genus of Gram-variable, facultative, anaerobic, immobile bacillus, were the second most frequent etiological agent in the present study, mainly in female patients (78.9%) [17]. Female genitalia are its main reservoir, and it is occasionally only a colonizer [18]; in this regard, new species were recently identified (*Gardnerella leopoldii* and *Gardnerella swidsinskii*) that form part of the female urinary microbiome alongside *G. vaginalis* [19]. However, this species are of microbiological and clinical relevance in certain circumstances and can possibly be associated with bacteremia, endocarditis, renal abscess, and urethritis [20]. It can also form part of the urogenital microbiota in 7–11% of male patients. In male adults, it was the second most frequent etiological agent at genital level but was concomitantly isolated with other microorganisms in 12/19 (63%).

Other important microorganisms were less frequently isolated at genital level, including *Pasteurella bettiae*, which was only isolated in three samples, including two from patients with HIV; this species rarely produces disease in humans, although it has been associated with urethritis and balanitis [21] and can occasionally cause fatal lung disease [22]. Another microorganism, *E. corrodens*, is a part of female genital microbiota but has also been related to polymicrobial pelvic infections and chorioamnionitis. It was isolated in three endocervical samples from the present female adults, being isolated with concomitant isolates in two of these samples but alone in the third, which met criteria for PID, suggesting the need to consider its potential pathogenic role at this level [23]. Seven isolates of *F. hominis* were detected in the present series, including three related to immunosuppression, although five of them were interpreted as contamination. This species is rarely implicated in human infections but has been associated with sepsis, bacteremia, genitourinary infections [24,25] and even prosthetic infections [26]. *Moraxella osloensis* has rarely been implicated in genitourinary infections, but two isolates were detected at genital level in patients with permanent catheter [27]. *Leptotrichia* spp. corresponds to a genus of Gram-negative bacilli that are part of the oropharyngeal and genital microbiota but can produce bacteremia/sepsis and genitourinary symptoms in immunosuppressed individuals [28].

In fact, only one isolate in the present series (*L. trevisanii*) was clinically and analytically associated with PID [29]. Two isolates of *N. meningitidis* were detected, one in a sample from a HIV-positive male with urethritis; this microorganism is increasingly associated with urethritis and proctitis cases in men who have sex with men [30,31]. *Actinotignum* spp. and *Actinobaculum* spp. are genera of Gram-positive bacilli that can be responsible for urine infections [32], bacteremia [33], and endocarditis [34], mainly in elderly patients with chronic disease. At genital level, *Actinotignum* spp. has been described as a cause of balanitis and balanoposthitis [35]. Among the eight isolates detected in genital infections, two were from patients with pediatric balanoposthitis by *A. sanguinis* and *A. schaali* [36], respectively, and one from a patient with chronic prostatitis by *A. schaali* [37]. The high percentage of symptomatic episodes (6/8; 66.7%) and antibiotic prescriptions (66.7%) underscore the pathogenic role of this genus. *A. massiliense* can be part of the genitourinary microbiota and has numerous phylogenetic similarities with *Actinotignum* spp., and the sole isolate at genital level was in the setting of PID [38].

Among female adults with UTI, the most frequent emerging microorganisms were SBG (43.5%) and *Gardnerella* spp. (22.1%). Matesanz et al. described the pathogenic role in urinary infections of SBG [39], which was detected in 72 (70%) of the 91 females with urinary infection in the present study, mostly corresponding to the *S. gallolyticus* subspecies *pasteurianus* [40]. In our study, SBG was also associated with the presence of underlying conditions such as diabetes mellitus (13/91; 14.3%), solid organ transplantation (13/91; 14.3%), and metastatic solid neoplasm (12/91; 13.3%), as previously reported [41]. We highlight the detection of SBG in 100% of the 15 female children with UTI in this series. *Gardnerella* spp. should be considered in cases of recurrent urinary infection with no detection of habitual pathogens, given their association with vesical microbiome disorders [42], and they are frequently isolated concomitantly with *E. coli*. In the present study, seven (18.4%) of the 38 patients with episodes due to *Gardnerella* spp. had some type of structural/anatomical urinary tract disorder. In the male adults, the commonest isolates at urinary level were SBG (23.3%), *A. urinae* (13.7%), and *Gardnerella* spp. (12.3%). Almost one-third of the males with infection by SBG had urinary tract disorders (6/19; 31.6%), whose clinical relevance should therefore be taken into account [43].

Urinary infections caused by *Aerococcus* spp. are often mild; however, the clinical significance of this genus is gradually increasing due to the risk of dissemination and complications [44] such as bacteremia and endocarditis [45]. The most frequent risk factors are higher age and the presence of urological disorders [46], and a statistically significant association was observed with the male sex and higher age (median of 77 yrs) in the present series. *Aerococcus* spp. was also involved in a higher percentage of symptomatic episodes in comparison to other genera and species, highlighting the need to interpret these isolates as pathogens and act accordingly. It is crucial to consider the possibility of complications and the age of patients, given that septic shock and death were recorded in 7.7% of the patients with infection by *Aerococcus* spp. A urinary tract disorder or permanent vesical catheter was present in 21% of cases. The most frequent species was *A. urinae*.

Gardnerella spp. are much less frequent etiological agents in urinary infections but must be considered in the presence of anatomical urinary tract disorders, when they can cause bacteremia and have important clinical consequences [47]. Among the nine males with *Gardnerella* spp. isolates in urine samples, seven (77.8%) were solid organ transplantation patients. Although most of the males had asymptomatic bacteriuria, many of them were screened and received antibiotic treatment. Screening of asymptomatic bacteriuria is not currently recommended in patients transplanted less than two months earlier due to the risk of infection by resistant bacteria [48].

In regard to *Corynebacterium* spp. [49], urinary infections by these species are associated with interactions with health care, immunosuppression, and the presence of chronic disease (e.g., chronic kidney disease) [50]. Indeed, more than 40% of infected patients in this study had some degree of immunosuppression, 18.2% had some association with healthcare, 27.3% were carriers of a permanent vesical catheter, and 41% had a history of antibiotic therapy

in the previous three months. More than 90% of patients with genital infections by these species were male, and there was a high percentage with chronic prostatitis. The most frequent species was *C. glucurunolyticum*. We highlight the need to consider this genus in cases of chronic prostatitis with no presence of typically responsible isolates.

Other microorganisms were isolated at urinary level in both sexes and should not be ignored, including:

Actynomices turicensis, one of the species of this genus that has been related to genitourinary infections, with reports of its association with cystitis, balanitis, and prostatitis [51,52]. The four urinary isolates in the present study were all in samples from immunosuppressed patients (chronic kidney disease in hemodialysis and kidney transplantation) with no associated symptoms, so that treatment was not ordered by the clinician for half of these patients. However, the two-year-old girl with an isolate of endocervical origin was symptomatic and received treatment.

Alloscardovia omnivores is a commensal of the oral cavity and gastrointestinal tract

and has been isolated in urine, blood, and pulmonary and valvular abscesses. It has a controversial pathogenic role at urinary level [53], although cases of urinary infection and bacteremia have been reported [54]. One of the three isolates detected in the present series was the sole urinary isolate from a kidney transplantation patient with systemic and urinary symptoms, underscoring its clinical importance in immunosuppressed patients. Unlike the genital episodes produced by *Actinotignum* spp. and *Actinobaculum* spp., only one (14.3%) of the episodes of urinary infection was symptomatic and treatment was prescribed in three (42.9%), despite the immunosuppression present in five cases (5/7; 61.2%). They are therefore likely to be colonizers or causes of asymptomatic bacteruria, although clinicians should take account of its known role at urinary level [55,56].

Lactobacillus spp. was one of the least frequent genera detected in the present series. This anaerobic Gram-positive bacillus can form part of the habitual urinary microbiota [57], although it can also act as an opportunistic pathogen in immunosuppressed patients, producing arthritis [58], liver abscess [59], cholecystitis, or urinary infection [60,61]. Clinicians must therefore be alert when *Lactobacillus* spp. is isolated in patients with some type of immunosuppression (e.g., for kidney transplantation). Only 1 genital isolate and 23 urinary isolates were recorded in the present study. Reference is made to "*L. gasseri/L. paragasseri*" because differentiation of these species is not possible using the usual methods and requires advanced techniques such as phenylalanyl-tRNA synthase alpha subunit (*pheS*) gene sequencing, fluorescent amplified fragment length polymorphism fingerprinting, and multilocus sequence typing [62]. *L. gasseri/L. paragasseri* was the most frequent isolate (10/24; 41.7%), and the patients were elderly (median age of 71 years) and predominantly female (18/23; 75%), observing immunosuppression in 4/24 (16.7%), permanent vesical catheter in 4/24 (16.7%), and recent antibiotic treatment (<3 months earlier) in 8/24 (33.3%). In addition, urine analyses revealed leukocyturia and/or nitrites in 16/18 (88.9%), urinary or associated systematic symptoms were observed in 13/24 (54.2%), and elevated CRP was recorded in 10/24 (41.7%), being responsible for the death of one patient. It therefore appears important to avoid the universal consideration of a monomicrobial urinary isolate of species of the genus *Lactobacillus* as a contaminant, especially in elderly symptomatic patients with permanent vesical catheter and/or previous antibiotic load.

The pathogenic role of SVG is more doubtful at urinary than genital level because its

isolation may result from genital microbiota contamination. In this way, five (83.3%) of the six cases in the present series were asymptomatic and unlikely to be clinically relevant.

Study limitations includes its observational single-center design, with no control group. However, microbiological isolates were only reported when their count was significant in urine cultures and their presence was abundant in genital exudates in order to enhance the robustness of results. In addition, analytical and clinical data, clinical outcomes, and the therapeutic approach of attending physicians were all considered in evaluating whether isolates play a pathogenic role or are microbiota members.

5. Conclusions

Emerging microorganisms play an increasingly important etiological role in genitourinary infections, mainly detected when cultures are negative for the usual etiological agents. The clinical characteristics of patients should be taken into account, including their age, the presence of diabetes mellitus, immunosuppression, and/or permanent vesical catheter, and their previous antibiotic load. Urinary infections by *Aerococcus* spp. should be considered in males of advanced age, *Corynebacterium* spp. in male carriers of permanent vesical catheter, and SBG in female children. The presence of *Gardnerella* spp. as asymptomatic bacteriuria is frequent in kidney transplantation patients and those receiving chronic corticosteroid therapy. A single isolate of *Lactobacillus* spp. in urine should not be interpreted as a contaminant, especially in symptomatic patients with permanent vesical catheter and/or previous antibiotic therapy. *Gardnerella* spp. should be considered as a possible cause of genital infection in patients with a history of risky sexual relations when microorganisms usually responsible for sexually transmitted infections are not detected.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/microorganisms11040915/s1>; Table S1: list of episodes of genital and urinary infections and results for the study variables; Table S2: Isolated microorganisms and their frequency among genital infections in female adults; Table S3: Isolated microorganisms and their frequency among genital infections in male adults; Table S4: Isolated microorganisms and their frequency among urinary infections in female adults; Table S5: Isolated microorganisms and their frequency among urinary infections in male adults.

Author Contributions: Conceptualization, J.G.-F.; Methodology, A.R.-C.; Software, J.G.-F.; Validation, A.R.-C. and J.G.-F.; Formal analysis, M.E.-R.; Investigation, A.R.-C. and J.G.-F.; Resources, M.G.-S., J.M.N.-M. and J.G.-F.; Data curation, A.R.-C.; Writing—original draft, A.R.-C.; Writing—review & editing, M.G.-S., J.M.N.-M. and J.G.-F.; Visualization, J.G.-F.; Supervision, J.M.N.-M. and J.G.-F.; Project administration, J.M.N.-M. and J.G.-F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics and Human Research Committee of Virgen de las Nieves Hospital in Granada, Spain. (Internal code: 2538-N-21).

Informed Consent Statement: The study was non-interventionist and involved no change to routine procedures, meeting conditions for exemption from the need for informed consent.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available in the main text.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Dani, A. Colonization and infection. *Cent. Eur. J. Urol.* **2014**, *67*, 86–87. [CrossRef]
2. Flores Mireles, A.; Walker, J.; Caparon, M. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* **2015**, *13*, 269–284. [CrossRef] [PubMed]
3. Alós, J. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2005**, *23*, 3–8. [CrossRef] [PubMed]
4. Reu, C.E.; Volanski, W.; Prediger, K.C. Epidemiology of pathogens causing urinary tract infections in an urban community in southern Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* **2018**, *22*, 505–507. [CrossRef] [PubMed]
5. Sorlázano-Puerto, A.; Esteban-Sanchís, P.; Heras-Cañas, V. Estudio prospectivo de la incidencia de patógenos genitales oportunistas y estrictos que crecen en medios de cultivo artificiales. *Rev. Lab. Clin.* **2018**, *11*, 123–130. [CrossRef]
6. Cancelo-Hidalgo, M.; Beltrán-Vaquero, D.; Calaf Alsina, J. Protocolo Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia de diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Protocolo actualizado en 2012. *Prog. Obstet. Ginecol.* **2013**, *56*, 278–284. [CrossRef]
7. Hill, J.E.; Albert, A.Y.K.; VOGUE Research Group. Resolution and Cooccurrence Patterns of *Gardnerella leopoldii*, *G. swidsinskii*, *G. piotii*, and *G. vaginalis* within the Vaginal Microbiome. *Infect Immun.* **2019**, *87*, e00532-19. [CrossRef]

8. Gutiérrez-Fernández, J.; Gámiz-Gámiz, A.; Navarro-Marí, J.M.; Santos-Pérez, J.L. Genitourinary tract infection in children due to Aerococcus other than Aerococcus viridans. Literature review and 3 case reports. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* **2021**, *39*, 156–158. [CrossRef]
9. Kline, K.A.; Lewis, A.L. Gram-positive uropathogens, polymicrobial urinary tract infection, and the emerging microbiota of the urinary tract. *Microbiol. Spectr.* **2016**, *4*. [CrossRef]
10. Rosales-Castillo, A.; Jiménez-Guerra, G.; Ruiz-Gómez, L.; Expósito-Ruiz, M.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Emerging Presence of Culturable Microorganisms in Clinical Samples of the Genitourinary System: Systematic Review and Experience in Specialized Care of a Regional Hospital. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 1348. [CrossRef]
11. Wolf, E.A.; Rettig, H.C.; Lupatsii, M.; Schlüter, B.; Schäfer, K.; Friedrich, D.; Graspeuntner, S.; Rupp, J. Culturomics Approaches Expand the Diagnostic Accuracy for Sexually Transmitted Infections. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 10815. [CrossRef]
12. Sihvonen, R.; Turunen, M.; Lehtola, L.; Pakarinen, L.; Grönroos, J.O.; Rantakokko-Jalava, K.; Pätäri-Sampo, A. Clinical and microbiological characterization of Aerococcus uriniae bacteraemias at Helsinki metropolitan area, Finland. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2022**, *41*, 751–760. [CrossRef]
13. Mora-Palma, J.C.; Guillot-Suay, V.; Sánchez Gila, M.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Enfermedad pélvica inflamatoria por Streptococcus constellatus. Experiencia clínica y revisión de la literatura [Pelvic inflammatory disease by Streptococcus constellatus. Clinical experience and a review]. *Rev. Esp. Quimioter.* **2020**, *33*, 285–288. [CrossRef]
14. Soto-Sánchez, A.; Hernández-Barroso, M.; Hernández-Hernández, G.; Gambra-Michel, L.; Barrera-Gómez, M. Fournier's gangrene caused by Streptococcus anginosus, a rare etiologic agent. *Rev. Gastroenterol. Mex. (Engl. Ed.)* **2018**, *83*, 348–350. [CrossRef]
15. Shah, M.; Murillo, J.L. Successful treatment of *Corynebacterium striatum* endocarditis with daptomycin plus rifampin. *Ann. Pharmacother.* **2005**, *39*, 1741–1744. [CrossRef]
16. Mohd Khairul, I.O.; Nurzam, S.C.H.; Hamat, R.A. Complicated urinary tract infection caused by *Corynebacterium urealyticum*—A pathogen that should not be forgotten. *Med. J. Malays.* **2022**, *77*, 110–112.
17. Ruiz-Gómez, M.L.; Martín-Way, D.A.; Pérez-Ramírez, M.D.; Gutiérrez-Fernández, J. Male deep infections by *Gardnerella vaginalis*. A literature review and a case report. *Rev. Esp. Quimioter.* **2019**, *32*, 469–472.
18. Catlin, B.W. *Gardnerella vaginalis*: Characteristics, clinical considerations, and controversies. *Clin. Microbiol. Rev.* **1992**, *5*, 213–237. [CrossRef]
19. Ugarcina Perovic, S.; Ksiezarek, M.; Rocha, J.; Cappelli, E.A.; Sousa, M.; Ribeiro, T.G.; Grossi, F.; Peixe, L. Urinary microbiome of reproductive-age asymptomatic European women. *Microbiol. Spectr.* **2022**, *10*, e0130822. [CrossRef]
20. Babics, A.; Roussellier, P. *Gardnerella vaginalis*: An overlooked pathogen in male patients? *Med. Malpract. Infect.* **2015**, *45*, 423–424. [CrossRef]
21. Rosales-Castillo, A.; Hidalgo-Tenorio, C.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Emerging presence of urethritis and balanitis by *Pasteurella bettiae*. *Infect. Dis. Now* **2021**, *51*, 492–494. [CrossRef] [PubMed]
22. Moritz, F.; Martin, E.; Lemeland, J.F.; Bonmarchand, G.; Leroy, J.; Escande, F. Fatal *Pasteurella bettiae* pleuropneumonia in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* **1996**, *22*, 591–592. [CrossRef] [PubMed]
23. Oztoprak, N.; Bayar, U.; Celebi, G.; Basaran, M.; Cömert, F. *Eikenella corrodens*, cause of a vulvar abscess in a diabetic adult. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* **2009**, *2009*, 63565. [CrossRef] [PubMed]
24. Goméz-Luque, J.M.; Foronda-García-Hidalgo, C.; Gutiérrez-Fernández, J. Balanopostitis by *Facklamia hominis* in pediatrics. *Rev. Esp. Quimioter.* **2019**, *32*, 278–280. [PubMed]
25. Pérez-Cavazos, S.; Cisneros-Saldaña, D.; Espinosa-Villaseñor, F.; Castillo-Bejarano, J.I.; Vaquera-Aparicio, D.N.; Sánchez-Alanís, H.; Mascareñas-De Los Santos, A. *Facklamia hominis* pyelonephritis in a pediatric patient: First case report and review of the literature. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **2022**, *21*, 4. [CrossRef]
26. Corona, P.S.; Haddad, S.; Andrés, J.; González-López, J.J.; Amat, C.; Flores, X. Case report: First report of a prosthetic joint infection caused by *Facklamia hominis*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2014**, *80*, 338–340. [CrossRef]
27. Gómez-Camarasa, C.; Fernández-Parra, J.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. *Moraxella osloensis* emerging infection. Visiting to genital infection. *Rev. Esp. Quimioter.* **2018**, *31*, 178–181.
28. Hou, H.; Chen, Z.; Tian, L.; Sun, Z. *Leptotrichia trevisanii* bacteremia in a woman with systemic lupus erythematosus receiving high-dose chemotherapy. *BMC Infect. Dis.* **2018**, *18*, 661. [CrossRef]
29. Mora-Palma, J.C.; Rodríguez-Olivier, A.J.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Emergent genital infection by *Leptotrichia trevisanii*. *Infection* **2019**, *47*, 111–114. [CrossRef]
30. Bustos, R.; Garate, M.; Heredia, L.; Elgueta, A.; Fuentes, E. Aislamiento de *Neisseria meningitidis* en muestra anorectal en hombre que tiene sexo con hombre con uretritis y sifilis primaria [Isolation of *Neisseria meningitidis* in anorectal specimen in a man who have sex with men with urethritis and primary syphilis]. *Rev. Chil. Infectol.* **2022**, *39*, 345–348. [CrossRef]
31. Borràs, J.; Alonso-Tarrés, C.; Vives, A.; Palou, J. *Neisseria meningitidis* y el aumento del sexo oral. A propósito de un caso [*Neisseria meningitidis* and the increase of oral sex. A case report]. *Rev. Int. Androl.* **2023**, *21*, 100323. [CrossRef]
32. Lotte, R.; Lotte, L.; Ruimy, R. *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): A newly recognized pathogen-review of the literature. *Clin. Microbiol. Infect.* **2016**, *22*, 28–36. [CrossRef]
33. Pedersen, H.; Senneby, E.; Rasmussen, M. Clinical and microbiological features of *Actinotignum* bacteremia: A retrospective observational study of 57 cases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2017**, *36*, 791–796. [CrossRef]

34. Loiez, C.; Pilato, R.; Mambie, A.; Hendricx, S.; Faure, K.; Wallet, F. Native aortic endocarditis due to an unusual pathogen: *Actinotignum schaalii*. *APMIS* **2018**, *126*, 171–173. [CrossRef]
35. Ruiz-García, C.; Muñoz-Hoyos, A.; Lara-Oya, A.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. *Actinotignum* induced balanoposthitis in children. A literature review and a case report. *An. Pediatr.* **2018**, *89*, 246–248. [CrossRef]
36. Lara-Oya, A.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): A new cause of balanitis. *Med. Clin.* **2016**, *147*, 131–132. [CrossRef]
37. Horton, L.E.; Mehta, S.R.; Aganovic, L.; Fierer, J. *Actinotignum schaalii* Infection: A Clandestine Cause of Sterile Pyuria? *Open Forum. Infect. Dis.* **2018**, *5*, ofy015. [CrossRef]
38. Carrillo-Ávila, J.A.; Bonilla-García, L.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. The first reported case of pelvic inflammatory disease caused by *Actinobaculum massiliense*. *Anaerobe* **2019**, *55*, 93–95. [CrossRef]
39. Matesanz, M.; Rubal, D.; Iñiguez, I.; Rabuñal, R.; García-Garrote, F.; Coira, A.; García-Páis, M.J.; Pita, J.; Rodriguez-Macias, A.; López-Álvarez, M.J.; et al. Is *Streptococcus bovis* a urinary pathogen? *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2015**, *34*, 719–725. [CrossRef]
40. Hou-Pérez, E.; Aparicio-Gómez, J.A.; Gómez-Camarasa, C.; Gutiérrez-Fernández, J. A study of urinary tract infections by *Streptococcus gallolyticus* ssp. *pasteurianus*. *Rev. Esp. Quimioter.* **2019**, *32*, 189–191.
41. Gómez-Camarasa, C.; Gutiérrez-Soto, B.; Jiménez-Guerra, G.; Sorlózano Puerto, A.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Presencia de *Streptococcus bovis* en muestras de orina de sujetos con síntomas de infección del aparato urinario [Presence of *Streptococcus bovis* in urine samples from patients experiencing symptoms of urinary tract]. *Rev. Argent. Microbiol.* **2016**, *48*, 308–312. [CrossRef] [PubMed]
42. Yoo, J.J.; Song, J.S.; Kim, W.B.; Yun, J.; Shin, H.B.; Jang, M.A.; Ryu, C.B.; Kim, S.S.; Chung, J.C.; Kuk, J.C.; et al. *Gardnerella vaginalis* in Recurrent Urinary Tract Infection Is Associated with Dysbiosis of the Bladder Microbiome. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2295. [CrossRef] [PubMed]
43. De Teresa-Alguacil, J.; Gutiérrez-Soto, M.; Rodríguez-Granger, J.; Osuna-Ortega, A.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Clinical interest of *Streptococcus bovis* isolates in urine. *Rev. Esp. Quimioter.* **2016**, *29*, 155–158. [PubMed]
44. Otero-Colón, J.; Farraj, K.L.; Desai, Z. An Uncommon Cause of Urinary Tract Infections: A Case Report. *Cureus* **2022**, *14*, e23325. [CrossRef] [PubMed]
45. Ahmed, Y.; Bardia, N.; Judge, C.; Ahmad, S.; Malozzi, C.; Calderon, E. *Aerococcus urinae*: A Rare Cause of Endocarditis Presenting With Acute Stroke. *J. Med. Cases* **2021**, *12*, 65–70. [CrossRef]
46. Sahu, K.K.; Lal, A.; Mishra, A.K.; Abraham, G.M. Aerococcus-Related Infections and their Significance: A 9-Year Retrospective Study. *J. Microsc. Ultrastruct.* **2020**, *9*, 18–25. [CrossRef]
47. Akamine, C.M.; Chou, A.; Tavakoli-Tabasi, S.; Musher, D.M. *Gardnerella vaginalis* Bacteremia in Male Patients: A Case Series and Review of the Literature. *Open Forum. Infect. Dis.* **2022**, *9*, ofac176. [CrossRef]
48. Coussement, J.; Kamar, N.; Matignon, M.; Weekers, L.; Scemla, A.; Giral, M.; Racapé, J.; Alamartine, É.; Mesnard, L.; Kianda, M.; et al. Bacteriuria in Renal Transplantation (BiRT) study group. Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): A pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.* **2021**, *27*, 398–405. [CrossRef]
49. Soriano, F.; Aguado, J.M.; Ponte, C.; Fernández-Roblas, R.; Rodríguez-Tudela, J.L. Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2: Report of 82 cases and review. *Rev. Infect. Dis.* **1990**, *12*, 1019–1034. [CrossRef]
50. Salem, N.; Salem, L.; Saber, S.; Ismail, G.; Bluth, M.H. *Corynebacterium urealyticum*: A comprehensive review of an understated organism. *Infect. Drug Resist.* **2015**, *8*, 129–145. [CrossRef]
51. Sabbe, L.J.; Van De Merwe, D.; Schouls, L.; Bergmans, A.; Vaneechoutte, M.; Vandamme, P. Clinical spectrum of infections due to the newly described *Actinomyces* species *A. turicensis*, *A. radingae*, and *A. europaeus*. *J. Clin. Microbiol.* **1999**, *37*, 8–13. [CrossRef]
52. Könönen, E.; Wade, W.G. *Actinomyces* and related organisms in human infections. *Clin. Microbiol. Rev.* **2015**, *28*, 419–442. [CrossRef]
53. Brown, M.K.; Forbes, B.A.; Stitley, K.; Doern, C.D. Defining the Clinical Significance of *Alloscardovia omnincolens* in the Urinary Tract. *J. Clin. Microbiol.* **2016**, *54*, 1552–1556. [CrossRef]
54. Ogawa, Y.; Koizumi, A.; Kasahara, K.; Lee, S.T.; Yamada, Y.; Nakano, R.; Yano, H.; Mikasa, K. Bacteremia secondary to *Alloscardovia omnincolens* urinary tract infection. *J. Infect. Chemother.* **2016**, *22*, 424–425. [CrossRef]
55. Lainhart, W.; Gonzalez, M.D. *Aerococcus urinae*, *Alloscardovia omnincolens*, and *Actinotignum schaalii*: The AAA Minor League Team of Urinary Tract Infection Pathogens. *Clin. Microbiol. Newslet.* **2018**, *40*, 77–82. [CrossRef]
56. Nielsen, H.L.; Søby, K.M.; Christensen, J.J.; Prag, J. *Actinobaculum schaalii*: A common cause of urinary tract infection in the elderly population. Bacteriological and clinical characteristics. *Scand. J. Infect. Dis.* **2010**, *42*, 43–47. [CrossRef]
57. Roth, R.S.; Liden, M.; Huttner, A. The urobiome in men and women: A clinical review. *Clin. Microbiol. Infect.* **2022**, *24*. [CrossRef]
58. Chanet, V.; Brazille, P.; Honore, S.; Michel, M.; Schaeffer, A.; Zarrouk, V. Lactobacillus septic arthritis. *South Med. J.* **2007**, *100*, 531–532. [CrossRef]
59. Ramos-Coria, D.; Canto-Losa, J.; Carrillo-Vázquez, D.; Carbajal-Morelos, L.; Estrada-León, R.; Corona-Rodarte, E. *Lactobacillus gasseri* liver abscess and bacteremia: A case report. *BMC Infect. Dis.* **2021**, *21*, 518. [CrossRef]
60. Darbro, B.W.; Petroelje, B.K.; Doern, G.V. *Lactobacillus delbrueckii* as the cause of urinary tract infection. *J. Clin. Microbiol.* **2009**, *47*, 275–277. [CrossRef]

61. Jiménez-Guerra, G.; Pérez-Ramírez, M.D.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Urinary tract infection caused by Lacto- bacillus delbrueckii, a microorganism used as a probiotic. *Rev. Esp. Quimioter.* **2017**, *30*, 229–230. [PubMed]
62. Tanizawa, Y.; Tada, I.; Kobayashi, H.; Endo, A.; Maeno, S.; Toyoda, A.; Arita, M.; Nakamura, Y.; Sakamoto, M.; Ohkuma, M.; et al. *Lactobacillus paragasseri* sp. nov., a sister taxon of *Lactobacillus gasseri*, based on whole-genome sequence analyses. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **2018**, *68*, 3512–3517. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Raúl Mendoza-Rodríguez¹
Itahisa Hernández-Chico¹
Manuela Expósito-Ruiz² José
María Navarro-Mari³ José
Gutiérrez-Fernández^{1,3}
Antonio Rosales-Castillo⁴

Cambios en la resistencia antibiótica en episodios de bacteriospermia sintomática: Evolución en un área de salud del sudeste español

¹Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, España.

²Unidad de Bioestadística, Departamento de Estadística, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España. ³Laboratorio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, España.

⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, España.

RESUMEN

Objetivo. La prostatitis crónica bacteriana (PCB) es una entidad de difícil diagnóstico clínico y tratamiento, siendo el estudio microbiológico del semen la principal prueba diagnóstica. Este estudio tuvo como objetivo determinar la etiología y la resistencia antibiótica en pacientes con bacteriospermia sintomática (BPS) en nuestro medio.

Material y métodos. Se ha realizado un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, en un Hospital Regional del sudeste español. Los participantes fueron pacientes asistidos en las consultas del Hospital con clínica compatible con PCB entre 2016 y 2021. Se recogieron y analizaron los resultados del estudio microbiológico de la muestra de semen. Se evaluó la etiología y la tasa de resistencia antibiótica de los episodios de BPS.

Resultados. El principal microorganismo detectado es *Enterococcus faecalis* (34,89%), seguido por *Ureaplasma* spp. (13,74%) y *Escherichia coli* (10,98%). La tasa de resistencia antibiótica de *E. faecalis* a las quinolonas (11%) es inferior a estudios previos, mientras que, para *E. coli* ha sido superior (35%). Destaca la baja tasa de resistencia que muestran *E. faecalis* y *E. coli* a fosfomicina y nitrofurantoína.

Conclusiones. En las BPS las bacterias grampositivas y las atípicas se establecen como los principales agentes causales de esta entidad. Esto obliga a replantear la estrategia terapéutica utilizada, lo cual evitirá el aumento en las resistencias antibióticas, las recidivas y la cronicidad de esta patología.

Palabras clave: bacteriospermia sintomática; bacterias grampositivas; bacterias atípicas; resistencia antibiótica; tratamiento.

Correspondencia:

Prof. José Gutiérrez-Fernández.
Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, 18014 Granada, España.
E-mail: josegf@ugr.es

Antibiotic resistance changes in episodes of symptomatic bacteriospermia: development in a health area of southeast Spain

ABSTRACT

Background. Chronic bacterial prostatitis (CBP) is an entity of difficult clinical diagnosis and treatment, being the microbiological study of semen the main diagnostic test. This study aimed to determine the etiology and antibiotic resistance in patients with symptomatic bacteriospermia (SBP) in our environment.

Material and methods. A cross-sectional and retrospective descriptive study has been carried out from a Regional Hospital of the Spanish Southeast. The participants were patients assisted in the consultations of the Hospital with clinic compatible with CBP, between 2016 and 2021. The interventions were collection and analysis of the results derived from the microbiological study of the semen sample. The main determinations were the etiology and rate of antibiotic resistance of BPS episodes are analyzed.

Results. The main isolated microorganism is *Enterococcus faecalis* (34.89%), followed by *Ureaplasma* spp. (13.74%) and *Escherichia coli* (10.98%). The rate of antibiotic resistance of *E. faecalis* to quinolones (11%) is lower than previous studies, while for *E. coli* it has been higher (35%). The low rate of resistance shown by *E. faecalis* and *E. coli* to fosfomycin and nitrofurantoin stands out.

Conclusions. In the SBP, gram-positive and atypical bacteria are established as the main causative agents of this entity. This forces us to rethink the therapeutic strategy used, which will avoid the increase in antibiotic resistance, recurrences, and chronicity of this pathology.

Keywords: symptomatic bacteriospermia; gram-positive bacteria; atypical bacteria; antibiotic resistance; treatment.

INTRODUCCIÓN

La prostatitis es el diagnóstico urológico más común en varones menores de 50 años y el tercero en mayores de 50 años. Se estima que alrededor del 25% de los varones van a recibir un diagnóstico de prostatitis a lo largo de su vida, aunque solo un 10% van a tener una etiología infecciosa probada [1]. Los National Institutes of Health (NIH) de los EE. UU. han clasificado la prostatitis en cuatro categorías; entre estas, la categoría II incluye la prostatitis crónica bacteriana (PCB) [2], que se caracteriza por síntomas de prostatitis crónica asociados con una infección bacteriana activa. Para el diagnóstico de PCB es necesario, además, un estudio microbiológico que confirme la etiología infecciosa [3]. La PCB es comúnmente causada por *Escherichia coli* y otras enterobacterias [1]. Sin embargo, actualmente, se reconoce el papel de las bacterias grampositivas y de las bacterias atípicas (*Ureaplasma* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, etc.) como agentes directamente implicados en la etiología de esta entidad [4].

Clásicamente, el tratamiento antibiótico de elección es ciprofloxacino / levofloxacino durante 4-6 semanas. Otros tratamientos de segunda línea son: fosfomicina, eritromicina, trimetoprim-sulfametoazol y tetraciclina [1]. Al hilo de estas terapias tan prolongadas, que ocurren por las recurrencias frecuentes, se ha demostrado la pérdida de eficacia del tratamiento, así como la aparición de uropatógenos multirresistentes [5,6]. Paralelamente a este hecho, está ocurriendo también una reclasificación de los pacientes, pues gran cantidad de los clasificados inicialmente en la categoría III (sólo con síntomas prostáticos crónicos) realmente tienen una etiología infecciosa, previamente oculta, que es evidenciada con las nuevas estrategias diagnósticas de cultivo y biología molecular [1].

Todo ello hace necesario encontrar una pauta terapéutica que asuma el viraje etiológico actual, conservando los principios de coste-beneficio y adherencia terapéutica, además de limitar el desarrollo de resistencia antibiótica. Nuestro estudio pretende contribuir en el entendimiento y tratamiento de esta entidad al analizar la etiología y evolución de la resistencia antibiótica en pacientes con bacteriospermia sintomática (BPS) en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, descriptivo de carácter retrospectivo, en el que se incluyeron todas las muestras de semen, con BPS, recibidas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) de Granada, entre el 1 de enero de 2016 y 24 de mayo de 2021, sin criterios de exclusión. Se evaluaron los resultados obtenidos tras el procesamiento microbiológico de la muestra del paciente con el diagnóstico clínico de sospecha de PCB, mediante cultivo y PCR, de agentes productores de lesiones no ulcerativas.

Todas las muestras fueron procesadas siguiendo el protocolo de trabajo normalizado del laboratorio de Microbiología

Clinica [7]. A dichas muestras se les realizó cultivo habitual de muestra genitales para bacterias y hongos, y PCR multiplex en la plataforma BD-MAX (Becton Dickinson, Sparks, EE. UU.) para la detección de diferentes agentes etiológicos: BD-MAX CT/GC/TV para la detección de *Trichomonas vaginalis*, *C. trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, y BIO-GX para detección de *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* y *Ureaplasma parvum*. Estos últimos desde enero de 2017, ya que durante 2016 se empleó el cultivo *Mycoplasma* IST 2 (bio-Mérieux, Marcy l'Etoile, Francia) detectándose *M. hominis* y *Ureaplasma* spp., y realizando antibiograma, en caso de recuentos superiores a 10^4 UFC por muestra. Para la identificación de los microorganismos crecidos en el cultivo habitual se utilizaron los sistemas MALDI-TOF Biotyper (Bruker Daltonics, Billerica, EE. UU.) o MicroScan (Beckman Coulter, Barcelona, España), empleándose este último, también para los estudios de sensibilidad a los antibióticos. Se recuperó el valor de la CMI para cada antibiótico ensayado. Los aislados se clasificaron en sensibles, intermedios o resistentes a cada antibiótico de acuerdo con las recomendaciones del CLSI hasta 2019, y desde 2020 de acuerdo con las recomendaciones de EUCAST de ese año.

Se recogieron las variables procedencia de la muestra, microorganismo y edad del paciente facilitadas por el Servicio de Microbiología por medio del SIL MODULAB ® (Laboratorios Werfen, Barcelona, España) (sistema utilizado en el Sistema Sanitario Público de Andalucía como soporte de la historia clínica electrónica) para su posterior evaluación. Posteriormente, se eliminaron a todos aquellos episodios que tenían cultivo de orina positivo. Los episodios con cultivo de semen positivo y de orina negativa se incluyeron en el estudio.

Análisis estadístico. Se realizó un análisis estadístico descriptivo, calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas. La normalidad de los datos se contrastó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar el porcentaje de resistencia a los diferentes antibióticos según el año, se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson. En los casos en los que no se cumplieron las condiciones de aplicabilidad de la prueba (no más del 20% de las frecuencias esperadas inferiores a 5), se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el software R 4.4.1.

Consideraciones éticas. El protocolo del estudio se llevó a cabo con arreglo a la Declaración de Helsinki y las consideraciones éticas de la investigación epidemiológica. Este fue un estudio no intervencionista, con ninguna investigación adicional a los procedimientos rutinarios. El material biológico se utilizó sólo para el diagnóstico estándar de infecciones del tracto genital, siguiendo las prescripciones de los médicos. No se realizó muestreo adicional ni modificación del protocolo diagnóstico de rutina. Se realizaron los análisis de datos utilizando una base de datos completamente anónima, donde los sujetos fueron sustituidos por episodios infecciosos diferentes, ocurridos al menos con 6 semanas de diferencia del anterior,

si es que lo hubo. La entidad que concedió el permiso para acceder y utilizar los datos fue la Unidad de Gestión Clínica de Microbiología Clínica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, España.

RESULTADOS

Los episodios de BPS positiva procedieron, principalmente, de pacientes hospitalizados (234 / 64,28%), fundamentalmente del Servicio de Urología (163 / 44,78%) y, en segundo lugar, del Servicio de Medicina Interna (32 / 8,79%). Los episodios comunitarios (130 / 35,71%) incluyeron proceder de Centros de Salud, consultas externas hospitalarias y Servicio de Urgencias, destacando las consultas externas de Urología (100 / 27,47%). La edad media de los pacientes fue de 46,56 años. En la Tabla 1 se reflejan los microorganismos detectados en los episodios, destacando *Enterococcus faecalis* (127 / 34,89%), seguido de *Ureaplasma spp.* (50 / 13,74%): *U. urealyticum* (19 / 38%) y *U. parvum* (20 / 40%); en el resto (11 / 22%) no se especifica la especie. El tercer patógeno en frecuencia fue *E. coli* (43 / 11,81%), siendo 3 (6,97%) episodios por *E. coli* productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE). En el resto (39,6%), se observa una extensa variedad de microorganismos que quedan reflejados en la Tabla 1. *Corynebacterium spp.* fue el cuarto grupo de microorganismo más frecuentemente aislada (21 / 5,77%), destacando la especie *C. glucoronolyticum* (19 / 90,78%), con un aumento progresivo con el paso de los años. Por otra parte, se aislaron 15 (4,12%) *Streptococcus agalactiae* y 17 (4,67%) *Klebsiella spp.*. En relación con este último microorganismo, las especies predominantes fueron *Klebsiella pneumoniae* (70,22%) y *Klebsiella oxytoca* (29,78%).

La distribución etiológica es similar tanto en las muestras hospitalarias como comunitarias. En ambas, el patógeno más frecuente es *E. faecalis*: 75 (32,33%) y 48 (36,92%), respectivamente. En segundo lugar, se encuentra *Ureaplasma spp.*: 30 (12,93%) y 19 (14,62%) y, en tercer lugar, *E. coli*: 28 (12,07%) y 15 (11,54%), respectivamente. Los tres aislados de *E. coli* BLEE procedieron de episodios hospitalarios de Urología.

El estudio de la evolución de las resistencias antibióticas de *E. faecalis* y *E. coli* se reflejan en la Tabla 2. Cuando se analiza si la evolución de la tasa de resistencia de *E. faecalis* y *E. coli* a lo largo de los años posee significación, no se encontró significación estadística en ningún caso. En el caso de *Ureaplasma spp.*, solo los episodios del año 2016 fueron estudiados y mostraron sensibilidad a azitromicina, claritromicina, eritromicina, tetraciclina y doxiciclina.

DISCUSIÓN

La PCB es una entidad clínico-patológica mal definida, difícil de diagnosticar y de tratar [8]. Diversos autores han indicado que los uropatógenos implicados principalmente en esta patología son las bacterias gramnegativas, destacando a las enterobacterias, siendo el papel de las grampositivas, atípicas y anaerobias aún discutible [5,9]. Sin embargo, se ha informa-

do un aumento reciente en la prevalencia de microorganismos grampositivos [10]. Este último hecho concuerda con lo obtenido en nuestro estudio, donde *E. faecalis* fue el agente más frecuentemente aislado (34,89%). Además, si tenemos en cuenta el resto de las bacterias grampositivas, éstas constituirían el 41,21% de los aislados en nuestra muestra, frente al 23,62% que suponen las enterobacterias. Por ello, es fundamental conocer la etiología de la PCB y, a partir de ella, plantear un tratamiento óptimo. Por otro lado, una de las aportaciones fundamentales de este trabajo es la consideración de las bacterias atípicas como agentes potencialmente implicados en la PCB. En nuestro estudio, *Ureaplasma spp.*, es el segundo grupo que con mayor frecuencia se detecta (13,74%) en BPS, por encima de *E. coli* y otras bacterias gramnegativas. No obstante, esto no es un hallazgo aislado del HUVN, sino que concuerda con lo hallado en diversos estudios. Concretamente, Brunner et al [11] encontraron que en 82 (13,7%) pacientes con síntomas prostáticos crónicos, *Ureaplasma spp.* podría ser la causa; más recientemente, en el estudio de Choi et al [12], *Ureaplasma spp.* fue el patógeno que con más frecuencia se detectó en pacientes con PCB en el contexto de las consultas de atención primaria, y el segundo si nos referimos al ámbito hospitalario. Otra bacteria atípica cuya implicación en la etiología de la PCB ha sido reconocida es *Chlamydia trachomatis* [13,14]. Sin embargo, en nuestro estudio solo se han detectado en 8 (2,20%) episodios. La principal razón de este bajo número es que en la población estudiada la promiscuidad sexual sea menor.

El segundo análisis que se realizó está en relación con la evolución de las resistencias antibióticas en los últimos años, en el cual destacan dos aspectos. En primer lugar, se observa una aparente disminución de la resistencia de *E. faecalis* a levofloxacino y ciprofloxacino, que no fue estadísticamente significativa y, por otra parte, un aparente aumento en el porcentaje de resistencia antibiótica de *E. coli* a ciprofloxacino y levofloxacino, que tampoco es estadísticamente significativo (Tabla 2). En segundo lugar, muy pocos estudios han investigado la evolución de la resistencia antibiótica de los dos principales microorganismos clásicos causantes de la PCB: *E. faecalis* y *E. coli*. Sólo el estudio de Cai et al [10] realiza un análisis similar entre los años 1997-2008, donde no se observaron diferencias significativas en la evolución del porcentaje de resistencia antibiótica de *E. faecalis* y *E. coli* a ciprofloxacino y levofloxacino. Otro aspecto, que merece la pena remarcar, es que el patrón de resistencias de *E. faecalis* en nuestro estudio es similar en ambas quinolonas. Esto no concuerda con lo observado en diversas publicaciones [15,16], donde *E. faecalis* mostró un porcentaje de resistencia superior frente a ciprofloxacino. En el caso de *E. coli*, el porcentaje medio de resistencia (34,97%) que hemos observado en nuestro estudio es superior al obtenido en el estudio de Cai et al [10]. Esta importante tasa de resistencia antibiótica es común a lo hallado en otros estudios [9,16,17] y puede explicarse porque, al emplear este grupo antibiótico como tratamiento, empírico o no, de primera elección en esta entidad, se ha favorecido la proliferación de aislados de *E. coli* resistentes, facilitando esto la falta de respuesta al tratamien-

Tabla 1 Agentes etiológicos y frecuencia de detección en pacientes con bacteriospermia sintomática procedentes del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Microorganismo N (%)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	TOTAL
<i>Enterococcus faecalis</i>	23 (37,10%)	25 (37,31%)	29 (31,18%)	26 (38,24%)	18 (31,58%)	6 (35,29%)	127 (34,89%)
Otros enterococos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,51%)	0 (0%)	2 (0,55%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0%)	1 (1,49%)	1 (1,08%)	1 (1,47%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (0,82%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (1,61%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,27%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (4,84%)	1 (1,49%)	3 (3,23%)	2 (2,94%)	4 (7,02%)	1 (5,88%)	15 (4,12%)
<i>Streptococcus grupo bovis</i>	2 (3,23%)	1 (1,49%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (0,82%)
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (1,61%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,27%)
<i>Lactobacillus</i> spp.	1 (1,61%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,75%)	0 (0%)	2 (0,55%)
<i>Escherichia coli</i>	12 (19,35%)	8 (11,94%)	7 (7,53%)	6 (8,82%)	5 (8,77%)	2 (11,76%)	40 (10,98%)
<i>Escherichia coli</i> productora de BLEEs	0 (0%)	1 (1,49%)	1 (1,08%)	0 (0%)	1 (1,75%)	0 (0%)	3 (0,82%)
<i>Klebsiella</i> spp.	2 (3,23%)	1 (1,49%)	7 (7,53%)	6 (8,82%)	1 (1,75%)	0 (0%)	17 (4,67%)
<i>Morganella morganii</i>	1 (1,61 %)	6 (8,96%)	4 (4,30%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (3,02%)
<i>Proteus</i> spp.	0 (0%)	2 (2,99%)	2 (2,15%)	0 (0%)	2 (3,51%)	0 (0%)	6 (1,65%)
<i>Citrobacter</i> spp.	0 (0 %)	1 (1,49%)	1 (1,08%)	2 (2,94%)	1 (1,75%)	0 (0%)	5 (1,37%)
<i>Serratia</i> spp.	0 (0%)	2 (2,99%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,55%)
<i>Enterobacter</i> spp.	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,08%)	0 (0%)	1 (1,75%)	0 (0%)	2 (0,55%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,08%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,27%)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1 (1,61%)	0 (0%)	5 (5,38%)	3 (4,41%)	1 (1,75%)	1 (5,88%)	11 (3,02%)
<i>Mycoplasma hominis</i>	1 (1,61 %)	2 (2,99%)	2 (2,15%)	2 (2,94%)	1 (1,75%)	1 (5,88%)	9 (2,47%)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	2 (3,23 %)	1 (1,49%)	2 (2,15%)	1 (1,47%)	2 (3,51%)	0 (0%)	8 (2,20%)
Global	12 (19,35%)	12 (17,91%)	13 (13,98%)	8 (11,76%)	4 (7,02%)	1 (5,88%)	50 (13,74%)
<i>U. parvum</i>	0 (0%)	6 (8,96%)	4 (4,30%)	4 (5,88%)	4 (7,02%)	1 (5,88%)	19 (5,22%)
<i>Ureaplasma</i> spp.	4 (6,45%)	3 (4,48%)	9 (9,68%)	4 (5,88%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (5,77%)
<i>Ureaplasma</i> spp. (sin especificar)	8 (12,90%)	3 (4,48%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (2,75%)
<i>Aerococcus</i> spp.	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,08%)	1 (1,47%)	2 (3,51%)	0 (0%)	4 (1,10%)
<i>Capnocytophaga</i> spp.	0 (0%)	1 (1,49 (%))	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,27%)
<i>Candida</i> spp.	0 (0%)	2 (2,99%)	2 (2,15%)	1 (1,47%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (1,37%)
<i>Facklamia</i> spp.	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,08%)	1 (1,47%)	1 (1,75%)	0 (0%)	4 (1,10%)
<i>Actinobaculum</i> spp.	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,08%)	1 (1,47%)	1 (1,75%)	0 (0%)	3 (0,82%)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,47%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,27%)
<i>Actinomyces</i> spp.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,75%)	1 (5,88%)	2 (0,55%)
<i>Corynebacterium</i> spp.	0 (0%)	0 (0%)	7 (7,53%)	6 (8,82%)	6 (10,53%)	2 (11,76%)	21 (5,77%)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,75%)	1 (5,88%)	2 (0,55%)
TOTAL	62 (100%)	67 (100%)	93 (100%)	68 (100%)	57 (100%)	17 (100%)	364 (100%)

to y la cronicidad sintomática que ya previamente era muy común por diversos motivos: dificultad de penetración prostática de algunos antibióticos, teoría del biofilm microbiano, etc. Pero quizás, lo más importante, es que estos aislados son similares a los procedentes de las infecciones urinarias, ya que

a estas se le atribuye el origen de la PCB, en la mayoría de los casos [16]. Por otra parte, también es reseñable el alto porcentaje de resistencia que *E. faecalis* muestra a eritromicina (50%) y tetraciclina. En el caso de tetraciclina, este hallazgo concuerda con la observado en otras publicaciones [1,15]. Sin

Tabla 2 Evolución anual del porcentaje de resistencia de diversos antibióticos en aislados de *E. faecalis* y *E. coli*.

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Porcentaje de resistencia medio
<i>E. faecalis</i> (n=127)							
Ciprofloxacino	26,32%	8,33%	13,79%	13,04%	6,25%	0%	11,29%
Levofloxacino	23,81%	8,33%	13,79%	13,04%	6,25%	0%	10,87%
Eritromicina	55%	50%	55,17%	54,17%	43,75%	66,67%	54,13%
Fosfomicina	4,76%	8,33%	0%	0%	12,50%	0%	4,265%
Nitrofurantoína	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Tetraciclina	84,21%	100%	89,66%	92,28%	81,25%	66,67%	85,68%
Rifampicina	0%	-	-	-	-	-	0%
Linezolid	0%	0%	6,90%	0%	0%	0%	1,68%
<i>E. coli</i> (n=43)							
Trimetoprim-sulfametoazol	28,57%	57,14%	37,50%	40%	16,67%	50%	37,14%
Ciprofloxacino	22,22%	14,29%	50%	40%	33,33%	50%	32,43%
Levofloxacino	-	-	-	-	33,33%	50%	35%
Fosfomicina	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Nitrofurantoína	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

embargo, destaca que eritromicina y el resto de los macrólidos son fármacos potencialmente útiles para el tratamiento de infecciones causadas por *Ureaplasma spp.*, *C. trachomatis* o *M. hominis* [18]. Otro dato relevante es la ausencia de resistencias antibióticas a fosfomicina y nitrofurantoína, tanto en el caso de *E. faecalis* como *E. coli*. Diversos autores [8, 10] encontraron porcentajes de resistencia superiores, fundamentalmente en el caso de *E. coli* (11% para fosfomicina y en torno al 13-15% para nitrofurantoína). Para *E. faecalis*, las tasas de resistencia a nitrofurantoína y fosfomicina de Cai et al [10] concuerdan con lo hallado en nuestro trabajo. Si bien con fosfomicina no existe una amplia experiencia clínica y nitrofurantoína se ha empleado como terapia de continuación, para erradicar la bacteriuria que frecuentemente se asocia a la BPS [19].

Los resultados anteriores deberían sustentar las terapias empíricas actuales. Clásicamente las fluoroquinolonas, fundamentalmente ciprofloxacino 1000 mg /24h y levofloxacino 500 mg /24h, durante al menos 28 días, han sido el tratamiento de elección de esta entidad [20-22], encontrándose tasas de respuesta clínica y microbiológica del 70-90% al final de la terapia [22]. En el segundo escalón de tratamiento se encuentran: trimetoprim-sulfametoazol, tetraciclinas, fosfomicina, macrólidos y nitrofurantoína [23]. Magri et al [24] obtuvieron con la combinación de azitromicina y ciprofloxacino unas tasas de erradicación microbiológica empírica del 75,5% para bacterias típicas y del 82,3% para bacterias atípicas, siendo la respuesta clínica algo superior; además, se demostró que la administración de un segundo ciclo de esta terapia proporcionó unas tasas de erradicación del 92,8%. Estos datos contrastan con las menores tasas de erradicación (60-86%) que consiguen

las fluoroquinolonas en monoterapia [21]. Además, Magri et al [24] demostraron que la terapia combinada reduce significativamente los síntomas tanto durante el tratamiento como en el periodo de seguimiento.

Por último, se debe seleccionar una pauta antibiótica que tenga actividad frente a bacterias grampositivas cuando se detecta en los cultivos. Una alternativa muy válida podría ser moxifloxacino, aunque es frecuente que no se ensaye en los laboratorios, tal y como ocurrió en nuestra serie. Hurtado et al [25] demostraron que moxifloxacino alcanza concentraciones prostáticas superiores a levofloxacino, teniendo una alta ratio AUC/CMI a este nivel. Otro antibiótico plausible sería linezolid, una con actividad exclusiva frente a grampositivos. En nuestro trabajo, la tasa de resistencia de *E. faecalis* muy baja (1,68%), pudiendo ser considerado como una alternativa válida en las PCB causadas por dicho microorganismo. Sin embargo, no sería un antibiótico válido para una terapia empírica puesto que no actuaría sobre las bacterias gramnegativas. Por tanto, el tratamiento que potencialmente reúne todas las condiciones que hemos indicado es la combinación de moxifloxacino y azitromicina, reservando a fosfomicina como tratamiento de elección de las PCB causadas por bacterias multirresistentes, como las enterobacterias productoras de BLEEs. Es necesario realizar ensayos clínicos que demuestren la utilidad real de esta combinación, analizando el coste-beneficio, efectos adversos y adherencia terapéutica.

Finalmente, cabe mencionar varios puntos débiles de este trabajo. En primer lugar, el principal inconveniente ha sido el pequeño tamaño muestral (n= 364); debido a ello, solo hemos

podido sacar conclusiones relevantes y significativas en relación con los principales microorganismos aislados: *E. faecalis*, *Ureaplasma* spp. y *E. coli*. Por otra parte, debido a la dificultad, al cambio de paradigma en cuanto a la etiología y a la falta de estandarización de los criterios de inclusión en los distintos trabajos, es posible que las conclusiones obtenidas, sobre todo en relación con la etiología infecciosa no sean absolutas, siendo imperante la revisión de la clasificación de los pacientes con síntomas prostáticos crónicos, entendiendo que una gran cantidad de pacientes históricamente incluidos en la categoría III son realmente pacientes NIH-II, puesto que ya conocemos el papel de las bacterias atípicas como agentes directamente implicados en la etiología de esta entidad. Otra limitación sería la posible etiología falsa por microorganismos que forman parte de la microbiota habitual de la piel y por lo tanto pueden estar presentes en el semen. Sin embargo, nuestro laboratorio dispone de manuales propios para la correcta recogida de muestras, en unos pacientes con urocultivos simultáneos negativos.

En conclusión, en nuestra población, *E. faecalis* se erige como el principal microorganismo en BPS, siendo *Ureaplasma* spp. el segundo. Las resistencias antibióticas de *E. faecalis* a ciprofloxacino y levofloxacino que hemos encontrado son ligeramente inferiores a las halladas en la literatura, destacando la elevada sensibilidad a linezolid. Además, tanto *E. coli* como *E. faecalis*, mostraron una baja tasa de resistencia a fosfomicina.

FINANCIACION

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. Clin Infect Dis. 2010;50:1641-52. doi: 10.1086/652861
2. Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA. 1999;282:236-7. doi: 10.1001/jama.282.3.236
3. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler JE, Zeitlin S, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? J Urol. 2006;176:119-24. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00498-8
4. Wise GJ, Shteynshlyuger A. Atypical infections of the prostate. Curr Prostate Reports. 2008;6:86-93. doi: 10.1007/s11918-008-0014-2
5. Naber KG, Roscher K, Botto H, Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2008;32:145-53. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.014
6. Stamatou K, Pierris N. Mounting resistance of uropathogens to antimicrobial agents: A retrospective study in patients with chronic bacterial prostatitis relapse. Investig Clin Urol. 2017;58:271. doi: 10.4111/icu.2017.58.4.271
7. Siles-Guerrero V, Cardona-Benavides I, Liébana-Martos C, Vázquez-Alonso F, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, et al. Recent clinical relevance of mono-genital colonization/infection by *Ureaplasma parvum*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39:1899-905. doi: 10.1007/s10096-020-03928-2
8. Ibrahim NMR. Microbiological profile and antibiotic sensitivity pattern of bacteria isolated from patients with chronic bacterial prostatitis. Eur J Mol Clin Med. 2021;8:1781-9. https://ejmcm.com/article_7986_45e02e71ead656a40856a45a9ecf4ed1.pdf
9. Wagenlehner FME, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. Clin Microbiol Infect. 2006;12 Suppl 3:67-80. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01398.x
10. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, et al. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. J Microbiol. 2011;49:448-54. doi: 10.1007/s12275-011-0391-z
11. Brunner H, Weidner W, Schiefer HG. Studies on the role of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in prostatitis. J Infect Dis. 1983;147:807-13. doi: 10.1093/infdis/147.5.807
12. Choi YS, Kim KS, Choi SW, Kim S, Bae WJ, Cho HJ, et al. Microbiological etiology of bacterial prostatitis in general hospital and primary care clinic in Korea. Prostate Int. 2013;1:133-8. doi: 10.12954/PI.13023
13. Skerk V, Krhen I, Schonwald S, Cajic V, Markovic L, Roglic S, et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. Int J Antimicrob Agents. 2004;24:53-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.02.010
14. Bielecki R, Ostaszewska-Puchalska I, Zdrodowska-Stefanow B, Baltaziak M, Skawro ska M, Sokolowska M. The presence of *Chlamydia trachomatis* infection in men with chronic prostatitis. Cent Eur J Urol. 2020;73:362-8. doi: 10.5173/ceju.2020.0040
15. Seo Y, Lee G. Antimicrobial Resistance Pattern in *Enterococcus faecalis* Strains Isolated From Expressed Prostatic Secretions of Patients With Chronic Bacterial Prostatitis. Korean J Urol. 2013;54:477-81. doi: 10.4111/kju.2013.54.7.477
16. Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto B, Almonte-Fernández H, Lara-Oya A, Navarro-Marí JM, Garrido-Frenich A, et al. Actividad y concentraciones de antibióticos en muestras clínicas de pacientes con prostatitis crónica bacteriana. Actas Urol Esp. 2017; 41:631-8. doi: 10.1016/j.acuro.2017.03.008
17. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. Chemotherapy. 2003;49:269-79. doi: 10.1159/000074526
18. Wagenlehner FME, Weidner W, Sörgel F, Naber KG. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2005;26:1-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.04.013.
19. Mendoza-Rodríguez R, Hernández-Chico I, Gutiérrez-Soto B, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Microbial etiology of bacte-

- rial chronic prostatitis: systematic review. 2023. Rev Esp Quimioter. 2023 Jan 9. doi: 10.37201/req/099.2022.
- 20. Bundrick W, Heron SP, Ray P, Schiff WM, Tennenberg AM, Wiesinger A, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: A randomized double-blind multicenter study. Urology. 2003; 62:537-41. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00565-x.
 - 21. Bulitta JB, Kinzig M, Naber CK, Wagenlehner FME, Sauber C, Landersdorfer CB, et al. Population pharmacokinetics and penetration into prostatic, seminal, and vaginal fluid for ciprofloxacin, levofloxacin, and their combination. Chemotherapy. 2011;57:402-16. doi: 10.1159/000329520.
 - 22. Wagenlehner FME, Naber KG. Antimicrobial treatment of prostatitis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2003;1:275-82. doi: 10.1586/14787210.1.2.275.
 - 23. Soriano Viladomiu, Mensa Pueyo, J., López Suñé, E., Zboromyska, Y., Llinares Mondejar, P., & Barberán López, J. (2022). Guía de terapéutica antimicrobiana : 2022: Mensa Gatell. Editorial Antares. ISBN 9788488825315
 - 24. Magri V, Trinchieri A, Ceriani I, Marras E, Perletti G. Eradication of unusual pathogens by combination pharmacological therapy is paralleled by improvement of signs and symptoms of chronic prostatitis syndrome. Arch Ital Urol Androl. 2007;79:93-8. PMID: 17695415
 - 25. Hurtado F, Laureano JV, De A, Lock G, Derendorf H, Dalla Costa T. Enhanced penetration of moxifloxacin into rat prostate tissue evidenced by microdialysis. Int J Antimicrob Agents. 2014; 44:327-33. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.06.011.

9. DISCUSIÓN

9.1. Importancia de las especies de *Haemophilus no ducreyi* a nivel genital

Es difícil demostrar el papel patogénico de microorganismos que pueden ser colonizadores y presentarse de forma conjunta con otras especies, como en el caso de HND y en particular de *Haemophilus influenzae*. Existen pocos estudios realizados con grupo control sobre la prevalencia de este último en varones con uretritis, no obstante, en uno de ellos (Srinivasan et al., 2021), sí se demuestra asociación con uretritis no gonocócica tanto en HSH como en heterosexuales, lo que iría a favor de su papel etiológico y patogénico en las uretritis. Del resto de especies HND, su papel patogénico aún es dudoso, dado que no existen estudios rigurosos con metodología válida, siendo en su mayoría series de casos. El mecanismo de adquisición varía en función de las características del paciente; por ejemplo, en niñas sin antecedentes de relaciones sexuales ni abusos podría existir un mecanismo de autoinoculación desde localización nasal hasta el área vaginal. Por el contrario, en los adultos, la vía de transmisión es predominantemente sexual.

De la revisión sistemática realizada, podemos extraer varios datos relevantes. Las especies aisladas con mayor frecuencia fueron *H. influenzae* (57,7%; 1383/2397) y *H. parainfluenzae* (35,7%; 855/2397). La elevada frecuencia de asociación de la uretritis por HND con la práctica de sexo oral sin protección, tratándose, en muchos casos, de la única forma de exposición reportada. La infección genital por HND parece asociarse al contacto sexual con numerosas parejas sexuales y con el ámbito de la prostitución. Sin embargo, es importante ser cautos al extraer conclusiones sobre posibles factores predisponentes a la infección genital por HND, ya que la información suministrada por las distintas publicaciones es escasa. Con respecto a la orientación sexual de los pacientes varones, un 53,3% eran heterosexuales y un 46,7%, homosexuales, pero la información disponible es muy limitada y no nos permite concluir que el riesgo de infección se relacione con la orientación sexual. Lo mismo ocurre con haber padecido previamente infecciones de transmisión sexual (uretritis, VIH, sífilis, etc.) como factor de riesgo. Encontramos el mismo número de pacientes con antecedentes de ITS que sin ellos, pero tampoco podemos extraer conclusiones definitivas debido a la ausencia generalizada de información. Con respecto a su identificación en muestras rectales, existe un escaso número de publicaciones de HND como agente patógeno causante de proctitis, únicamente el 2,3% de las muestras incluidas en la revisión, probablemente por no sospecharlo como agente etiológico y no realizar una búsqueda activa en casos compatibles. A nivel de tratamiento, las tasas de sensibilidad de *Haemophilus* frente a cefalosporinas, sobre todo de tercera generación, son muy elevadas, constituyendo junto a la amoxicilina/clavulánico, los tratamientos de elección. No obstante, se ha encontrado un porcentaje de cepas productoras de betalactamasas mayor al 20%. Teniendo en cuenta el perfil de sensibilidad antibiótica de cada especie descrito anteriormente, se puede deducir que el tratamiento empírico administrado para ITS podría resultar más eficaz frente a *H. influenzae* que frente a *H. parainfluenzae*, ya que este último presenta tasas más bajas de sensibilidad frente a macrólidos, tetraciclinas y quinolonas. Además, se está objetivando una tendencia creciente

de cepas con mayor perfil de resistencia y concentraciones mínimas inhibitorias mayores para doxiciclina (Jensen et al., 2021).

Fortalezas de la revisión sistemática: se han revisado e incluido gran cantidad de artículos y un total de 2.397 episodios clínicos diferentes. Además, es la única revisión sistemática publicada sobre el papel patogénico de HND en infecciones genitales y rectales.

Limitaciones de la revisión sistemática: aunque se ha realizado una búsqueda exhaustiva, sólo se han incluido artículos en español e inglés y no hemos tenido acceso a una serie de estudios publicados, por lo que es posible que no esté incluidos todos. Además, la gran variabilidad de datos publicados entre artículos, con respecto a datos epidemiológicos, microbiológicos y sensibilidad antibiótica, hacen difícil analizar los datos de forma homogénea y por tanto extraer conclusiones. Por otra parte, la metodología de la mayoría de estudios incluidos es antigua y no permite establecer de forma firme el papel etiológico de estos microorganismos.

Por otra parte, en el estudio realizado en nuestro hospital, HND se aisló en el 2,9% (186/6.434) del total de muestras genitales recibidas, con diferencias importantes por sexo: 7% de las muestras procedentes de hombres (135/1.946) y 1,1% (51/4.488) de las procedentes de mujeres.

Con respecto al estudio realizado en hombres, la especie más frecuentemente detectada en muestras genitales fue *H. parainfluenzae* (70,4%), seguida de *H. influenzae* (22,6%). Este hallazgo difiere de lo descrito en la revisión sistemática, donde *H. influenzae* supuso más de la mitad de los aislamientos. En un 59,1% HND se aisló de forma conjunta con algún agente etiológico de ITS, pudiendo adoptar en estos casos un papel potenciador de dicho agente. En el resto (40,9%) el aislamiento fue en solitario, donde el papel patogénico era mucho más claro. Cabe mencionar la elevada prevalencia de infección por VIH en este grupo poblacional (43,1%), con importantes diferencias entre el grupo de proctitis (83,9%) y el de uretritis (29,3%), si bien la mayoría con buen control viroinmunológico. Esto podría explicarse por el mayor riesgo en determinadas prácticas sexuales, como el coito anal receptivo. Con respecto a los aislamientos en exudado rectal, destacamos que el aislamiento de HND en dicha localización fue relativamente alta (16,6%) en nuestro estudio, en comparación con lo descrito en la literatura (2,3%). Estas diferencias podrían deberse a que, tradicionalmente, no se ha considerado la implicación de este género de bacterias en proctitis infecciosas y, por tanto, no suele buscarse en este tipo de muestra. Encontramos, además, un alto porcentaje de HSH (81,5%) en los cuadros de proctitis, en comparación con el grupo de uretritis (35,1%); y de antecedente de ITS (96,7% de los hombres con proctitis y 47,8% de los afectados por uretritis). La aparición de recidivas también representa un punto interesante. En nuestro estudio se identificaron 10 episodios de recidivas clínicas, probablemente por persistencia del microorganismo en uretra y/o recto. La principal hipótesis para explicar este hallazgo es la inadecuada actitud terapéutica en el episodio inicial, ya que la antibioterapia empírica suele basarse en los protocolos de ITS y únicamente se trató de forma dirigida por antibiograma al 20% de las recidivas clínicas. La dosis única de cefalosporina de tercera generación no es suficiente para la erradicación de este microorganismo en el aparato genital, y la doxiciclina y la azitromicina suelen ser ineficaces

debido a las altas tasas de resistencia descritas, sobre todo en *H. parainfluenzae*. Este aspecto junto con los factores de riesgo epidemiológicos (VIH, HSH) probablemente expliquen la persistencia de dicho microorganismo en los aislamientos en muestras genitales y también su mayor propagación al no comprobar su erradicación. Por otra parte, se realizó también el estudio de sensibilidad antibiótica de las dos especies. En general para HND, se obtuvo una tasa de sensibilidad a penicilina del 81,2%, similar a la descrita en la literatura. Con respecto a *H. influenzae*, la sensibilidad a penicilina, doxiciclina y cefalosporinas de tercera generación fue del 100%, sin haberse detectado tendencias a aumento de resistencias a betalactámicos. Se encontraron resistencias a quinolonas únicamente en un 10% y a trimetoprim/sulfametoazol en un 20%. Sin embargo, estos datos cambian para *H. parainfluenzae*, donde se está presenciando un aumento de las tasas de resistencia frente a betalactámicos, especialmente frente a penicilinas y cefalosporinas de 3^a generación. En nuestro estudio, la tasa de sensibilidad a penicilinas de esta especie fue de 62,3% y de 87,2% a cefalosporinas de tercera generación. Con respecto a los macrólidos, destaca la baja tasa de sensibilidad de *Haemophilus parainfluenzae* frente a azitromicina, del 6,8%, en contraste con la reportada en la literatura (Magdaleno Tapial et al., 2019), generalmente por encima del 60%. En cuanto a la tasa de sensibilidad de *H. parainfluenzae* a quinolonas, fue del 63,8%, ligeramente inferior a la descrita por Sierra et al en su serie. Frente a tetraciclinas, destacamos que ésta es inferior (39,4%) que la descrita en la mayoría de publicaciones, siendo próxima a la serie de Sierra et al (53,7%). Por último, la tasa de sensibilidad de *H. parainfluenzae* frente a trimetoprim-sulfametoazol encontrada en nuestro laboratorio (37,2%) es similar a la más frecuentemente reportada en la literatura (Orellana MA et al., 2009). Por tanto, si tenemos en cuenta que la tasa de sensibilidad de *H. influenzae* frente a cefalosporinas de tercera generación es prácticamente del 100% en nuestro medio y la de *H. parainfluenzae* cerca del 90%, éstas serían el tratamiento de elección. Por otra parte, el uso concomitante de azitromicina o doxiciclina, para las que las tasas de resistencia son altas, añade poco beneficio y sólo contribuye a ampliar el espectro ante situaciones inciertas.

Fortalezas del estudio local en muestras clínicas de varones: se ha realizado el análisis por sexos de forma independiente y el tamaño muestral es mayor que la mayoría de series publicadas.

Limitaciones del estudio local en muestras clínicas de varones: al ser retrospectivo y unicéntrico, puede existir cierto sesgo de selección de pacientes, así como la falta de seguimiento y de confirmación de erradicación microbiológica en algunos pacientes.

El estudio de los aislamientos de HND en muestras genitales de mujeres fue dividido en adultas y niñas (<14 años) por las importantes diferencias epidemiológicas y clínicas. En mujeres adultas, la especie más frecuente fue *H. influenzae* (56%). En comparación con el estudio realizado en varones, el aislamiento monomicobiano fue poco frecuente (28%), siendo frecuente su coaislamiento con *M. hominis* (32%), *U. parvum* (24%), *U. urealyticum* (20%), *Candida* (*C. albicans* y *C. glabrata*-16%) y *G. vaginalis* (12%). En comparación con los estudios realizados en varones, no se objetivó ningún caso con infección VIH ni con

antecedentes de ITS; además el porcentaje de recidivas clínicas en mujeres adultas fue mucho menor que en varones; únicamente se detectaron 3 casos y fueron consecuencia de un tratamiento antibiótico empírico incorrecto. Con respecto a los antibiogramas, destacamos fundamentalmente la alta tasa de resistencia a macrólidos encontrada en las cepas de *H. parainfluenzae* en mujeres adultas, mayor que la descrita en estudios previos (Sierra et al., 2020) y a trimetoprim/sulfametoxazol, generalmente en torno al 20%. En cuanto a *H. influenzae*, en mujeres adultas se obtuvieron tasas de resistencia superiores al 20% a macrólidos y trimetoprim/sulfametoxazol. La sensibilidad encontrada a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos fue prácticamente del 100%, en consonancia con la literatura (Deguchi et al., 2017).

Por otra parte, en lo que respecta al estudio realizado en niñas, debe tenerse presente a *H. influenzae* como uno de los agentes etiológicos frecuentes en las vulvovaginitis infecciosas, después de los estreptococos betahemolíticos grupo A (Hu et al., 2021); de hecho la especie de HND más comúnmente aislada en este grupo de población en nuestro estudio fue *H. influenzae* (75%). En aproximadamente la mitad de los casos, no se instauró tratamiento antibiótico de forma empírica aunque sí posteriormente con los resultados del antibiograma. En el 20% de los casos, el cuadro se resolvió con lavados/antisépticos locales (suero fisiológico, jabón neutro, clorhexidina, povidona yodada), sin tratamiento antibiótico oral o tópico. Probablemente el uso de antisépticos locales esté más indicado en el tratamiento de vulvovaginitis inespecíficas en niñas sin aislamientos microbiológicos por su efecto local limitado. Se obtuvo la curación en el 95% de los casos, con únicamente una recidiva detectada. Con respecto a la sensibilidad antibiótica, en niñas, la sensibilidad de *H. parainfluenzae* a macrólidos fue mayor (75%), así como de *H. influenzae* (92,3%). Los datos frente a trimetoprim/sulfametoxazol fueron similares a los de las mujeres adultas. La sensibilidad de ambas especies a cefalosporinas de tercera generación, doxiciclina y quinolonas fueron del 100%.

Fortalezas del estudio local en muestras clínicas de mujeres adultas y niñas: se ha realizado un análisis independiente de los episodios en mujeres adultas y niñas, comparándose con los aislamientos en varones. Se ha realizado estudio de sensibilidad antibiótica.

Limitaciones del estudio local en muestras clínicas de mujeres adultas y niñas: estudio retrospectivo unicéntrico, por lo que puede existir cierto sesgo de selección de pacientes y se carece de grupo control para una mejor comparación. El tamaño muestral también es una limitación, no obstante, debe tenerse en cuenta que la tasa de detección de estas especies es mucho menor en este grupo poblacional que en varones. En el caso de las niñas, no se ha recogido en la historia la existencia de infección respiratoria previa, lo cual podría ser un factor de riesgo asociado a la infección genital por estos patógenos (Chen et al., 2017).

9.2. Importancia de otros microorganismos emergentes a nivel genitourinario

De forma progresiva hasta la época actual se están presenciando avances importantes en el campo de la microbiología clínica, como el uso cada vez más extendido de la espectrometría de masas, utilización de medios enriquecidos para bacterias exigentes en cultivos prolongados y el uso de técnicas moleculares, lo que permite una mayor capacidad diagnóstica y a la vez un mejor ajuste en la indicación del tratamiento antibiótico, permitiendo un uso más adecuado de los mismos y más ecológico. Esto permite una identificación más precisa de agentes etiológicos menos conocidos ante pacientes con determinados factores de riesgo, permitiendo, ante la sospecha clínica, la administración de una antibioterapia dirigida.

La revisión sistemática realizada permitió la selección de 54 trabajos publicados, presentando, en general, una buena correlación con los resultados de nuestro estudio. En infección urinaria, los microorganismos emergentes más prevalentes fueron *Corynebacterium* spp., *Aerococcus* spp. y *Actinotignum* spp. Entre los microorganismos causantes de uretritis del varón el más frecuente fue *Neisseria meningitidis*, seguido de *Corynebacterium* spp. y *Streptococcus* spp. En infecciones genitales diferentes a la uretritis (prostatitis, vaginitis, enfermedad pélvica inflamatoria, etc.). *N. meningitidis* se encuentra entre los microorganismos más frecuentemente descritos, junto con *Actinotignum schaalii*. Por tanto, de la revisión sistemática podemos destacar la frecuente aparición de *Neisseria meningitidis* en infección genital en comparación con el estudio realizado a nivel local, coincidiendo el resto de los microrganismos descritos con los detectados en nuestra serie.

Fortalezas de la revisión sistemática: se ha realizado una búsqueda exhaustiva seleccionando aquellos episodios producidos por microorganismos diferentes a los habituales y revisando la bibliografía citada por cada trabajo para minimizar pérdidas.

Limitaciones de la revisión sistemática: se han excluido trabajos en idioma diferente a inglés o castellano y aquellos con información incompleta o equívoca. Además muchos de los artículos incluidos son antiguos por lo que su metodología es diferente.

En infecciones genitales, aparte de los agentes etiológicos típicos y conocidos, los responsables pueden ser también aquellos oportunistas, presentes o no en el tracto genital de forma habitual, que son introducidos en él durante relaciones sexuales sin protección de barrera y favorecidos por la promiscuidad, la presencia de dispositivos intrauterinos, el uso de tampones, el embarazo, los procedimientos médicos exploratorios o patologías previas. En nuestra serie, los microorganismos más frecuentes a nivel genital fueron *S. viridans* en mujeres y *G. vaginalis* y *C. glucuronolyticum* en varones.

Con respecto a la infección del tracto urinario, muchos de estos microorganismos han sido considerados como contaminantes, lo que ha podido favorecer el infradiagnóstico. Por ejemplo, *Aerococcus* spp. o *S. bovis* pueden confundirse con enterococos o estreptococos dadas su similitudes fenotípicas. En el caso de *Corynebacterium* spp. sus características de crecimiento y desarrollo con necesidad de medios enriquecidos podría ser otro factor limitante a la hora de su detección (Kline et al., 2012). En nuestro estudio, a nivel urinario los microorganismos más frecuentes fueron *S. bovis* y *G. vaginalis* en mujeres y *S. bovis* y *A. urinae* en varones, mientras que en el grupo de niñas, la totalidad de los casos fueron producidos por

S. bovis. Es importante tener presentes determinados factores favorecedores que aumenten la probabilidad de infección por estos agentes, como alteraciones anatómicas de la vía urinaria o próstata, sonda vesical permanente, trasplante de órgano sólido, diabetes mellitus, inmunosupresión farmacológica o consumo de antibióticos previo (3 meses).

Infección genital

En infección genital, hubo una gran diversidad de aislamientos en mujeres adultas, siendo el más prevalente SGV (31,8%), correspondiendo a las especies *anginosus* y *constellatus*. Estos microorganismos forman parte de la flora habitual oral, gastrointestinal y urogenital, pudiendo causar cuadros infecciosos con tendencia a la abscesificación pero raramente a nivel genital (Mora-Palma et al., 2020), habiéndose postulado su posible relación con dispositivos intrauterinos. También se ha descrito su asociación con cuadros potencialmente mortales como la gangrena de Fournier (Soto-Sánchez et al., 2018). En nuestra serie, 6 de los 8 casos (66,7%) eran sintomáticos y uno de ellos fue causante de un absceso tubo-ovárico en contexto de enfermedad pélvica inflamatoria. Encontramos un bajo porcentaje de sensibilidad a penicilinas y levofloxacino, frecuentemente asociadas a resistencias a macrólidos, cotrimoxazol, tetraciclinas, estreptogramina B o lincosaminas.

A nivel genital en varones adultos, la gran mayoría de aislamientos correspondieron a dos especies: *Corynebacterium glucuronolyticum* (32,8%) y *G. vaginalis* (32,8%). *Corynebacterium* spp. forma parte de la flora de piel y mucosas pero puede actuar como patógeno, aparte de a nivel genitourinario, relacionándose con infecciones de heridas y partes blandas, endocarditis, bacteriemias y osteomielitis (Shah et al., 2005). A nivel genital, *C. glucuronolyticum* se ha asociado a bacteriemias, prostatitis, uretritis y cistitis incrustada. (Mohd Khairul et al., 2022). En nuestro estudio, la gran mayoría correspondió a aislamiento monomicobiano (17/19; 89,5%), lo que traduce su importancia patogénica, asociando también cuadros de prostatitis aguda/crónica. Dentro de las prostatitis crónicas, *Corynebacterium* spp. fue el responsable del 5,8% de las mismas en nuestra serie. Con respecto a *G. vaginalis*, fue el segundo agente etiológico en frecuencia en nuestro estudio, con una mayoría de pacientes del sexo femenino (78,9%) (Ruiz-Gómez et al., 2019). Su reservorio principal son los genitales femeninos y en ocasiones se trata simplemente de un colonizador (Catlin et al., 1992), no obstante, hay determinadas situaciones donde sí tiene significado microbiológico y clínico, pudiendo asociarse a bacteriemias, endocarditis, abscesos renales y uretritis (Babics et al., 2015). También se ha descrito que puede formar parte de la microbiota urogenital de los varones hasta en un 7-11%. En nuestro estudio si bien fue el segundo agente etiológico en frecuencia a nivel genital en varones adultos, en 12/19 (63%) se aisló de forma concomitante con otros microorganismos.

Otros microorganismos aislados en menor frecuencia a nivel genital pero no por ello menos importantes fueron los siguientes:

Pasteurella bettyae se ha aislado únicamente en 3 casos, destacando la presencia de VIH en 2 de ellos. Es una especie que raramente produce patología en humanos pero está descrita su

asociación con uretritis y balanitis (Rosales-Castillo et al., 2021) y de forma ocasional puede ser causante cuadros fatales a nivel pulmonar (Moritz et al., 1996). *E. corrodens* forma parte de la flora genital femenina pero también se ha relacionado con infecciones pélvicas polimicrobianas y corioamnionitis. En nuestra serie se aisló en tres muestras endocervicales en mujeres adultas, dos de ellas con aislamientos concomitantes pero el otro aislamiento fue único y con criterios de enfermedad pélvica inflamatoria, por lo que debe tenerse en cuenta su potencial papel patógeno a ese nivel (Oztoprak et al., 2009). *F. hominis* raramente está involucrado en infecciones en humanos, no obstante, se han descrito casos asociados a sepsis, bacteriemia, infección genitourinaria (Gómez-Luque et al., 2019) e incluso infecciones protésicas (Corona et al., 2014). De los 7 aislamientos de nuestra serie, 3 estaban asociados a inmunodepresión. No obstante, la mayoría de ellos (5/7) fueron interpretados como contaminación y no tratados. *Moraxella osloensis* raramente se ha implicado en infecciones genitorurinarias, no obstante, destacamos que los dos aislamientos fueron a nivel genital y en pacientes portadores de sonda permanente (Gómez-Camarasa et al., 2018), encontrándose resistencias a azitromicina. *Leptotrichia* corresponde a un género de bacilos gramnegativos que forman parte de la flora orofaríngea y genital pero que en condiciones de inmunodepresión puede producir cuadros bacterémicos/sépticos y genitourinarios (Hou et al., 2018). De hecho, en nuestra serie el aislamiento fue único (*L. trevisanii*), resistente a moxifloxacino y asociado clínica y analíticamente con un cuadro de enfermedad pélvica inflamatoria (Mora-Palma et al., 2019). Con respecto a *N. meningitidis*, cada vez se están describiendo más casos de uretritis y proctitis en casos de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (Bustos et al., 2022; Borrás et al., 2022), en consonancia con uno de los dos aislamientos, correspondiente a un varón VIH positivo con uretritis. Dichos aislamientos fueron sensibles a amoxicilina, ceftriaxona y doxiciclina pero resistentes a penicilina y ampicilina. De hecho, destacamos la frecuencia de su descripción en la revisión sistemática realizada, mostrando una prevalencia mayor a la encontrada en nuestro estudio, por lo que probablemente esté infradiagnosticada al no ser un agente típico en estos cuadros.

Actinotignum y *Actinobaculum* corresponden a géneros de bacilos grampositivos que pueden llegar a ser responsables desde infecciones de orina (Lotte et al., 2016) hasta bacteriemias (Pedersen et al., 2017) y endocarditis (Loiez et al., 2018), sobre todo en personas mayores con patología crónica. A nivel genital, *Actinotignum* se ha descrito como causante de cuadros de balanitis/balanopostitis (Ruiz-García et al., 2018). A nivel genital, de los 8 aislamientos, destacamos dos casos de balanopostitis pediátricos por *A. sanguinis* y *A. schaali* (Lara-Oya et al., 2016) y un caso de prostatitis crónica por *A. schaali* (Horton et al., 2018). El alto porcentaje de episodios sintomáticos (6/8; 66,7%) y de tratamiento antibiótico (66,7%) recibido, refuerza su papel patogénico en dichos episodios. Por otra parte, *A. massiliense* puede formar parte de la microbiota genitourinaria y tiene bastantes similitudes filogenéticas con el género *Actinotignum*. El único aislamiento genital fue en el contexto de una enfermedad pélvica inflamatoria (Carrillo-Ávila et al., 2019).

Infección urinaria

Por otra parte, en infección del tracto urinario, en mujeres adultas los microorganismos emergentes más frecuentemente identificados fueron *S. bovis* (43,5%), y *G. vaginalis* (22,1%).

S. bovis puede ser confundido fenotípicamente en laboratorio con colonias de *Enterococcus* spp y *S. grupo viridans*, por lo que podría subestimarse su papel patogénico en infecciones urinarias. Matesanz et al ya describieron su papel patógeno a nivel urinario. En nuestro estudio, se ha visto un predominio importante de mujeres en las infecciones urinarias por *S. bovis* (72/91; 79%), correspondiendo la mayoría de ellos a *Streptococcus gallolyticus* subespecie *pasteurianus* (Hou et al., 2019). Destacamos también la prevalencia de patología de base en el grupo de *S. bovis*, como la diabetes mellitus (13/91; 14,3%), el trasplante de órgano sólido (13/91; 14,3%) y la presencia neoplasia sólida metastásica (12/91; 13,3%), lo que va en consonancia con descripciones previas en la literatura (Gómez-Camarasa et al., 2016). Destacamos también la gran frecuencia de detección en niñas (15/15; 100% en nuestro estudio). La falta de puntos de corte clínicos para la interpretación de los antibiogramas de la mayor parte de antibióticos hace que las opciones de tratamiento correcto sean limitadas, pues sólo se han establecido para ampicilina, penicilina, vancomicina, teicoplanina y clindamicina. Para paliar esta falta de opciones, son muy utilizados los puntos de corte epidemiológicos, y, en general, se han descrito resistencias a eritromicina, clindamicina, levofloxacino y cotrimoxazol, especialmente en *S. gallolyticus*. A nivel urinario, *G. vaginalis* debe tenerse en cuenta en casos de infección urinaria recurrente sin detección de patógenos habituales, relacionándose con alteraciones en el microbioma vesical (Yoo et al., 2022). Es frecuente su aislamiento concomitante con *E. coli*. En nuestro estudio, 7/38 (18,4%) tenía algún tipo de alteración estructural/anatómica en vías urinarias, condición que debe tenerse presente a la hora de sospecharlo.

En varones adultos, destacamos como aislamientos más frecuentes a nivel urinario en nuestra serie: *S. bovis* (23,3%), *A. urinae* (13,7%) y *G. vaginalis* (12,3%).

En el caso de *S. bovis* en varones, casi un tercio de los casos presentaban alteraciones en vías urinarias (6/19; 31,6%), por lo que habría que tener en cuenta este factor también a la hora de otorgarle significado clínico. Con respecto al género *Aerococcus*, cada vez está adquiriendo mayor importancia clínica, ya que si bien es frecuente que las infecciones urinarias asociadas sean leves, existe riesgo de diseminación y complicaciones (Otero-Colón et al., 2022), como bacteriemia y endocarditis (Ahmed et al., 2021). Los factores de riesgo más frecuentemente asociados a este patógeno son la edad y las alteraciones urológicas (Sahu et al., 2020); de hecho, en nuestro estudio se encontraron alteraciones en vías urinarias o sonda vesical permanente en un 21% de los casos, reforzando lo descrito en la literatura. Además, en nuestra serie encontramos una asociación estadísticamente significativa con el sexo masculino y la edad (mediana 77 años), así como con un mayor porcentaje de episodios sintomáticos en comparación con el resto de géneros y especies estudiadas, lo que resalta la importancia de interpretar estos aislamientos como patógenos y actuar en consecuencia. Queremos destacar que en un 7,7% el cuadro clínico derivó en shock séptico y fallecimiento del paciente, por lo que nuevamente no debemos olvidar la posibilidad de complicaciones, más aún si tenemos en

cuenta la edad de los pacientes afectados y la probable comorbilidad asociada. La especie más representativa fue *A. urinae*. Los puntos de corte de susceptibilidad antibiótica para *Aerococcus* spp. se incluyeron en el año 2017 por EUCAST y en el 2015 por CLSI. Este género es habitualmente sensible a betalactámicos, siendo el tratamiento de elección, y a vancomicina, siendo este antibiótico reservado para los pacientes alérgicos, en combinación con gentamicina, pero *A. viridans* presenta valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) elevada para penicilinas y aminoglucósidos, y se han descrito resistencias a vancomicina (Tai et al., 2021). Tanto en nuestro ámbito como en la bibliografía encontramos, además, CMIs elevadas para nitrofurantoína, fluoroquinolonas y cotrimoxazol.

Si nos centramos en *G. vaginalis* en varones, si bien es mucho menos frecuente como agente etiológico de cuadros infecciosos urinarios, debe tenerse en cuenta en casos con alteraciones anatómicas en vías urinarias, donde puede producir bacteriemias con importantes consecuencias clínicas si no se piensa en dicho origen (Akamine et al., 2022). Describimos un 77,8% (7/9) de trasplantados de órgano sólido entre los varones con aislamiento de *G. vaginalis* en orina, si bien la mayoría en forma de bacteriuria asintomática, hemos observado que muchos de ellos son cribados y tratados con antibiótico sin indicación. No se recomienda el cribado de bacteriuria asintomática en trasplantados >2 meses, por aumento del riesgo de infecciones por bacterias resistentes (Coussement et al., 2021).

En cuanto al diagnóstico microbiológico de las especies de *Corynebacterium* hay que tener en cuenta que, ante un cultivo negativo a las 24 horas, debe prolongarse su incubación o añadir agar sangre si hay información clínica o datos de laboratorio que apoyen su existencia, debido a su difícil crecimiento (Soriano et al., 1990). Este factor, si no se tiene en cuenta a la hora de analizar muestras en colectivos de riesgo, por ejemplo inmunodeprimidos, puede hacer que se dé un cultivo como negativo con las consecuencias clínicas que puede conllevar. A nivel urinario se asocia fundamentalmente a contacto con la asistencia sanitaria, inmunosupresión y patologías crónicas como enfermedad renal crónica (Salem et al., 2015), lo que se ha podido confirmar en nuestro estudio, donde encontramos más de un 40% de pacientes con algún grado de inmunosupresión, 18,2% de asociación a cuidados sanitarios, 27,3% portadores de sonda vesical permanente y un 41% de pacientes con antecedente de toma de antibioterapia los 3 meses previos. A nivel genital, destacamos el alto porcentaje de varones (más de un 90%), de prostatitis crónicas y la mayor frecuencia de la especie *C. glucurunolyticum*. Se ha observado la existencia de resistencias a penicilina y gentamicina, así como en gran medida a ciprofloxacino, tetraciclinas y lincosamidas, por lo que el uso de estos antibióticos queda muy limitado.

Otros microorganismos aislados a nivel urinario en ambos sexos pero que no conviene obviar fueron los siguientes:

Actynomices turicensis es una de las especies del género que se ha descrito asociada a infecciones genitourinarias, reportándose su asociación a cistitis, balanitis y prostatitis (Sabbe et al., 1999). En nuestro estudio, los 4 aislamientos urinarios fueron en pacientes inmunodeprimidos (enfermedad renal crónica en hemodiálisis y trasplante renal) aunque sin

clínica asociada, por lo que fueron tratados el 50% a criterio del clínico. En cambio, el aislamiento a nivel endocervical (niña de 2 años) sí fue sintomático y tratado. En los aislamientos de esta especie, es fundamental la correlación clínica para decidir la actitud terapéutica más adecuada. *Alloscardovia omnicolens* es un comensal de la cavidad oral y tracto gastrointestinal; se ha aislado en orina, sangre y abscesos pulmonares y valvulares y su papel patogénico a nivel urinario es controvertido (Brown et al., 2016), no obstante, se han reportado casos de infección urinaria y bacteriemia (Ogawa et al., 2016). De los 3 aislamientos de nuestra serie, destacamos que en uno de ellos fue el único aislamiento urinario en un paciente con trasplante renal y con sintomatología sistémica y urinaria, por lo que en situaciones de inmunodepresión enfatizamos su importancia clínica. Además, en consonancia con lo descrito en la literatura, fue resistente a metronidazol y moxifloxacino.

En contraste con las características de los episodios genitales secundarios a *Actinotignum* y *Actinobaculum*, en los aislamientos urinarios encontramos un porcentaje muy bajo de sintomatología (1/7; 14,3%) y de tratamiento (3/7; 42,9%), a pesar de la alta tasa de inmunosupresión encontrada (5/7; 61,2%), por lo que probablemente se traten de colonizadores o bacteriuria asintomática, si bien el clínico debe estar atento en estos casos dado su conocido papel patogénico a nivel urinario (Lainhart et al., 2018). *Actinotignum* es habitualmente resistente a fluoroquinolonas y cotrimoxazol, por lo que se recomienda el tratamiento empírico con betalactámicos. *A. schaalii*, especie más prevalente en nuestro estudio, es resistente a metronidazol, clindamicina y, en ocasiones, a nitrofurantoína y gentamicina, siendo sensible a betalactámicos.

Dentro de los géneros menos frecuentes en nuestro estudio, se encuentra *Lactobacillus*. Son bacilos grampositivos anaerobios, que forman parte de la microbiota normal de las mucosas. Generalmente su hallazgo se asocia a contaminación de la muestra, aunque en condiciones de inmunosupresión pueden presentarse como un patógeno oportunista, produciendo artritis (Chenet et al., 2007), absceso hepático (Ramos-Coria et al., 2021), colecistitis o infección urinaria (Darbro et al., 2009). Por tanto, el clínico debería estar alerta en caso de aislamiento de *Lactobacillus* en pacientes con algún tipo de inmunosupresión, como trasplante renal. En nuestro estudio, salvo 1 aislamiento genital, la gran mayoría fueron aislamientos urinarios (23). El más frecuente fue *L. gasseri/paragasseri* (41,7%). Destacamos que eran pacientes de edad avanzada (mediana 71 años), mujeres (75%), el 16,7% presentaban inmunosupresión o eran portadores de sonda vesical permanente y un tercio de ellos había recibido antibiótico los tres meses previos. Además, un gran porcentaje de análisis de orina mostraron leucocituria y/o nitritos (88,9%) y más de la mitad presentaban sintomatología urinaria o sistémica asociada. Casi en la mitad de los casos se constató elevación de PCR y hubo un fallecimiento por esta causa. Con estos datos queremos resaltar la importancia de que ante un aislamiento urinario monomicobiano de especies del género *Lactobacillus*, no se dé como contaminante de forma universal y sea tenido en cuenta sobre todo en pacientes mayores con sonda vesical permanente, tratamiento antibiótico previo y sintomáticos o con algún tipo de inmunosupresión.

Con respecto a SGV, a nivel urinario a diferencia de los aislamientos genitales su papel patogénico es más dudoso ya que su aislamiento puede ser consecuencia de la contaminación de la flora genital. De hecho en nuestro estudio, 5 de los 6 casos (83,3%) eran asintomáticos por lo que probablemente no tuvieran significado clínico.

Fortalezas del estudio local sobre microorganismos emergentes a nivel genitourinario: los aislamientos microbiológicos se han informado únicamente en caso de recuento significativo en urocultivos y presencia abundante en exudados genitales para dar solidez científica. Por otra parte, se han evaluado tanto datos analíticos como clínicos, así como evolución clínica de los pacientes y la actitud terapéutica realizada por el médico clínico para ayudar a discernir su papel patogénico o si simplemente correspondían a contaminantes o colonizadores.

Limitaciones del estudio local sobre microorganismos emergentes a nivel genitourinario: presenta ciertas limitaciones, al ser realizado en un único centro y ser de carácter observacional, así como la ausencia de grupo control.

10. CONCLUSIONES

1. Tras realizar la revisión sistemática sobre la presencia de *Haemophilus no ducreyi* en muestras genitales, destacamos su papel patogénico relevante en episodios de infección genital, por lo que los protocolos de diagnóstico microbiológico deben incluir métodos que permitan su detección, así como incluirlos en el espectro etiológico de este tipo de cuadros clínicos.
2. La mayoría de las publicaciones relacionadas sobre *Haemophilus no ducreyi* en muestras genitales describen cuadros de uretritis en varones y cuadros de vaginitis, salpingitis, endometritis o complicaciones gestacionales en mujeres. No obstante, existe muy poca información clínica y epidemiológica sobre su aislamiento en muestras rectales.
3. En nuestro estudio, encontramos una alta prevalencia de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e infecciones de transmisión sexual (ITS) previas en varones con uretritis y proctitis por *Haemophilus no ducreyi*. Por ello, no debe olvidarse en cuadros de uretritis y/o proctitis en sujetos con infección por VIH y/o relaciones sexuales de riesgo previas con estudio microbiológico negativo para los agentes etiológicos típicos.
4. Resaltamos el papel patogénico de *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* en cuadros de infección vulvovaginal y enfermedad pélvica inflamatoria en mujeres adultas, y en vulvovaginitis en pacientes pediátricos.
5. A nivel terapéutico, las cefalosporinas de tercera generación se postulan como el tratamiento de elección, seguidas de amoxicilina/clavulánico. Deberá vigilarse el posible aumento de resistencia a los antimicrobianos más utilizados de forma empírica, ya que se está objetivando una tendencia creciente de resistencias a macrólidos y doxiciclina, así como de aislados productores de betalactamasas, sobre todo en *H. parainfluenzae*.
6. Tras la revisión sistemática realizada sobre microorganismos emergentes a nivel genitourinario, resaltamos la frecuencia de aparición de *Neisseria meningitidis* en cuadros de infección genital. Estos microorganismos tienen un papel cada vez más importante en la etiología de infecciones genitourinarias, sobre todo en los casos con cultivos negativos para los agentes etiológicos típicos.
7. En nuestro estudio, por frecuencia a nivel urinario destacamos a *Streptococcus* grupo *bovis* y *Gardnerella vaginalis* en mujeres, y *S. grupo bovis* y *Aerococcus urinae* en varones. A nivel genital, *Streptococcus viridans* en mujeres y *G. vaginalis* y *Corynebacterium glucuronolyticum* en varones. Si bien representan un pequeño porcentaje dentro de los agentes etiológicos, tienen una gran relevancia clínica.
8. Es muy importante la valoración de las características clínicas de los pacientes, como diabetes mellitus, tratamiento antibiótico previo, presencia de inmunosupresión, presencia de sonda vesical permanente y edad, que pueden representar factores de riesgo para su desarrollo y crecimiento. Se debe pensar en infecciones urinarias por *Aerococcus* spp. en varones de edad avanzada con alteraciones anatómicas en vías urinarias o portadores de

sonda permanente; por *Corynebacterium* spp. en varones portadores de sonda vesical permanente y por *S. grupo bovis* en niñas.

9. El aislamiento único de *Lactobacillus* spp. en orina no se debe interpretar siempre como contaminante, más aún en episodios sintomáticos en pacientes portadores de sonda vesical permanente, consumo previo de antibioterapia o algún tipo de inmunosupresión. *G. vaginalis*, a nivel urinario, puede aparecer en bacteriuria asintomática en pacientes trasplantados renales y con corticoterapia crónica, mientras que a nivel genital, debe sospecharse ante el antecedente de relaciones sexuales de riesgo en ausencia de identificación de microorganismos típicos de ITS.

10. En general, los patógenos emergentes en infecciones genitourinarias son resistentes a los antibióticos utilizados empíricamente, como ciprofloxacino y fosfomicina, mientras que suelen ser sensibles a los antibióticos clásicos como penicilinas.

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Abdolrasouli A, Amin A, Baharsefat M, Roushan A, Hemmati Y. Moraxella catarrhalis associated with acute urethritis imitating gonorrhoea acquired by oral-genital contact. *Int J STD AIDS*. 2007 Aug;18(8):579-80. doi: 10.1258/095646207781439775.
2. Abdolrasouli A, Roushan A. Corynebacterium propinquum associated with acute, nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis*. 2013 Oct;40(10):829-31. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000027.
3. Abercrombie GF, Allen J, Maskell R. *Corynebacterium vaginale* urinary-tract infection in a man. *Lancet*. 1978 Apr 8;1(8067):766. doi: 10.1016/s0140-6736(78)90873-5.
4. Abou Chakra L, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jan 18;11:672429. doi: 10.3389/fcimb.2021.672429.
5. Ahmed Y, Bardia N, Judge C, Ahmad S, Malozzi C, Calderon E. *Aerococcus urinae*: A Rare Cause of Endocarditis Presenting With Acute Stroke. *J Med Cases*. 2021 Feb;12(2):65-70. doi: 10.14740/jmc3612.
6. Akamine CM, Chou A, Tavakoli-Tabasi S, Musher DM. *Gardnerella vaginalis* Bacteremia in Male Patients: A Case Series and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Apr 8;9(10):ofac176. doi: 10.1093/ofid/ofac176.
7. Albritton WL, Hammond GW, Ronald AR. Bacteremic *Haemophilus influenzae* genitourinary tract infections in adults. *Arch Intern Med*. 1978 Dec;138(12):1819-21.
8. Alós JL. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia [Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance]. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2005 Dec;23 Suppl 4:3-8. Spanish. doi: 10.1157/13091442.
9. Alsuhaimi MA. Premature Infant with *Haemophilus parainfluenzae* Sepsis: Case Report and Literature Review. *J Trop Pediatr*. 2019 Dec 1;65(6):638-641. doi: 10.1093/tropej/fmz010.
10. Anderson R, Wang X, Briere EC, Katz LS, Cohn AC, Clark TA, Messonnier NE, Mayer LW. *Haemophilus haemolyticus* isolates causing clinical disease. *J Clin Microbiol*. 2012 Jul;50(7):2462-5. doi: 10.1128/JCM.06575-11.
11. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario [Microbiological diagnosis of urinary tract infections]. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2011 Jan;29(1):52-7. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2010.06.008.
12. Andreu A, Coira A. *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae*: agentes etiológicos de enfermedad de transmisión sexual? [*Haemophilus influenzae* and *Haemophilus*

parainfluenzae: etiologic agents of sexually transmitted diseases?]. Med Clin (Barc). 1989 Mar 11;92(9):321-2. Spanish.

13. Arias JW, Saldana LR, Conklin R. Chorioamnionitis due to Haemophilus parainfluenzae. Tex Med. 1981 Jul;77(7):47-8.
14. Ault KA, Gabbe SG, O'Shaughnessy RW, Ayers LW. Three cases of Haemophilus influenzae amnionitis. Am J Perinatol. 1993 Sep;10(5):378-80. doi: 10.1055/s-2007-994766.
15. Ault KA. Vaginal flora as the source for neonatal early onset Haemophilus influenzae sepsis. Pediatr Infect Dis J. 1994 Mar;13(3):243. doi: 10.1097/00006454-199403000-00021.
16. Aydin MD, Agaçfidan A, Güvener Z, Kadioglu A, Ang O. Bacterial pathogens in male patients with urethritis in Istanbul. Sex Transm Dis. 1998 Sep;25(8):448-9. doi: 10.1097/00007435-199809000-00013.
17. Baba H, Kakuta R, Tomita H, Miyazoe M, Saito M, Oe C, Ishibashi N, Sogi M, Oshima K, Aoyagi T, Gu Y, Yoshida M, Tokuda K, Endo S, Yano H, Kaku M. The first case report of septic abortion resulting from β -lactamase-negative ampicillin-resistant non-typeable Haemophilus influenzae infection. JMM Case Rep. 2017 Oct 12;4(10):e005123. doi: 10.1099/jmmcr.0.005123.
18. Babics A, Roussellier P. Gardnerella vaginalis: An overlooked pathogen in male patients? Med Mal Infect. 2015 Oct;45(10):423-4. doi: 10.1016/j.medmal.2015.09.007.
19. Barbee LA, Khosropour CM, Dombrowski JC, Manhart LE, Golden MR. An estimate of the proportion of symptomatic gonococcal, chlamydial and non-gonococcal non-chlamydial urethritis attributable to oral sex among men who have sex with men: a case-control study. Sex Transm Infect. 2016 Mar;92(2):155-60. doi: 10.1136/sextrans-2015-052214.
20. Barberis CM, Montalvo E, Imas S, Traglia G, Almuzara MN, Rodriguez CH, Famiglietti A, Mazzocchi O, Vay C. Total nephrectomy following Corynebacterium coyleae urinary tract infection. JMM Case Rep. 2018 Apr 6;5(9):e005149. doi: 10.1099/jmmcr.0.005149.
21. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol. 2013 Dec;190(6):1981-9. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.142.
22. Beigi RH, Wiesenfeld HC. Pelvic inflammatory disease: new diagnostic criteria and treatment. Obstet Gynecol Clin North Am. 2003 Dec;30(4):777-93. doi: 10.1016/s0889-8545(03)00088-3.
23. Bendig JW, Barker KF, O'Driscoll JC. Purulent salpingitis and intra-uterine contraceptive device-related infection due to Haemophilus influenzae. J Infect. 1991 Jan;22(1):111-2. doi: 10.1016/0163-4453(91)91458-a.

24. Berczy J, Fernlund K, Kamme C. *Haemophilus influenzae* in septic abortion. *Lancet*. 1973 May 26;1(7813):1197. doi: 10.1016/s0140-6736(73)91212-9.
25. Berger RE, Kessler D, Holmes KK. Etiology and manifestations of epididymitis in young men: correlations with sexual orientation. *J Infect Dis*. 1987 Jun;155(6):1341-3. doi: 10.1093/infdis/155.6.1341.
26. Beteta López A, Gil Ruiz MT, Vega Prado L, Fajardo Olivares M. Cistitis y hematuria por *Corynebacterium striatum*. A propósito de un caso y revisión de la literatura científica [Cystitis and haematuria due to *Corynebacterium striatum*. A case report and review]. *Actas Urol Esp*. 2009 Sep;33(8):909-12. Spanish. doi: 10.1016/s0210-4806(09)72880-3.
27. Bielecki R, Ostaszewska-Puchalska I, Zdrodowska-Stefanow B, Baltaziak M, Skawrońska M, Sokołowska M. The presence of *Chlamydia trachomatis* infection in men with chronic prostatitis. *Cent European J Urol*. 2020;73(3):362-368. doi: 10.5173/ceju.2020.0040.
28. Blostein F, Levin-Sparenberg E, Wagner J, Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol*. 2017 Sep;27(9):575-582.e3. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.08.010.
29. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>. Accessed September 6, 2022.
30. Borràs J, Alonso-Tarrés C, Vives A, Palou J. *Neisseria meningitidis* y el aumento del sexo oral. A propósito de un caso [*Neisseria meningitidis* and the increase of oral sex. A case report]. *Rev Int Androl*. 2023 Jan-Mar;21(1):100323. Spanish. doi: 10.1016/j.androl.2021.02.010.
31. Bosch J, Gonce A, Ros R, Carceller C. *Haemophilus influenzae* e infección genital [*Haemophilus influenzae* and genital infection]. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 1991 Dec;9(10):624-6. Spanish.
32. Boucher MB, Bedotto M, Couderc C, Gomez C, Reynaud-Gaubert M, Drancourt M. *Haemophilus pittmaniae* respiratory infection in a patient with siderosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2012 Apr 30;6:120. doi: 10.1186/1752-1947-6-120.
33. Bousquet A, Janvier F, Abi R, Larréché S, Mérens A. Urétrite à*Neisseria meningitidis* [*Neisseria meningitidis* urethritis]. *Med Mal Infect*. 2012 Sep;42(9):444-5. French. doi: 10.1016/j.medmal.2012.07.016.
34. Bowie WR, Pollock HM, Forsyth PS, Floyd JF, Alexander ER, Wang SP, Holmes KK. Bacteriology of the urethra in normal men and men with nongonococcal urethritis. *J Clin Microbiol*. 1977 Nov;6(5):482-8. doi: 10.1128/jcm.6.5.482-488.1977.
35. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, Moss LM, Fairley CK. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis*. 2006 Feb 1;193(3):336-45. doi: 10.1086/499434.

36. Brown MK, Forbes BA, Stitley K, Doern CD. Defining the Clinical Significance of *Alloscardovia omnincolens* in the Urinary Tract. *J Clin Microbiol.* 2016 Jun;54(6):1552-1556. doi: 10.1128/JCM.03084-15.
37. Bruins MJ, Dos Santos CO, Damoiseaux RAMJ, Ruijs GJHM. Bacterial agents in vulvovaginitis and vaginal discharge: a 10-year retrospective study in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 Oct;40(10):2123-2128. doi: 10.1007/s10096-021-04265-8.
38. Brunner H, Weidner W, Schiefer HG. Studies on the role of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in prostatitis. *J Infect Dis.* 1983 May;147(5):807-13. doi: 10.1093/infdis/147.5.807.
39. Bulitta JB, Kinzig M, Naber CK, Wagenlehner FM, Sauber C, Landersdorfer CB, Sörgel F, Naber KG. Population pharmacokinetics and penetration into prostatic, seminal, and vaginal fluid for ciprofloxacin, levofloxacin, and their combination. *Cancer Chemotherapy.* 2011;57(5):402-16. doi: 10.1159/000329520.
40. Bundrick W, Heron SP, Ray P, Schiff WM, Tennenberg AM, Wiesinger A, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: A randomized double-blind multicenter study. *Urology.* 2003; 62:537-41. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00565-x.
41. Bustos R, Garate M, Heredia L, Elgueta A, Fuentes E. Aislamiento de *Neisseria meningitidis* en muestra anorectal en hombre que tiene sexo con hombre con uretritis y sifilis primaria [Isolation of *Neisseria meningitidis* in anorectal specimen in a men who have sex with men with urethritis and primary syphilis]. *Rev Chilena Infectol.* 2022 Jun;39(3):345-348. Spanish. doi: 10.4067/s0716-10182022000200345.
42. Caballero-Mateos AM, López de Hierro-Ruiz M, Rodríguez-Domínguez M, Galán-Montemayor JC, Gutiérrez-Fernández J. Co-infection by lymphogranuloma venereum and *Haemophilus parainfluenzae* during an episode of proctitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;41(2):107-109. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.12.007.
43. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, Bartoletti R. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *J Microbiol.* 2011 Jun;49(3):448-54. doi: 10.1007/s12275-011-0391-z.
44. Calner PA, Salinas ML, Steck A, Schechter-Perkins E. Haemophilus influenzae Sepsis and Placental Abruptio in an Unvaccinated Immigrant. *West J Emerg Med.* 2012 Feb;13(1):133-5. doi: 10.5811/westjem.2011.7.6783.
45. Campognone P, Singer DB. Neonatal sepsis due to nontypable *Haemophilus influenzae*. *Am J Dis Child.* 1986 Feb;140(2):117-21. doi: 10.1001/archpedi.1986.02140160035025.
46. Campos J, Román F, Pérez-Vázquez M, Oteo J, Aracil B, Cercenado E; Spanish Study Group for *Haemophilus influenzae* Type E. Infections due to *Haemophilus influenzae* serotype

E: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Infect Dis. 2003 Sep 15;37(6):841-5. doi: 10.1086/377232.

47. Campos J. GÉNERO *Haemophilus*: INTERÉS CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO [Internet]. Seimc.org. [last accessed on October 26, 2021]. Available from: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/hparain.pdf>.
48. Cancelo MJ, Beltrán D, Calaf J, Arias-Camisón FC, Cano A, Guerra JA, Neyro JL. Protocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Protocolo actualizado 2012. Progr Obstet Ginecol 2013;56(5):278-284. doi: 10.1016/j.pog.2012.09.006.
49. Cardines R, Daprai L, Giufrè M, Torresani E, Garlaschi ML, Cerquetti M. Genital carriage of the genus *Haemophilus* in pregnancy: species distribution and antibiotic susceptibility. J Med Microbiol. 2015 Jul;64(7):724-730. doi: 10.1099/jmm.0.000083.
50. Cardona-Benavides I, Puertas-Prieto A, Pinilla-Martín FJ, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. *Alloscardovia omnicolens* emerging presence in premature rupture of membranes. New Microbiol. 2019 Oct;42(4):237-239.
51. Carkaci D, Nielsen XC, Fuursted K, Skov R, Skovgaard O, Trallero EP, Lienhard R, Åhman J, Matuschek E, Kahlmeter G, Christensen JJ. Aerococcus urinae and Aerococcus sanguinicola: Susceptibility Testing of 120 Isolates to Six Antimicrobial Agents Using Disk Diffusion (EUCAST), Etest, and Broth Microdilution Techniques. Open Microbiol J. 2017 Sep 21;11:160-166. doi: 10.2174/1874285801711010160.
52. Carmeci C, Gregg D. *Haemophilus influenzae* salpingitis and septicemia in an adult. Obstet Gynecol. 1997 May;89(5 Pt 2):863. doi: 10.1016/s0029-7844(97)81433-0.
53. Carrillo-Ávila JA, Bonilla-García L, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. The first reported case of pelvic inflammatory disease caused by *Actinobaculum massiliense*. Anaerobe. 2019 Feb;55:93-95. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.11.006.
54. Casin I, Sanson-Le Pors MJ, Felten A, Perol Y. Biotypes, serotypes, and susceptibility to antibiotics of 60 *Haemophilus influenzae* strains from genitourinary tracts. Genitourin Med. 1988 Jun;64(3):185-8. doi: 10.1136/sti.64.3.185.
55. Catlin BW. *Gardnerella vaginalis*: characteristics, clinical considerations, and controversies. Clin Microbiol Rev. 1992 Jul;5(3):213-37. doi: 10.1128/CMR.5.3.213.
56. Cevik M, Moncayo-Nieto OL, Evans MJ. Non-typeable *Haemophilus influenzae*-associated early pregnancy loss: an emerging neonatal and maternal pathogen. Infection. 2020 Apr;48(2):285-288. doi: 10.1007/s15010-019-01359-6.
57. Chanet V, Brazille P, Honore S, Michel M, Schaeffer A, Zarrouk V. Lactobacillus septic arthritis. South Med J. 2007 May;100(5):531-2. doi: 10.1097/01.smj.0000257630.31898.6f.

58. Chappell CA, Wiesenfeld HC. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Dec;55(4):893-903. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182714681.
59. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy.* 2003 Dec;49(6):269-79. doi: 10.1159/000074526.
60. Chen X, Chen L, Zeng W, Zhao X. Haemophilus influenzae vulvovaginitis associated with rhinitis caused by the same clone in a prepubertal girl. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Jun;43(6):1080-1083. doi: 10.1111/jog.13311.
61. Chen X, Zhao X, Chen L, Zeng W, Xu H. Vaginitis Caused by *Corynebacterium amycolatum* in a Prepubescent Girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015 Dec;28(6):e165-7. doi: 10.1016/j.jpag.2015.03.008.
62. Chernes TL, Kusne S, Hillier SL. Haemophilus influenzae septic abortion. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002;10(3):161-4. doi: 10.1155/S1064744902000170.
63. Choi YS, Kim KS, Choi SW, Kim S, Bae WJ, Cho HJ, Hong SH, Kim SW, Hwang TK, Lee JY. Microbiological etiology of bacterial prostatitis in general hospital and primary care clinic in Korea. *Prostate Int.* 2013;1(3):133-8. doi: 10.12954/PI.13023.
64. Chowdhury MN, Pareek SS. Urethritis associated with *Haemophilus parainfluenzae*: a case report. *Sex Transm Dis.* 1983 Jan-Mar;10(1):45-6. doi: 10.1097/00007435-198301000-00012.
65. Chowdhury MN, Pareek SS. Urethritis caused by group B streptococci: a case report. *Br J Vener Dis.* 1984 Feb;60(1):56-7. doi: 10.1136/sti.60.1.56.
66. Christensen JJ, Kirkegaard E, Korner B. *Haemophilus* isolated from unusual anatomical sites. *Scand J Infect Dis.* 1990;22(4):437-44. doi: 10.3109/00365549009027075.
67. CLSI. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. 3rd ed. CLSI guideline M45. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
68. Cobo F, Jiménez G, Rodríguez-Granger J, Sampedro A. Posttraumatic Skin and Soft-Tissue Infection due to *Pseudomonas fulva*. *Case Rep Infect Dis.* 2016;2016:8716068. doi: 10.1155/2016/8716068.
69. Coker DM, Griffiths LR. *Moraxella urethritis* mimicking gonorrhoea. *Genitourin Med.* 1991 Apr;67(2):173-4. doi: 10.1136/sti.67.2.173-a.
70. Corona PS, Haddad S, Andrés J, González-López JJ, Amat C, Flores X. Case report: first report of a prosthetic joint infection caused by *Facklamia hominis*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014 Dec;80(4):338-40. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.08.008.

71. Correa Martínez L, González Velasco C, Gaona Álvarez CE, Sánchez Castañón J. Tuboovarian abscess due to *Eikenella corrodens*. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018 May;36(5):319-320. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2017.09.009.
72. Coussement J, Kamar N, Matignon M, Weekers L, Scemla A, Giral M, Racapé J, Alamartine É, Mesnard L, Kianda M, Ghisdal L, Catalano C, Broeders EN, Denis O, Wissing KM, Hazzan M, Abramowicz D; Bacteriuria in Renal Transplantation (BiRT) study group. Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Mar;27(3):398-405. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.005.
73. Cox RA, Slack MP. Clinical and microbiological features of *Haemophilus influenzae* vulvovaginitis in young girls. *J Clin Pathol*. 2002 Dec;55(12):961-4. doi: 10.1136/jcp.55.12.961.
74. Cox RA. *Haemophilus influenzae*: an underrated cause of vulvovaginitis in young girls. *J Clin Pathol*. 1997 Sep;50(9):765-8. doi: 10.1136/jcp.50.9.765.
75. Crowe HM, Levitz RE. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. *Arch Intern Med*. 1987 Feb;147(2):241-4.
76. Cuadros J, Mazón A, Martínez R, González P, Gil-Setas A, Flores U, Orden B, Gómez-Herruz P, Millan R; Spanish Study Group for Primary Care Infection. The aetiology of paediatric inflammatory vulvovaginitis. *Eur J Pediatr*. 2004 Feb;163(2):105-7. doi: 10.1007/s00431-003-1373-x.
77. Dani A. Colonization and infection. *Cent European J Urol*. 2014;67(1):86-7. doi: 10.5173/ceju.2014.01.art19.
78. Darbro BW, Petroelje BK, Doern GV. *Lactobacillus delbrueckii* as the cause of urinary tract infection. *J Clin Microbiol*. 2009 Jan;47(1):275-7. doi: 10.1128/JCM.01630-08.
79. Dauendorffer JN, Janier M, Bagot M, Fouéré S. *Haemophilus parainfluenzae*-related cellulitis of the penis following tearing of a short frenulum. *Ann Dermatol Venereol*. 2020 May;147(5):370-372. doi: 10.1016/j.annder.2019.08.022.
80. Davis LW. Type b *Hemophilus influenzae* tubo-ovarian abscess with associated bacteremia: report of case. *J Am Osteopath Assoc*. 1987 Sep;87(9):611-3.
81. de Teresa-Alguacil J, Gutiérrez-Soto M, Rodríguez-Granger J, Osuna-Ortega A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Clinical interest of *Streptococcus bovis* isolates in urine. *Rev Esp Quimioter*. 2016 Jun;29(3):155-8.
82. Deguchi T, Ito S, Hatazaki K, Horie K, Yasuda M, Nakane K, Mizutani K, Tsuchiya T, Yokoi S, Hanaoka N, Shimuta K, Ohnishi M, Muratani T, Nakano M. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the urethra of men with acute urethritis and/or epididymitis. *J Infect Chemother*. 2017 Nov;23(11):804-807. doi: 10.1016/j.jiac.2017.05.009.

83. DePass EE, Fardy PW, Boulos JB, Abear EM. *Haemophilus influenzae* pyosalpingitis. *Can Med Assoc J.* 1982 Jun 15;126(12):1417-8.
84. Deza G, Martin-Ezquerra G, Gómez J, Villar-García J, Supervia A, Pujol RM. Isolation of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in urethral exudates from men with acute urethritis: a descriptive study of 52 cases. *Sex Transm Infect.* 2016 Feb;92(1):29-31. doi: 10.1136/sextrans-2015-052135.
85. Drouet EB, Denoyel GA, Boude MM, Boussant G, de Montclos HP. Distribution of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* biotypes isolated from the human genitourinary tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989 Nov;8(11):951-5. doi: 10.1007/BF01967564.
86. Ducours M, Puges M, Desclaux A, Barthod L, Peuchant O, Cazanave C. *Haemophilus* spp., an emerging multidrug-resistant sexually transmitted pathogen. *Med Mal Infect.* 2020 Nov;50(8):734-737. doi: 10.1016/j.medmal.2020.06.003.
87. Edwards S. Balanitis and balanoposthitis: a review. *Genitourin Med.* 1996 Jun;72(3):155-9. doi: 10.1136/sti.72.3.155.
88. El Sayegh H, Elouardani M, Iken A, Nouini Y, Lachkar A, Benslimane L, Belahnech Z, Faik M. Cystite incrustante à *Corynebacterium urealyticum* [Encrusted cystitis due to *Corynebacterium urealyticum*]. *Rev Med Interne.* 2008 Apr;29(4):328-30. French. doi: 10.1016/j.revmed.2007.10.405.
89. EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.; 2020. <https://eucast.org/>.
90. Facinelli B, Montanari MP, Varaldo PE. *Haemophilus parainfluenzae* causing sexually transmitted urethritis. Report of a case and evidence for a beta-lactamase plasmid mobilizable to *Escherichia coli* by an Inc-W plasmid. *Sex Transm Dis.* 1991 Jul-Sep;18(3):166-9.
91. Faigel HC. Meningococcal urethritis. *J Adolesc Health Care.* 1990 Jul;11(4):355-7. doi: 10.1016/0197-0070(90)90048-7.
92. Fanfair RN, Workowski KA. Clinical update in sexually transmitted diseases-2014. *Cleve Clin J Med.* 2014 Feb;81(2):91-101. doi: 10.3949/ccjm.81a.13090.
93. Farrand RJ. *Haemophilus influenzae* infections of the genital tract. *J Med Microbiol.* 1971 Aug;4(3):357-8. doi: 10.1099/00222615-4-3-357.
94. Figueroa Rodriguez F, Faieta Lasarcina A, Davila Grijalva F. Mitral Valve Endocarditis with Perforation from a Urinary Source: An Unusual Case and Literature Review. *Case Rep Cardiol.* 2019 Jun 9;2019:5496851. doi: 10.1155/2019/5496851.
95. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015 May;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.

96. Foronda-García-Hidalgo C, Liébana-Martos C, Gutiérrez-Soto B, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Prevalencia en varones de la población general de agentes productores de infecciones no ulcerativas del aparato genital, asistidos en atención especializada [Prevalence among males from the general population of agents responsible of not ulcerative genital tract infections, assisted in specialized care]. Rev Esp Quimioter. 2019 Dec;32(6):545-550. Spanish.
97. Frølund M, Lidbrink P, Wikström A, Cowan S, Ahrens P, Jensen JS. Urethritis-associated Pathogens in Urine from Men with Non-gonococcal Urethritis: A Case-control Study. Acta Derm Venereol. 2016 Jun 15;96(5):689-94. doi: 10.2340/00015555-2314.
98. Frølund M, Wikström A, Lidbrink P, Abu Al-Soud W, Larsen N, Harder CB, Sørensen SJ, Jensen JS, Ahrens P. The bacterial microbiota in first-void urine from men with and without idiopathic urethritis. PLoS One. 2018 Jul 27;13(7):e0201380. doi: 10.1371/journal.pone.0201380.
99. Gahl M, Stöckli T, Fahrner R. *Facklamia hominis* bacteremia after transurethral resection of the prostate: a case report. BMC Urol. 2020 Dec 7;20(1):192. doi: 10.1186/s12894-020-00762-8.
100. Gail L. Woods, Barbara A. Brown-Elliott, Patricia S. Conville, Edward P. Desmond, Geraldine S. Hall, Grace Lin, Gaby E. Pfyffer, John C. Ridderhof, Salman H. Siddiqi, Richard J. Wallace Jr, Nancy G. Warren FGW. CLSI Guideline.; 2020. <https://clsi.org/>.
101. Galan-Sánchez F, Aznar-Marin P, Marin-Casanova P, Garcia-Martos P, Rodriguez-Iglesias M. Urethritis due to *Corynebacterium glucuronolyticum*. J Infect Chemother. 2011 Oct;17(5):720-1. doi: 10.1007/s10156-011-0237-y.
102. García E, Andreu A, Bartolomé RM. Transmisión vertical maternofetal de *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* [Maternal-fetal vertical transmission of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae*]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1997 Feb;15(2):65-9. Spanish.
103. Gherardi G, Di Bonaventura G, Pompilio A, Savini V. *Corynebacterium glucuronolyticum* causing genitourinary tract infection: Case report and review of the literature. IDCases. 2015 Mar 25;2(2):56-8. doi: 10.1016/j.idcr.2015.03.001.
104. Gibson M, Williams PP. *Haemophilus influenzae* amnionitis associated with prematurity and premature membrane rupture. Obstet Gynecol. 1978 Jul;52(1 Suppl):70S-72S.
105. Gill MV, Schoch PE, Musser JM, Cunha BA. Bacteremia and chorioamnionitis due to cryptic genospecies of *Haemophilus Influenzae* biotype I. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995 Dec;14(12):1088-90. doi: 10.1007/BF01590945.
106. Glover WA, Suarez CJ, Clarridge JE. Genotypic and phenotypic characterization and clinical significance of 'Haemophilus quentini' isolated from the urinary tract of adult men. J Med Microbiol. 2011 Nov;60(Pt 11):1689-1692. doi: 10.1099/jmm.0.031591-0.

107. Gómez-Camarasa C, Fernández-Parra J, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Infección emergente por Moraxella osloensis. A propósito de la infección genital [Moraxella osloensis emerging infection. Visiting to genital infection]. Rev Esp Quimioter. 2018 Apr;31(2):178-181. Spanish.
108. Gómez-Camarasa C, Gutiérrez Soto B, Jiménez-Guerra G, Sorlózano Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Presencia de Streptococcus bovis en muestras de orina de sujetos con síntomas de infección del aparato urinario [Presence of Streptococcus bovis in urine samples from patients experiencing symptoms of urinary tract]. Rev Argent Microbiol. 2016 Oct-Dec;48(4):308-312. Spanish. doi: 10.1016/j.ram.2016.06.003.
109. Goméz-Luque JM, Foronda-García-Hidalgo C, Gutiérrez-Fernández J. Balanopostitis por Facklamia hominis en Pediatría [Balanopostitis by Facklamia hominis in pediatrics]. Rev Esp Quimioter. 2019 Jun;32(3):278-280. Spanish.
110. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010 Apr;31(4):319-26. doi: 10.1086/651091.
111. Grandolfo M, Vestita M, Bonamonte D, Filoni A. Acute Urethritis and Balanoposthitis Associated to Neisseria elongata. Sex Transm Dis. 2016 Dec;43(12):778-779. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000532.
112. Greif Z, Moscona M, Loeb D, Spira H. Puerperal Pasteurella multocida septicemia. Eur J Clin Microbiol. 1986 Dec;5(6):657-8. doi: 10.1007/BF02013292.
113. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary Tract Infection. Ann Intern Med. 2017 Oct 3;167(7):ITC49-ITC64. doi: 10.7326/AITC201710030.
114. Gutiérrez-Fernández J, Gámiz-Gámiz A, Navarro-Marí JM, Santos-Pérez JL. Genitourinary tract infection in children due to Aerococcus other than Aerococcus viridans. Literature review and 3 case reports. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2021 Mar;39(3):156-158. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2020.05.017.
115. Gutierrez-Fernandez J, Medina V, Hidalgo-Tenorio C, Abad R. Two Cases of Neisseria meningitidis Proctitis in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. Emerg Infect Dis. 2017 Mar;23(3):542-543. doi: 10.3201/eid2303.161039.
116. Hall GD, Washington JA 2nd. Haemophilus influenzae in genitourinary tract infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 1983 Mar;1(1):65-70. doi: 10.1016/0732-8893(83)90034-2.
117. Hamlyn E, Taylor C. Sexually transmitted proctitis. Postgrad Med J. 2006 Nov;82(973):733-6. doi: 10.1136/pmj.2006.048488.
118. Harria P, Ramanantsoa C, Pierre F, Riou JY, Quentin R. Endocervical infection in a pregnant woman caused by Neisseria meningitidis: evidence of associated oropharyngeal

colonization of the male partner. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 Aug;74(2):145-7. doi: 10.1016/s0301-2115(97)00098-5.

119. Hay PE, Murphy SM, Chinn RJ. Acute urethritis due to *Neisseria meningitidis* group A acquired by oro-genital contact: case report. *Genitourin Med.* 1989 Aug;65(4):285-6. doi: 10.1136/sti.65.4.285-a.

120. Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto B, Almonte-Fernández H, Lara-Oya A, Navarro-Marí JM, Garrido-Frenich A, Vázquez-Alonso F, Gutiérrez-Fernández J. Antibiotic activity and concentrations in clinical samples from patients with chronic bacterial prostatitis. *Actas Urol Esp.* 2017 Dec;41(10):631-638. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2017.03.008.

121. Herva E, Pokela R, Ylikorkala O. *Haemophilus influenzae* as a cause of salpingitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1975;64(5):317-9.

122. Hill JE, Albert AYK; VOGUE Research Group. Resolution and Cooccurrence Patterns of *Gardnerella leopoldii*, *G. swidsinskii*, *G. piotii*, and *G. vaginalis* within the Vaginal Microbiome. *Infect Immun.* 2019 Nov 18;87(12):e00532-19. doi: 10.1128/IAI.00532-19.

123. Hoen B. Infections due to *Streptococcus bovis/Streptococcus equinus* complex (SBSEC; formerly group D streptococci). En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 13 de octubre de 2021).

124. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayah PA, Tenke P, Nicolle LE; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010 Mar 1;50(5):625-63. doi: 10.1086/650482.

125. Horie K, Ito S, Hatazaki K, Yasuda M, Nakano M, Kawakami K, Fujita Y, Ito M, Ezaki T, Deguchi T. 'Haemophilus quentini' in the urethra of men complaining of urethritis symptoms. *J Infect Chemother.* 2018 Jan;24(1):71-74. doi: 10.1016/j.jiac.2017.08.007.

126. Horton LE, Mehta SR, Aganovic L, Fierer J. *Actinotignum schaalii* Infection: A Clandestine Cause of Sterile Pyuria? *Open Forum Infect Dis.* 2018 Feb 9;5(2):ofy015. doi: 10.1093/ofid/ofy015.

127. Hou H, Chen Z, Tian L, Sun Z. *Leptotrichia trevisanii* bacteremia in a woman with systemic lupus erythematosus receiving high-dose chemotherapy. *BMC Infect Dis.* 2018 Dec 14;18(1):661. doi: 10.1186/s12879-018-3495-9.

128. Houang E, Philippou M, Ahmet Z. Comparison of genital and respiratory carriage of *Haemophilus parainfluenzae* in men. *J Med Microbiol.* 1989 Feb;28(2):119-23. doi: 10.1099/00222615-28-2-119.

129. Hou-Pérez E, Aparicio-Gómez JA, Gómez-Camarasa C, Gutiérrez-Fernández J. A study of urinary tract infections by *Streptococcus gallolyticus* ssp. *pasteurianus*. *Rev Esp Quimioter.* 2019 Apr;32(2):189-191. Spanish.
130. Hsu MS, Wu MY, Lin TH, Liao CH. *Haemophilus parainfluenzae* urethritis among homosexual men. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015 Aug;48(4):450-2. doi: 10.1016/j.jmii.2012.11.007.
131. Hu BF, Hua CZ, Sun LY, Chao-Fang, Zhou MM. Microbiological Findings of Symptomatic Vulvovaginitis in Chinese Prepubertal Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021 Dec;34(6):799-804. doi: 10.1016/j.jpag.2021.05.012.
132. Hurley R. *Haemophilus endometritis* in woman fitted with Lippes loop. *Br Med J.* 1970 Feb 28;1(5695):566. doi: 10.1136/bmj.1.5695.566-a.
133. K Hurtado F, Laureano JV, de A Lock G, Derendorf H, Dalla Costa T. Enhanced penetration of moxifloxacin into rat prostate tissue evidenced by microdialysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 Oct;44(4):327-33. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.06.011.
134. Ibrahim NMR. Microbiological profile and antibiotic sensitivity pattern of bacteria isolated from patients with chronic bacterial prostatitis. *Eur J Mol Clin Med.* 2021;8:1781-9.
135. Iser P, Read TH, Tabrizi S, Bradshaw C, Lee D, Horvarth L, Garland S, Denham I, Fairley CK. Symptoms of non-gonococcal urethritis in heterosexual men: a case control study. *Sex Transm Infect.* 2005 Apr;81(2):163-5. doi: 10.1136/sti.2004.010751.
136. Isnard C, Lienhard R, Reissier S, Rodriguez S, Krähenbühl J, Liassine N, Guérin F, Cattoir V. In vitro antimicrobial susceptibility of *Alloscardovia omnicondens* and molecular mechanisms of acquired resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016 Mar;84(3):227-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.08.009.
137. Ito S, Hanaoka N, Shimuta K, Seike K, Tsuchiya T, Yasuda M, Yokoi S, Nakano M, Ohnishi M, Deguchi T. Male non-gonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features. *Int J Urol.* 2016 Apr;23(4):325-31. doi: 10.1111/iju.13044.
138. Ito S, Hatazaki K, Shimuta K, Kondo H, Mizutani K, Yasuda M, Nakane K, Tsuchiya T, Yokoi S, Nakano M, Ohnishi M, Deguchi T. *Haemophilus influenzae* Isolated From Men With Acute Urethritis: Its Pathogenic Roles, Responses to Antimicrobial Chemotherapies, and Antimicrobial Susceptibilities. *Sex Transm Dis.* 2017 Apr;44(4):205-210. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000573.
139. Jaffe LR, Stavis JA. Isolation of *Neisseria meningitidis* from anogenital sites in adolescents: clinical implications. *J Adolesc Health Care.* 1983 Sep;4(3):171-3. doi: 10.1016/s0197-0070(83)80371-4.
140. Jannic A, Mamperi H, Larcher L, Descamps V, Tosini W, Phung B, Yazdanpanah Y, Bouscarat F. Orogenital Transmission of *Neisseria meningitidis* Causing Acute Urethritis in Men

Who Have Sex with Men. *Emerg Infect Dis.* 2019 Jan;25(1):175-176. doi: 10.3201/eid2501.171102.

141. Jensen JS. Male Urethritis of Unknown Etiology: Piecing Together the Puzzle. *Clin Infect Dis.* 2021 Oct 5;73(7):e1694-e1695. doi: 10.1093/cid/ciaa1114.

142. Jiménez-Guerra G, Heras-Cañas V, Béjar Molina LDC, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from urinary tract infections: Evolution of antimicrobial resistance and treatment options. *Med Clin (Barc).* 2018 Apr 13;150(7):262-265. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2017.07.023.

143. Jiménez-Guerra G, Lara-Oya A, Martínez-Egea I, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Urinary tract infection by *aerococcus sanguinicola*. An emerging opportunistic pathogen. *Rev Clin Esp (Barc).* 2018 Oct;218(7):351-355. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2018.04.002.

144. Jiménez-Guerra G, Pérez-Ramírez MD, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Infección del tracto urinario por *Lactobacillus delbrueckii*, microorganismo usado como probiótico [Urinary tract infection by *Lactobacillus delbrueckii*, microorganism used as probiotic]. *Rev Esp Quimioter.* 2017 Jun;30(3):229-230. Spanish.

145. Johnson JR, Russo TA. Acute Pyelonephritis in Adults. *N Engl J Med.* 2018 Jan 4;378(1):48-59. doi: 10.1056/nejmcp1702758.

146. Kakisi OK, Kalkakos P, Spyropoulos V, Lazaraki TP, Moraitou H, Avdeliodi K, Kada H, Diakakis I. Non-typeable *Haemophilus influenzae* and tubo-ovarian abscesses: case report and brief review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Oct;152(2):226-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.029.

147. Kanemitsu N, Hayashi I, Satoh N, Hayakawa T, Mitsuya H, Hayase Y, Hiramoto K, Kojima M. Acute urethritis caused by *Neisseria meningitidis*. *Int J Urol.* 2003 Jun;10(6):346-7. doi: 10.1046/j.1442-2042.2003.00621.x.

148. Karolus JJ, Gandelman AL, Nolan BA. Urethritis caused by *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol.* 1980 Aug;12(2):284-5. doi: 10.1128/jcm.12.2.284-285.1980.

149. Katz AR, Chasnoff R, Komeya A, Lee MV. *Neisseria meningitidis* urethritis: a case report highlighting clinical similarities to and epidemiological differences from gonococcal urethritis. *Sex Transm Dis.* 2011 May;38(5):439-41. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181ffa7dc.

150. Kawahara K, Mukai T, Miyaji Y, Morita Y. Chronic reactive arthritis associated with prostatitis caused by *Neisseria meningitidis*. *BMJ Case Rep.* 2018 Jan 26;2018:bcr2017223537. doi: 10.1136/bcr-2017-223537.

151. Khuri-Bulos N, McIntosh K. Neonatal *Haemophilus influenzae* infection. Report of eight cases and review of the literature. *Am J Dis Child.* 1975 Jan;129(1):57-62. doi: 10.1001/archpedi.1975.02120380037009.

152. Kim H, Chai SM, Ahn EH, Lee MH. Clinical and microbiologic characteristics of vulvovaginitis in Korean prepubertal girls, 2009-2014: a single center experience. *Obstet Gynecol Sci.* 2016 Mar;59(2):130-6. doi: 10.5468/ogs.2016.59.2.130.
153. Kinney JS, Johnson K, Papasian C, Hall RT, Kurth CG, Jackson MA. Early onset *Haemophilus influenzae* sepsis in the newborn infant. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 Sep;12(9):739-43. doi: 10.1097/00006454-199309000-00007.
154. Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr.* 2016 Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012.
155. Kohlberger P, Bancher-Todesca D. Bacterial colonization in suspected sexually abused children. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2007 Oct;20(5):289-92. doi: 10.1016/j.jpag.2006.11.004.
156. Kondo H, Ito S, Hatazaki K, Horie K, Nakane K, Mizutani K, Tsuchiya T, Yasuda M, Yokoi S, Nakano M, Deguchi T. GyrA and/or ParC alterations of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the urethra of men with acute urethritis. *J Infect Chemother.* 2018 Mar;24(3):232-235. doi: 10.1016/j.jiac.2017.10.013.
157. Könönen E, Wade WG. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Apr;28(2):419-42. doi: 10.1128/CMR.00100-14.
158. Koroglu M, Yakupogullari Y, Aydogan F. A case of urethritis due to *Streptococcus pneumoniae*. *Sex Transm Dis.* 2007 Dec;34(12):1040. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31815b0168.
159. Kragsbjerg P, Nilsson K, Persson L, Törnqvist E, Vikerfors T. Deep obstetrical and gynecological infections caused by non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Scand J Infect Dis.* 1993;25(3):341-6. doi: 10.3109/00365549309008508.
160. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA.* 1999 Jul 21;282(3):236-7. doi: 10.1001/jama.282.3.236. PMID: 10422990.
161. Lafferty WE, Hughes JP, Handsfield HH. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men. Acquisition of gonorrhea and nongonococcal urethritis by fellatio and implications for STD/HIV prevention. *Sex Transm Dis.* 1997 May;24(5):272-8. doi: 10.1097/00007435-199705000-00007.
162. Lagacé-Wiens PR, Ng B, Reimer A, Burdz T, Wiebe D, Bernard K. *Gardnerella vaginalis* bacteremia in a previously healthy man: case report and characterization of the isolate. *J Clin Microbiol.* 2008 Feb;46(2):804-6. doi: 10.1128/JCM.01545-07.
163. Lainhart W., Gonzalez M.D. *Aerococcus urinae*, *Alloscardovia omnicolens*, and *Actinotignum schaalii*: The AAA Minor League Team of Urinary Tract Infection Pathogens. *Clin. Microbiol. Newslet.* 2018;40:77–82. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2018.05.001.
164. Lara-Oya A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. *Actinotignum schaalii* (previamente denominado *Actinobaculum schaalii*): una nueva causa de balanitis

[Actinotignum schaalii (formerly Actinobaculum schaalii): A new cause of balanitis]. Med Clin (Barc). 2016 Aug 5;147(3):131-2. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2016.03.009.

165. Larios OE, Bernard KA, Manickam K, Ng B, Alfa M, Ronald A. First report of *Actinobaculum schaalii* urinary tract infection in North America. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010 Jul;67(3):282-5. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.02.023.

166. Lefevre JC, Lepargneur JP, Bauriaud R, Bertrand MA, Blanc C. Clinical and microbiologic features of urethritis in men in Toulouse, France. Sex Transm Dis. 1991 Apr-Jun;18(2):76-9. doi: 10.1097/00007435-199118020-00004.

167. Leiberman JR, Hagay ZJ, Dagan R. Intraamniotic *Haemophilus influenzae* infection. Arch Gynecol Obstet. 1989;244(3):183-4. doi: 10.1007/BF00931298.

168. Li JP, Hua CZ, Sun LY, Wang HJ, Chen ZM, Shang SQ. Epidemiological Features and Antibiotic Resistance Patterns of *Haemophilus influenzae* Originating from Respiratory Tract and Vaginal Specimens in Pediatric Patients. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017 Dec;30(6):626-631. doi: 10.1016/j.jpag.2017.06.002.

169. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. Clin Infect Dis. 2010 Jun 15;50(12):1641-52. doi: 10.1086/652861.

170. Llanes Caballero R, Cabrera Cantelar N, Palma Monroy S. Uretritis por *Haemophilus influenzae* serotipo b. Reporte de un caso [Urethritis caused by serotype B *Haemophilus influenzae*. Report of a case]. Rev Cubana Med Trop. 1996;48(2):130-2. Spanish.

171. Lo S, Thiam I, Fall B, Ba-Diallo A, Diallo OF, Diagne R, Dia ML, Ka R, Sarr AM, Sow AI. Urinary tract infection with *Corynebacterium aurimucosum* after urethroplasty stricture of the urethra: a case report. J Med Case Rep. 2015 Jul 14;9:156. doi: 10.1186/s13256-015-0638-0.

172. Loïez C, Pilato R, Mambie A, Hendricx S, Faure K, Wallet F. Native aortic endocarditis due to an unusual pathogen: *Actinotignum schaalii*. APMIS. 2018 Feb;126(2):171-173. doi: 10.1111/apm.12803.

173. Lorenzin G, Piccinelli G, Carlassara L, Scolari F, Caccuri F, Caruso A, De Francesco MA. Myroides odoratimimus urinary tract infection in an immunocompromised patient: an emerging multidrug-resistant micro-organism. Antimicrob Resist Infect Control. 2018 Aug 6;7:96. doi: 10.1186/s13756-018-0391-4.

174. Lotte R, Lotte L, Ruimy R. *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): a newly recognized pathogen-review of the literature. Clin Microbiol Infect. 2016 Jan;22(1):28-36. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.038.

175. Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Oñate C, Giacaman-von der Weth MM, Ferrer-Guillén B, Martínez-Domenech Á, García-Legaz Martínez M, et al. *Haemophilus* Species Isolated in Urethral Exudates as a Possible Causative Agent in Acute Urethritis: A Study of 38 Cases. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2019 Jan-Feb;110:38-42. DOI: 10.1016/j.ad.2018.09.003

176. Magri V, Trinchieri A, Ceriani I, Marras E, Perletti G. Eradication of unusual pathogens by combination pharmacological therapy is paralleled by improvement of signs and symptoms of chronic prostatitis syndrome. *Arch Ital Urol Androl*. 2007 Jun;79(2):93-8.
177. Manfredi C, Calace FP, Fusco F, Quattrone C, Giordano D, Crocetto F, Creta M, De Sio M, Arcaniolo D. Escherichia coli Nissle 1917 as adjuvant therapy in patients with chronic bacterial prostatitis: a non-blinded, randomized, controlled trial. *World J Urol*. 2021 Dec;39(12):4373-4379. doi: 10.1007/s00345-021-03773-8.
178. Martel AY, St-Laurent G, Dansereau LA, Bergeron MG. Isolation and biochemical characterization of *Haemophilus* species isolated simultaneously from the oropharyngeal and anogenital areas. *J Clin Microbiol*. 1989 Jul;27(7):1486-9. doi: 10.1128/jcm.27.7.1486-1489.1989.
179. Martin D, Dbouk RH, Deleon-Carnes M, del Rio C, Guarner J. *Haemophilus influenzae* acute endometritis with bacteremia: case report and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Jun;76(2):235-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.010.
180. Martinaud C, Gaillard T, Maslin J, Rivière P, Fournier R, Trueba F, Brisou P. Bactériémie à *Actinobaculum schaali* chez un homme âgé [Actinobaculum schaali bacteremia in an aged male patient]. *Med Mal Infect*. 2008 Nov;38(11):617-9. French. doi: 10.1016/j.medmal.2008.09.013.
181. Matesanz M, Rubal D, Iñiguez I, Rabuñal R, García-Garrote F, Coira A, García-Páis MJ, Pita J, Rodriguez-Macias A, López-Álvarez MJ, Alonso MP, Corredoira J. Is *Streptococcus bovis* a urinary pathogen? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Apr;34(4):719-25. doi: 10.1007/s10096-014-2273-x.
182. Mazor M, Chaim W, Maymon E. Intraamniotic infection with *Haemophilus influenzae*. Report of a case and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 1991;249(1):47-50. doi: 10.1007/BF02390708.
183. McKechnie ML, Hillman RJ, Jones R, Lowe PC, Couldwell DL, Davies SC, King F, Kong F, Gilbert GL. The prevalence of urogenital micro-organisms detected by a multiplex PCR-reverse line blot assay in women attending three sexual health clinics in Sydney, Australia. *J Med Microbiol*. 2011 Jul;60(Pt 7):1010-1016. doi: 10.1099/jmm.0.029108-0.
184. Mendoza-Rodríguez R, Hernández-Chico I, Gutiérrez-Soto B, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Etiología microbiana de la prostatitis crónica bacteriana: revisión sistemática [Microbial etiology of bacterial chronic prostatitis: systematic review]. *Rev Esp Quimioter*. 2023 Apr;36(2):144-151. Spanish. doi: 10.37201/req/099.2022
185. Mendz GL, Petersen R, Quinlivan JA, Kaakoush NO. Potential involvement of *Campylobacter curvus* and *Haemophilus parainfluenzae* in preterm birth. *BMJ Case Rep*. 2014 Oct 1;2014:bcr2014205282. doi: 10.1136/bcr-2014-205282.

186. Messing M, Sottnek FO, Biddle JW, Schlater LK, Kramer MA, Kraus SJ. Isolation of *Haemophilus* species from the genital tract. *Sex Transm Dis.* 1983 Apr-Jun;10(2):56-61. doi: 10.1097/00007435-198304000-00002.
187. Meštrović T. A microbial game of whack-a-mole: clinical case series of the urethral uncloaking phenomenon caused by *Corynebacterium glucuronolyticum* in men treated for *Chlamydia trachomatis* urethritis. *Infection.* 2019 Feb;47(1):121-124. doi: 10.1007/s15010-018-1211-8.
188. Mikamo H, Tamaya T, Tanaka K, Watanabe K. [Two cases of Bartholin's gland abscesses caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*]. *Jpn J Antibiot.* 2005 Aug;58(4):375-81. Japanese.
189. Mills BB. Vaginitis: Beyond the Basics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017 Jun;44(2):159-177. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.010.
190. Mitchell CM, Anyalechi GE, Cohen CR, Haggerty CL, Manhart LE, Hillier SL. Etiology and Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease: Looking Beyond Gonorrhea and Chlamydia. *J Infect Dis.* 2021 Aug 16;224(12 Suppl 2):S29-S35. doi: 10.1093/infdis/jiab067.
191. Mohd Khairul IO, Nurzam SCH, Hamat RA. Complicated urinary tract infection caused by *Corynebacterium urealyticum* - A pathogen that should not be forgotten. *Med J Malaysia.* 2022 Jan;77(1):110-112.
192. Mora-Palma JC, Guillot-Suay V, Sánchez Gila MM, Gutiérrez-Fernández J. Enfermedad pélvica inflamatoria por *Streptococcus constellatus*. Experiencia clínica y revisión de la literatura [Pelvic inflammatory disease by *Streptococcus constellatus*. Clinical experience and a review]. *Rev Esp Quimioter.* 2020 Aug;33(4):285-288. Spanish. doi: 10.37201/req/020.2020.
193. Mora-Palma JC, Rodríguez-Oliver AJ, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Emergent genital infection by *Leptotrichia trevisanii*. *Infection.* 2019 Feb;47(1):111-114. doi: 10.1007/s15010-018-1175-8.
194. Moritz F, Martin E, Lemeland JF, Bonmarchand G, Leroy J, Escande F. Fatal *Pasteurella bettiae* pleuropneumonia in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1996 Mar;22(3):591-2. doi: 10.1093/clinids/22.3.591.
195. Murphy TF. *Haemophilus* species, Including *H. influenzae* and *H. ducreyi* (chancroid). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds), Elsevier, Philadelphia 2015. p.2575
196. Myhre AK, Bevanger LS, Berntzen K, Bratlid D. Anogenital bacteriology in non-abused preschool children: a descriptive study of the aerobic genital flora and the isolation of anogenital *Gardnerella vaginalis*. *Acta Paediatr.* 2002;91(8):885-91. doi: 10.1080/080352502760148586.

197. Naber KG, Roscher K, Botto H, Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Aug;32(2):145-53. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.014.
198. Nakamura KT, Beal DW, Koontz FP, Bell EF. Fulminant neonatal septicemia due to *Hemophilus parainfluenzae*. *Am J Clin Pathol*. 1984 Mar;81(3):388-9. doi: 10.1093/ajcp/81.3.388.
199. Napolitani M, Troiano G, Bedogni C, Messina G, Nante N. *Kocuria kristinae*: an emerging pathogen in medical practice. *J Med Microbiol*. 2019 Nov;68(11):1596-1603. doi: 10.1099/jmm.0.001023.
200. Nguyen C, Dascal A, Mendelson J. Prostatic abscess caused by *Streptococcus mutans*. *Can J Infect Dis*. 1990 Fall;1(3):82-4. doi: 10.1155/1990/797838.
201. Nicholls S, Yuille TD, Mitchell RG. Perinatal infections caused by *Haemophilus influenzae*. *Arch Dis Child*. 1975 Sep;50(9):739-41. doi: 10.1136/adc.50.9.739.
202. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler JE Jr, Zeitlin S, O'Leary MP, Pontari MA, Schaeffer AJ, Landis JR, Nyberg L, Kusek JW, Propert KJ. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol*. 2006 Jul;176(1):119-24. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00498-8.
203. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, Eckert LO, Geerlings SE, Köves B, Hooton TM, Juthani-Mehta M, Knight SL, Saint S, Schaeffer AJ, Trautner B, Wullt B, Siemieniuk R. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019 May 2;68(10):1611-1615. doi: 10.1093/cid/ciz021.
204. Nielsen HL, Søby KM, Christensen JJ, Prag J. *Actinobaculum schaalii*: a common cause of urinary tract infection in the elderly population. Bacteriological and clinical characteristics. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(1):43-7. doi: 10.3109/00365540903289662.
205. Nishimura Y, Hagiya H, Kawano K, Yokota Y, Oka K, Iio K, Hasegawa K, Obika M, Haruma T, Ono S, Masuyama H, Otsuka F. Invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* infection due to endometritis associated with adenomyosis. *BMC Infect Dis*. 2020 Jul 16;20(1):521. doi: 10.1186/s12879-020-05193-2.
206. Noble RC. Colonisation of the urethra with *Streptococcus pneumoniae*: a case report. *Genitourin Med*. 1985 Oct;61(5):345-6. doi: 10.1136/sti.61.5.345.
207. Nørskov-Lauritsen N. Classification, identification, and clinical significance of *Haemophilus* and *Aggregatibacter* species with host specificity for humans. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Apr;27(2):214-40. doi: 10.1128/CMR.00103-13.

208. Nørskov-Lauritsen N, Bruun B, Andersen C, Kilian M. Identification of haemolytic *Haemophilus* species isolated from human clinical specimens and description of *Haemophilus sputorum* sp. nov. *Int J Med Microbiol.* 2012 Mar;302(2):78-83. doi: 10.1016/j.ijmm.2012.01.001.
209. Nyirjesy P. Management of persistent vaginitis. *Obstet Gynecol.* 2014 Dec;124(6):1135-1146. doi: 10.1097/AOG.0000000000000551.
210. Ogawa Y, Koizumi A, Kasahara K, Lee ST, Yamada Y, Nakano R, Yano H, Mikasa K. Bacteremia secondary to *Alloscardovia omnicolens* urinary tract infection. *J Infect Chemother.* 2016 Jun;22(6):424-5. doi: 10.1016/j.jiac.2015.12.013.
211. Ogden E, Amstey MS. *Hemophilus influenza* septicemia and midtrimester abortion. *J Reprod Med.* 1979 Feb;22(2):106-8.
212. Orden B, Martínez-Ruiz R, González-Manjavacas C, Mombiela T, Millán R. Meningococcal urethritis in a heterosexual man. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Aug;23(8):646-7. doi: 10.1007/s10096-004-1178-5.
213. Orellana MA, Gómez-Lus ML. ¿Qué tratamiento empírico es el más adecuado en pacientes con uretritis? [Which is the best empirical treatment in patients with urethritis?]. *Rev Esp Quimioter.* 2011 Sep;24(3):136-42. Spanish.
214. Orellana MA, Gómez MI, Sánchez MT, Fernández-Chacón T. Diagnóstico microbiológico en varones. Revisión de 3 años [Diagnosis of urethritis in men. A 3-year review]. *Rev Esp Quimioter.* 2009 Jun;22(2):83-7. Spanish.
215. Ortí T, Martín A, Palafox E, Bonilla I. Urinary infection by *Corynebacterium* species: presentation of 8 cases. *Med Clin (Barc).* 1985 Sep 14;85(7):266-8.
216. Ortiz-de la Tabla V, Gutiérrez F. Cervicitis: Etiology, diagnosis and treatment. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019 Dec;37(10):661-667. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2018.12.004.
217. Otero-Colón J, Farraj KL, Desai Z. An Uncommon Cause of Urinary Tract Infections: A Case Report. *Cureus.* 2022 Mar 19;14(3):e23325. doi: 10.7759/cureus.23325.
218. Oztoprak N, Bayar U, Celebi G, Basaran M, Cömert F. *Eikenella corrodens*, cause of a vulvar abscess in a diabetic adult. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2009;2009:63565. doi: 10.1155/2007/63565.
219. Paavonen J, Lehtinen M, Teisala K, Heinonen PK, Punnonen R, Aine R, Miettinen A, Grönroos P. *Haemophilus influenzae* causes purulent salpingitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Feb 1;151(3):338-9. doi: 10.1016/0002-9378(85)90299-6.
220. Pandya I, Shinojia M, Vadukul D, Marfatia YS. Approach to balanitis/balanoposthitis: Current guidelines. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2014 Jul-Dec;35(2):155-7. doi: 10.4103/0253-7184.142415.

221. Pastorek J 2nd, Bellow P, Faro S. *Haemophilus influenzae* implicated in puerperal infection. *South Med J.* 1982 Jun;75(6):734-6. doi: 10.1097/00007611-198206000-00025.
222. Pedersen H, Senneby E, Rasmussen M. Clinical and microbiological features of *Actinotignum* bacteremia: a retrospective observational study of 57 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 May;36(5):791-796. doi: 10.1007/s10096-016-2862-y.
223. Pena MJ, Campos-Herrero MI, Ruiz MC, Rodríguez H, Lafarga B. Estudio microbiológico de vulvovaginitis en niñas prepúberes [Microbiological study of vulvovaginitis in premenarcheal girls]. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 1996 May;14(5):311-3. Spanish.
224. Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, Gutiérrez-Fernández J, Garcia-Salcedo JA. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 May 18;11:617002. doi: 10.3389/fcimb.2021.617002.
225. Pérez-Cavazos S, Cisneros-Saldaña D, Espinosa-Villaseñor F, Castillo-Bejarano JI, Vaquera-Aparicio DN, Sánchez-Alanís H, Mascareñas-De Los Santos A. *Facklamia hominis* pyelonephritis in a pediatric patient: first case report and review of the literature. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022 Feb 12;21(1):4. doi: 10.1186/s12941-022-00497-4.
226. Pérez-Torralba C, Ruiz-Olivares M, Sanbonmatsu-Gámez S, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Aumento de las infecciones por virus del herpes simple tipo 1 y polimicrobianas del aparato genital, en la población general de una ciudad media española [Increased infections by herpes simplex virus type 1 and polymicrobials of the genital tract, in the general population of a Spanish middle city]. *Rev Esp Quimioter.* 2021 Aug;34(4):320-329. Spanish. doi: 10.37201/req/004.2021.
227. Phillips EA, Shultz TR, Tapsall JW, Chambers IW. Maltose-negative *Neisseria meningitidis* isolated from a case of male urethritis. *J Clin Microbiol.* 1989 Dec;27(12):2851-2. doi: 10.1128/jcm.27.12.2851-2852.1989.
228. Pichon M, Micaelo M, Longuet P, Plantefève G, Abderrahmane M, Wifaq B, Menn AM. A rare case of *Corynebacterium riegelii* urosepsis: Role of the MALDI-TOF mass spectrometry in the identification of emerging pathogens. *Med Mal Infect.* 2019 Sep;49(6):474-477. doi: 10.1016/j.medmal.2019.06.005.
229. Pierce AM, Hart CA. Vulvovaginitis: causes and management. *Arch Dis Child.* 1992 Apr;67(4):509-12. doi: 10.1136/adc.67.4.509.
230. Pierciaccante A, Pompeo ME, Fabi F, Venditti M. Successful treatment of *Corynebacterium urealyticum* encrusted cystitis: a case report and literature review. *Infez Med.* 2007 Mar;15(1):56-8.
231. Pinhas-Hamiel O, Schiff E, Ben-Baruch G, Mashiach S, Reichman B. A life-threatening sexually transmitted *Haemophilus influenzae* in septic abortion: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jul;165(1):66. doi: 10.1016/0002-9378(91)90224-f.

232. Pollett S, Rocha C, Zerpa R, Patiño L, Valencia A, Camiña M, Guevara J, Lopez M, Chuquiray N, Salazar-Lindo E, Calampa C, Casapia M, Meza R, Bernal M, Tilley D, Gregory M, Maves R, Hall E, Jones F, Arriola CS, Rosenbaum M, Perez J, Kasper M. Campylobacter antimicrobial resistance in Peru: a ten-year observational study. *BMC Infect Dis.* 2012 Aug 16;12:193. doi: 10.1186/1471-2334-12-193.
233. Pompilio A, Di Bonaventura G, Gherardi G. An Overview on *Streptococcus bovis/Streptococcus equinus* Complex Isolates: Identification to the Species/Subspecies Level and Antibiotic Resistance. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 23;20(3):480. doi: 10.3390/ijms20030480.
234. Porter M, Charles AK, Nathan EA, French NP, Dickinson JE, Darragh H, Keil AD. *Haemophilus influenzae*: a potent perinatal pathogen disproportionately isolated from Indigenous women and their neonates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016 Feb;56(1):75-81. doi: 10.1111/ajo.12413.
235. Qu L, Strollo DC, Bond G, Kusne S. Nocardia prostatitis in a small intestine transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2003 Jun;5(2):94-7. doi: 10.1034/j.1399-3062.2003.00022.x.
236. Quarto M, Barbuti S, Germinario C, Vena GA, Foti C. Urethritis caused by neisseria meningitidis: a case report. *Eur J Epidemiol.* 1991 Nov;7(6):699-701. doi: 10.1007/BF00218686.
237. Quentin R, Fignon A, Lansac J, Goudeau A. *Pasteurella multocida* and female genital carcinoma; a case report to dispute the concept of genital opportunistic pathogen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991 Oct 8;41(3):243-4. doi: 10.1016/0028-2243(91)90031-f.
238. Quentin R, Pierre F, Dubois M, Soutoul JH, Goudeau A. Frequent isolation of capnophilic bacteria in aspirate from Bartholin's gland abscesses and cysts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990 Feb;9(2):138-41. doi: 10.1007/BF01963641.
239. Ramos-Coria D, Canto-Losa J, Carrillo-Vázquez D, Carbajal-Morelos L, Estrada-León R, Corona-Rodarte E. *Lactobacillus gasseri* liver abscess and bacteremia: a case report. *BMC Infect Dis.* 2021 Jun 2;21(1):518. doi: 10.1186/s12879-021-06181-w.
240. Ranđelović G, Mladenović V, Ristić L, Otašević S, Branković S, Mladenović-Antić S, Bogdanović M, Bogdanović D. Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls. *Eur J Pediatr.* 2012 Aug;171(8):1203-8. doi: 10.1007/s00431-012-1705-9.
241. Rane VS, Fairley CK, Weerakoon A, Read TH, Fehler G, Chen MY, Bradshaw CS. Characteristics of acute nongonococcal urethritis in men differ by sexual preference. *J Clin Microbiol.* 2014 Aug;52(8):2971-6. doi: 10.1128/JCM.00899-14.
242. Rasmussen M. Aerococci and aerococcal infections. *J Infect.* 2013 Jun;66(6):467-74. doi: 10.1016/j.jinf.2012.12.006.
243. Reu CE, Volanski W, Prediger KC, Picheth G, Fadel-Picheth CMT. Epidemiology of pathogens causing urinary tract infections in an urban community in southern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2018 Nov-Dec;22(6):505-507. doi: 10.1016/j.bjid.2018.10.279.

244. Rodriguez CN, Rodriguez-Morales AJ, Garcia A, Pastran B, Rios A, Calvo A, Jimenez I, Meijomil P. Quinolone and azithromycin-resistant *Neisseria meningitidis* serogroup C causing urethritis in a heterosexual man. *Int J STD AIDS.* 2005 Sep;16(9):649-50. doi: 10.1258/0956462054944363.
245. Rodriguez-Guardado R, Alvarez M, Méndez Lage S, Iglesias B, Villaverde S. Salpingitis bilateral por *Haemophilus influenzae* en una paciente sin factores de riesgo [Bilateral salpingitis caused by *Haemophilus influenzae* in a patient without risk factors]. *Med Clin (Barc).* 2000 May 20;114(19):758-9. Spanish. doi: 10.1016/s0025-7753(00)71427-8.
246. Rompalo AM. Diagnosis and treatment of sexually acquired proctitis and proctocolitis: an update. *Clin Infect Dis.* 1999 Jan;28 Suppl 1:S84-90. doi: 10.1086/514721.
247. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:14S-19S. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01055-0.
248. Rosales-Castillo A, Hidalgo-Tenorio C, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Emerging presence of urethritis and balanitis by *Pasteurella bettyae*. *Infect Dis Now.* 2021 Aug;51(5):492-494. doi: 10.1016/j.idnow.2020.10.006.
249. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2018 Feb;29(2):108-114. doi: 10.1177/0956462417744099.
250. Roth RS, Liden M, Huttner A. The urobiome in men and women: a clinical review. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Aug 24:S1198-743X(22)00426-8. doi: 10.1016/j.cmi.2022.08.010.
251. Ruiz-García C, Muñoz-Hoyos A, Lara-Oya A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Balanopostitis por *Actinotignum* en niños. Revisión bibliográfica y presentación de un caso [*Actinotignum* induced balanopostitis in children. A literature review and a case report]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018 Oct;89(4):246-248. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.12.005.
252. Ruiz-Gómez ML, Martín-Way DA, Pérez-Ramírez MD, Gutiérrez-Fernández J. Infecciones profundas por *Gardnerella vaginalis* en el varón. Revisión de la literatura y a propósito de un caso [Male deep infections by *Gardnerella vaginalis*. A literature review and a case report]. *Rev Esp Quimioter.* 2019 Oct;32(5):469-472.
253. Ruiz-Olivares M, Foronda-García-Hidalgo C, Sanbonmatsu-Gámez S, Gutiérrez-Fernández J. Prevalencia de infecciones de transmisión sexual y por genitopatógenos en mujeres de la población general [Recent prevalence among females from the general population of agents responsible for sexually transmitted infections and other genital infections]. *Aten Primaria.* 2020 Dec;52(10):799-801. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2019.11.009.
254. Rusin P, Adam RD, Peterson EA, Ryan KJ, Sinclair NA, Weinstein L. *Haemophilus influenzae*: an important cause of maternal and neonatal infections. *Obstet Gynecol.* 1991 Jan;77(1):92-6.

255. Sabbe LJ, Van De Merwe D, Schouls L, Bergmans A, Vaneechoutte M, Vandamme P. Clinical spectrum of infections due to the newly described *Actinomyces* species *A. turicensis*, *A. radingae*, and *A. europaeus*. *J Clin Microbiol.* 1999 Jan;37(1):8-13. doi: 10.1128/JCM.37.1.8-13.1999.
256. Sahu KK, Lal A, Mishra AK, Abraham GM. Aerococcus-Related Infections and their Significance: A 9-Year Retrospective Study. *J Microsc Ultrastruct.* 2020 Nov 9;9(1):18-25. doi: 10.4103/JMAU.JMAU_61_19.
257. Salem N, Salem L, Saber S, Ismail G, Bluth MH. *Corynebacterium urealyticum*: a comprehensive review of an understated organism. *Infect Drug Resist.* 2015 May 21;8:129-45. doi: 10.2147/IDR.S74795.
258. Santiago JL, Ta Tang TH, Hellín T, Jaén P. Uretritis asociada a conjuntivitis tras relación de riesgo [Urethritis associated with conjunctivitis following sexual risk behavior]. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2008 Jun-Jul;26(6):391-2. Spanish. doi: 10.1157/13123844.
259. Saxena A, Dawar R, Bora U. *Haemophilus parainfluenzae* urethritis through orogenital transmission. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2018 Jul-Dec;39(2):127-129. doi: 10.4103/ijstd.IJSTD_45_17.
260. Schwartz MA, Lafferty WE, Hughes JP, Handsfield HH. Risk factors for urethritis in heterosexual men. The role of fellatio and other sexual practices. *Sex Transm Dis.* 1997 Sep;24(8):449-55. doi: 10.1097/00007435-199709000-00002.
261. Seo Y, Lee G. Antimicrobial Resistance Pattern in *Enterococcus faecalis* Strains Isolated From Expressed Prostatic Secretions of Patients With Chronic Bacterial Prostatitis. *Korean J Urol.* 2013 Jul;54(7):477-81. doi: 10.4111/kju.2013.54.7.477.
262. Shah M, Murillo JL. Successful treatment of *Corynebacterium striatum* endocarditis with daptomycin plus rifampin. *Ann Pharmacother.* 2005 Oct;39(10):1741-4. doi: 10.1345/aph.1G242.
263. Shanmugaratnam K, Pattman RS. Acute urethritis due to *Neisseria meningitidis*. *Genitourin Med.* 1989 Dec;65(6):401-2. doi: 10.1136/sti.65.6.401-b.
264. Sierra Y, González-Díaz A, Tubau F, Imaz A, Cubero M, Càmara J, Ayats J, Martí S, Ardanuy C. Emergence of multidrug resistance among *Haemophilus parainfluenzae* from respiratory and urogenital samples in Barcelona, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Apr;39(4):703-710. doi: 10.1007/s10096-019-03774-x.
265. Sigle GW, Kim R. Sexually transmitted proctitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015 Jun;28(2):70-8. doi: 10.1055/s-0035-1547334.
266. Sihvonen R, Turunen M, Lehtola L, Pakarinen L, Grönroos JO, Rantakokko-Jalava K, Pätäri-Sampo A. Clinical and microbiological characterization of *Aerococcus urinae*

- bacteraemias at Helsinki metropolitan area, Finland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022 May;41(5):751-760. doi: 10.1007/s10096-022-04415-6.
267. Sikanić-Dugić N, Pustisek N, Hirsl-Hećej V, Lukić-Grlić A. Microbiological findings in prepubertal girls with vulvovaginitis. Acta Dermatovenerol Croat. 2009;17(4):267-72.
268. Siles-Guerrero V, Cardona-Benavides I, Liébana-Martos C, Vázquez-Alonso F, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Recent clinical relevance of mono-genital colonization/infection by Ureaplasma parvum. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020 Oct;39(10):1899-1905. doi: 10.1007/s10096-020-03928-2.
269. Siller Ruiz M, Hernández Egido S, Calvo Sánchez N, Muñoz Bellido JL. Unusual clinical presentations of *Actinotignum* (*Actinobaculum*) *schaalii* infection. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017 Mar;35(3):197-198. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2016.09.006.
270. Silverberg K, Boehm FH. *Haemophilus influenzae* amnionitis with intact membranes: a case report. Am J Perinatol. 1990 Jul;7(3):270-1. doi: 10.1055/s-2007-999498.
271. Simon HB, Southwick FS, Moellering RC Jr, Sherman E. *Hemophilus influenzae* in hospitalized adults: current perspectives. Am J Med. 1980 Aug;69(2):219-26. doi: 10.1016/0002-9343(80)90381-2.
272. Sirichoat A, Flórez AB, Vázquez L, Buppasiri P, Panya M, Lulitanond V, Mayo B. Antibiotic Susceptibility Profiles of Lactic Acid Bacteria from the Human Vagina and Genetic Basis of Acquired Resistances. Int J Mol Sci. 2020 Apr 8;21(7):2594. doi: 10.3390/ijms21072594.
273. Skerk V, Krhen I, Schonwald S, Cajic V, Markovic L, Roglic S, Zekan S, Andracevic AT, Kružic V. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. Int J Antimicrob Agents. 2004 Sep;24 Suppl 1:S53-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.02.010.
274. Skirrow MB, Prakash A. Tubo-ovarian abscess caused by a non-capsulated strain of *Haemophilus influenzae*. Br Med J. 1970 Jan 3;1(5687):32. doi: 10.1136/bmj.1.5687.32.
275. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Actualizado 2016. Prog Obstet Ginecol. 2016;59:350-62
276. Soriano Viladomiu, Mensa Pueyo, J., López Suñé, E., Zboromyska, Y., Llinares Mondejar, P., & Barberán López, J. (2022). Guía de terapéutica antimicrobiana : 2022: Mensa Gatell. Editorial Antares. ISBN 9788488825315
277. Soriano F, Aguado JM, Ponte C, Fernández-Roblas R, Rodríguez-Tudela JL. Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2: report of 82 cases and review. Rev Infect Dis. 1990 Nov-Dec;12(6):1019-34. doi: 10.1093/clinids/12.6.1019.
278. Sorlózano-Puerto A, Esteban-Sanchís P, Heras-Cañas V. Estudio prospectivo de la incidencia de patógenos genitales oportunistas y estrictos que crecen en medios de cultivo artificiales. Rev Lab Clin. 2018;11:123-30. doi: 10.1016/j.labcli.2017.11.009

279. Soto-Sánchez A, Hernández-Barroso M, Hernández-Hernández G, Gambra-Michel L, Barrera-Gómez M. Fournier's gangrene caused by *Streptococcus anginosus*, a rare etiologic agent. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018 Jul-Sep;83(3):348-350. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.12.005.
280. Srinivasan S, Chambers LC, Tapia KA, Hoffman NG, Munch MM, Morgan JL, Domogala D, Sylvan Lowens M, Proll S, Huang ML, Soge OO, Jerome KR, Golden MR, Hughes JP, Fredricks DN, Manhart LE. Urethral Microbiota in Men: Association of *Haemophilus influenzae* and *Mycoplasma penetrans* With Nongonococcal Urethritis. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e1684-e1693. doi: 10.1093/cid/ciaa1123.
281. Stamatou K, Pierris N. Mounting resistance of uropathogens to antimicrobial agents: A retrospective study in patients with chronic bacterial prostatitis relapse. *Investig Clin Urol*. 2017 Jul;58(4):271-280. doi: 10.4111/icu.2017.58.4.271.
282. Su ZT, Zenilman JM, Sfanos KS, Herati AS. Management of Chronic Bacterial Prostatitis. *Curr Urol Rep*. 2020 Jun 3;21(7):29. doi: 10.1007/s11934-020-00978-z.
283. Tai DBG, Go JR, Fida M, Saleh OA. Management and treatment of *Aerococcus* bacteremia and endocarditis. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:584-589. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.096.
284. Takahashi S, Murata K, Ozawa K, Yamada H, Kawakami H, Nakayama A, Asano Y, Mochizuki K, Mikamo H. *Moraxella* species: infectious microbes identified by use of time-of-flight mass spectrometry. *Jpn J Ophthalmol*. 2019 Jul;63(4):328-336. doi: 10.1007/s10384-019-00669-4.
285. Takeuchi N, Segawa S, Ishiwada N, Ohkusu M, Tsuchida S, Satoh M, Matsushita K, Nomura F. Capsular serotyping of *Haemophilus influenzae* by using matrix-associated laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Infect Chemother*. 2018 Jul;24(7):510-514. doi: 10.1016/j.jiac.2018.02.007.
286. Tanaka K, Mikamo H, Ninomiya M, Tamaya T, Izumi K, Ito K, Yamaoka K, Watanabe K. Microbiology of Bartholin's gland abscess in Japan. *J Clin Microbiol*. 2005 Aug;43(8):4258-61. doi: 10.1128/JCM.43.8.4258-4261.2005.
287. Tanizawa Y, Tada I, Kobayashi H, Endo A, Maeno S, Toyoda A, Arita M, Nakamura Y, Sakamoto M, Ohkuma M, Tohno M. *Lactobacillus paragasseri* sp. nov., a sister taxon of *Lactobacillus gasseri*, based on whole-genome sequence analyses. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2018 Nov;68(11):3512-3517. doi: 10.1099/ijsem.0.003020.
288. Tanpowpong P, Charoenmuang R, Apiwattanakul N. First pediatric case of *Chromobacterium haemolyticum* causing proctocolitis. *Pediatr Int*. 2014 Aug;56(4):615-7. doi: 10.1111/ped.12301.
289. Tebbutt GM. A chemotyping scheme for clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. *J Med Microbiol*. 1984 Jun;17(3):335-45. doi: 10.1099/00222615-17-3-335.

290. Tinguely R, Seiffert SN, Furrer H, Perreten V, Droz S, Endimiani A. Emergence of extensively drug-resistant *Haemophilus parainfluenzae* in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jun;57(6):2867-9. doi: 10.1128/AAC.00221-13.
291. Torres-Sangiao E, Lissarrague-Sanz A, Cañizares-Castellanos A, Bou G. Prostatitis bacteriana [Bacterial prostatitis]. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2013 May;31(5):344-6. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2012.09.020.
292. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Apr;20(2):368-89. doi: 10.1128/CMR.00040-06.
293. Tsai HY, Wan C, Tseng CC. Childhood vulvovaginitis: report of two cases. *Acta Paediatr Taiwan.* 2006 Jan-Feb;47(1):43-6..
294. Ugarcina Perovic S, Ksiezurek M, Rocha J, Cappelli EA, Sousa M, Ribeiro TG, Gross F, Peixe L. Urinary Microbiome of Reproductive-Age Asymptomatic European Women. *Microbiol Spectr.* 2022 Dec 21;10(6):e0130822. doi: 10.1128/spectrum.01308-22.
295. Urra E, Alkorta M, Sota M, Alcalá B, Martínez I, Barrón J, Cisterna R. Orogenital transmission of *Neisseria meningitidis* serogroup C confirmed by genotyping techniques. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Jan;24(1):51-3. doi: 10.1007/s10096-004-1257-7.
296. van Bosterhaut B, Buts R, Veys A, Piot P. *Haemophilus influenzae* bartholinitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990 Jun;9(6):442. doi: 10.1007/BF01979481.
297. Varela JA, Otero L, Junquera ML, Melón S, del Valle A, Vázquez F. Investigación de infecciones de transmisión sexual en varones heterosexuales asintomáticos pareja de mujeres con neoplasia cervical intraepitelial [Research on sexually transmitted infections in asymptomatic heterosexual males whose partners have cervical intraepithelial neoplasia]. *Actas Dermosifiliogr.* 2006 Jun;97(5):319-22. Spanish. doi: 10.1016/s0001-7310(06)73409-3.
298. Vázquez F, Andrés MT, Palacio V, Vázquez S, de Lillo A, Fierro JF. Aislamiento de *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* en infecciones genitourinarias: una revisión de 4 años [Isolation of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in genitourinary infections: a 4-year review]. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 1996 Mar;14(3):181-5. Spanish.
299. Vedel G, Toussaint G, Riegel P, Fouillardieu JL, Billöt A, Poyart C. *Corynebacterium pseudogenitalium* urinary tract infection. *Emerg Infect Dis.* 2006 Feb;12(2):355-6. doi: 10.3201/eid1202.050950.
300. Verweij PE, Meis JF. Colonization of the female genital tract with *Haemophilus influenzae*. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 Aug;13(8):758. doi: 10.1097/00006454-199408000-00023.
301. Vilà de Muga M, Pineda Solas V, Loverdos Eseverri I, Pérez Sánchez J, San Vicente Vela B, Argemí Renom S. Vaginitis recurrente y peritonitis por *Streptococcus pneumoniae* en niña

- prepuberal [Streptococcus pneumoniae-induced recurrent vaginitis and peritonitis in a prepubertal child]. An Pediatr (Barc). 2008 Jun;68(6):627-8. Spanish. doi: 10.1157/13123301.
302. Vives A, da Silva GVM, Alonso-Tarrés C, Suarez JB, Palmisano F, Cosentino M. Haemophilus urethritis in males: A series of 30 cases. Rev Int Androl. 2021 Jul-Sep;19(3):160-163. doi: 10.1016/j.androl.2020.01.002.
303. Wagenlehner FM, Naber KG. Antimicrobial treatment of prostatitis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2003 Aug;1(2):275-82. doi: 10.1586/14787210.1.2.275.
304. Wagenlehner FM, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. Clin Microbiol Infect. 2006 May;12 Suppl 3:67-80. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01398.x.
305. Wagenlehner FM, Weidner W, Sörgel F, Naber KG. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2005 Jul;26(1):1-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.04.013.
306. Wang HJ, Wang CQ, Hua CZ, Yu H, Zhang T, Zhang H, Wang SF, Lin AW, Cao Q, Huang WC, Deng HL, Cao SC, Chen XJ. Antibiotic Resistance Profiles of Haemophilus influenzae Isolates from Children in 2016: A Multicenter Study in China. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2019 Aug 14;2019:6456321. doi: 10.1155/2019/6456321.
307. Wilson AP, Wolff J, Atia W. Acute urethritis due to Neisseria meningitidis group A acquired by orogenital contact: case report. Genitourin Med. 1989 Apr;65(2):122-3. doi: 10.1136/sti.65.2.122.
308. Winn HN, Egley CC. Acute Haemophilus influenzae chorioamnionitis associated with intact amniotic membranes. Am J Obstet Gynecol. 1987 Feb;156(2):458-9. doi: 10.1016/0002-9378(87)90308-5.
309. Wise, G.J., Shteynshlyuger, A. Atypical infections of the prostate. Curr prostate rep 6, 86–93 (2008). <https://doi.org/10.1007/s11918-008-0014-2>
310. Wo S, Dubrovskaya Y, Siegfried J, Papadopoulos J, Jen SP. Clinical outcomes of ceftriaxone vs penicillin g for complicated viridans group streptococci bacteremia. Open Forum Infect Dis. 2020 Nov 7;8(1):ofaa542. doi: 10.1093/ofid/ofaa542
311. Wolf EA, Rettig HC, Lupatsii M, Schlüter B, Schäfer K, Friedrich D, Graspeuntner S, Rupp J. Culturomics Approaches Expand the Diagnostic Accuracy for Sexually Transmitted Infections. Int J Mol Sci. 2021 Oct 6;22(19):10815. doi: 10.3390/ijms221910815.
312. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.

313. Xiaoming W, Jing L, Yuchen P, Huili L, Miao Z, Jing S. Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 Jun;40(6):1253-1261. doi: 10.1007/s10096-021-04152-2.
314. Yoo JJ, Song JS, Kim WB, Yun J, Shin HB, Jang MA, Ryu CB, Kim SS, Chung JC, Kuk JC, Shin EJ, Song HY, Yu BC, Lee ES, Ryu S, Kim JH, Jung SS, Kim YH, On Behalf Of The Sms Soonchunhyang Microbiome Multi-Disciplinary Study Group. *Gardnerella vaginalis* in Recurrent Urinary Tract Infection Is Associated with Dysbiosis of the Bladder Microbiome. *J Clin Med.* 2022 Apr 20;11(9):2295. doi: 10.3390/jcm11092295.
315. You C, Hamasuna R, Ogawa M, Fukuda K, Hachisuga T, Matsumoto T, Taniguchi H. The first report: An analysis of bacterial flora of the first voided urine specimens of patients with male urethritis using the 16S ribosomal RNA gene-based clone library method. *Microb Pathog.* 2016 Jun;95:95-100. doi: 10.1016/j.micpath.2016.02.022.
316. Zaramella P, Zamorani E, Freato F, Cattai M, Meloni GA. Neonatal meningitis due to a vertical transmission of *Pasteurella multocida*. *Pediatr Int.* 1999 Jun;41(3):307-10. doi: 10.1046/j.1442-200x.1999.01052.x.
317. Zelyas N, Gee S, Nilsson B, Bennett T, Rennie R. Infections Caused by *Actinomyces neuii*: A Case Series and Review of an Unusual Bacterium. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016;2016:6017605. doi: 10.1155/2016/6017605.
318. Zhu B, Xiao D, Zhang H, Zhang Y, Gao Y, Xu L, Lv J, Wang Y, Zhang J, Shao Z. MALDI-TOF MS distinctly differentiates nontypable *Haemophilus influenzae* from *Haemophilus haemolyticus*. *PLoS One.* 2013;8(2):e56139. doi: 10.1371/journal.pone.0056139.
319. Zimmermann P, Berlinger L, Liniger B, Grunt S, Agyeman P, Ritz N. *Actinobaculum schaalii* an emerging pediatric pathogen? *BMC Infect Dis.* 2012 Aug 28;12:201. doi: 10.1186/1471-2334-12-201.