

CURSO PRESENCIAL ANUAL AAPEC 2016

“La problemática de las infecciones genitourinarias recurrentes ” ”



Miguel Tilli

Especialista en Ginecología y Obstetricia
Jefe de la Sección Control de Infecciones en G & O
Htal. Eva Perón- San Martín



Declaración de conflicto de interés

- No tengo conflicto de interés

"Infecciones endógenas recurrentes " "

CONTENIDO

Importancia del tema

Fisiopatología

Síndrome genitourinario de la menopausia (GSM)

Etiología

Epidemiología

Candidiasis recurrente

Vaginosis recurrente

otras: vaginitis aeróbica y vaginosis citolítica

Abordaje diagnóstico

IU recurrente

Conclusiones



"INFECCIONES ENDÓGENAS RECURRENTE"

Importancia del tema

- Las vulvovaginitis recurrentes constituyen uno de los motivos de consulta más frecuente en G & O
- Son muchas veces mal diagnosticadas y peor aún tratadas
- Conducen a muchas pacientes al autodiagnóstico y automedicación
- Pueden favorecer la aparición de complicaciones
- Los tratamientos no están aún bien definidos en todos los casos
- Estas infecciones generan alto costo al sistema de salud (diagnóstico, tratamiento, manejo de complicaciones, ausentismo, etc)
- Generan frustración tanto a la paciente y como al profesional

"INFECCIONES ENDÓGENAS RECURRENTE"

Importancia del tema

- La pérdida de la función ovárica observada en las mujeres postmenopáusicas (PM) condiciona cambios en la ecología vaginal (aumento del pH vaginal, disminución de Lactobacilos, disminución en la producción de H_2O_2 , bacteriocinas, etc.)
- Algunas infecciones CV endógenas son dependientes del status hormonal (vaginosis, candidiasis)
- Si bien clásicamente la mujer PM tiene menor riesgo de adquirir ITS por estabilidad de pareja, menor actividad sexual y disminución de la libido, en la actualidad este concepto está cambiando
- Estos cambios biológicos y de comportamiento podrían impactar sobre la prevalencia de las infecciones CV.

POSTMENOPAUSIA
DISMINUCION DE ESTROGENOS

↓
(disminución de glucógeno
glucosa 6 fosfato)

↓ *Lactobacillus spp*

↓ H₂O₂

→

Disminución de la acción protectora

↑ pH

↓
↑ **Colonización con Enterobacterias**
En vestíbulo vaginal y uretra

↓
Aumenta el riesgo de IUR

SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA (GSM)

El GSM es un nuevo término que describe diversos síntomas y signos.

1. Síntomas genitales (atrofia vaginal)
2. Síntomas sexuales (disfunción de la función)
3. Síntomas urinarios (incontinencia)

Los términos atrofia vaginal y disfunción sexual de no cubrir el pleno espectro de síntomas relacionados con un nivel de menopausia.

Dado que la GSM puede afectar a la calidad de vida de las mujeres, se recomienda con una terapia apropiada.

Table 1. Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM): symptoms and signs

Symptoms	Signs
Genital dryness	Decreased moisture
Decreased lubrication during sexual activity	Decreased elasticity
Discomfort or pain during sexual activity	Labia minora resorption
Post-coital bleeding	Pallor, erythema
Decreased arousal, orgasm, desire	Loss of vaginal rugae
Irritation, burning, or itching of the vulva or vagina	Tissue fragility, fissures, petechiae
Dysuria	Urethral eversion or prolapse
Urinary frequency and urgency	Loss of hymenal remnants
	Prominence of urethral meatus
	Introital retraction
	Recurrent urinary tract infections

que describe incluyendo:

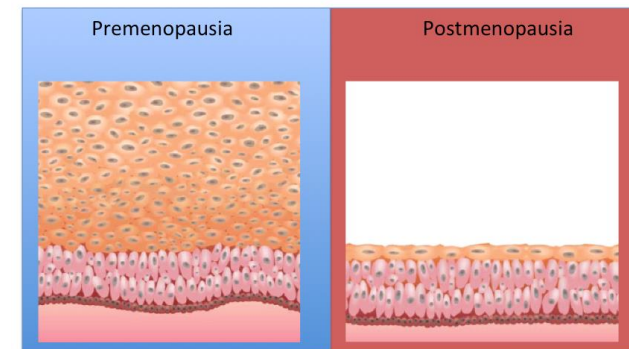
color, y alteración de

enen la limitación los síntomas están la menopausia.

gativo en la calidad ticarse y tratarse

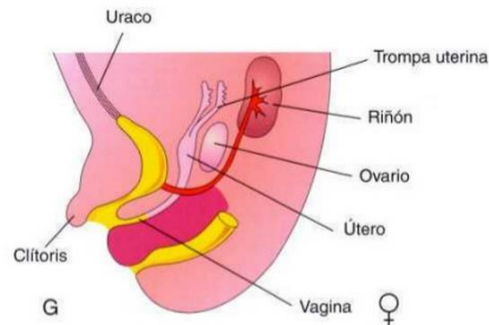
Síndrome genitourinario de la menopausia (GSM)

- Estos síntomas están directamente relacionadas con la ↓ de los niveles circulantes de E .
- Los receptores de E (tanto alfa y beta) están presentes en la vagina , vulva, musculatura del suelo pélvico, fascia endopélvica, uretra y trigono vesical ; su niveles ↓ con la menopausia y pueden ser restaurados por la TRH
- Cambios anatómicos e histológicos: ↓ en el contenido de colágeno, ácido hialurónico, elastina, adelgazamiento de el epitelio, alteraciones en la función del músculo liso , ↑ de la densidad del tejido conectivo , y < vascularización.
- Estos cambios reducen la elasticidad de la vagina, ↑ el pH vaginal, conducen a cambios en la microbiota vaginal , ↓ la lubricación , y aumentan la vulnerabilidad tisular.



Síndrome genitourinario de la menopausia (GSM)

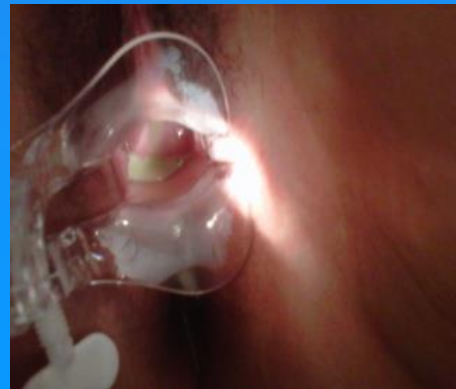
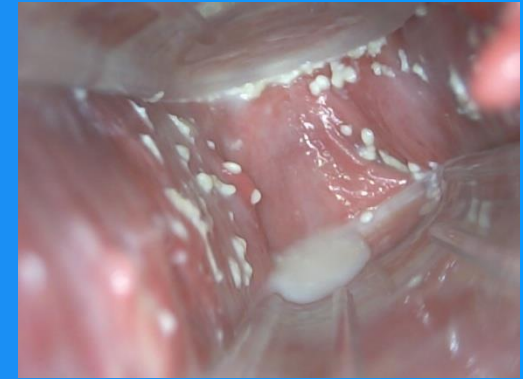
- El tracto genital femenino y vías urinarias inferiores comparten un origen embrionario común (derivados del seno urogenital).
- La deficiencia de E después de la menopausia causa síntomas del tracto urinario inferior, como disuria, urgencia, frecuencia, nicturia, incontinencia urinaria e IU recurrente.
- La incidencia de ITU se eleva drásticamente en las mujeres de edad avanzada. Los estudios han demostrado que 15 % a 20 % de las mujeres de 65 años a 70 años y 20 % a 50 % de mujeres de >80 años tienen bacteriuria.
- Los factores de riesgo son diferentes en las mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas.
- Los cambios anatómicos (cistocele), aumento de orina residual y diabetes son factores de riesgo para las IU recurrente en las mujeres mayores



"INFECCIONES ENDÓGENAS RECURRENTE"

Etiología

- Vaginosis Bacteriana
- Candidiasis vulvovaginal
- Vaginitis aeróbica (SGB, EB, *S.aureus*, etc.)
- Vaginosis citolítica/Lactobacilosis



"INFECCIONES ENDÓGENAS RECURRENTEES "

INFECCIONES ENDOGENAS

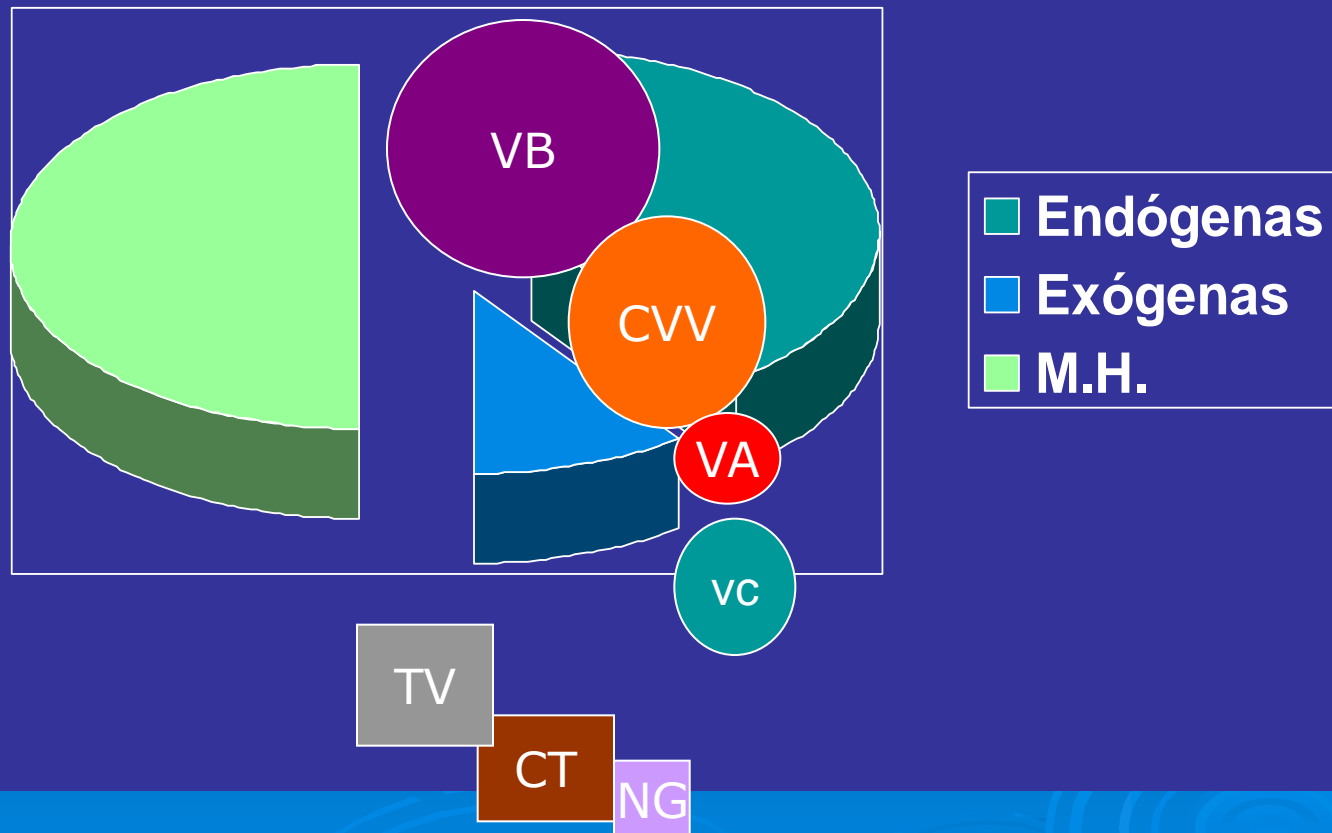
- Los microorganismos pueden formar parte de la microbiota normal
- Los factores del huésped son importantes en la fisiopatología
- **Tienden a ser recurrentes**
- La transmisión sexual no juega un rol relevante

INFECCIONES EXOGENAS

- Los microorganismos NUNCA forman parte de la microbiota normal
- En algunos casos producen infecciones persistentes
- La transmisión sexual juega un rol importante
- Los factores del microorganismo son importantes en la fisiopatología

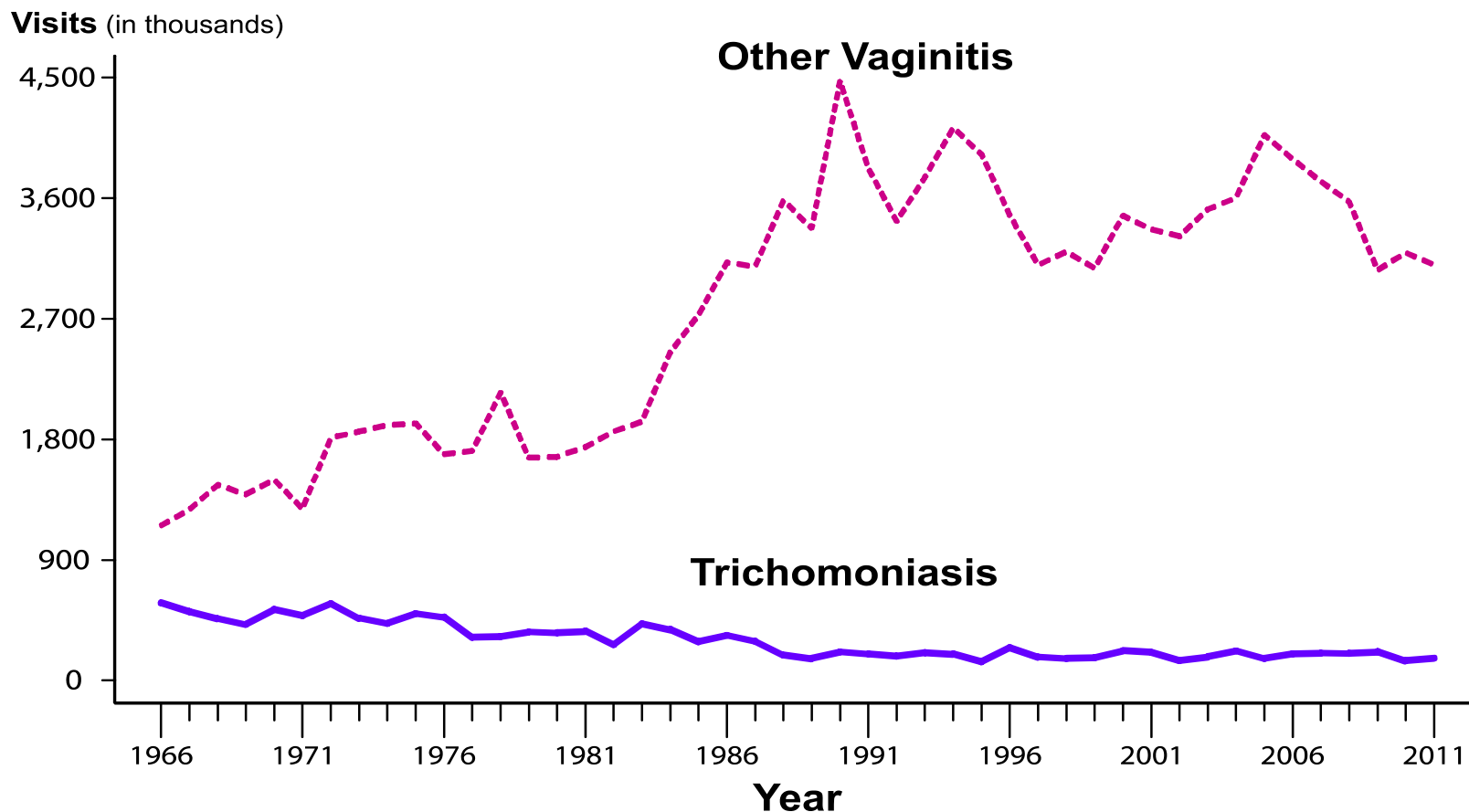
VULVOVAGINITIS RECURRENTE

PREVALENCIA DE INFECCIONES NO VIRALES DEL TGI



VB: Vaginosis Bacteriana CVV: Candidiasis vulvovaginal VA: Vaginitis aeróbica VC: Vaginosis citolítica
TV: *T. vaginalis* CT: *C. trachomatis* NG: *N. gonorrhoeae*

Trichomoniasis and Other Vaginal Infections— Women—Initial Visits to Physicians’ Offices, United States, 1966–2011



NOTE: The relative standard errors for trichomoniasis estimates range from 16% to 27% and for other vaginitis estimates range from 8% to 13%.

SOURCE: IMS Health, Integrated Promotional Services™, IMS Health Report, 1966–2011.

PROSPECTIVE STUDY ABOUT VAGINAL FLORA (MICROBIOTA) IN POSTMENOPAUSAL ASINTOMATIC WOMEN WITHOUT HORMONAL TREATMENT

ESIDOG- Maceió, Brasil 2005

Tilli, M. Mormandi, JO; Soto, M.; Carmona, MA; Farinati, A. y Slay, G

RESULTS:

It was evaluated 100 asymptomatic postmenopausal women patients between January 2003 up to December 2004. The Age rate was 55,33 years (range: 40-67. Years since menopause: rate 8.82 (range:2-27). In 70% it was observed vaginal colonization with microorganism of normal microbiota, principally *Lactobacillus spp.* and *Corynebacterium spp.*

Table.1 Microbiological diagnosis

	n	%
Normal microbiota*	70	70
Bacterial vaginosis	6	6
Colonization with <i>Candida spp.</i>	7	7
Colonization with GBS	8	8
Colonization with <i>G. vaginalis</i>	5	5
<i>T. vaginalis</i> + BV	1	1
Colonization with <i>G. Vaginalis</i> y <i>Candida spp.</i>	1	1
Lack of development	2	2

PROSPECTIVE STUDY ABOUT VAGINAL FLORA (MICROBIOTA) IN POSTMENOPAUSAL ASINTOMATIC WOMEN WITHOUT HORMONAL TREATMENT

Table 2. Relation between vaginal pH and microbiological development

pH	Scarse	Plenty	Total
<4.5	5 (7.14%)	25 (35.7%)	30
>4.5	36 (51.42%)	4 (5.7%)	40
	41	29	70



INFECCIONES CERVICOVAGINALES EN LA MUJER POSTMENOPAUSICA

Tilli, M¹.;Farinati, A.²;Mormandi, JO¹; D'angelo, P.¹; Figueroa, S.¹ y Gallardo, E¹.

¹Consultorio de Control de Infecciones en G & O - Htal. Interzonal de Agudos Eva Perón (ex Mariano Castex)

²Cátedra de Microbiología Clínica. Universidad del Salvador

OBJETIVOS:

Estimar la prevalencia de infecciones cervicovaginales en mujeres postmenopáusicas de más de 2 años, sintomáticas o con sospecha de infección, sin THS (Terapia Hormonal Sustitutiva).

PACIENTES Y MÉTODOS:

- Sobre un total de 1155 estudios microbiológicos efectuados a 754 mujeres de primera vez y 401 por controles, se analizaron en forma retrospectiva 52 pacientes, derivadas al CIGO del Htal. Interzonal de Agudos Eva Perón, **con síntomas de infección cervicovaginal o con sospecha de infección** (por examen ginecológico).
- Período estudiado: enero de 2000 a diciembre de 2004.
- La población evaluada correspondió a pacientes postmenopáusicas de más de 2 años y sin THS.
- Estudios microbiológicos: Se realizaron tomas de muestras del fondo de saco vaginal y endocervix para estudios microscópicos, determinación del pH y prueba de aminas y cultivo.

Diseño: retrospectivo, observacional y de cuantificación

RESULTADOS:

El promedio de edad de las 52 pacientes estudiadas fue de: 59.55 años (rango: 30-80). Años desde la FUM: 12.42 (rango:2-35)

	n	%
Microbiota habitual	25	48.07
Vaginosis bacteriana	9	17.30
Microbiota Intermedia	1	1.92
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10	19.23
Enterobacterias	3	5.76
Colonización por <i>G. vaginalis</i>	1	1.92
<i>T. vaginalis</i>	2	3.84
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	1.92
Total	52	100

CONCLUSIONES:

- A diferencia de lo que ocurre con las mujeres en ER, no hallamos ninguna paciente PM con CVV; este hallazgo apoya su dependencia hormonal mas fuerte que VB, que en esta muestra la prevalencia fue del 17.3%.
- En el 19.23% de los casos se aisló *SGB*, considerado actualmente como uno de los agentes causales de VA.
- La prevalencia de EB fue del 5.76%, apoyando el concepto de la mayor prevalencia de IU en la mujer, con el incremento de la edad.
- Por último es preocupante la aparición de ITS alertándonos sobre cambios en la conducta sexual en este grupo etáreo, considerado clásicamente de bajo riesgo.

VAGINOSIS BACTERIANA RECURRENTE



VAGINOSIS BACTERIANA

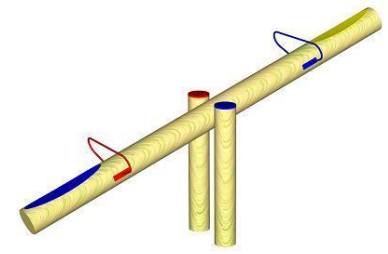
Introducción

- Se puede describir como un desastre ecológico de la microbiota vaginal (MV)
- La etiología es polimicrobiana y los lactobacilos constituyente principales de la MV, son reemplazadas por 100-1000 veces mas bacterias principalmente anaerobias
- El cuadro puede presentarse en forma esporádica, pero también en forma crónica o recurrente
- Asociada a complicaciones ginecológicas y obstétricas
- La recurrencia se debería a una recaída vaginal y no una reinfección



VAGINOSIS BACTERIANA

ETIOLOGIA



- Sobrecrecimiento de *G. vaginalis*, anaerobios (*Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp*), *U. urealyticum*, *Mycoplasma hominis*) que conducen a un desplazamiento de los lactobacilos y un incremento del pH vaginal.
- Bacterias asociadas a VB (*A. vaginae*, *Eggerthella*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Bifidumbacteria*, *Slackia*, *Arthrobacter*, como asimismo 3 nuevas especies relacionadas con el orden *Clostridiales* 1, 2 y 3
- Dado que no son cultivables, su sensibilidad a los AM aún no son conocidas

VAGINOSIS BACTERIANA

Transmisión

- Aunque no cumple los criterios para considerarla una ITS, puede estar relacionada a la actividad sexual
- Las MSM tienen mayor riesgo de padecer de VB, sin embargo comparten los mismos tipos de lactobacilos
- Algunos indicios que apoyan la transmisión heterosexual: se ha demostrado presencia de Clue Cell a nivel peneano; fragmentos de biofilm en orina y semen de varones y presencia de bacterias asociadas a VB en esperma y líquido prostático.
- Pero ningún ensayo clínico demostró que el tratamiento de las parejas permita mayor eficacia clínica o recurrencias en la mujer.



Swidsinski A, Dorffel Y, Loening-Baucke V, et al. Immunol Med Microbiol 2010;59:399-404

Donders G et al. Expert Opin. Pharmacother. 2014. 15(5):645-657

VAGINOSIS BACTERIANA

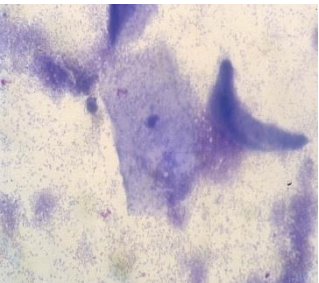
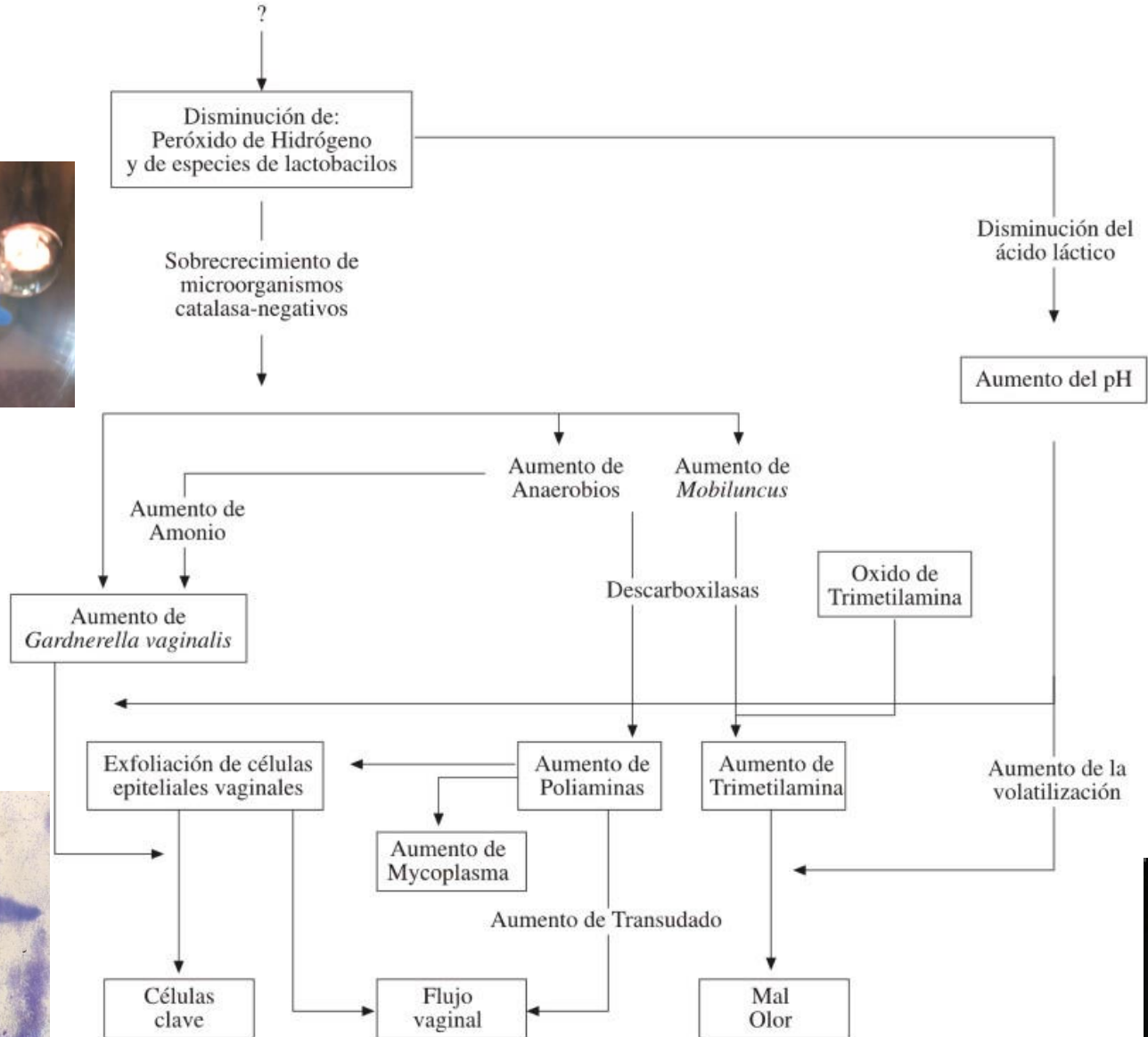
Epidemiología

Factores de riesgo para VB:

- Edad: + frecuente en ER (dependencia hormonal). Poco frecuente en la postmenopausia y menos aún en las niñas
- Raza negra (factores genéticos)
- Tabaquismo
- Uso de Dispositivo intrauterino
- Ducha vaginal
- Cunnilingus
- Cambio de pareja sexual: posible rol en el establecimiento inicial
- Mayor prevalencia en lesbianas



VAGINOSIS BACTERIANA



VAGINOSIS BACTERIANA

RECURRENCIA

- Los índices de recurrencia a los 2-3 meses son altos 30-50%. En seguimiento mas prolongado (9-12 meses) puede llegar al 90%.
- Las recurrencias son más frecuentes en mujeres mayores y de raza negra
- Schwebke y Desmond demostraron una tasa de curación mas alta en mujeres con **abstinencia sexual** o **uso consistente del preservativo** y quienes **suspendían el uso de ducha vaginal**
- Se ha observado la formación de biopelículas en pacientes con VB recurrente y puede ser suprimido temporalmente con el uso de AM
- Se ha observado una alta R a metronidazol y clindamicina en los aislamientos de GV en los casos de RBV. Esto sugiere que la resistencia a los AM, así como la recaída, podría ser responsable de la recurrencia.

Schwebke J, Desmond R. Clin Infect Dis 2007;44(2):213e9.

Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, et al. Am J Obstet Gynecol 2008;198:97e1e6.

Verstraelen H, Verhelst R. Expert Rev Anti Infect Ther 2009; 7(9):1109e24.

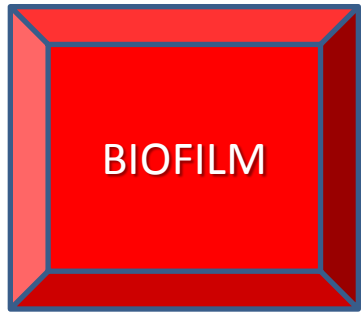
Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections

Christina A. Muzny and Jane R. Schwebke

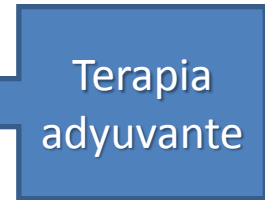
Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham



VAGINOSIS BACTERIANA



Recurrencia



FLUJO GENITAL. MANEJO PRÁCTICO

PROPUESTA DIAGNÓSTICA

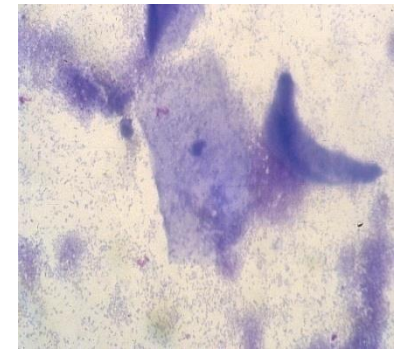
Nivel A : incluye: a- clínica

b- determinación de pH vaginal

c- Prueba de aminas



Nivel B: incluye: A + microscopía en fresco



Nivel C: incluye: A+ B + estudios microbiológicos convencionales (técnica de Gram, cultivos y detección de antígenos: ELISA, IFD, PCR, LCR, etc)

¿DOES THE PRESENCE OF A NORMAL VAGINAL PH RULE OUT THE DIAGNOSIS OF BACTERIAL VAGINOSIS?

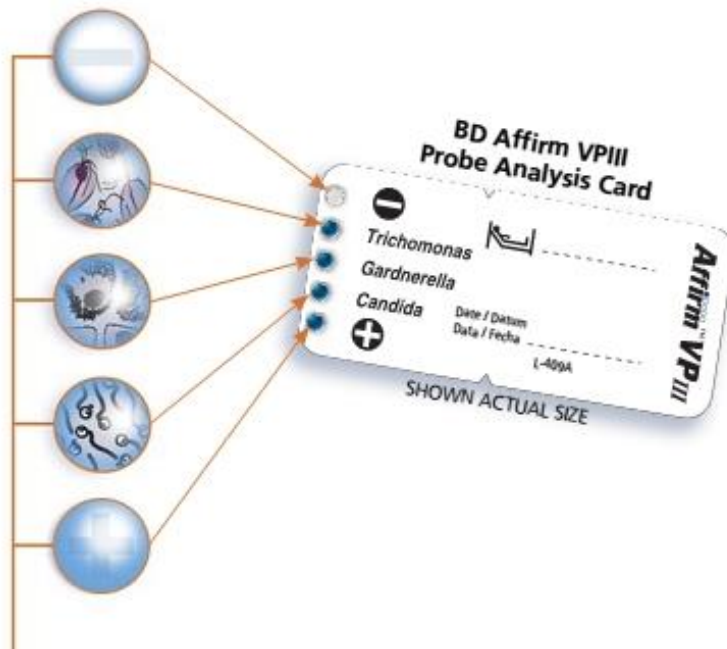
huzara, M. Gallardo, E y Mormandi, O

herramienta única para el diagnóstico de

vo (98.74 %) y su razón de
ite aseverar que cuando la prueba es
ja probabilidad de que la paciente



altamente confiable para descartar la p



VAGINOSIS BACTERIANA

TRATAMIENTO- Recomendaciones CDC, 2015

Metronidazol	oral 500 mg	1c/12 hs. 7días
	gel 0.75%	5 aplicaciones
Clindamicina	crema vaginal 2%	1 por noche 7 días
Alternativas		
Tinidazol	oral 2g/día	2 días
Tinidazol	oral 1g	5días
Clindamicina	oral 300 mg	1c/12hs 7 días
Clindamicina	óvulos 100 mg	1 por noche 3días

"INFECCIONES ENDÓGENAS RECURRENTE "

TRATAMIENTO: TENER EN CUENTA....

- ⊗ **Confirmación diagnóstica** (estudios microbiológicos)
- ⊗ Tratar de establecer si se trata de: **recurrencia** (recaída o recidiva) o **persistencia** (fracaso terapéutico)
- ⊗ **Tratamientos previos** (drogas, vía, dosis y duración)
- ⊗ **Identificar factores que podrían predisponen**
 1. **Huésped: modificables:** higiene, prácticas sexuales (ej. cunilingus), peso, hormonoterapia (ACO o THS), inmunosupresión, stress
 - no modificables:** edad, raza, polimorfismos genéticos, etc
 2. **Microorganismo:** especie (no albicans), tipo de VB , virulencia, infección con fagos

VULVOVAGINITIS RECURRENTE

TRATAMIENTO: VAGINOSIS BACTERIANA RECURRENTE

- Distinguir recurrencia de persistencia: es común la persistencia mas que la recurrencia: fracasos terapéuticos
- Confirmar por estudios microbiológicos: “criterios de cura” Amsel y/o Nugent
- Identificar factores que podrían predisponer: del huésped y de los microorganismos
- Evaluar cambio de esquema AM
- Ofrecer tratamiento supresivo

Ningún ensayo clínico demostró que al tratar al varón disminuya las recurrencias en la mujer

SUPPRESSIVE ANTIBACTERIAL THERAPY WITH 0.75% METRONIDAZOLE VAGINAL GEL TO PREVENT RECURRENT BACTERIAL VAGINOSIS

- Estudio propectivo multicéntrico randomizado y controlado con placebo
- 157 Pacientes con antecedente de VB recurrrente (solo se incluyeron 112 para el análisis debido a deserción)
- MZ gel dos veces por semana o placebo durante 16 semanas
- Resultados:
durante el tratamiento hubo **13 mujeres** con recurrencia (**25.5%**) en el **grupo con MZ** y **26 (59%) con placebo** [RR] **0.43**, CI = 0.25-0.73, $P = .001$).
- Durante el seguimiento de 28 semanas las recurrencias fueron en 26 (**51.0%**) en el grupo tratado vs 33 (**75%**) en el grupo placebo (RR **0.68**, CI = 0.49-0.93, $P = .02$).
- Hubo mas episodios de CVV en los pacientes tratados con MZ ($P = .02$).

Efficacy of Vitamin C Vaginal Tablets as Prophylaxis for Recurrent Bacterial Vaginosis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial

Material y Métodos

- Ensayo clínico doble ciego, azarizado, controlado con placebo
- 142 pacientes luego de la cura de un episodio reciente de VB (MZ o CL)
- Vitamina C (74 pacientes) o placebo (68 pacientes), como profilaxis durante seis ciclos mensuales. tableta vaginal 1/día 6 días consecutivos por mes después de la menstruación

Resultados

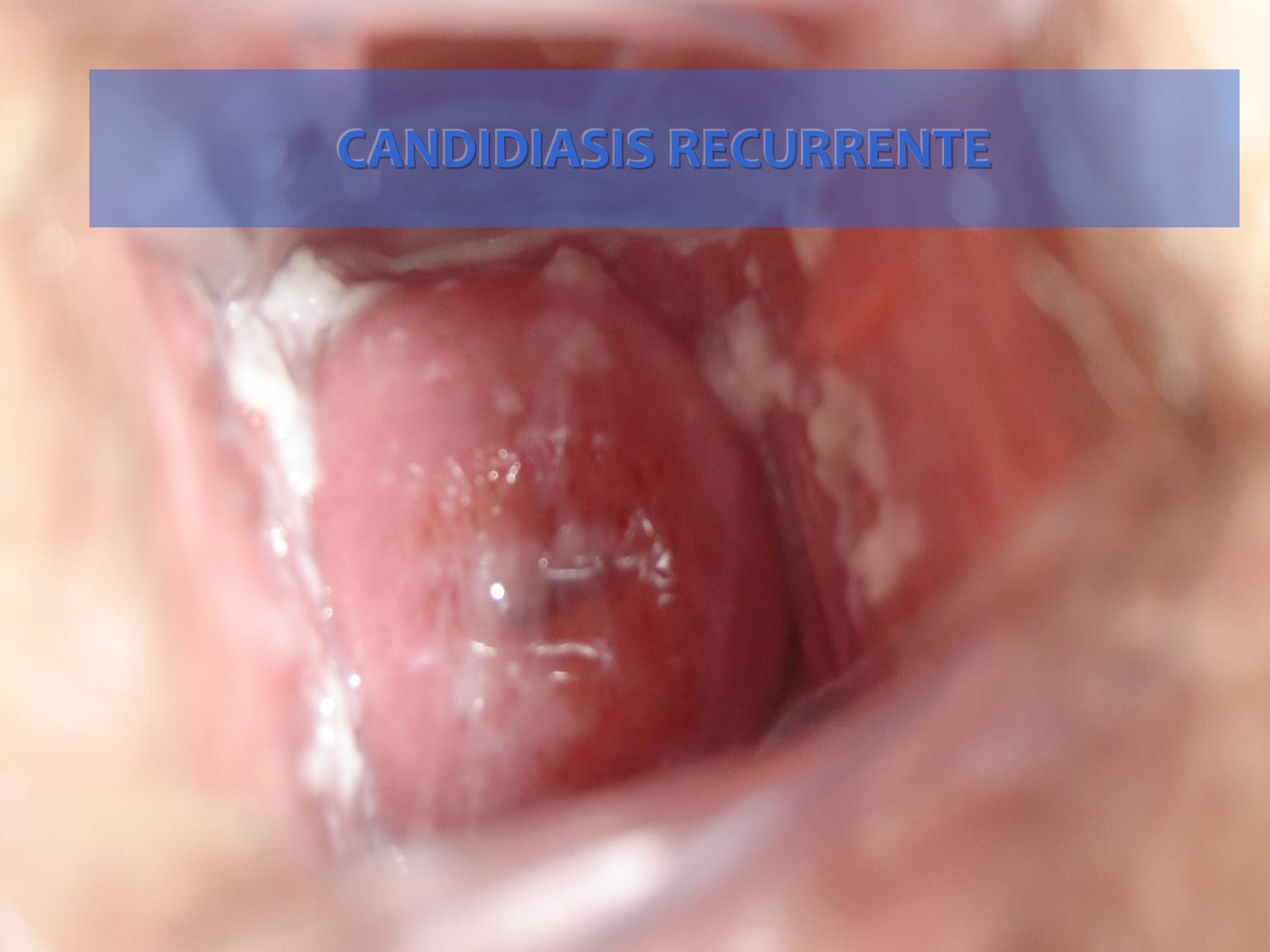
- La tasa de recurrencia VB durante los primeros **3 meses** fue < en el grupo de la vitamina C (**6,8 %**) que en el (**14,7 %**) del grupo placebo.
- A los 6 meses , la recurrencia en el grupo de vitamina C (**16,2 %**) fue significativamente menor ($P = 0,024$) que en el grupo placebo (**32,4 %**).

Efficacy of Rifaximin Vaginal Tablets in Treatment of Bacterial Vaginosis: a Molecular Characterization of the Vaginal Microbiota

Federica Cruciani,^a Patrizia Brigidi,^a Fiorella Calanni,^b Vittoria Lauro,^b Raffaella Tacchi,^b Gilbert Donders,^c Klaus Peters,^d Secondo Guaschino,^e and Beatrice Vitali^a

- La rifaximina es un antibiótico derivado semisintético de la rifampicina
- Se emplea para el tratamiento de enfermedades intestinales como la diverticulitis aguda y la colitis pseudomembranosa
- Se administra por vía oral y tiene la propiedad de presentar una absorción prácticamente nula.
- Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis del ARN bacteriano,
- Dosis a utilizar en VB: 25mg/día 5 días

CANDIDIASIS RECURRENTE



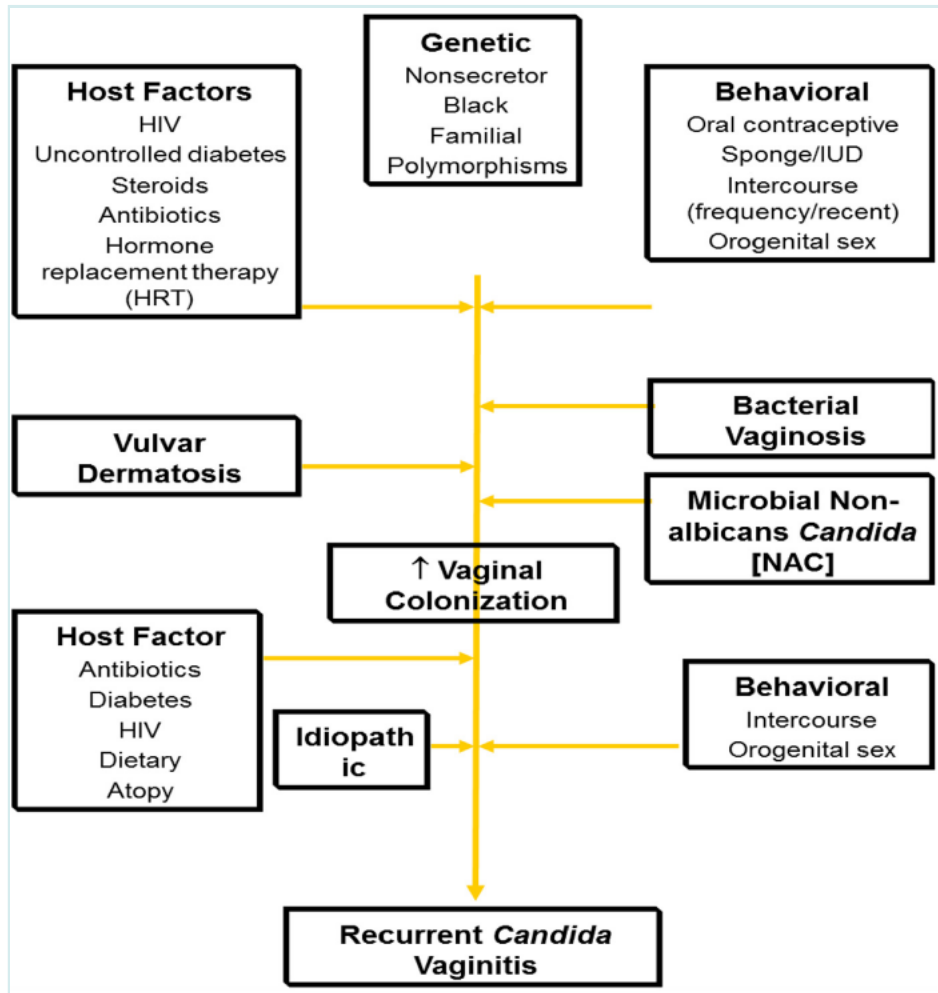
"INFECCIONES ENDÓGENAS RECURRENTE "

Candidiasis-Epidemiología

- 75% de las mujeres tienen por lo menos un episodio durante su vida y 40-50% pueden tener 2 o más
- 6-9% de las mujeres padecen CVVR
- Se estima a nivel mundial que 138 millones de mujeres por año tienen CVVR
- 20% de las mujeres en ER pueden estar colonizadas con *Candida spp.*
- Baja prevalencia en mujeres prepúberes y postmenopáusicas (sin THS)
- Mayor prevalencia: 21-30 años
- Aumento de prevalencia de CVVR por especies no albicans



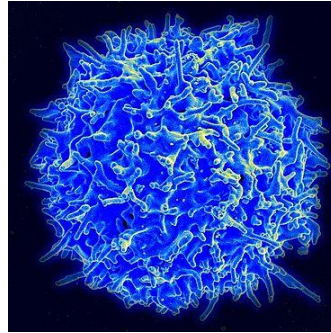
"INFECCIONES ENDÓGENAS RECURRENTE" PATÓGENESIS DE LA CVVR



El sistema inmunológico en Candidiasis vulvovaginal

Respuesta th1

- **Linfocitos th1 circulantes**
- **Macrófagos y PMN de la mucosa vaginal**
- (IL-2, IL-12 e IF gamma)
- **IgAs anti-candida**
- **Favorece la colonización asintomática**



Respuesta th 2

- **Linfocitos th2 circulantes**
(IL-4, IL-5, IL-10)
- **Mastocitos**
(histamina, PGE2)
- **IgE**
- **Favorece la aparición de CVV**

"INFECCIONES ENDÓGENAS RECURRENTE "

TRATAMIENTO: CANDIDIASIS RECURRENTE

- Son las vulvovaginitis infecciosa mas frecuentes
- > 3 o 4 episodios en el año
- Recaida vaginal → Fuente de reinfección
- Confirmar que se trate de una verdadera CVVR: documentación microbiológica
 - *“No todo prurito vulvar es CVVR”*
- Confirmar por estudios microbiológicos: identificar la especie, 10-20% de las CVVR son debidas a Candida no albicans
- Identificar factores que podrían predisponen: del huésped (DBT, inmunosupresión, ACO, THS, etc) y de los microorganismos
- Ofrecer tratamiento supresivo local sitémico

TRATAMIENTO

TABLE 1

Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis

1. Regimens for *Candida albicans*, *C tropicalis*, *C parapsilosis*
 - a. Oral
 - 1) Fluconazole induction 150 mg q 72 h for 3 doses
Fluconazole maintenance regimen 150 mg q weekly for 6 mo
 - 2) Itraconazole induction 200 mg bid × 3 d
Itraconazole maintenance regimen 100-200 mg/d for 6 mo
 - b. Topical regimens:
Induction
 - Clotrimazole 1% vaginal cream for 7 nights
 - Clotrimazole 2% vaginal cream for 3 nights
 - Miconazole 2% vaginal cream for 7 nights
 - Miconazole 4% vaginal cream for 3 nights
 - Tioconazole 6.5% ointment for 1 night
 - Terconazole 0.4% vaginal cream for 7 nights
 - Terconazole 0.8% vaginal cream for 3 nights
 - Terconazole 89 mg vaginal suppository for 3 nights
 - Butoconazole 2% vaginal cream single doseMaintenance regimen
 - Miconazole 1200 vaginal suppository once weekly for 6 mo
2. Regimens for *C glabrata*
 - 1) Boric acid vaginal suppository/capsule 600 mg daily for 14 d
If necessary maintenance regimen (?)—no data to support.
 - 2) Nystatin—induction therapy 100,000-U suppository per vagina for 14 d
Maintenance regimen in same dose should be considered
3. *C krusei*—any of the above regimens except fluconazole.
4. Azole-resistant *Candida* species (based on MIC studies)
 - Boric acid (see above)
 - Nystatin (see above)
 - Amphotericin B vaginal cream/suppositories 5-10% nightly for 14 d
 - Flucytosine cream 17% per vagina, nightly for 14 d
 - Combination amphotericin B/flucytosine

bid, twice daily; MIC, minimal inhibitory concentration; q, every.

Sobel. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol 2016.

Futuro en CVVR

- Rol del microbioma vaginal y gastrointestinal en CVVR
- Probióticos usando *Lactobacillus spp.*
- Estudios sobre polimorfismos y su aplicación práctica sobre cómo modificar la susceptibilidad genética
- Rol de las biopelículas (biofim) en la patogénesis de CVVR
- Desarrollo de nuevas drogas antimicóticas con vida media mas prolongada
- Vacunas anti-Candida Dos de estas vacunas han pasado la fase 1 , y una de ellos ha entrado en un ensayo clínico de fase 2

INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGINITIS AEROBICA

- La Vaginitis aeróbica (VA) es una causa de flujo genital cuya prevalencia se desconoce, y suele observarse preferentemente en mujeres adultas.
- Donders et al. definen a la VA como un cuadro clínico de vaginitis, con signos de inflamación y eritema vaginal, flujo amarillo y dispareunia, consistente con hallazgos microscópicos de
 - ✓ disminución de lactobacilos,
 - ✓ reemplazo por flora cocoide o cocobacilar,
 - ✓ incremento de los leucocitos en vagina,
 - ✓ aumento de células parabasales y
 - ✓ pH elevado.

INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGINITIS AEROBICA

- Constituye una alteración de la microbiota vaginal , distinta a la VB; en este caso existe también un reemplazo de la microbiota lactobacilar y desarrollo de otros microorganismos aeróbicos, **pero asociados a respuesta inflamatoria**
- Clínicamente se manifiesta con flujo abundante, espeso y amarillo en el 70% de las pacientes, y la dispareunia está presente en al menos 1 de cada 10 mujeres. El pH vaginal está usualmente aumentado por encima de 4.5, e incluso por encima de 6.0.

INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGINITIS AEROBICA

- El olor desagradable es notado por el 20% de las pacientes, a diferencia del “olor a pescado” presente en el 80% de las mujeres con VB. Esta fetidez puede no ser provocada o acrecentada por la adición de KOH al 10%.
- Los aislamientos más frecuentes en pacientes con VA son *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B, *S aureus* y enterobacterias (*E coli* predominantemente). La colonización vaginal por este grupo de bacterias, generalmente provenientes de la flora intestinal, no guarda relación con la actividad sexual de la mujer.
- Puede asociarse a Aborto espontáneo, Parto Pretérmino, RPM y Corioamnionitis.

INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGINITIS AEROBICA

Diagnóstico:

Macroscopia: inespecífico. Varía desde escasa a abundante cantidad, generalmente amarillento y espeso (+ del 70% de las pacientes)

pH: > 4.5

Test de aminas: - o +. Olor fecaloide.

Directo: puede haber Clue cells. (Nugent 4-6)

Respuesta inflamatoria positiva

↓ lactobacios

Aumento del N° de células

parabasales

Cultivo: E coli, SGB, estafilococos.

INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGINITIS AEROBICA

- EL mejor tratamiento de la vaginitis aeróbica, tanto en la mujer embarazada como en la paciente no gestante, aun es desconocido.
- Algunos autores sugieren la utilización de clindamicina local
- Se han realizado ensayos con kanamicina, en forma tópica, en pacientes no embarazadas, con aparentemente buena respuesta
- La utilización de probióticos también ha sido propuesta (2), así como la acidificación de la vagina con óvulos de ácido láctico.

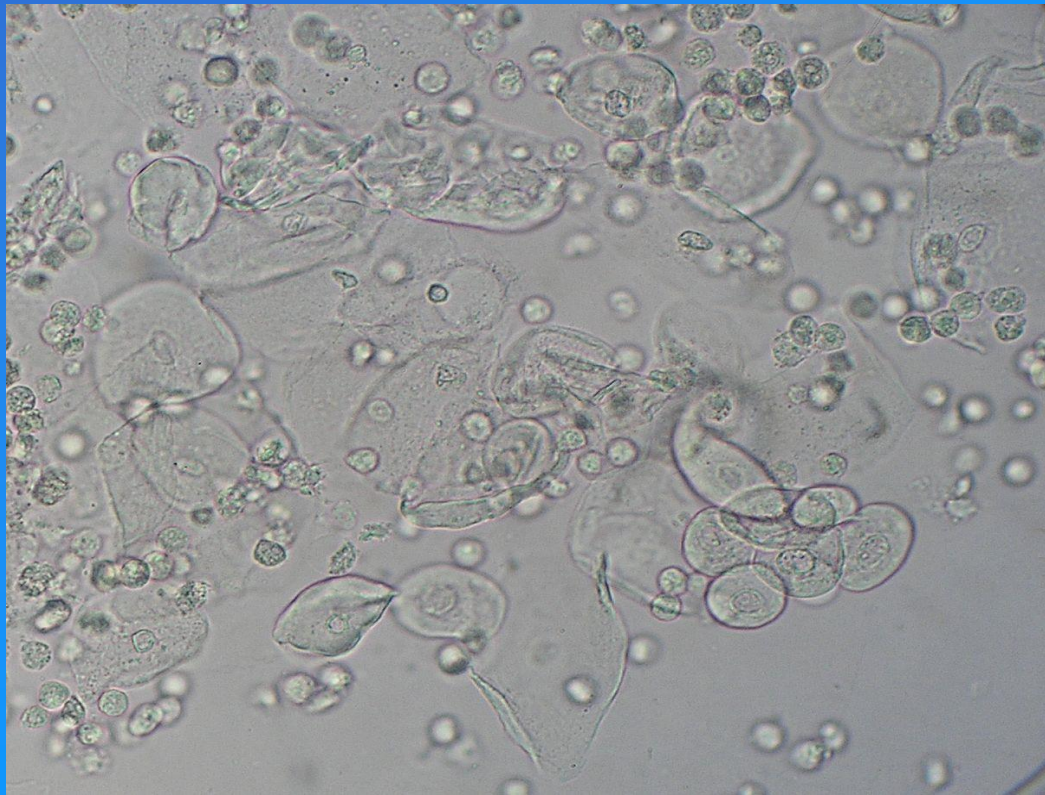
INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGINITIS AEROBICA



INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

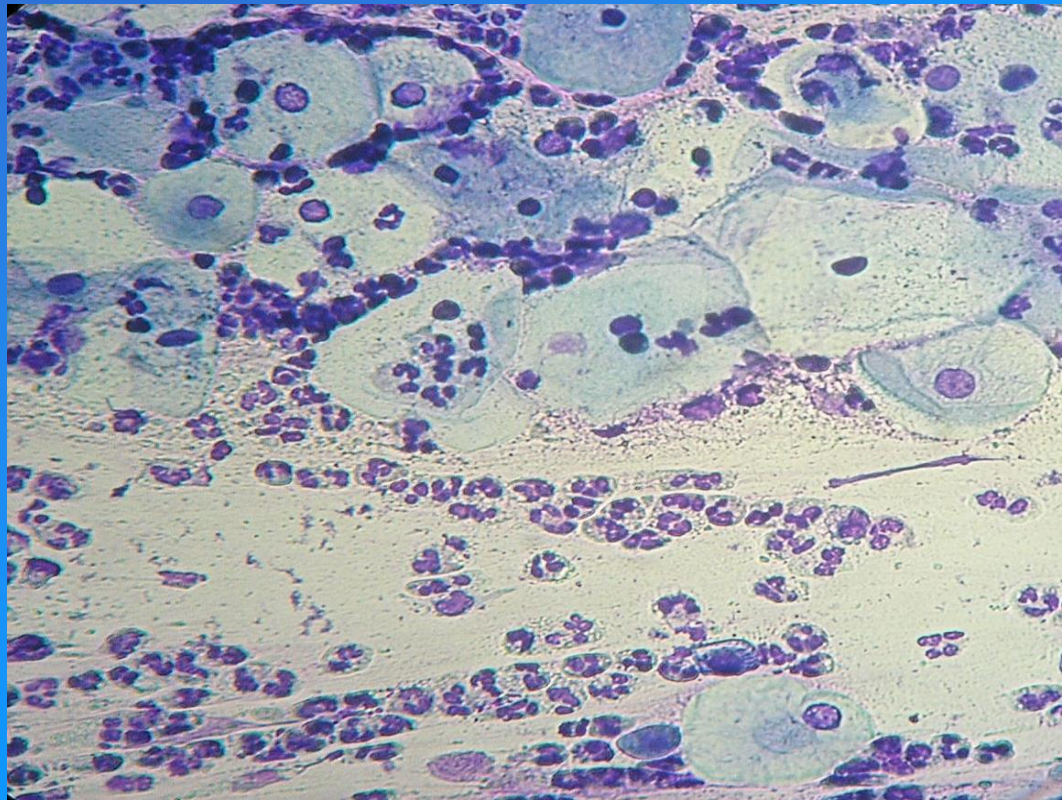
VAGINITIS AEROBICA



Ex directo: respuesta inflamatoria (+), ausencia de lactobacilos

INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGINITIS AEROBICA



Idem con tinción con Giemsa

Tilli M, Tejada A, Carrera C, Borja Nava V, Gallardo E, Weinberg R.

Servicio de Ginecología. HIGA Eva Perón, San Martín. Pcia. Bs. As. SOGIBA, 2011
Email: andreatejeda@yahoo.com.ar

INTRODUCCIÓN: el flujo genital es uno de los motivos de consulta mas frecuente en la práctica ginecológica. Las infecciones vaginales prevalentes en la mujer en edad reproductiva son vaginosis bacteriana (VB) y candidiasis vulvovaginal (CVV), ambas de origen endógeno. Actualmente se describen otras entidades mucho menos frecuentes, como la vaginitis aeróbica (VA) y la vaginosis citolítica. La VA es una alteración de la microbiota vaginal, distinta a la VB, y en este caso existe también **un reemplazo de la microbiota lactobacilar y desarrollo de otros microorganismos aeróbicos**, asociados a respuesta inflamatoria (RI) y presencia de sintomatología. Su importancia radica en la posibilidad de asociarse a complicaciones obstétricas como parto de pretérmino y corioamnionitis. El objetivo de este estudio es describir los hallazgos clínicos y microbiológicos presentes en pacientes con VA.

MATERIALES Y MÉTODOS: se analizaron 1955 estudios microbiológicos correspondientes a pacientes del consultorio de Control de Infecciones en Ginecología y Obstetricia (CIGO) del servicio de Ginecología desde el 1-1-2005 al 31-12-2010.

Metodología: a todas las pacientes se le realizó evaluación del contenido vaginal mediante: especuloscopia, determinación de pH vaginal, prueba de coque y cultivo de microorganismos aeróbicos en medio de cultivo de microorganismos aeróbicos.

El diagnóstico se confirmó por cultivo de microorganismos aeróbicos en medio de cultivo de microorganismos aeróbicos por campo de cultivo.

Discusión:

RESUMEN: estudio retrospectivo de 7 casos (28,6%) de vaginitis aeróbica en mujeres de 18 a 34 años de edad. Se presentaron síntomas de flujo vaginal y prurito vulvar. Los cultivos de microorganismos aeróbicos en medio de cultivo de microorganismos aeróbicos fueron positivos en 7 casos (28,6%) de *Streptococcus* y *Staphylococcus* (*Streptococcus* y *Staphylococcus*).

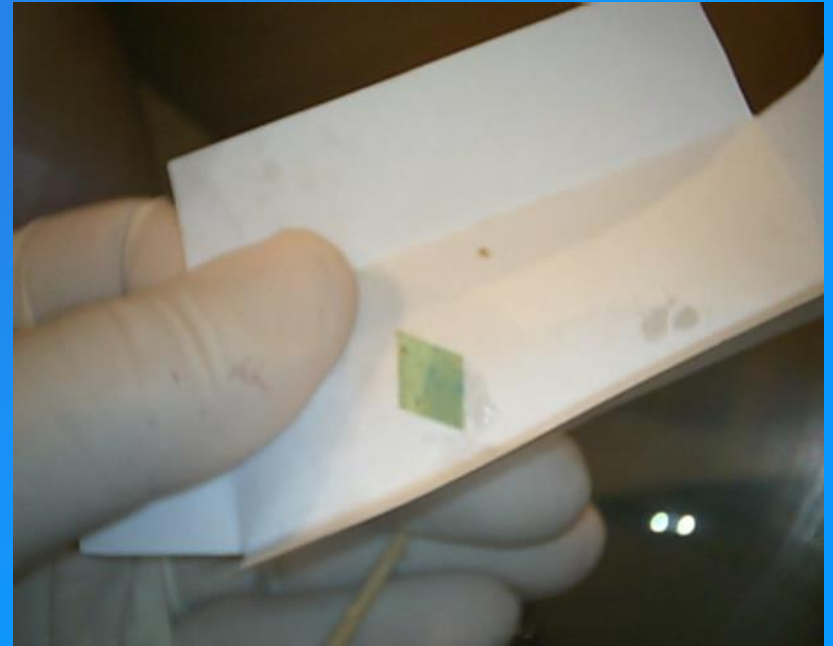
CONCLUSIONES: la vaginitis aeróbica es una entidad poco conocida que puede ser la causa de flujo vaginal y prurito vulvar. Los cultivos de microorganismos aeróbicos en medio de cultivo de microorganismos aeróbicos fueron positivos en 7 casos (28,6%) de *Streptococcus* y *Staphylococcus* (*Streptococcus* y *Staphylococcus*). La asociación se ha vinculado con el uso de antibióticos.



Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. BJOG. 2002;109:34-4.

INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGININOSIS CITOLITICA



INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGINOSIS CITOLITICA

- Se desconoce la frecuencia de estas entidades. La lactobacilosis es una condición cíclica caracterizada por la presencia de flujo vaginal y síntomas similares a los de una cvv que ocurren 7-10 días previos a la menstruación y se asocia con un aumento significativo de lactobacilos
- Morfológicamente, estos lactobacilos se observan extremadamente alargados en el examen directo (varias veces su longitud habitual)
- Si esta condición se mantiene en el tiempo, puede provocar un grado de acidez anormal en la vagina, y puede llevar a una lisis de las células epiteliales que se conoce como vaginosis citolítica (VC).
- Este diagnóstico debemos sospecharlo especialmente, en aquellas mujeres que relatan tener repetidas consultas por cvv, con escasa o nula respuesta frente a la terapia antimicótica.

INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGININOSIS CITOLITICA

- La vaginosis citolítica se presenta frecuentemente en mujeres en edad reproductiva, debido al sobrecrecimiento de los lactobacilos. Esto ocasiona un aumento en la cantidad del ácido láctico producido con la consecuente disminución del pH vaginal y la aparición del cuadro clínico (prurito, ardor, dispareunia), el cual se intensifica durante la fase luteínica y desaparece con la menstruación para reaparecer pocos días después
- Deficiencias o alteraciones del complemento o de inmunoglobulinas, podrían ser la causa del desarrollo de VC.
- Algunos estudios han demostrado que los lactobacilos son más abundantes en aquellas mujeres con glucemias elevadas, y esta condición podría deberse al aumento de glucógeno en las paredes vaginales.

INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGININOSIS CITOLITICA

- La citólisis observada en este cuadro podría deberse a la presencia abundante de flúor, probablemente por la mayor cantidad de ácido láctico, como también a la excesiva producción de peróxido de hidrógeno
- Para arribar al diagnóstico es útil, en primer lugar, corroborar la ausencia de infección por *T. vaginalis* y *Candida spp.*, así como también descartar otras causas no infecciosas de prurito vulvovaginal (alergia por uso de protectores diarios, jabones perfumados, etc.). El comportamiento cíclico, a predominio premenstrual de los síntomas, hace que el obligado diagnóstico diferencial sea la candidiasis vulvovaginal.

INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGININOSIS CITOLITICA

En la vaginosis citolítica

- ✓ Macroscopia: flujo abundante, espeso y no fétido.
- ✓ pH 3.5- 4.5
- ✓ Test de aminas negativo
- ✓ Microscopia directa: Evidencia de citólisis (células epiteliales fragmentadas y/o núcleos libres). Respuesta inflamatoria negativa. Incrementado número de lactobacilos. Falsas clue cells (resultado del gran número de lactobacilos adheridos a la superficie de las células)
- ✓ Cultivo: desarrollo de microbiota lactobacilar.

INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGININOSIS CITOLITICA

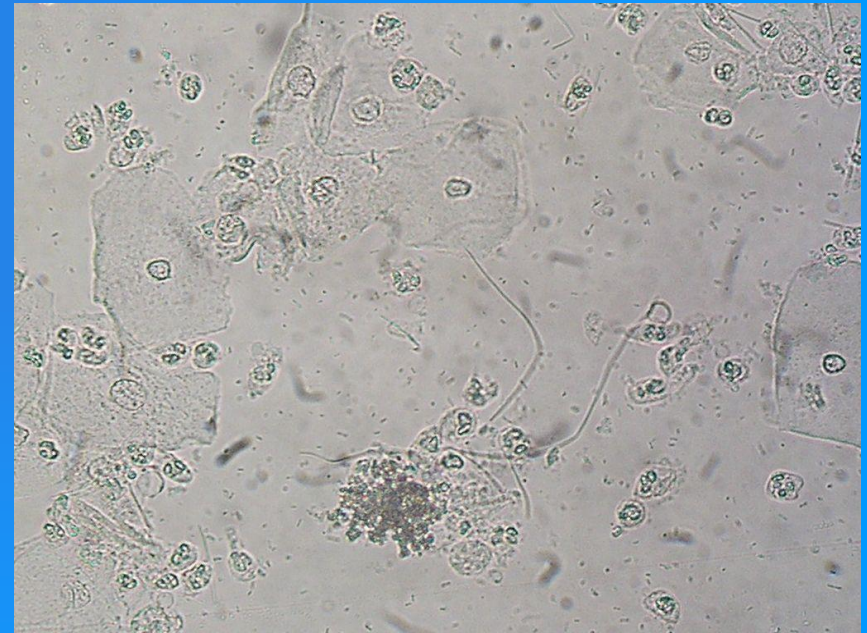
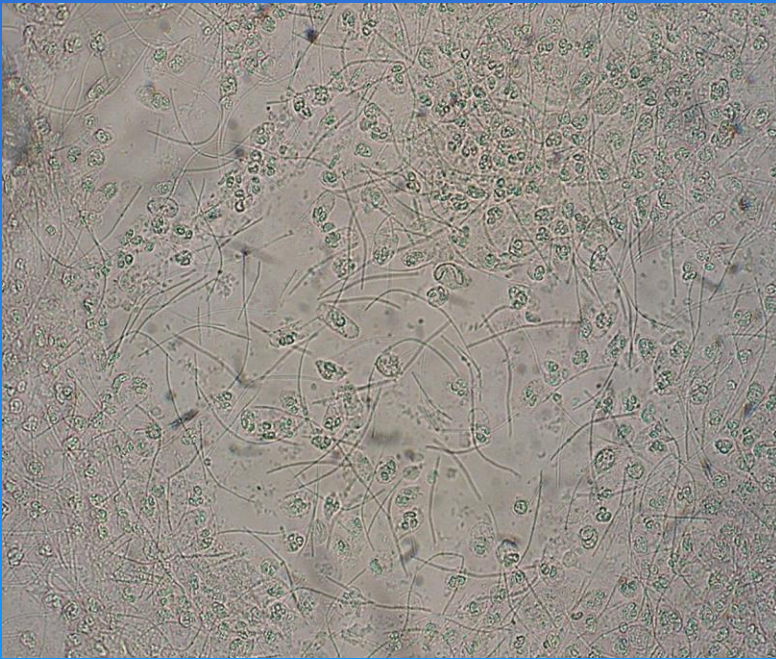
Diagnóstico

En la lactobacilosis

- ✓ Macroscopia: flujo abundante, espeso, blanquecino y son olor, en ocasiones homogéneo.
- ✓ pH 3.5-4.5
- ✓ Test de aminas: negativo
- ✓ Microscopia directa: presencia de lactobacilos de 40 a 75 micrones de longitud, en la paciente sintomática. (En la vagina sana, los lactobacilos tienen una longitud de 5 a 15 micrones); ausencia de microorganismos patógenos y respuesta inflamatoria negativa.

INFECCIONES VAGINALES ENDÓGENAS POCO FRECUENTES

VAGININOSIS CITOLITICA



"Infecciones endógenas recurrentes " "

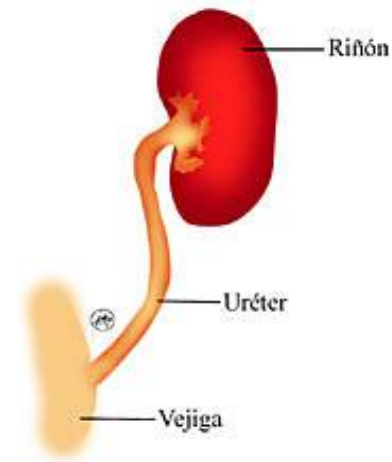
CONCLUSIONES

- Las VV recurrentes constituyen un verdadero desafío para la medicina actual
- En la fisiopatología intervienen fundamentalmente factores del huésped con su carga genética y hábitos, pero también de los microorganismos con su virulencia y mecanismos de resistencia
- Es importante en esta pacientes el correcto y adecuado estudio microbiológico
- Los tratamientos no siempre logran la remisión definitiva del cuadro
- Su abordaje debería ser multidisciplinario
- Adecuar cada tratamiento a cada paciente

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE

CONTENIDO

1. Planteo del tema e interrogantes
2. Definiciones
3. Epidemiología
4. Fisopatología
5. Diagnóstico
6. Tratamiento
7. Conclusiones





INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE



- Las IU constituyen la 2^o causa de patología infecciosa luego de las infecciones respiratorias, con gran impacto económico, además de la morbimortalidad
- Se estima que el 20-30% de las mujeres presentaran a lo largo de sus vidas un episodio de ITU sintomática
- Las IUR son comunes en mujeres jóvenes sanas, aún con normalidad anatómica de tracto urinario. Mucho más frecuentes que en el sexo masculino
- Las IUR pueden deberse a recidiva (recaída) o a reinfección
- La prevención de las recurrencias es aún un desafío en la práctica asistencial, si bien cada episodio de recurrencia suele tratarse sin dificultad con la correcta la elección del ATB



INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE



PRESENTACIONES TIPICAS

- IUR en la infancia
- IUR en la mujer adulta
- IUR en el embarazo
- IUR en la mujer postmenopáusica
- IUR en mujeres con patología predisponente (litiasis, diabetes, anormalidades anatómicas, tono vesical reducido, prolapso vesical, etc)

ITU no complicada es aquella que se produce en un sujeto sin alteraciones del tracto urinario

ITU complicada se considera cuando afecta a pacientes con alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario así como la que se presenta en embarazadas, en hombres, en inmunodeprimidos, tras manipulación urológica reciente, en sondados o la causada por microorganismos multiresistentes.

Infecciones recurrente no complicadas del tracto urinario en la mujer

- $2 \geq$ infecciones urinarias en un período de 6 meses o ≥ 3 infecciones en un año

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE

Recaída o persistencia(20%)

- Mismo microorganismo que la infección previa
- Ocurre dentro los 14 días de la finalización del tratamiento antimicrobiano
- Generalmente debidas a: ATB incorrecto, duración inadecuada, desarrollo de R, o anomalías anatómicas
- Traduce un fracaso en la erradicación del patógeno

Reinfección (80%)

- Más de 14 días desde la finalización del tratamiento antimicrobiano de la infección previa, aún con mismo microorganismo (ambos pueden ser *E. coli* pero con distinto genotipo y antibiograma)
- Urocultivo sin aislamiento entre dos episodios y sin antimicrobianos en circulación

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE

Microorganismos

- Seleccionados de la microbiota intestinal
- Factores de adherencia bacteriana
- Comunidades Bacterianas Intracelulares

Huésped (predisposición de uroepitelio)

- Edad, mujeres posmenopáusicas
- “No secretoras” – 4 veces más riesgo
- Menor distancia uretra-ano
- Primer episodio de ITU <15 años

Parece no haber diferencias entre los agentes bacterianos causan ITU esporádicas o recurrentes, siendo el establecimientos de las ITU recurrentes más debidas al huésped que a los microorganismos

Medio ambiente

- frecuencia de relaciones sexuales
- Uso de métodos de barrera
- Uso de espermicidas
- Uso previo de antimicrobianos
- Tampón vaginal
- Higiene genital
- Cambio de pareja sexual

retora
sfall

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE

- Historia clínica y examen físico
- Estudio microbiológico de la orina (Sedimento urinario-Urocultivo)
- Otros estudios complementarios: estudios de colonización vaginal, ecografía renal, RX simple abdominopelviana, urograma excretor, cistoscopia, cistouretrografía retrógrada, cistomanometría, etc

Es importante investigar la causa predisponente para actuar no sólo sobre el microorganismo, sino sobre las causas que propicien la aparición de los nuevos episodios

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE

- La infección urinaria recurrente necesita ser diagnosticada por medio de urocultivo[&] NE:4 GR:A
- El diagnóstico microbiológico se considera positivo cuando un microorganismo uropatógeno alcanza un recuento $\geq 10^3$ ufc/mL en mujeres con síntomas clínicos de ITU no complicada[&] NE:3, GR:B
- La muestra para diagnóstico debe ser obtenida con técnica de “chorro medio”. Su rápido procesamiento asegura la fidelidad del recuento

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE

Microorganismos	Bibliografía \$,&	HZGA Dra Cecilia Grierson @
<i>Escherichia coli</i>	80 %	75,8 %
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5-15 %	5,2 %
<i>Enterococcus</i> spp.	-	1,4 %
<i>Proteus</i> spp.	-	6,9%
<i>Klebsiella</i> spp.	-	3,5 %
Estreptococos grupo B	-	Sin aislamientos

@.Datos no publicados: Dra Vallespi G. Laboratorio de microbiología HZGA Dra Cecilia Grierson – Guernica. Aislamiento muestras de urocultivos en pacientes adultos. Total de muestras evaluadas: 289 muestras – Año 2008

\$.Masson P. Meta-analyses in Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. Infect Dis Clin N Am 2009, 23:355–385.

&. Foster B. Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women. Obstet Gynecol Clin N Am 2008, 25:225–248.

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE

<i>Escherichia coli</i>	Porcentaje de resistencia %			
	2000 -2004	2002-2003	2008	2009
	SIR&	SADI&	WHONET€	H. Grierson@
Ampicilina	47	38	53	55
Ampicilina sulbactam	26	10	-	39
Cefalotina	23	14	14	20
Ciprofloxacina	5	4	12	20
Nitrofurantoina	3	2	1	1
TMS	26	15	32	30

&. Consenso Argentino Intersociedades para el Manejo de la Infección del tracto Urinario. Parte I. 2007

€. Red de laboratorios WHONET – Argentina,2008. Microorganismos comunitarios. Muestras de infección urinaria no complicada. En mujeres de 15 a 60 años. 5651 muestras – Año 2008

@.Datos no publicados: Dra Vallespi G. Laboratorio de microbiología HZGA Dra Cecilia Grierson – Guernica. Aislamiento muestras ambulatorias de urocultivos en pacientes adultos. muestras *E. coli* evaluadas: 219 muestras – Año 2009

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE

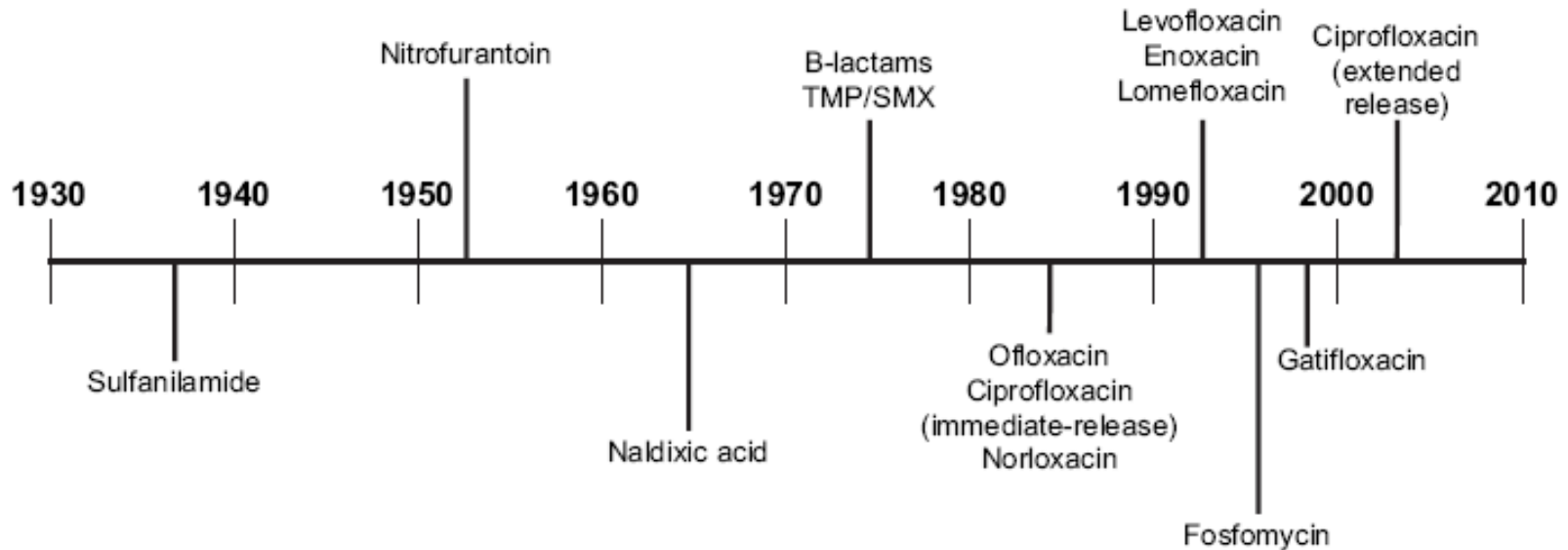
Consideraciones previas a la utilización de profilaxis antimicrobiana y no antimicrobiana

- Micción post-coito y mayor ingesta de líquidos
- Productos derivados del arándanos, en especial > 60 años[#]
- Uso de estrógenos tópicos. Los E por vía sistémica no han demostrado disminuir el riesgo de IUR en la mujer PM
- Extracto liofilizado de *Escherichia coli*: URO-VAXOM® NE: 1a, GR: B & (*Inmunoprofilaxis*)
- El uso de profilaxis antimicrobiana debe ser considerada en aquellas mujeres con ITUR donde las medidas no-antimicrobianas han fracasado &
LE:1a GR:A

&. Grabe M, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2010

#. Masson P. Meta-analyses in Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. Infect Dis Clin N Am 2009,23: 355–385

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE



- La elección empírica de la terapia antimicrobiana en ITU depende del conocimiento de los microorganismos uropatógenos, como así también de la susceptibilidad individual a los antimicrobianos seleccionados

- La elección del antimicrobiano debería ser basada en los patrones de susceptibilidad del uropatógeno responsable, los posibles eventos adversos y la historia de alergia a medicaciones[&]

- A largo plazo (> 5 años) se puede indicar una profilaxis post coital, 5 o más dosis al día
- Única dosis diaria Profílaxis continua (6-12 meses) o autotratamiento de la cistitis (recurrencias poco frecuentes < 3 año) guiada por el uropatógeno
- Disponibilidad
- Efectos adversos
- Eficacia demostrada en EC
- Tolerancia

&. Grabe M, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2010

#. Masson P. Meta-analyses in Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. Infect Dis Clin N Am 2009,23: 355–385

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE

Antimicrobiano	ITU no complicada		
	dosis	intervalo	días
Nitrofurantoina	100 mg	bid	5–7
Norfloxacin	400 mg	bid	3
Ciprofloxacina	250 mg	bid	3
Cefalexina	250 mg	qd	3
Patrón de resistencia local < 20%			
TMS	160/800	bid	3

- La profilaxis antimicrobiana continua reduce la incidencia de ITUR en las mujeres no embarazadas y sin complicaciones, en comparación con **placebo**
- La protección permanece durante el **período activo de la administración** de antibióticos y se debe considerar **su impacto ecológico**
- La duración máxima probada fue de **un año**, más allá de lo cual se desconocen los resultados
- Los eventos adversos son **frecuentes**: candidiasis vaginal y oral, erupción cutánea, náuseas
- Los **abandonos y retiros fueron frecuentes**. No se pudo establecer la **duración óptima** de la profilaxis, ni el **régimen** ni las **dosis**

Infecciones urinarias recurrentes en la postmenopausia y estrogenoterapia

- El descenso de los estrógenos promueve una **disminución de la actividad protectora** a nivel urogenital, ya que condiciona una disminución de *Lactobacillus spp.*, disminución de H₂O₂, y un aumento del pH vaginal.
- Estas modificaciones en el ecosistema vaginal permite la colonización con microorganismos potencialmente uropatógenos, que serían los responsables de las IUR en la mujer mayor.
- **La terapia estrogénica permitiría un restablecimiento de la flora a predominio de *Lactobacillus spp.*, reduciendo tanto el pH como la colonización por Enterobacterias.**
- **se puede prevenir la frecuencia de IUR, en las mujeres postmenopáusicas, al restablecerse el pH vaginal.**



CONCLUSIONES



- Las IUR son comunes en mujeres jóvenes sanas, aún con normalidad anatómica de tracto urinario.
- El establecimientos de las ITU recurrentes parecen ser más debidas a factores del huésped que a los microorganismos
- La prevención de las recurrencias es aún un desafío en la práctica asistencial, si bien cada episodio de recurrencia suele tratarse sin dificultad con la correcta elección del ATB
- El uso de profilaxis antimicrobiana debe ser considerada en aquellas mujeres con ITUR donde las medidas no-antimicrobianas han fracasado
- No existe acuerdo en relación al tiempo de uso y la mejor alternativa para la profilaxis antimicrobiana

Organiza el

VI Curso Virtual Multidisciplinario de Infecciones en Ginecología y Obstetricia – 2016 –

Directores: Dra. Graciela Sánchez - Dra. Patricia Galarza
Coordinadora: Dra. Elena Gallardo
Coordinador del Foro de discusión – Dr. Adrián Orsini

CARACTERÍSTICAS

Clases virtuales y material bibliográfico de actualización.
Estructurado en 8 módulos con autoexamen parcial y examen final.
Duración 1 año. Entrega de Certificado (120 hs).

CONTENIDO

Generalidades y herramientas para el diagnóstico. Antimicrobianos. Infecciones endógenas del tracto genitourinario. Infecciones exógenas del TGU. Transmisión vertical. Infecciones virales del TGI. Prevención primaria. Infecciones en el estado grávido y puerperal. Actualizaciones

DIRIGIDO A: CLINICOS, GENERALISTAS, INFECTOLOGOS, OBSTETRAS, GINECOLOGOS, TOCOGINECOLOGOS, OBSTETRICAS, PEDIATRAS NEONATOLOGOS, UROLOGOS, DERMATOLOGOS, BIOQUIMICOS, MICROBIOLOGOS

Informes e Inscripción: coordinacioncursovirtualasaigo@gmail.com
www.campusasaigo.com

Argentine Society for the Study of Ob and Gyn
infections and STIs prevention (ASAIGO-ITS)

and the

Latin-American Regional of International Union
Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI
Latinoamérica)



INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

asaigoits@gmail.com

“ *An increasingly emerging problem that involves all of us* ”

November 3th and 4th, 2016

BUENOS AIRES, ARGENTINA

Asaigoits.iusti@gmail.com



*Muchas gracias
mtilli2012@gmail.com*

Cuando éramos niños
los viejos tenían como treinta
un charco era un océano
la muerte lisa y llana
no existía.

Luego cuando muchachos
los viejos eran gente de cuarenta
un estanque un océano
la muerte solamente
una palabra.



Ya cuando nos casamos
los ancianos estaban en cincuenta
un lago era un océano
la muerte era la muerte
de los otros.

Ahora veteranos
ya le dimos alcance a la verdad
el océano es por fin el océano
pero la muerte empieza a ser
la nuestra.

Mario Benedetti