

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**VACUNA BACTERIANA  
INDIVIDUALIZADA FRENTE A LAS  
INFECCIONES URINARIAS DE  
REPETICIÓN VERSUS TRATAMIENTO  
ANTIBIÓTICO**

**Dña. Ana María Nieto Huertos.**

**TESIS DOCTORAL**

**Abril de 2012**



PROF. Dr. D. CLEMENTE MURIEL VILLORIA, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Vacuna bacteriana individualizada frente a las infecciones urinarias de repetición versus tratamiento antibiótico”, realizada por Dña. Ana María Nieto Huertos, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 1 de abril de 2012.

Fdo. Prof. D. Clemente Muriel Villoria.



DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ,  
DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN  
UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA,  
PROFESOR DR. D. JOSÉ ANTONIO MIRÓN CANELO,  
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD  
PÚBLICA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICAN: Que Dña. Ana María Nieto  
Huertos ha realizado bajo su dirección el  
trabajo titulado “Vacuna bacteriana  
individualizada frente a las infecciones  
urinarias de repetición versus tratamiento  
antibiótico”, considerando que reúne las  
condiciones necesarias para ser presentado  
como Tesis Doctoral en la Universidad de  
Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el  
presente certificado, en Salamanca a 1 de abril de 2012.

Fdo. Dra. Dña. MF. Lorenzo Gómez, Prof. Dr. D. JA. Mirón Canelo.



*A mi familia.*





## **AGRADECIMIENTOS**

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

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

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Clemente Muriel Villoria, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio.

A la Dra Bárbara Padilla por su ayuda a lo largo de todo el proyecto.

A mi marido por su incondicional apoyo y paciencia, por ser el estímulo de mis proyectos y a mis padres y toda mi familia por su entrega.



## ÍNDICE

	Pág.
1. ESTADO ACTUAL DEL TEMA	13
1.1. Introducción	15
1.2. Definiciones	18
1.2.1. Bacteriuria asintomática	18
1.2.2. Bacteriuria significativa en adultos	21
1.2.3. Infecciones urinarias recurrentes	25
1.2.4. Infección urinaria complicada	31
1.2.5. Sepsis de origen urológico	36
1.3. Epidemiología e impacto económico	48
1.4. Patogenia de las infecciones urinarias	50
1.4.1. Fisiopatología general de las ITUs	50
1.4.2. Factores predisponentes del huésped	53
1.4.3. Infecciones urinarias en el paciente sondado	58
1.4.4. Microbiota vaginal normal. Papel del <i>Lactobacillus</i>	64
1.4.5. Factores dependientes del patógeno	64
1.5. Diagnóstico de infección urinaria	66
1.6. Tratamiento de la infección urinaria	69
1.6.1. Recomendaciones generales según espectro bacteriano	70
1.6.2. Tratamiento de la ITU aguda no complicada	74
1.6.3. Tratamiento de la ITU aguda complicada	76
1.6.4. Recomendaciones en situaciones especiales	80
1.6.4.1. Embarazo	80
1.6.4.2. Postmenopáusicas	81
1.6.4.3. Niños	82
1.6.4.4. Varones jóvenes	86

1.6.4.5. Trastornos urológicos	88
1.6.5. Profilaxis antimicrobiana en infecciones recidivantes no complicadas	90
1.6.6. Seguimiento de los pacientes con ITU	92
1.6.7. Resistencia antimicrobiana de los patógenos urinarios	92
1.6.8. Vacunas frente a las infecciones urinarias	95
1.6.8.1. Vacunas bacterianas polivalentes	95
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	111
3. MATERIAL Y MÉTODOS	115
4. RESULTADOS	123
5. DISCUSIÓN	155
6. CONCLUSIONES	169
7. ANEXOS	173
7.1. Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto	175
7.2. Anexo 2. Leyenda de gráficos	179
7.3. Anexo 3. Leyenda de tablas	181
7.4. Anexo Calificación del estudio por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	183
7.5. Anexo Aprobación por el Comité de Investigación del Hospital Universitario de Salamanca	187
8. BIBLIOGRAFÍA	189

## **1. ESTADO ACTUAL DEL TEMA.**



## **1.1. Introducción.**

La infección del tracto urinario (ITU) es considerada como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas [1].

La ITU es la alteración funcional o morfológica de la vía urinaria producida por gérmenes patógenos [2]. En este concepto se incluyen síntomas como la urgencia miccional, disuria, polaquiuria, tenesmo, dolor suprapúbico, fiebre y dolor en fosa renal. Entre las pruebas complementarias de apoyo al diagnóstico se encuentran la identificación de leucocitos, nitritos o gérmenes en la orina. Existe una amplia variabilidad en los criterios diagnósticos y en la utilización e interpretación de las pruebas complementarias.

La ITU es una de las causas más frecuentes de consulta en Atención Primaria. Afecta al 50% de las mujeres al menos una vez en su vida, siendo rara en los hombres de 20 a 50 años. Tanto en hombres como en mujeres, su incidencia aumenta con la edad, la comorbilidad y la institucionalización [3] [4].

Entre las infecciones más importantes del ser humano, la ITU constituye un importante problema de salud que afecta a millones de personas cada año. Es la segunda causa de infección más frecuente en los humanos, sólo superada por las infecciones del tracto respiratorio [5, 6].

De acuerdo con la Encuesta Nacional 1997 de Atención Médica Ambulatoria y Hospitalaria de 1997, la UTI representó casi 7 millones de visitas ambulatorias y 1 millón de visitas a las salas de emergencia, suponiendo unas 100.000 hospitalizaciones [7]. Las mujeres son significativamente más propensas a experimentar UTI que los

hombres. Casi 1 de cada 3 mujeres ha tenido al menos un episodio de infección del tracto urinario que requiere tratamiento antimicrobiano. Casi la mitad de todas las mujeres experimentarán una infección del tracto urinario durante su vida. Existe mayor riesgo de infección del tracto urinario en niños, mujeres embarazadas, ancianos, pacientes con lesiones de médula espinal y/o catéteres, diabéticos, esclerosis múltiple, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y los pacientes con anomalías urológicas subyacentes. La infección urinaria asociada a catéter es la infección nosocomial más frecuente, representando más de 1 millón de casos en hospitales y residencias de ancianos. El riesgo de infección del tracto urinario aumenta al aumentar la duración de la permanencia del catéter. En la población anciana no institucionalizada, las infecciones urinarias son la segunda causa más común de infección, lo que representa casi el 25% de todas las infecciones. Hay importantes implicaciones médicas y financieras asociadas a las infecciones urinarias. En el adulto no obstruido, las mujeres no embarazadas, la infección urinaria aguda no complicada se cree que es una enfermedad benigna, sin consecuencias médicas a largo plazo. Sin embargo, ITU eleva el riesgo de pielonefritis, parto prematuro y la mortalidad fetal en mujeres embarazadas, y se asocia con alteración de la función renal y la etapa final de enfermedad renal entre los pacientes pediátricos. Financieramente, el coste anual estimado de infección del tracto urinario adquirida en la comunidad es importante, en aproximadamente 1.6 mil millones \$ [7] [8].

Las mujeres son especialmente propensas a las infecciones urinarias por razones anatómicas. El principal factor es que la uretra de la mujer es más corta, permitiendo el acceso rápido a las bacterias de la vejiga. Además, la apertura de la uretra de la mujer está cerca de fuentes de



bacterias desde el ano y la vagina. Para las mujeres, el riesgo de tener una infección urinaria es superior al 50 por ciento. Alrededor del 20% de las mujeres jóvenes con una primera ITU tendrán una infección recurrente [9].

Las mujeres embarazadas no parecen ser más propensas a las infecciones urinarias que otras mujeres. Según algunos informes, alrededor de 4-5% de las mujeres embarazadas desarrollan una infección urinaria. Los cambios hormonales y los cambios en la posición de las vías urinarias durante el embarazo hacen que sea más fácil para las bacterias causar pielonefritis [10].

Las pruebas clínicas y experimentales respaldan la idea de que el mecanismo causal más común de las ITUs es el ascenso por la uretra de microorganismos especialmente de origen intestinal, *Escherichia coli* (*E coli*) y otras bacterias intestinales. Tal mecanismo ofrece además una explicación lógica a la mayor tasa de ITU en las mujeres y el aumento del riesgo de infección después del uso de catéteres e instrumentación vesical [11].

Las ITUs afectan a diferentes partes del aparato urinario, con características y tratamiento muy diverso. En la práctica clínica, se clasifican en grupos definidos por los síntomas clínicos predominantes [11].

En 2009, el National Healthcare Safety Network (NHSN) realizó una revisión de la definición de los criterios para la vigilancia de la infección urinaria, excluyéndose la bacteriuria asintomática [12].

Maki y Tambyah plantean estrategias para la prevención de las ITUs asociadas a catéteres, organizando las recomendaciones en diferentes

apartados: uso apropiado del catéter urinario, técnicas apropiadas para la inserción del catéter urinario, técnica apropiada para el manejo y mantenimiento del catéter urinario, programas de mejora de la calidad del proceso de colocación, mantenimiento y retirada del catéter urinario, infraestructura administrativa necesaria y estrategias para la vigilancia [13].

## **1.2. Definiciones.**

### **1.2.1. Bacteriuria asintomática (BA).**

En el año 1956 Kass demuestra que la determinación del número de microorganismos presentes en la orina vesical, constituye un método que permite discernir la presencia o ausencia de multiplicación bacteriana en el tracto urinario [14]. En los años 60 y 70, la práctica cada vez más extendida y rutinaria de la realización de urocultivos, confirmó la descripción de Kass, lo que condujo a la aceptación de lo que pasó a denominarse bacteriuria asintomática o bacteriuria encubierta.

Estrictamente se refiere a la presencia de bacterias en la orina e implica que estos microorganismos provienen del tracto urinario y no representan una contaminación de la orina estéril a partir de bacterias procedentes de vagina o prepucio. Puede acompañarse de piuria y ser sintomática o asintomática. Bacteriuria se define como dos urocultivos positivos realizados con más de 24 horas de separación que contienen  $10^5$  uropatógenos/ml de la misma cepa bacteriana (por lo general sólo puede detectarse la especie) [11].

Siguiendo las recomendaciones del Medical Research Council Bacteriuria Committee, la bacteriuria asintomática se definió como la

colonización de la orina por un germen con un número significativo de colonias en dos muestras consecutivas y en ausencia total de síntomas urinarios y generales [15].

Una vez aceptada su existencia, se plantearon múltiples controversias sobre su importancia, su influencia en el estado de salud, su posible progresión hacia la aparición de ITUs sintomáticas, la potencial existencia de un sustrato anatómico malformativo de base en el sistema urinario, su relación con la producción de cicatrices renales y, sobre todo, si los pacientes debían ser tratados o no con antibióticos [15].

La prevalencia de la bacteriuria asintomática varía con estrechos límites entre las diferentes series dependiendo de la edad y el sexo. Es más frecuente en los varones en el periodo neonatal al igual que la infección urinaria sintomática. Pasado este periodo, se incrementa en las niñas durante toda la infancia desde un 1,4% hasta un 2,7%, de los quince a los 24 años de vida [16].

El Newcastle Asymptomatic Bacteriuria Research Group realizó un estudio de despistaje de bacteriuria asintomática en 13.464 niñas de 4 a 18 años de edad [17]. Se comprobó una prevalencia del 1,9%, oscilando desde un 1,4%, propio de los cuatro a los seis años de edad, hasta un 2,5% en el grupo de siete a 11 años; sin embargo, la prevalencia en los 1.595 varones de cinco a 18 años de edad fue de solo 0,2%.

En la edad adulta, la frecuencia de bacteriuria asintomática aumenta en determinados grupos, como gestantes jóvenes y mujeres diabéticas, y alcanza hasta el 40% en mujeres de 80 años y el 20% en varones de igual edad. En muchas ocasiones remite espontáneamente, mientras que en otras

puede subsistir e incluso asociarse, posteriormente, a infecciones sintomáticas [16].

La bacteriuria asintomática se acompaña de piuria en el 30% de mujeres jóvenes sanas, el 25-50% de las embarazadas, el 78% de los diabéticos y en el 90% de los ancianos. El significado clínico de la presencia de leucocituria asociado a BA es desconocido. Se diagnostica piuria cuando hay 10 leucocitos por campo a gran aumento (CGA) (x400) en el sedimento resuspendido de una alícuota de orina centrifugada o por centilitro de orina no centrifugada. Para la explotación habitual también pueden emplearse tiras reactivas, incluida una prueba de leucocitesterasa y valoraciones de hemoglobina y nitrito [11].

El papel de la *diabetes* y de la incontinencia urinaria en la prevalencia de BA está poco claro, puesto que no todos los estudios existentes correlacionan estas patologías.

La BA es la ITU más frecuente en la embarazada, con una prevalencia que oscila entre el 2 y 11%; sin tratamiento un 20-40% de las gestantes con BA desarrollan una pielonefritis aguda [18].

En el varón tanto la BA como la ITU sintomática son poco comunes, estimándose una incidencia anual de 5-8 episodios por 10.000 varones menores de 65 años. Casi siempre se relaciona con una anomalía urológica o con una prostatitis crónica subyacente. A partir de los 50 años, la prevalencia aumenta progresivamente en relación a obstrucción causada por patología prostática y/o a manipulaciones urológicas. La BA es muy frecuente en el anciano, especialmente en mujeres, y su prevalencia

aumenta con la edad. Es también muy frecuente en pacientes portadores de sonda permanente.

El diagnóstico microbiológico de la ITU debe ser practicado en todos los casos, excepto en las cistitis no complicadas de las mujeres jóvenes, que dado la predictibilidad de los agentes etiológicos que la producen y su sensibilidad antimicrobiana, basta con confirmarla mediante el estudio de los elementos formes de la orina [18].

### **1.2.2. Bacteriuria significativa en adultos.**

La actualización realizada por la Asociación Europea de Urología, define la existencia de bacteriuria significativa en adultos en cualquiera de las siguientes situaciones [11]:

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

La etiología se ha mantenido igual desde que se dispone de información y varía dependiendo del tipo de infección, de la existencia o no de factores predisponentes, de los tratamientos antimicrobianos previos, y del ámbito de adquisición, es decir comunitario o nosocomial. La gran mayoría de episodios están producidos por microorganismos que provienen del colon y por tanto, la flora fecal del paciente condiciona en gran medida su etiología. En las tablas 1 y 2 se exponen los agentes etiológicos productores de cistitis y pielonefritis en la mujer joven sin factores de riesgo, de la ITU complicada en general y de la ITU asociada a sondas. Si la etiología se contempla desde el ámbito comunitario, los agentes etiológicos más frecuentes de la infección complicada o no complicada del tracto urinario inferior en un estudio nacional multicéntrico fueron: *Escherichia coli* (*E. coli*) 71%, *Klebsiella* spp. 6,8%, *Proteus* spp. 6,6% y *Enterococcus* spp. 5,5% [19].

	CISTITIS NO COMPLICADA n = 105	PIELONEFRITIS NO COMPLICADA n = 105	IU COMPLICADA n = 104	IU ASOCIADA A SONDAS n = 100
<i>E. coli</i>	86%	90%	51%	34%
<i>Klebsiella</i> spp	3%	1%	11%	9%
<i>Citrobacter</i> spp <i>Enterobacter</i> spp <i>Serratia</i> spp	1%	2%	5%	6%
<i>Proteus</i> spp <i>Morganella</i> spp <i>Providencia</i> spp	5%	2%	13%	15%
<i>Pseudomonas</i> spp		1%	8%	19%
<i>A. baumannii</i>			1%	1%
Estreptococo grupo D	2%	1%	20%	19%
Estreptococo grupo B	1%			
<i>S. aureus</i>				4%
<i>S. epidermidis</i>		2%		5%
<i>S. saprophyticus</i>	4%	1%		
Levaduras			1%	18%
Polimicrobiano (≥ 2 microorganismos)	1%	1%	14%	30%

Datos procedentes del Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Tabla 1. Agentes etiológicos de las ITUs en un estudio monocéntrico [19].

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

Tabla 2. Agentes etiológicos de ITUs en un estudio multicéntrico en España [19].

En la tabla 3 se exponen las asociaciones más frecuentes entre diversas condiciones clínicas y los patógenos encontrados.

SITUACIÓN CLÍNICA	PATÓGENO
<b>Paciente sondado</b>	Espectro de ITU complicada. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus spp</i> , levaduras son relativamente frecuentes
<b>ITU no complicada</b> <b>ITU complicada</b> <b>ITU con sonda</b>	Polimicrobiana
♀ <b>jóven sexo activa</b> <b>Sonda urinaria</b>	<i>Cocos Gram+</i>
<b>Sonda permanente y/o antib previo</b>	<i>Levaduras</i>
<b>Cirrosis, neoplasia</b> <b>Gestantes: colonización vaginal</b>	<i>Streptococo grupo B</i>
<b>Cistitis incrustantes por cristales de estruvita tras Q urológica</b>	<i>Corynebacterium urealyticum</i>
<b>Cistitis hemorrágica en niños y pacientes hematológicos</b>	<i>Adenovirus tipo 11</i> y <i>virus BK</i>
<b>Fístula entero-urinaria</b>	<i>Anaerobios</i>
♀ <b>jóven sexo-activa con síndrome uretral agudo, piuria y orina estéril</b>	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> y <i>virus herpes simplex (VHS)</i>
<b>Adultos con piuria y orina estéril</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>Patogenicidad discutible, su aislamiento debe ser valorado minuciosamente</b>	<i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> y <i>Gardnerella vaginalis</i>

Tabla 3. Patógenos asociados con diversas condiciones clínicas.



El aislamiento de estreptococos del Grupo B en gestantes, con frecuencia indica una colonización vaginal. *Corynebacterium urealyticum* causa cistitis incrustantes por cristales de estruvita en pacientes sometidos a cirugía urológica. Los adenovirus, especialmente el tipo 11 y el BK virus pueden causar cistitis hemorrágica en niños y en pacientes hematológicos respectivamente. Los anaerobios raramente son patógenos urinarios; su aislamiento indica la presencia de una fístula enterovesical. La patogenicidad de *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y *Gardnerella vaginalis* es discutible, por lo que su aislamiento debe ser valorado minuciosamente. En mujeres jóvenes sexualmente activas con síndrome uretral agudo, piuria y orina estéril debe investigarse *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y virus del herpes simple. Asimismo en pacientes adultos con piuria y orina estéril debe investigarse a *Mycobacterium tuberculosis* [18].

### **1.2.3. ITUs recurrentes.**

Se considera ITU recurrente: 2 episodios de ITU no complicada en los últimos 6 meses o 3 urocultivos positivos en el año anterior [20].

Se considera recidiva si la nueva infección es por el mismo germen que el episodio anterior y reinfección si la nueva infección es causada por un germen diferente al del episodio anterior. La reinfección es más común que la recidiva, con mayor incidencia en los 3 meses subsecuentes a la infección primaria anterior. El riesgo de reinfección en los próximos 6

meses es mayor si el primer episodio es causado por *Escherichia coli* (gráfico 1) [21].

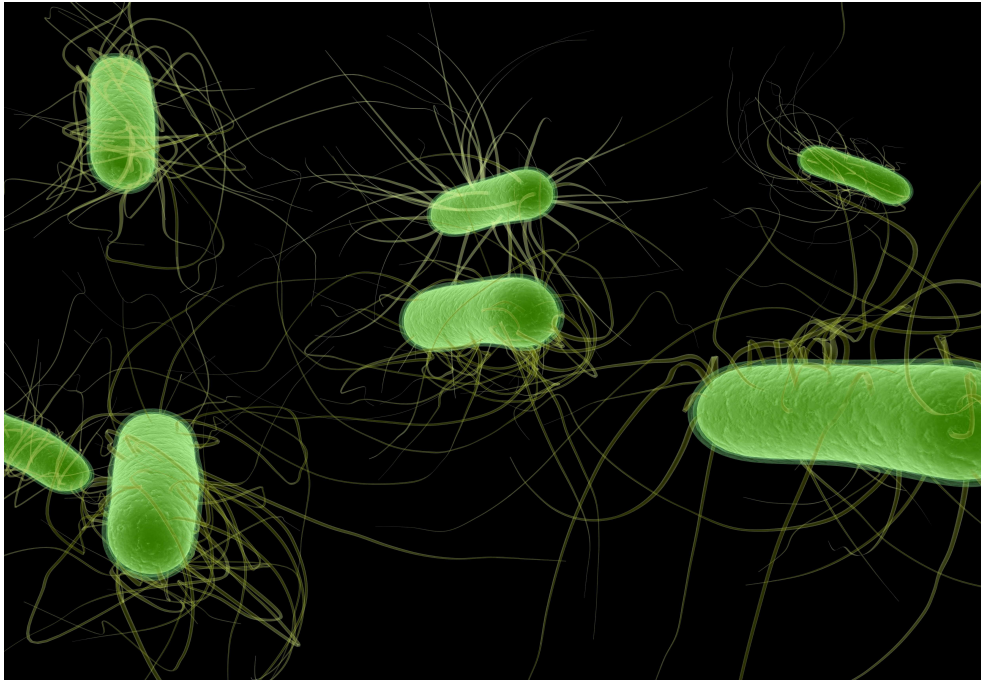


Gráfico 1. E coli [22].

Muchas mujeres sufren infecciones urinarias frecuentes. Alrededor del 20 por ciento de las mujeres jóvenes con una primera ITU tendrán una infección recurrente. Las investigaciones sugieren que uno de los factores de las infecciones urinarias recurrentes puede ser la capacidad de las bacterias a adherirse a las células que recubren el tracto urinario [23].

Las mujeres jóvenes y sin factores de riesgo que sufren recurrencias poseen con gran frecuencia el serotipo no secretor de grupos sanguíneos y expresan, en las membranas de sus células epiteliales, dos únicos globósidos: sialosilgalglobósido (SGG) y disialosilgalglobósido (DSGG), que no son expresados por las mujeres secretoras y que actúan como

receptores de *E. coli* uropatógenos. En estas mujeres la mayoría de recurrencias están producidas por la misma cepa de *E. coli*. Entre episodios esta cepa podría acantonarse o bien en el intestino, ya que en estos periodos con frecuencia se encuentra la cepa reinfectante en heces o bien en el interior de las células superficiales de la vejiga donde crearían biofilms o *pods*, que contendrían bacterias bañadas en una matriz rica en polisacáridos y rodeadas por una envoltura de uroplactina. En mujeres posmenopáusicas, la falta de estrógenos predispone a las ITU recurrentes. Se ha demostrado que en ellas la administración de estradiol disminuye de manera significativa el número de episodios de ITU, a la vez que aumenta la población vaginal de *Lactobacillus* spp. y disminuye la de enterobacterias [18].

### **Diagnóstico diferencial de la disuria recurrente.**

Los diagnósticos diferenciales más comunes de disuria recurrentes se enumeran a continuación [24], describiendo las características asociadas más frecuentes a los sucesivos diagnósticos:

- Pielonefritis aguda: Náuseas, fiebre, dolor en el costado ángulo costovertebral, piuria.
- Vaginitis atrófica: Las mujeres posmenopáusicas, sin etiología infecciosa.
- Cáncer de vejiga: Frecuencia, urgencia, hematuria.
- Cistitis: Frecuencia, urgencia, piuria, bacteriuria, varilla de orina positivo para los nitratos.
- Herpes genital: Disuria, fiebre, dolor vulvar, vesículas agrupadas, adenopatía inguinal.

- Cistitis intersticial; Frecuencia, urgencia, síntomas de larga evolución, dolor en la vejiga o la uretra que se alivia con la micción; cultivos negativos de orina, úlceras o hemorragias se identifica en la cistoscopia (gráfico 2).

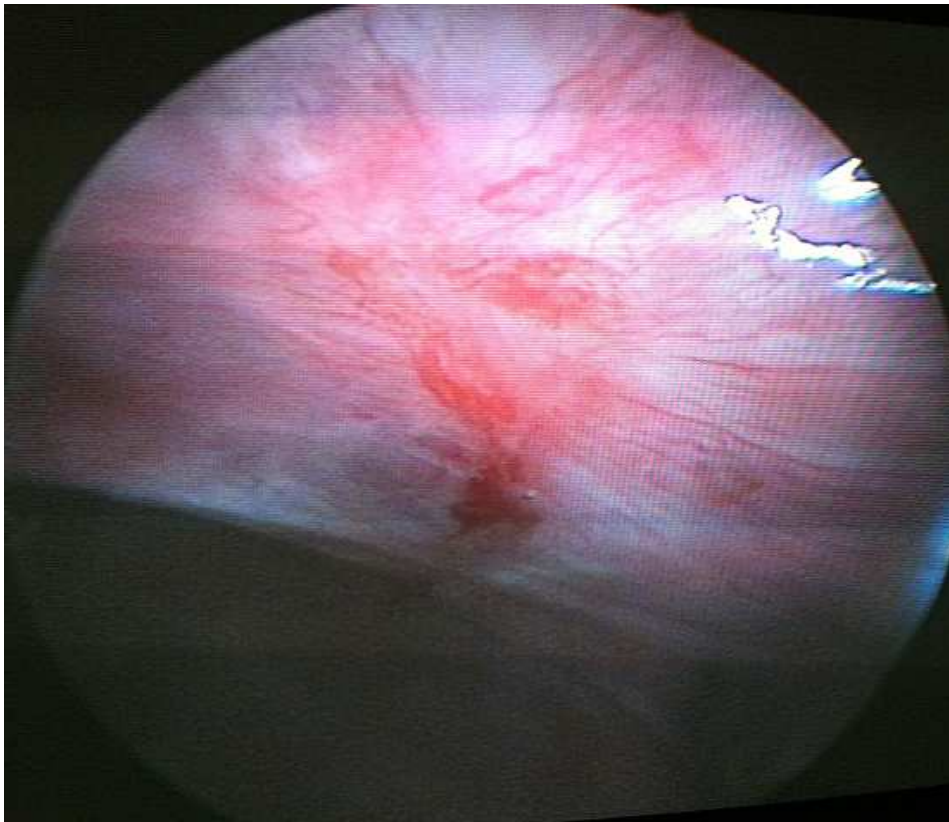


Gráfico 2. Úlcera de Hunner en cistopatía intersticial [25].

- Irritación: Los síntomas relacionados con la ingesta alimentaria, una sustancia química irritante u otras exposiciones.
- Vejiga hiperactiva: Urgencia, frecuencia, y, posiblemente, incontinencia, sin disuria.;

- Infecciones de transmisión sexual: El flujo vaginal, la historia de las relaciones sexuales sin protección.
- Uretritis: Los síntomas retardados o el historial de síntomas, las relaciones sexuales sin protección, prueba positiva para *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*.
- Vaginitis: La irritación externa, dispareunia, secreción vaginal, hidróxido de potasio positiva.

El factor de riesgo más influyente para las ITU recurrentes en las mujeres jóvenes es la frecuencia de relaciones sexuales [26].

No existe una relación comprobada entre infecciones urinarias recurrentes y los patrones de micción antes o después del coito, la frecuencia de la micción, los patrones de limpieza, las duchas vaginales, uso de ropa interior ajustada o retardadas hábitos miccionales [26, 27].

Un estudio caso-control de las mujeres posmenopáusicas encontró que los factores mecánicos y fisiológicos que afectan a vaciar la vejiga (incontinencia, cistocele, y postvoiding orina residual) se asociaron fuertemente con infecciones urinarias recurrentes [28].

Un aumento en el volumen urinario residual después de la evacuación (es decir, más de aproximadamente 50 ml) es un factor de riesgo independiente para las ITU recurrentes en las mujeres posmenopáusicas [29].

En la tabla 4 se expresan los factores de riesgo más importantes para sufrir ITU recurrentes según Scholes y Hooton [27].

<b>Factor de riesgo</b>		<b>Odds ratio</b> <b>(95% intervalo de confianza)</b>
Las relaciones sexuales en el último mes		
	> 9 veces	10.3 (5.8 a 18.3)
	4 a 8 veces	5.8 (3.1 a 10.6)
Edad a la primera infección urinaria $\geq$ 15 años		3,9 (1,9 a 8,0)
La historia de la madre de las infecciones urinarias		2,3 (1,5 a 3,7)
Nueva pareja sexual en el último año		1,9 (1,2 a 3,2)
El espermicida uso en el último año		1,8 (1,1 a 2,9)

Tabla 4. Factores de riesgo para sufrir ITU recurrentes [27].

Los pasos clave en la evaluación de diagnóstico para infecciones urinarias recurrentes incluyen la confirmación de la presencia de una infección urinaria bacteriana, la evaluación del paciente para factores de riesgo y factores predisponentes para la infección complicada, y la identificación de un organismo potencialmente causal [30].

#### **1.2.4. Infección urinaria complicada.**

En 1979 el Medical Research Council Board, entiende por infección urinaria complicada aquella en la que el solo crecimiento bacteriano se asocia a alteraciones anatómicas y funcionales que condicionan de alguna forma el libre flujo urinario [31].

En 1991 S.Conrad define como infecciones complicadas aquellas infecciones urinarias que conducen a severas complicaciones, sepsis urinaria, deterioro de función renal y/o cicatrización renal [32].

Una ITU se considera complicada cuando afecta a enfermos con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, instrumentación del mismo, portadores de sonda vesical, insuficiencia renal crónica, diabetes, inmunodepresión o con microorganismos multirresistentes. Estos factores condicionan la gravedad de la infección, una mayor incidencia de complicaciones y/o una mayor dificultad terapéutica. La infección urinaria en el varón, en la infancia y en el paciente sondado, poseen unas características especiales que deben tenerse en cuenta en su diagnóstico microbiológico [18].

En laboratorio encontraremos  $\geq 10^5$  WBC/mm<sup>3</sup>,  $\geq 10^5$  CFU/mL en la mujer y  $\geq 10^4$  CFU/ mL en hombre o en situaciones de cateterismo urinario en la mujer [11].

#### **Factores predisponentes a la ITU complicada.**

A continuación se enumeran una variedad de factores que se han encontrado asociados a una mayor riesgo de complicación de las ITUs [33, 34].

- Inmunosupresión:
  - Insuficiencia renal crónica.
  - Diabetes mellitus.
  - Medicamentos inmunosupresores.
  - Trasplante renal.
- Factores nosocomiales e instrumentación:
  - Exposición a bacterias resistentes a antibióticos.
  - Sonda permanente urinaria.
  - Cateterización intermitente.
  - Tubo de nefrostomía.
  - Stent ureteral.
- Vías urinarias con anomalías anatómicas:
  - Enfermedad renal poliquística.
  - Válvulas uretrales.
- Obstrucción del tracto urinario:
  - Obstrucción de la salida.
  - Anomalías congénitas.
  - Estenosis uretral o ureteral.
  - Urolitiasis.
- Disfunción miccional:
  - Cistocele.
  - Esclerosis múltiple.
  - Vejiga neurogénica.

Existen una serie de características que pueden servir para describir las ITU complicadas. La primera es que, al igual que las ITU no complicadas, casi siempre son de origen ascendente [35, 36].



Los tejidos periuretrales son colonizados y la uretra termina viéndose afectada. A partir de ella se coloniza la vejiga en la mujer o la próstata en el varón (gráficos 3 y 4). El microorganismo, una vez ha alcanzado la vejiga, suele hallar pocas dificultades para acantonarse en un reducto a partir del cual puede invadir o seguir ascendiendo, o ambas cosas. Existen unas pocas excepciones a esta regla, una de ellas la infección renal en consumidores de drogas intravenosas. Los microorganismos más frecuentes en esta situación son los que integran la flora cutánea, en especial el *Staphylococcus aureus*. Una segunda excepción son los pacientes con infecciones miliares que comienzan en otro lugar, en otro punto de entrada, y son transportadas por vía hematógena hasta los riñones. Dada la exuberancia de la vascularización renal, entre las secuelas más frecuentes están las renales. El prototipo de este tipo de infección es la *Mycobacterium tuberculosis*, aunque otros microorganismos también pueden provocarla a partir de diversos orígenes, desde bacterias comunes hasta hongos, pasando por microorganismos de crecimiento lento. Al comienzo, la *Escherichia coli* tiende a provocar la primera infección en muchos casos [36], pero las infecciones subsiguientes pueden ser por cualquier otro microorganismo, a menudo con resistencias variables según el antibiograma.

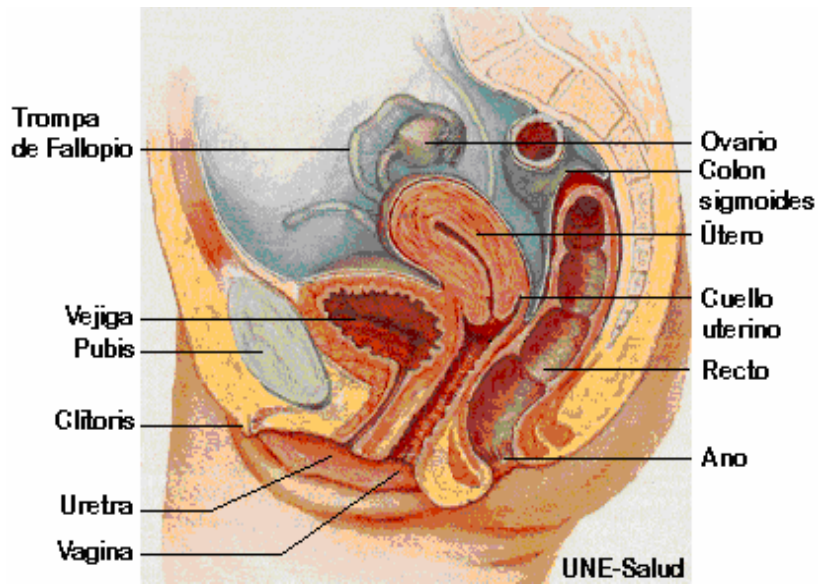


Gráfico 3. Uretra y aparato genital femenino [37].

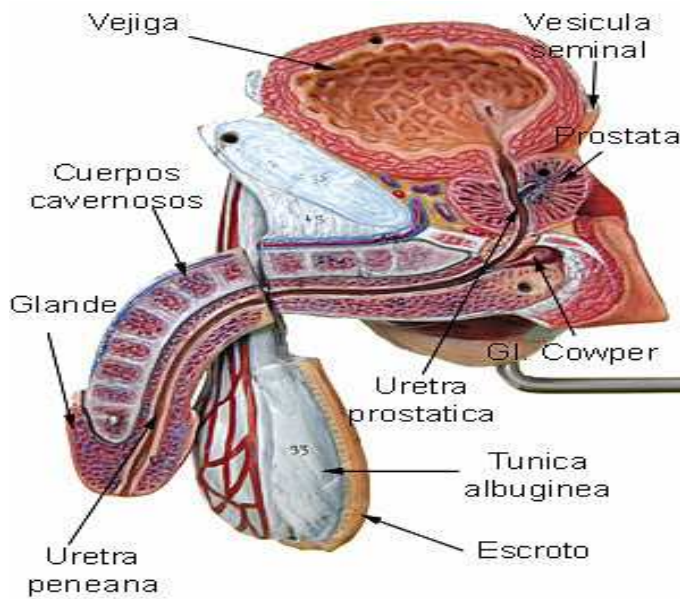


Gráfico 4. Uretra y genitales masculinos [38].

Las infecciones polimicrobianas son la excepción más que la regla, y en general se deben a un solo microbio. Una excepción notable son los pacientes con catéteres permanentes, que pueden presentar diversos microorganismos en los cultivos. El reto en estos casos es discernir cuál es el microorganismo que está causando realmente la infección. Muchas de ellas son nosocomiales y, por tanto, reflejarán la flora bacteriana hospitalaria local. Serán muy específicas del hospital o la residencia donde ha estado expuesto el hospedador. Dado que la erradicación completa suele ser difícil y que el microambiente local puede variar por numerosos factores, cada paciente con ITU puede estar infectado por más de una bacteria. De todas maneras estos casos son una minoría con una notable excepción: la infección en el contexto de un catéter permanente que tiene contacto con el exterior (sonda uretral o suprapúbica). Con el tiempo, el catéter y la orina pueden ser colonizados por múltiples especies [34].

Los pacientes incluidos en el grupo de alto riesgo de ITU complicada requieren una evaluación rápida, específicamente diseñada para reducir la morbilidad y la mortalidad a corto y a largo plazo. El primer paso en estos pacientes es una anamnesis y una exploración física rigurosas. En segundo lugar es obligado el urocultivo, a diferencia de las ITU no complicadas, en las cuales el tratamiento empírico se comienza y a menudo se completa antes de finalizado el cultivo de la orina. Generalmente es necesario valorar el estado general del paciente, a través del perfil hematológico y la bioquímica sérica completa.

Por último, es imprescindible algún estudio de imagen para descartar otras complicaciones. Esto es especialmente importante en

pacientes con malformaciones renales congénitas y en inmunodeprimidos o ancianos [34].

Las ITU complicadas pueden producir secuelas con consecuencias graves o fatales [39]. La más alarmante es la sepsis urológica. Aunque es más probable en los pacientes inmunodeprimidos, todos los enfermos con ITU complicadas tienen riesgo de sufrirla. Es mucho más frecuente con microorganismos gramnegativos y puede ser mortal. Los efectos hipotensores de la pared celular bacteriana (endotoxina), junto con un gran número de enzimas y otros productos biológicamente activos sintetizados externamente, provocan grandes cambios hemodinámicos.

El uso de antibióticos para hacer frente a otros problemas complica la situación al limitar las opciones terapéuticas disponibles.

Otro efecto secundario amenazador de la ITU complicada es la insuficiencia renal. Esta puede ser aguda o crónica, y permanente o autolimitada. La insuficiencia renal previa es un factor predisponente, al igual que la obstrucción. Pueden formarse abscesos. Una complicación especial, la pielonefritis enfisematosa, se da en los diabéticos con mucha mayor frecuencia que en pacientes con glucemia normal [34].

#### **1.2.5. Sepsis de origen urológico.**

La sepsis grave es un complejo síndrome difícil de definir, diagnosticar y tratar, inducido por un proceso infeccioso con evidencia de alteraciones en la perfusión tisular y disfunción orgánica. Desencadenada por la entrada de microorganismos o sus toxinas en el torrente circulatorio, la sepsis provoca una respuesta inflamatoria por parte del huésped con

pérdida de la autorregulación de los mecanismos de defensa, con tendencia a la hiperproducción de sustancias proinflamatorias o mediadores, activadores de la coagulación y fibrinólisis, que interrelacionan, suscitando el control de la infección o su evolución a sepsis grave o shock séptico [40].

El grupo europeo de Cohen publicó una extensa revisión que analizó más de 50.000 episodios de infección, encontrándose diferencias notables en la mortalidad de los seis principales focos de infección: bacteriemia, meningitis, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, peritonitis e infecciones urinarias [41].

La sepsis continúa siendo una de las causas fundamentales de muerte, las secuelas de morbilidad ocasionan una importante carga asistencial, sin que ambas hayan sido sustancialmente reducidas a pesar de los avances en la terapéutica antibiótica. En los servicios de urgencias hospitalarias es crucial la orientación sindrómica inicial para la identificación del foco en los pacientes con sospecha de sepsis, la adecuada recogida de muestras microbiológicas y la elección de tratamiento antimicrobiano empírico. El conocimiento del perfil clínico del paciente y sus antecedentes resultarán de utilidad en la búsqueda del foco y la etiología de la sepsis [40].

En 1989, Bone y cols. hicieron un intento notable en unificar el concepto y definición de sepsis, para lo cual propusieron el término “Síndrome Séptico” [42] con base en datos fisiológicos que finalmente fueron inconsistentes, por lo que fue reemplazado posteriormente por las definiciones que actualmente se utilizan, en el desarrollo de la Conferencia de Consenso de 1992 [43] que patrocinó el American College of Chest

Physicians y la Society of Critical Care Medicine. En ella se introdujo además el novedoso término de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), una respuesta generalizada del organismo ante determinados estímulos, no necesariamente de origen infeccioso. Por lo tanto el término SRIS es la respuesta del organismo a una variedad de estímulos, incluyendo el infeccioso, la sepsis es la respuesta del organismo a la infección [44].

Los criterios propuestos de SIRS por la conferencia de consenso ganaron aceptación por su sencillez y han sido empleados y validados en multitud de ensayos clínicos desde entonces. En la Conferencia de Consenso celebrada diez años después [45] se modificaron los criterios diagnósticos de SIRS y se adicionaron variables que representaban mejor la respuesta clínica a la infección. Si bien los marcadores no son infalibles y sean muchos los pacientes con sepsis que no muestran todas las características y lo contrario, pacientes que sin ella muestren algunas, indefectiblemente la presencia de estos marcadores debe llevar a una alta sospecha a la búsqueda sistemática de un foco infeccioso [46]. Un concepto importante que se introdujo fue el de sepsis y sus secuelas (disfunción y fallo de órganos) como un espectro continuo de gravedad, por lo que los distintos síndromes sépticos se consideran ahora estadios de la sepsis: sepsis, sepsis grave y shock séptico. Cada uno tiene una morbilidad y mortalidad mayores que el anterior [47]. Además, se consideran otros factores con influencia pronóstica, como el número de órganos fallados y las puntuaciones de gravedad (APACHE-II, SAPS-II y otras). En el análisis de subgrupos del estudio PROWESS sobre tratamiento de la sepsis grave con proteína C activada, se encontró eficacia del tratamiento solo en los pacientes con fallo de dos o más órganos o con

puntuación APACHE-II igual o superior a 25 puntos en las últimas 24 horas; ambos puntos de corte parecieron ser los que mejor discriminaban un riesgo alto de morir. Ambos grupos de se han denominado sepsis grave de alto riesgo, aunque la denominación tiene interés exclusivo en la decisión de emplear o no dicho tratamiento [48].

#### **Variables que definen el concepto de sepsis [49].**

A continuación se describen las variables que definen el concepto de sepsis. Sepsis se considera infección documentada o con sospecha más alguna de las variables **a) ó b)**.

##### **a) Variables generales:**

- Fiebre  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  ó hipotermia  $\leq 36^{\circ}\text{C}$ .
- Frecuencia cardiaca  $\geq 90$ lpm.
- Taquipnea.
- Estado mental alterado.
- Edema ó balance positivo  $\geq 20\text{mL/Kg}$  en 24h.
- Hiperglucemia  $\geq 140\text{mg/dL}$

##### **b) Variables inflamatorias:**

- Leucocitosis  $\geq 12.000$  ó leucopenia  $\leq 4000$
- $\geq 10\%$  formas inmaduras
- Proteína C Reactiva  $\geq \text{SD}$  del valor normal
- Procalcitonina  $\geq 2 \text{ SD}$  sobre el valor de referencia.

Sepsis grave se considera cuando la sepsis se asocia a disfunción orgánica, hipotensión ó hipoperfusión según las variables descritas **c)**, **d)** y **e)**.

**c)** Variables de disfunción orgánica:

- Hipoxemia arterial (presión parcial de oxígeno arterial/fracción inspirada de oxígeno [PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>] <300)

- Oliguria aguda (orina <0,5mL/Kg/h por al menos 2 horas) a pesar de adecuada resucitación con fluidos

- Creatinina aumentada en >0,5mg/dL

- Anormalidades de la coagulación INR >1,5 o PTT >60 segundos

- Trombocitopenia (contaje de plaquetas <100.000/μL)

- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total >4mg/dL.

**d)** Variables hemodinámicas:

- Hipotensión arterial TAS ≤9mmHg PAM ≤70mmHg

- Disminución de PAS ≥40mmHg del valor basal medido.

**e)** Variables de perfusión tisular:

- Hiperlactacidemia ≥4mmol/L ó 32mg/dL

- Disminución del llenado capilar.

Para el diagnóstico microbiológico [50] se tomarán muestra microbiológicas de cuantas localizaciones pudieran constituir sintómicamente el foco inicial (esputo, LCR, líquidos corporales, etc.). El



hemocultivo es de excepcional interés en el diagnóstico etiológico, resulta positivo en el 50 % de los pacientes con sepsis y se ha de practicar siempre independientemente del foco infeccioso. Los urocultivos constituyen el foco más frecuente de sepsis en los pacientes mayores de 65 años.

### **Proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) [40].**

Niveles altos orientan hacia la existencia de una infección sistémica, grave y/o bacteriana en lugar de viral o inflamatoria, por lo que son de utilidad para el manejo y control evolutivo de dichos cuadros. Niveles de PCR 20 mg/l y PCT > 2ng/ml en pacientes con clínica compatible con sepsis grave y leucocitosis y/o leucopenia orientarían a un origen bacteriano en lugar de viral. Niveles de PCR < 8 mg/l y PCT < 0,5 ng/ml se asocian a una probabilidad de bacteriemia-sepsis por debajo del 1-2% (salvo en pacientes con hepatopatía). Hoy en día la PCT está considerada como el marcador más específico y precoz, aunque existen otros marcadores en fase de estudio muy prometedores como la IL-8 o el factor soluble TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells).

En cuanto a los hemocultivos la recomendación es extraer 2-3 sets (1 set = 1 botella aeróbica + 1 botella anaeróbica) por episodio bacteriémico antes del tratamiento antibiótico. Se recomienda su realización con temperatura > 38° o < 36°C, pero también en cualquier otra situación a criterio del facultativo. Se deben extraer de sitios distintos, en condiciones de asepsia (limpiando la piel y los tapones de las botellas con alcohol de 70°, aplicando alcohol iodado sobre la piel 1-2 min y si es posible sin volver a palpar la zona de punción) y evitando obtenerlos de la

vía periférica. La cantidad recomendada de sangre es de 10 ml por botella. El tiempo recomendado entre las extracciones de los sets varía de 15 min a 2 horas, aunque en situaciones de sepsis se puede reducir a 5-10 minutos [51].

Las muestras microbiológicas en función del foco si éste es urológico, exigen extracción de sangre (hemocutivo), orina espontánea u obtenida mediante sondaje o talla suprapúbica (urocultivo) y material purulento obtenido mediante manipulación urológica interna o externa (tinción de Gram y cultivo) [52].

Las estrategias de control del foco infeccioso en la sepsis severa y el shock séptico en la pielonefritis obstructiva se debe proceder a una nefrostomía percutánea o a la colocación de un catéter ureteral mediante cistoscopia. Si la sepsis urinaria se ha complicado con un absceso renal o perirrenal se debe intentar drenar percutáneamente. En caso de pielonefritis gangrenosa o pionefrosis se debe practicar una nefrectomía (gráfico 5) [53].

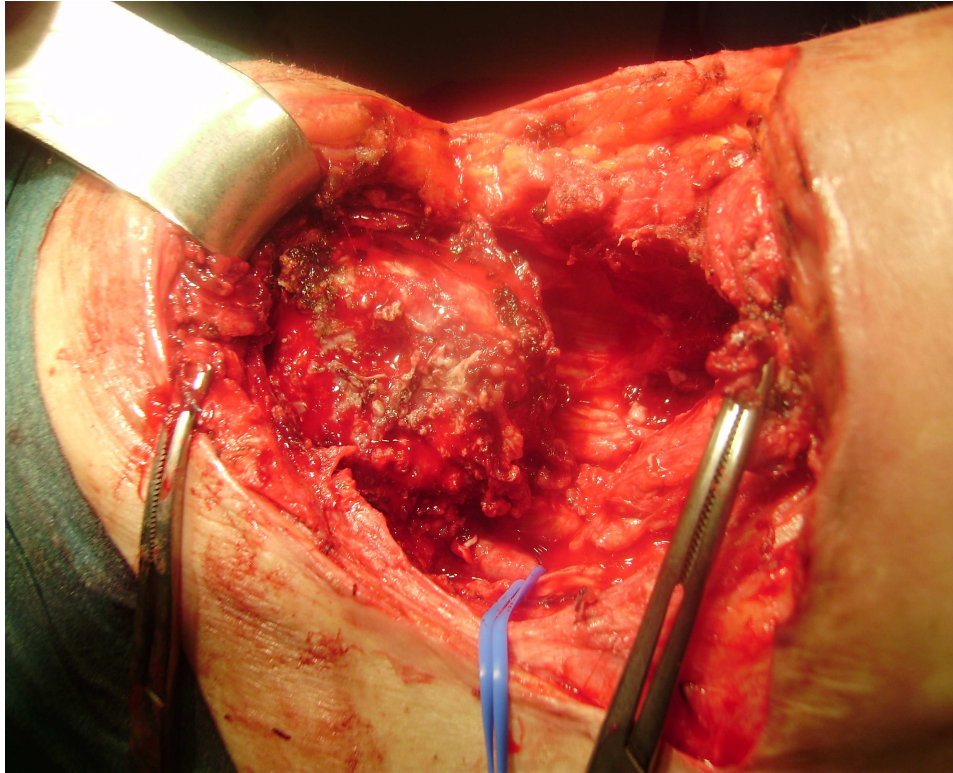


Gráfico 5. Nefrectomía parcial por absceso en mujer con DM, IU y BA [54].

Existe también un espectro de gravedad en la disfunción de órganos, para los niveles de más gravedad. Entre los distintos sistemas de valoración de la disfunción de órganos (LODS, MODS, SOFA) el que más amplia aceptación ha logrado en adultos es el sistema SOFA [55] un sistema sencillo diseñado específicamente para la sepsis y para ser evaluado de forma repetida a lo largo de la evolución del enfermo [56] Incluye la valoración de la función de seis órganos, con puntuaciones para cada uno de de 0 a 4, denominándose “disfunción” cuando se asignan 1 o 2 puntos y “fallo” del órgano cuando alcanza puntuación de 3 ó 4. De los órganos que evalúa el SOFA el cardiovascular es el de mayor importancia

pronóstica [57] lo que apoya la clasificación de la sepsis, incluyendo el shock séptico, como estadio independiente y no sólo como un órgano disfuncionante más.

La Campaña “Sobrevivir la Sepsis” (CSS) (*Surviving Sepsis Campaign*) publicó en 2008 una actualización de las Guías Internacionales de Manejo de la Sepsis Severa y el Shock Séptico, basado en la evidencia disponible [49].

Consideraciones finales para el manejo de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios [40]:

1°.- La identificación precoz de la sepsis es el paso fundamental para iniciar las medidas terapéuticas, el mantener un alto índice de sospecha en los pacientes infecciosos junto con el uso de instrumentos para clasificar la gravedad de la sepsis son los dos pilares para identificación y manejo estructurado precoz. Los paquetes de medidas para las primeras seis horas en el hospital van dirigidos a dos objetivos básicos: control del agente infeccioso y al mantenimiento de la perfusión tisular.

2°.- El uso de tratamiento antibiótico en las dos primeras horas en los pacientes con sepsis debe de ser un objetivo terapéutico absolutamente prioritario.

3°.- Los pacientes sépticos con hipotensión o signos de hipoperfusión tisular (lactato elevado, ScvO<sub>2</sub> < 70%, diuresis reducida) deben de recibir sobrecargas de volumen y comprobar su eficacia mediante monitorización de la respuesta. Los pacientes con falta de respuesta al volumen deben de ser tratados con agentes vasoactivos.

4°.- Los pacientes con sepsis grave/*shock* séptico deben de estar ubicados en áreas donde sea factible su correcto planteamiento diagnóstico y monitorización compleja (UCI); no obstante, esta ubicación final no puede ser un condicionante para no iniciar los paquetes de medidas, ya sea en las Áreas de Urgencias, o en las plantas de hospitalización convencional. El manejo coordinado de estos pacientes con los profesionales de las áreas referidas, en colaboración con los intensivistas, aporta mejora al resultado final, mediante una aproximación multiprofesional al complejo proceso del paciente séptico.

5°.- Es fundamental pues que, desde que se inicie la atención al paciente séptico a su llegada al SUH, se aplique la máxima prioridad a estos enfermos y una atención consensuada y continuada entre los servicios de Urgencias y UCI, actuando con los mismos protocolos para minimizar el tiempo de actuación (“tiempo es vida”) y la correcta y conjunta toma de decisiones, lo que ayudará sin duda a conseguir los objetivos de la CSS. La carrera contra la sepsis se ganará en equipo con las medidas propuestas, y utilizando al igual que en otros procesos, el código sepsis, de activación de manera rápida y precoz, de equipos multidisciplinarios hospitalarios.

Ciertos autores mostraron medidas preventivas de eficacia probada o probable [58, 59].

Los métodos más eficaces para prevenir la sepsis de origen urológico nosocomial, según las guías consultadas son los mismos que se emplean para prevenir otras infecciones nosocomiales [11]:

- Aislamiento de todos los pacientes infectados por microorganismos multirresistentes para evitar infecciones cruzadas.

- Uso prudente de los antibióticos, tanto en profilaxis como en el tratamiento de infecciones establecidas, para evitar la selección de cepas

resistentes. Los antibióticos deben elegirse con arreglo a los patógenos predominantes en un foco dado de infección en el entorno hospitalario.

- Reducción de la estancia hospitalaria. Es bien sabido que los períodos de hospitalización prolongada antes de la cirugía conllevan una mayor incidencia de infecciones nosocomiales.

- Retirada precoz de las sondas ureterales permanentes, tan pronto como lo permita la situación del paciente. Las IU nosocomiales se favorecen por el sondaje vesical, así como por la implantación de endoprótesis ureterales. La profilaxis antibiótica no previene la colonización de la endoprótesis, que aparece en el 100 % de los pacientes con una endoprótesis ureteral permanente y en el 70 % de aquellos con endoprótesis temporales.

- Uso de un sistema de drenaje cerrado y reducción al mínimo de las interrupciones de la integridad del sistema, por ejemplo, para obtener muestras de orina o el lavado de la vejiga.

- Uso del método menos invasivo para liberar la obstrucción de las vías urinarias hasta que se estabilice al paciente.

- Atención a las técnicas diarias sencillas para garantizar la asepsia, como el uso sistemático de guantes desechables protectores, desinfección frecuente de las manos y uso de medidas de control de enfermedades infecciosas para evitar infecciones cruzadas.

En cuanto al tratamiento, el drenaje de cualquier obstrucción en las vías urinarias y la extracción de cuerpos extraños, como sondas urinarias o cálculos, pueden producir, por sí solas, una resolución de los síntomas y conducir a la recuperación. Se trata de elementos clave de la estrategia. Este trastorno constituye una urgencia absoluta. El tratamiento empírico inicial debe proporcionar una cobertura antimicrobiana amplia y, posteriormente, ajustarse en función de los resultados del cultivo. La dosis de los antibióticos es de capital importancia en los pacientes con síndrome séptico y, en general, debe ser alta, a excepción de los pacientes con insuficiencia renal. El control del equilibrio hidroelectrolítico es un aspecto fundamental de la asistencia de los pacientes con síndrome séptico, sobre todo cuando la evolución clínica se complica con shock. La expansión de la volemia y el tratamiento con vasopresores tienen una influencia importante en el

resultado. La intervención precoz con medidas apropiadas para mantener una perfusión tisular y un aporte de oxígeno adecuados mediante instauración inmediata de sueroterapia, estabilización de la presión arterial y consecución de una capacidad suficiente de transporte de oxígeno es muy eficaz [11]. En el gráfico 6 se muestra el Early Goal Directed Therapy o algoritmo de terapia temprana dirigida por metas.

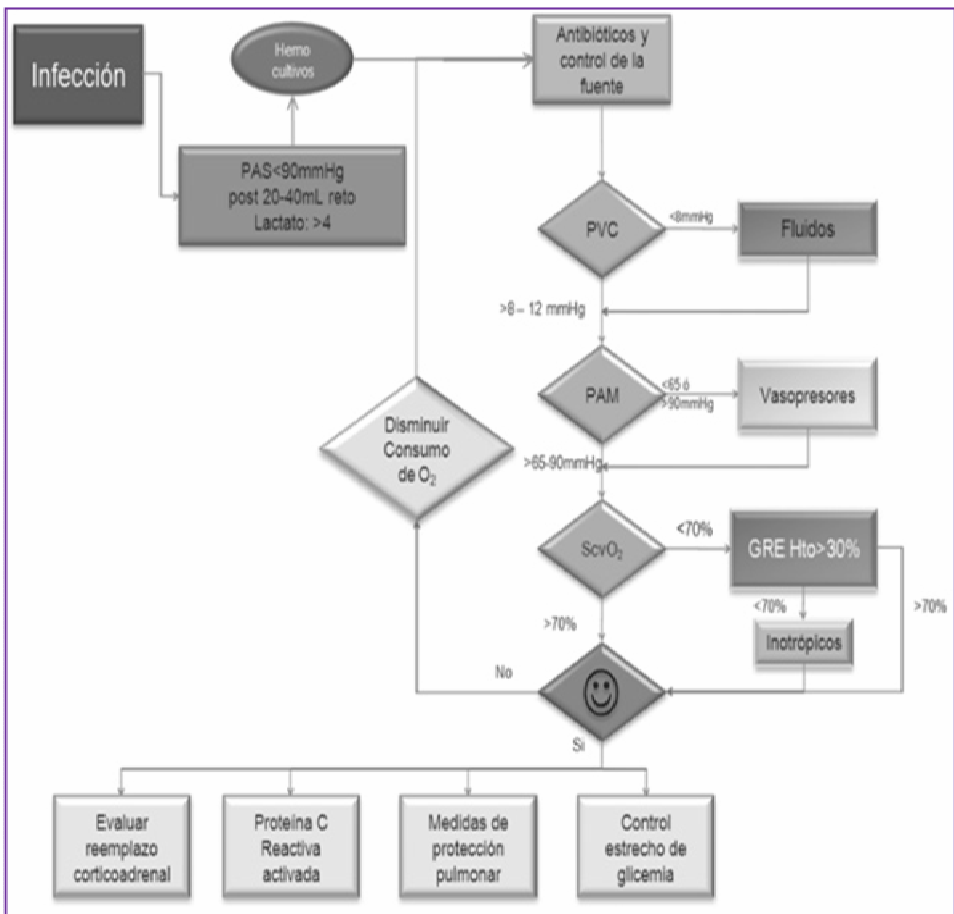


Gráfico 6. Algoritmo de terapia temprana dirigida por metas [60]; [61].

### **1.3. Epidemiología e impacto económico.**

La ITU sigue siendo una de las entidades infecciosas más frecuentes en nuestro medio, aunque su incidencia ha ido cambiando en la última década.

El Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), muestra que la prevalencia de la infección urinaria nosocomial de origen comunitaria aumentó de manera significativa de un 2,02% en 1991 a un 2,38% en 2003 (OR=1,008 [1,004-1,012];  $p < 0,00$ ), probablemente debido al aumento de la esperanza de vida, lo que a su vez aumenta la población susceptible. Por el contrario, durante este periodo descendió significativamente la prevalencia parcial de la ITU nosocomial, desde un 2,68% en 1990 a un 1,56% en 2003 (OR= 0,968 (0,964-0,972);  $p < 0,001$ ), manteniéndose estable desde esta fecha. Este descenso puede atribuirse fundamentalmente a la adopción de medidas profilácticas, especialmente a la menor utilización de sondas urinarias y a la sustitución de circuitos abiertos por cerrados [18].

En la mujer, la incidencia de cistitis aguda en jóvenes sexualmente activas es de 0,5 a 0,7 episodios/año, por lo que en España se estima un mínimo de 3.819.100 episodios anuales en mujeres de edades comprendidas entre los 20 y 44 años. Si un 25% de los episodios agudos desarrollan recurrencias, el número de ITU recurrentes en esta población sería de 954.775. Para este mismo periodo de edad se estima una incidencia de pielonefritis aguda de 18 casos por 10.000 mujeres, de las que el 7% precisaran hospitalización. Los cambios anatomofisiológicos inducidos por la menopausia conllevan un aumento de las ITU, a la vez que éstas se tornan cada vez más asintomáticas. Se calcula que presentan



ITU con muy poca sintomatología o BA el 10-15% de mujeres entre los 65 y 70 años, cifra que va aumentando hasta el 15-20% en mujeres mayores de 80 años, al 30-40% en ancianas hospitalizadas o ingresadas en instituciones geriátricas y prácticamente al 100% de portadoras de sonda urinaria permanente. En el varón tanto la BA como la ITU sintomática son poco comunes, estimándose una incidencia anual de 5-8 episodios por 10.000 varones de menos de 65 años. Aunque el varón joven y de mediana edad puede presentar espontáneamente una ITU (sobre todo en homosexuales, pacientes infectados por el VIH y en no circuncidados), casi siempre ésta se relaciona con una anomalía urológica o con una prostatitis crónica subyacente. A partir de los 50 años la prevalencia aumenta progresivamente en relación a la obstrucción causada por la patología prostática y/o las manipulaciones urológicas. La BA, como se ha descrito, es muy frecuente en el anciano, especialmente en mujeres, y su prevalencia aumenta con la edad [62].

Las infecciones de tracto urinario son la segunda infección más frecuente, después de las respiratorias. Supone un gasto importante. En Europa no hay datos exactos de la prevalencia de los distintos tipos de ITU y de su impacto en la calidad de vida. No hay datos del gasto que ocasiona en general a la sociedad y al sistema sanitario en particular. Para el buen funcionamiento de un sistema sanitario estos datos serían necesarios, y además, la extrapolación de datos de USA podría no ser correcta, dada la naturaleza de esta patología [63].

Se conocen mejor los estudios realizados en USA, donde las ITU suponen 7 millones de visitas médicas anuales, incluidas 2 millones de cistitis [64]. Se ha informado de que el 15% de antibióticos se prescriben

para tratamiento ambulatorios de las ITU, suponiendo un coste anual de más de un billón de dólares [65].

Los costes directos e indirectos asociados con las ITU adquiridas en comunidad exceden los 1.6 billón de dólares. Las ITU suponen 100.000 hospitalizaciones al año, sobre todo debido a cuadros de pielonefritis [64]. Las ITU suponen más del 40% de infecciones nosocomiales, la mayoría asociadas a portadores de catéter urinario [65]. La bacteriuria nosocomial se detecta en más del 25% de pacientes portadores de catéter urinario. A partir de los 7 días de ser portador, aumenta el riesgo diario de padecer ITU un 5% [66]. Un episodio de bacteriuria nosocomial aumenta en 500-1000\$ el coste directo de hospitalización de agudos [67]. Los patógenos en el entorno nosocomial están bajo presión selectiva de antibióticos y antisépticos, lo cual implica que las ITU nosocomiales suponen el más grande reservorio de patógenos resistentes a antibióticos. [66]

#### **1.4. Patogenia de las infecciones de orina.**

##### **1.4.1. Fisiopatología general de las ITUs.**

Los microorganismos pueden llegar a las vías urinarias por diseminación hematógena o linfática, aunque hay abundantes datos clínicos y experimentales que demuestran que el ascenso de microorganismos desde la uretra es la vía más frecuente que produce ITU, especialmente por microorganismos de origen intestinal (es decir, *Escherichia coli* y otras enterobacterias) (gráfico 7).

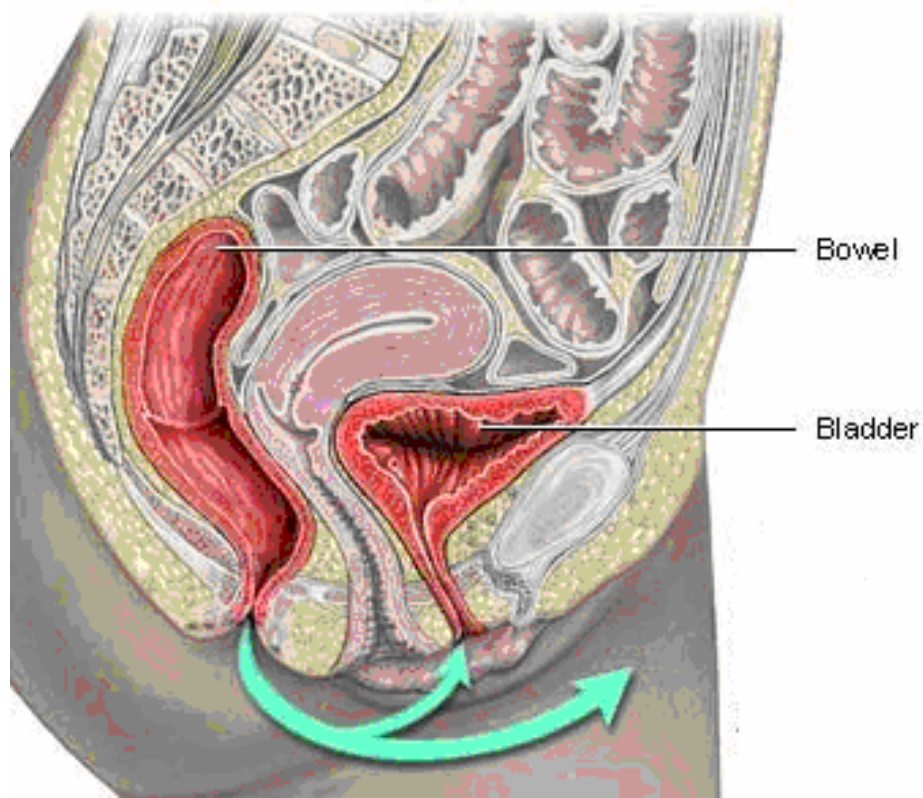


Gráfico 7: Mecanismo ascendente en la fisiopatología de las ITUs [68].

Esto ofrece una explicación lógica de la mayor frecuencia de ITU en las mujeres que en los varones y del mayor riesgo de infección después de un sondaje o instrumentación vesical. Una sola inserción de una sonda en la vejiga urinaria de pacientes ambulatorios provoca una ITU en el 1 %-2 % de los casos. Las sondas permanentes con sistemas de drenaje abierto producen bacteriuria en casi el 100 % de los casos en el plazo de 3-4 días. El uso de un sistema de drenaje cerrado, con una válvula para impedir el flujo retrógrado, retrasa la aparición de la infección, aunque no

la previene en último término. Se cree que las bacterias migran por el espacio mucopurulento existente entre la uretra y la sonda, lo que da lugar a la aparición de bacteriuria en casi todos los pacientes en el plazo de unas 4 semanas.

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

A partir del concepto de virulencia bacteriana o patogenicidad en las vías urinarias se deduce que no todas las especies bacterianas son igual de capaces de provocar una infección. Cuanto más comprometidos se encuentran los mecanismos de defensa naturales (por ejemplo, obstrucción o sondaje vesical), menor es la necesidad de virulencia de una cepa bacteriana para producir infección. Esto se ve respaldado por la observación *in vitro* bien documentada de que las bacterias aisladas de pacientes con una ITU complicada no suelen expresar factores de virulencia. El concepto de virulencia también indica que determinadas cepas bacterianas dentro de una misma especie están equipadas exclusivamente con factores de virulencia especializados, por ejemplo, diferentes tipos de fimbrias, que facilitan el ascenso de las bacterias desde la flora fecal, el introito vaginal o la zona periuretral hasta la uretra y el interior de la vejiga o, con menos frecuencia, permiten que los

microorganismos alcancen los riñones y desencadenen una inflamación sistémica [11].

En condiciones normales, la orina y las vías urinarias son estériles, mientras que la uretra distal esta colonizada por microbiota cutánea y vaginal: corynebacterias, estreptococos, estafilococos, lactobacilos, etc., pudiendo en ocasiones y de forma transitoria, albergar a *E. coli* u otros bacilos gramnegativos. Previamente a un episodio de ITU se produce una colonización vaginal y periuretral persistente a partir de microorganismos que provienen del colon. Desde estas localizaciones un pequeño número de bacterias ascienden a la vejiga y más excepcionalmente a la pelvis y al parénquima renal. Estas bacterias son eliminadas por el flujo y las propiedades antibacterianas de la orina y en menor medida por la presencia de IgA secretora y los escasos leucocitos polimorfonucleares presentes en la superficie vesical. Si dichas bacterias no pueden ser eliminadas, se inicia o bien una colonización (adhesión del microorganismo al uroepitelio, su reproducción y eliminación por orina) o bien una infección (implica lesión del epitelio vesical), dependiendo presumiblemente del equilibrio entre la virulencia de la bacteria, el tamaño del inóculo, los mecanismos defensivos locales y la presencia o no de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario [18].

#### **1.4.2. Factores predisponentes del huésped.**

En el intervalo de edad comprendido entre los 15 y los 50 años, los principales factores son el coito, el uso de diafragma y/o espermicida, la antibioticoterapia previa, madre con infecciones de repetición, antecedentes de ITU en la infancia y el fenotipo no secretor, que

genéticamente determina que la mucosa urinaria sea más susceptible a la adherencia de las enterobacterias (gráfico 8).

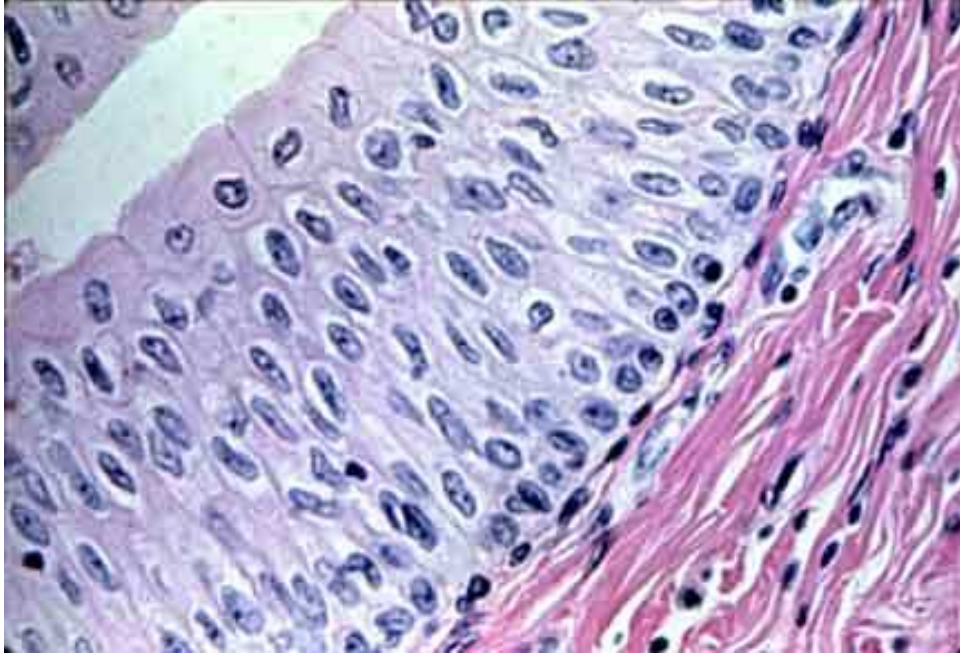


Gráfico 8. Epitelio transicional [69].

Entre los 50 y los 70 años los factores predisponentes comprenden la depleción estrogénica, la cirugía urogenital, la incontinencia urinaria, el cistocele, el residuo postmiccional, el estatus no secretor y la historia previa de ITU. A partir de los 70 años, la incontinencia urinaria, la sonda permanente, la cirugía urogenital, el deterioro del estado mental y el tratamiento con antimicrobianos son los factores predisponentes más frecuentes [18].

Como ya se ha mencionado las vías urinarias son normalmente estériles gracias a una serie de mecanismos de defensa excepto la porción

más inferior de la uretra. Los principales mecanismos de defensa son el flujo de orina y el desprendimiento de células epiteliales, en las cuales las bacterias pueden estar adheridas. Las vías de acceso al aparato urinario son la vía hematógica y la vía ascendente. La primera se observa en pacientes con infecciones generalizadas graves y en pacientes inmunocomprometidos. La segunda es el mecanismo más frecuentemente observado. El sistema inmune humoral y celular tiene aquí un papel de importancia menor. No obstante, se han descrito varios factores asociados a la infección urinaria [70].

Una vez que las bacterias han colonizado el meato uretral, su entrada se facilita por factores mecánicos, como obstrucción del flujo urinario, traumatismos, reflujo vesicoureteral, disfunción vesical neurogénica, relaciones sexuales, o la presencia de una sonda uretral. Otros factores relevantes son acidez de la orina, hiperosmolaridad renal y la diabetes. La prevalencia elevada en mujeres es presumiblemente por su uretra corta. Además, en el urotelio existen receptores específicos denominados Gal 1-4 Gal b; estos receptores son más abundantes en las células epiteliales de las mujeres con infecciones de vías urinarias recurrentes y en los individuos con ciertos grupos sanguíneos como B, AB y Lewis, los cuales carecen de sustancias que ocultan los receptores de *E. coli* [71].

Las secreciones prostáticas ofrecen protección a los hombres por su efecto antibacteriano. Cuando hay disminución de éstas se favorece el incremento de las infecciones de vías urinarias en los hombres. Anormalidades estructurales como piedras, obstrucciones o catéteres son factores de riesgo importantes para infecciones complicadas por

gramnegativos (*Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Acinetobacter* sp., *Serratia* sp. o *P. aeruginosa*) resistentes a antibióticos. La obstrucción al flujo urinario a cualquier nivel, desde el meato hasta los túbulos renales, constituye el principal factor predisponente de infección de vías urinarias, pues inhibe el flujo normal de la orina y la estasis deteriora los mecanismos normales de defensa del uroepitelio, además favorece la capacidad adhesiva de las bacterias por la ausencia del fenómeno de “lavado”. Estas alteraciones incluyen: valvas, bandas, estenosis, cálculos, obstrucción a nivel del cuello de la vejiga, compresiones extrínsecas de los ureteres (tumores, fibrosis retroperitoneal, embarazo) y vejiga neurogénica. Otras obstrucciones intrarrenales como nefrocalcinosis, nefropatía por ácido úrico, hipokalemia crónica, riñones poliquísticos y nefropatía por analgésicos se asocian a incremento de la frecuencia de pielonefritis ascendente. Con el vaciamiento incompleto, por ejemplo, no sólo se favorece la multiplicación de las bacterias en la orina al proporcionarles substrato adecuado, sino también en el parénquima renal sobre todo en la médula. Cuando existe obstrucción, el incremento de la presión retrógrada deteriora la liberación de células fagocíticas inflamatorias e incrementa la susceptibilidad de isquemia papilar y medular, lo cual favorece la invasión, multiplicación y diseminación de las bacterias [72].

Cualquier factor que contribuya al flujo retrógrado de la orina facilita el desarrollo de pielonefritis, como el reflujo de orina de vejiga a los ureteres por cierre incompleto de válvulas ureterovesicales. Otras alteraciones neurológicas como vaciamiento incompleto de la vejiga, los efectos nocivos del embarazo sobre el peristaltismo, la dilatación del uréter y la diabetes son también factores de riesgo importantes para la aparición de pielonefritis y diseminación al torrente sanguíneo. La presencia de un



catéter uretral aumenta el riesgo de infección de las vías urinarias en 5% cada día, porque facilita el ascenso bacteriano. La litiasis urinaria, una vez colonizada, sirve como reservorio de bacterias o bien las bacterias mismas pueden contribuir a su formación. La presencia de bacterias en el parénquima renal durante la pielonefritis induce una respuesta celular y humoral marcada. Las células inflamatorias tales como los leucocitos polimorfonucleares migran dentro del intersticio bajo estímulos quimiotácticos y entonces liberan radicales libres de oxígeno ( $O_2$ ,  $OH$  y  $H_2O_2$ ) y enzimas lisosómicas dentro de su ambiente [73].

Aunque estos productos son esenciales para matar bacterias, también son responsables parcialmente de los efectos deletéreos en las células del huésped, incluyendo daño a tejidos y formación de cicatrices, con la resultante de modificación permanente de la función renal. Una vez que la bacteria pasa las barreras naturales, continúa su crecimiento y se liberan localmente endotoxinas, se activan los macrófagos y otras células (endoteliales, linfocitos, renales), se liberan citocinas (factor de necrosis tumoral,  $IL-1$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-2$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$  e interferón gamma) y otros mediadores de la inflamación (leucotrienos, tromboxanos, prostaciclina, prostaglandinas y factor activador de plaquetas), y finalmente aumenta localmente la producción de óxido nítrico. A las 48 horas, los leucocitos polimorfonucleares infiltran los túbulos, hay evidencia de fagocitosis activa y ya es evidente el daño a las células tubulares, hay edema mitocondrial y la morfología de núcleos y membrana basal tubular es irregular. Diversos factores locales incluyendo hiperosmolaridad, pobre oxigenación y aporte vascular limitado, impiden la actividad natural de los mecanismos de defensas local y humoral, favoreciendo el crecimiento de bacterias y la progresión de la infección en la médula renal [74].

### **1.4.3. Infecciones urinarias en el paciente sondado.**

Las infecciones del tracto urinario asociadas a catéter (ITUAC) representan aproximadamente el 40% de todas las infecciones nosocomiales, pero corresponden a una menor proporción de infecciones nosocomiales en las UTI. La tasa de ITUAC varía según el tipo de UTI; las tasas de ITUAC informadas por el National Healthcare Safety Network (NHSN) en 2006 y 2007 oscilaron entre 7,7 infecciones/1.000 días catéter en las UTI de quemados a 3,1 infecciones/1.000 días catéter en las UTI médico-quirúrgicas. La tasa de ITUAC en la UTI pediátricas es de 5 infecciones/1.000 días catéter, pero en las UTI neonatales la frecuencia de ITUAC es escasa. En general, las ITUAC se producen igual o en mayor proporción en las salas de guardia que en la UTI, y van desde 4,7 ITU/1.00 días catéter en las unidades de cuidados generales de adultos hasta las 16,8 ITU/1.000 días catéter en las unidades de rehabilitación [62].

Las ITUs asociadas a la atención de la salud representan hasta un 40% de las infecciones hospitalarias y el 23% de las infecciones en las Unidades de Cuidados Intensivos. La mayoría de las ITU se desarrollan en pacientes con sondas vesicales permanentes. Los catéteres urinarios interfieren con las defensas normales del huésped inmune y facilita la formación de un biofilm que permite la colonización de las bacterias y afecta a los organismos etiológicos específicos que se encuentran en las ITU asociadas al catéter (ITUAC). Estos factores tienen implicaciones importantes para la prevención de la infección urinaria en los pacientes sondados. El cateterismo urinario interfiere con todas estas defensas normales del huésped. La mayoría de los microorganismos causantes de ITUAC entran en la vejiga ascendiendo por la uretra desde el periné. Los

organismos migran desde la película mucosa que rodea la cara externa del catéter. Los organismos que entran a la vejiga por esta ruta extraluminal son principalmente organismos endógenos que colonizan el tracto intestinal y el periné del paciente [62].

El factor de riesgo más importante para la ITUAC y la bacteriuria es la duración de la cateterización; aproximadamente el 97% de las infecciones urinarias en las UTI se asocian a una sonda vesical permanente. La bacteriuria se desarrolla rápidamente, a una tasa promedio diaria de 3-10% por día de cateterización. La bacteriuria se desarrollará en el 26% de los pacientes con un catéter con permanencia de 2-10 días. Todos los pacientes sondados durante un mes desarrollarán bacteriuria; se considera cateterismo prolongado a la cateterización >1 mes.

Las mujeres tienen mayor riesgo de bacteriuria que los hombres (riesgo relativo [RR] 1,7-3.7). La colonización bacteriana perineal intensa también se ha asociado a un aumento del riesgo de bacteriuria. Algunos estudios han mostrado otros factores de riesgo relacionados con el paciente [62]:

- Enfermedad subyacente rápidamente fatal.
- Edad >50 años.
- Enfermedad no quirúrgica.
- Hospitalización en un servicio de ortopedia o urológico (gráfico 9).

- Inserción del catéter después del 6º día de hospitalización.
- Catéter insertado fuera de la sala de operaciones.
- Diabetes mellitus.
- Creatininemia >2 mg/dl en el momento del cateterismo.

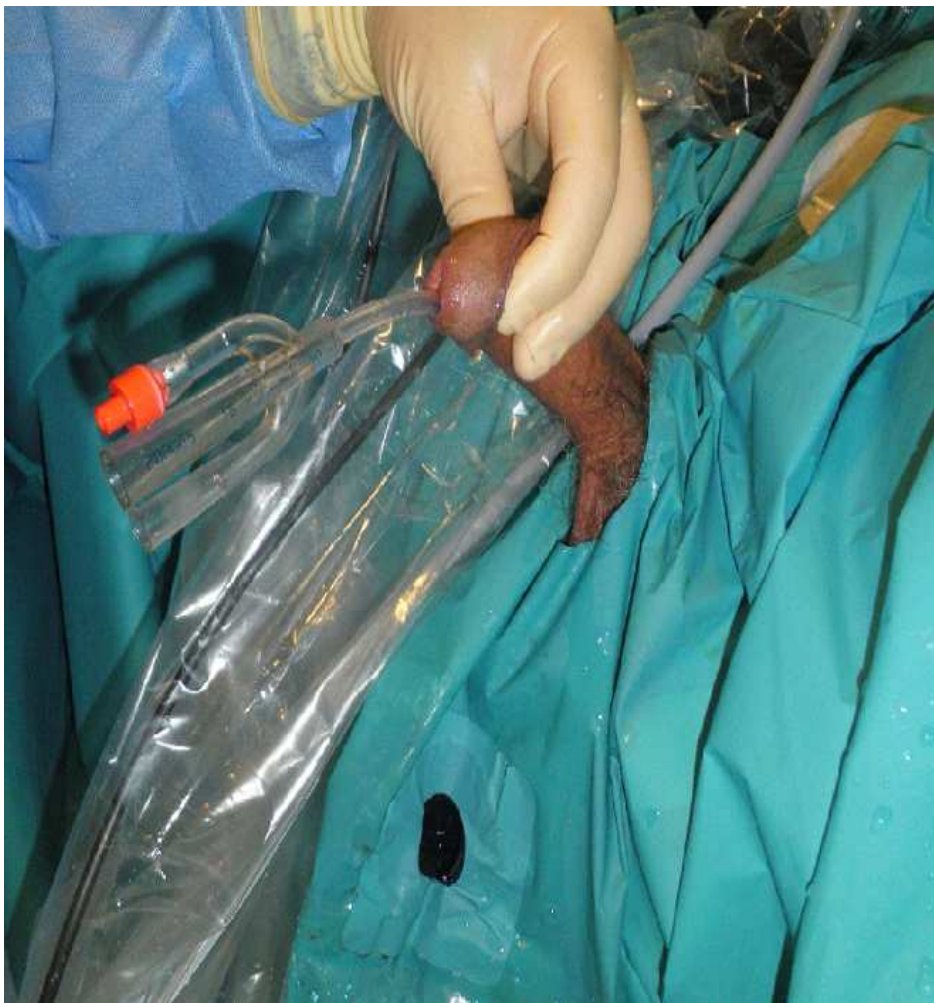


Gráfico 9. Sondaje uretral en el Servicio de Urología [75].

Los organismos adquiridos intraluminal suelen ser exógenos y el resultado de la transmisión cruzada de los organismos presentes en las manos del personal sanitario. Rara vez, los organismos como *Staphylococcus aureus* causan ITU superior por diseminación hematógnea. El biofilm que se forma en los catéteres urinarios es único y tiene importantes consecuencias para la prevención de las ITUAC. Este biofilm está integrado por grupos de microorganismos y matriz extracelular (principalmente materiales de polisacáridos) y se forma tanto en la superficie extraluminal como en la intraluminal de los catéteres urinarios. Normalmente, se compone de un tipo de microorganismo aunque es posible la formación de biofilms polimicrobianos [62].

Los organismos presentes en el biofilm crecen más lentamente que los organismos que se desarrollan dentro de la propia orina, y los microorganismos dentro del biofilm pueden ascender por el catéter en 1 a 3 días. Algunos organismos del biofilm, especialmente las especies de *Proteus*, tienen la capacidad de hidrolizar la urea y aumentar el pH de la orina. Esto permite la precipitación mineral, lo que conduce a la formación de incrustaciones minerales en el catéter o de cálculos renales. La formación del biofilm también es importante porque proporciona un entorno de protección contra los agentes antimicrobianos y las células inmunológicas. Los antimicrobianos penetran poco en el biofilm, en el que los microorganismos crecen más lentamente, lo que hace que los antimicrobianos disminuyan su efectividad [62].

En el paciente sondado los microorganismos pueden entrar en el aparato urinario durante la inserción de la sonda, lo que ocurre en el 1% en personas sanas y en el 30% en ancianos, o mientras el paciente esta

sondado. En este último caso los microorganismos ascienden por vía intraluminal, siendo más frecuente en hombres y en circuitos abiertos o por vía extraluminal, siendo más frecuente en mujeres y en circuitos cerrados [13, 18, 62].

La bacteriuria aumenta proporcionalmente al tiempo del sondaje, y los agentes etiológicos de la ITU varía ligeramente según se trate del sexo masculino o femenino, debido a que el reservorio en la mujer es su microbiota fecal, mientras que en el hombre es la microbiota ambiental. Muchas de las características tanto etiológicas como patogénicas de la ITU en el paciente sondado se deben a que los microorganismos construyen alrededor de la sonda un biofilm, intra y/o extraluminal, en el que posteriormente quedan secuestrados [18].

Las enterobacteriaceae son los agentes patógenos más comunes asociados a las ITUAC adquiridas en el hospital. Otros patógenos predominantes, especialmente en las ITU, son las especies *Candida*, *Enterococos* y *Pseudomona aeruginosa*s. Aunque la mayoría de las ITUAC (80%) vesicales en catéteres de corto plazo están causadas por un solo organismo, en el 77% a 95% de los casos las infecciones en los catéteres de permanencia prolongada son polimicrobianas; el 10% tiene más de 5 especies de organismos. Los datos brindados por el NHSN entre 2006 y 2007 muestran que el 24,8% de todas las bacterias *E. coli* aisladas de pacientes con ITUAC fueron resistentes a las fluoroquinolonas. Muchas enterobacterias producen beta-lactamasas de espectro extendido, dando como resultado, en algunos casos, la resistencia a los antimicrobianos beta-lactámicos no carbapenem. En 2006 y 2007, el 21,2% de los aislados de *Klebsiella pneumoniae* y el 5,5% de los aislados de *E. coli* en pacientes

con ITUAC fueron resistentes a la ceftriaxona o la ceftazidima. Algunas especies *Klebsiella* también producen carbapenemasas, lo que permite la resistencia a los carbapenémicos. En 2006 y 2007, el 10% de todos los aislados de *Klebsiella pneumoniae* de los pacientes con ITUAC fueron resistentes a los carbapenems (gráfico 10). La duración del cateterismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de las ITU [62].

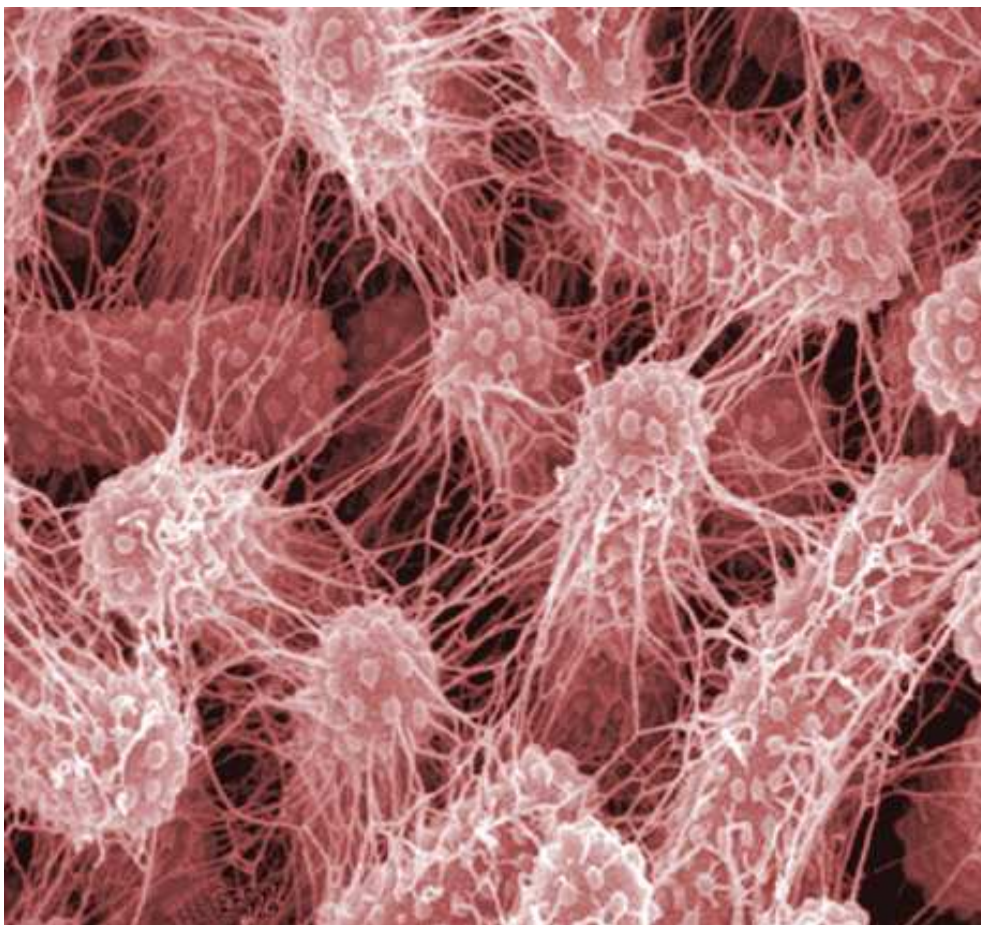


Gráfico 10. *Klebsiella pneumoniae* [76].

Las estrategias para la prevención de las ITUAC se deben centrar principalmente en limitar el uso y la duración de los catéteres, el uso de

una técnica aséptica para la inserción del catéter y el cumplimiento de la atención adecuada del catéter [62].

#### **1.4.4. Microbiota vaginal normal. Papel del *Lactobacillus*.**

Todas las situaciones en las que existe una alteración de la microbiota vaginal normal consistente en una disminución de la población de *Lactobacillus* spp. y un aumento de la de *E. coli* y otros uropatógenos (menopausia, vaginosis bacteriana, utilización del espermicida nonoxinol-9 u otros, antibioticoterapia, etc., se relacionan con un aumento de la frecuencia de ITU. *Lactobacillus* spp. protege a la vagina frente a la colonización por uropatógenos fundamentalmente porque interfiere la adherencia de los mismos al epitelio vaginal al bloquear sus receptores y porque inhibe su multiplicación mediante la producción y excreción H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ácido láctico y bacteriocinas. Algunos lactobacilos se adhieren ávidamente a las células del epitelio vaginal, otros bloquean eficientemente la adherencia al mismo de los uropatógenos y otros inhiben su crecimiento, siendo estas propiedades independientes y acumulativas en una determinada cepa [18].

#### **1.4.5. Factores dependientes del patógeno.**

En *E. coli* se han identificado 4 grupos filogenéticos a los que se denomina A, B1, B2 y D. Las cepas comensales derivan en su mayoría de los grupos A y B1 y poseen muy pocos factores de virulencia. Estas cepas constituyen el núcleo de la microbiota fecal, están adaptadas a una pacífica convivencia con el huésped, no producen enfermedad intestinal y solo



causan infección extraintestinal cuando existen factores favorecedores. Las cepas de *E. coli* patógenos extraintestinales (ExPEC), entre los que se incluyen los uropatógenos, derivan principalmente del grupo B2 y en menor medida del D y albergan genes que codifican factores extraintestinales de virulencia. Los genes responsables de los factores de virulencia se encuentran en el cromosoma bacteriano agrupados en fragmentos de ADN muy particulares denominados islas de patogenicidad o PAI. Estas PAI poseen un gran tamaño (entre 20-200 kb) y un contenido G+C y un *codon usage* distinto al resto del ADN de la bacteria. En *E. coli* se han descrito 7 PAI, cada una codificando distintos factores, aunque algunos pueden coincidir en más de una PAI. Una misma cepa de *E. coli* puede albergar diversas PAI [18].

Dado que la gran mayoría de episodios de ITU están producidos por microorganismos que provienen del colon, la flora fecal del paciente condiciona en gran medida la etiología de la ITU. En las heces de personas sanas coexisten una media de 3 clones distintos de *E. coli*, con un rango de 1 a 9. Predominan los *E. coli* de los grupos filogenéticos A (33%) y D (31%), seguidos por el B1 (19%) y B2 (17%). Sin embargo el 36% de mujeres albergan al menos un clon B2, los cuales suelen comportarse como los clones dominantes y exhiben un gran potencial virulento. Aproximadamente en el 90% de mujeres con cistitis no complicada producida por *E. coli*, el clon urinario está presente en las heces ya sea solo o acompañado de otros clones. Todo ello sugiere que la colonización fecal por *E. coli* B2 puede promover la abundancia del mismo y la pauciclinalidad y ello contribuir a las posteriores etapas de la patogénesis de la ITU [18].

La tabla 5 expresa los principales factores de virulencia de la E coli.

. Principales factores de virulencia de *E. coli*

<b>Adhesinas:</b>	Fimbriadas	fimbrias P: alelos I, II y III fimbria tipo 1 fimbria F1C fimbria S
	No fimbriadas (adhesinas X)	adhesina del antígeno Dr adhesina AFA I y AFA III adhesina M
<b>Toxinas:</b>	Hemolisina Factor citotóxico necrotizante Toxina citoletal distensiva	
<b>Sistemas de captación de hierro (sideróforos):</b>	Aerobactina Yersiniabactina	
<b>Invasinas:</b>	Invasina del endotelio cerebral	
<b>Mecanismos evasores de las defensas del huésped:</b>	Cápsula	K1, K2, K13, K5,
	Antígenos O	O6, O4, O1, O2, O18, O83, O7
	Resistencia al suero: proteína TraT, plásmido Col V	

Tabla 5: Factores de virulencia de la E coli [18].

### 1.5. Diagnóstico de infección urinaria.

La infección del tracto urinario incluye una gran variedad de síndromes clínicos, como son: bacteriuria asintomática, síndrome uretral agudo en mujeres, cistitis (gráfico 11), pielonefritis, prostatitis e infecciones urinarias recurrentes [18].

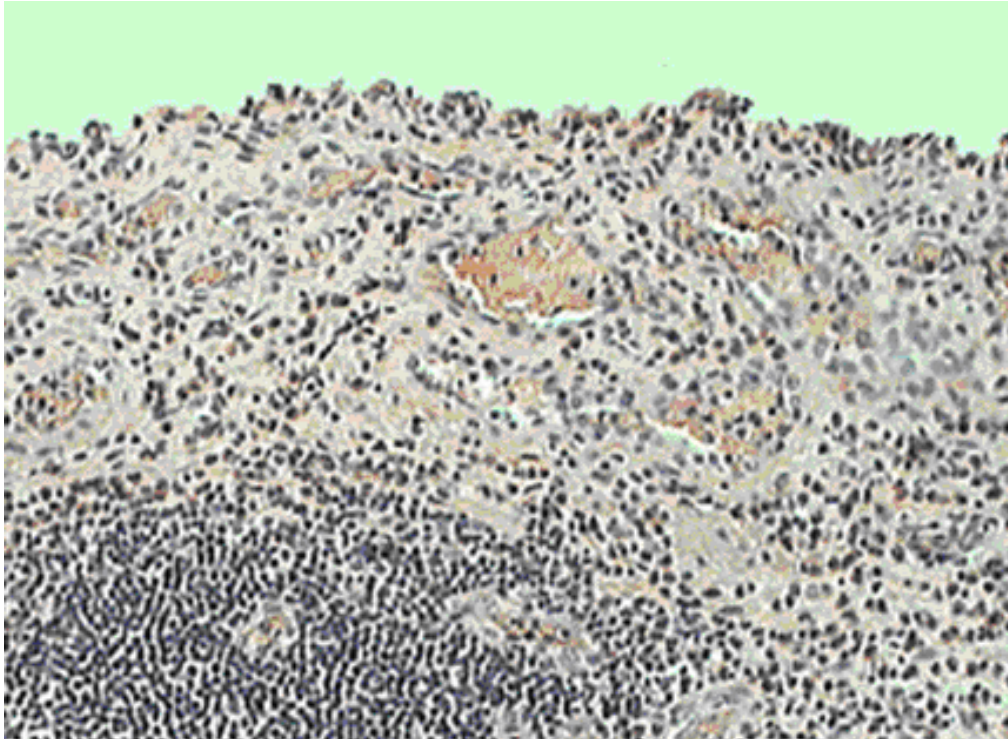


Gráfico 11. Imagen anatomopatológica de cistitis [77].

La probabilidad de tener una ITU se incrementa significativamente con los siguientes signos y síntomas: disuria, polaquiuria, hematuria, dolor lumbar y ausencia de secreción vaginal. Los síntomas aislados de ITU no son suficientes para su diagnóstico, mientras que la combinación de signos y síntomas puede elevar la probabilidad de diagnóstico certero a más del 90% [3].

Las tiras reactivas son útiles en caso de síntomas aislados, ya que la positividad de los leucocitos y nitritos apoya el diagnóstico de ITU. Sin embargo, si el resultado es negativo, no se puede descartar la existencia de ITU por la baja sensibilidad de la prueba. En un estudio de 2007, McIsaac

valida una regla diagnóstica de tres criterios (disuria, leucocituria y nitritos). La presencia de 2 o más de estos criterios se consideró un predictor útil de urocultivo positivo (sensibilidad del 80% y especificidad del 54%) y válido para identificar a las mujeres en las que el tratamiento antibiótico empírico es adecuado. Frente al criterio clínico, seguir esta regla de decisión hubiera disminuido la prescripción innecesaria de antibióticos un 40% (uso de antibiótico con urocultivo negativo), así como la petición de urocultivo en un 59% [78].

El urocultivo no suele ser necesario en la mayoría de las mujeres con cistitis no complicada, y su solicitud no debe ser motivo de retrasar el inicio del tratamiento, ya que los microorganismos causales y su susceptibilidad a los antibióticos son normalmente predecibles. El urocultivo está indicado en casos de duda diagnóstica, fracasos de tratamiento, mujeres embarazadas, hombres, ancianos con signos clínicos de infección, infección urinaria recurrente, o en infecciones urinarias complicadas (inmunocomprometidos, alteraciones anatómicas...) [79].

La infección de orina aguda sin complicación en la mujer muestra clínica de disuria, urgencia, frecuencia, dolor suprapúbico. Se acepta que en la ITU no complicada, los síntomas urinarios no han de existir en las 4 semanas subsiguientes a un episodio de calificado de ITU [23]. En el laboratorio encontramos  $\geq 10 \text{WBC/mm}^3$ ,  $\geq 10^3 \text{CFU/mL}$ .

La pielonefritis aguda sin complicación se presenta con fiebre y dolor en flanco, sin otra etiología que justifique estos síntomas, y sin que exista historia o clínica evidente de anormalidad urológica (ecografía, radiología) y en laboratorio  $\geq 10 \text{WBC/mm}^3$ ,  $\geq 10^4 \text{CFU/mL}$  [11].

La distinción entre ITU complicada y no complicada resulta práctica y necesaria, y cumple varios objetivos. En primer lugar, la definición de ITU complicada delimita a un grupo de pacientes que habitualmente precisan tratamiento antibiótico prolongado, con las consiguientes consecuencias en morbilidad, coste y resultados. En segundo lugar, selecciona pacientes que pueden requerir intervenciones de distinto tipo, como cirugía, endoscopia u otras. En tercer lugar, de lo anterior se desprende que los pacientes englobados bajo esta definición requerirán probablemente la asistencia de un especialista en Urología. Una ITU complicada es la que se produce en un paciente con un aparato urinario anatómicamente anómalo o con patologías médicas o quirúrgicas concomitantes significativas [34, 80].

#### **1.6. Tratamiento de las infecciones urinarias.**

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

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

Las resistencias de *E. coli* varía entre las distintas regiones geográficas. Por otra parte, los urocultivos provienen mayoritariamente de infecciones complicadas y de recurrencias/recidivas, y los antibióticos utilizados en ITU que se excretan por la orina alcanzan en el tracto urinario concentraciones superiores a las utilizadas en las pruebas de laboratorio.

Esto explicaría en parte por qué la resistencia bacteriana no se asocia siempre a fracaso del tratamiento [19].

### **1.6.1. Recomendaciones generales según el espectro bacteriano.**

Las infecciones urinarias son, tras las respiratorias, las infecciones más frecuentes en Atención Primaria. Es un problema más frecuente en las mujeres que en los varones. Un 50% de las mujeres presentan alguna infección durante la vida adulta y un 10% tras la menopausia. La gestación multiplica por 15 el riesgo de sufrir una infección. El 90% de las infecciones son causadas por *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* (gráfico 12) y enterococos, siendo con mucho la más frecuente *E. coli*, que por sí sola supone el 65-85% de las mismas. El principal problema que plantea al clínico es la selección del antimicrobiano para el tratamiento de las mismas, puesto que en un primer momento no se dispone de los resultados del cultivo ni del antibiograma. A pesar de que en algunos estudios se ha observado que la tasa de respuesta clínica es superior a la de sensibilidad a los antimicrobianos *in vitro*, parece lógico iniciar el tratamiento por los antibióticos que presentan tasas de sensibilidad >90%. En un estudio llevado a cabo en España en 2008, cumplirían este criterio la fosfomicina, la nitrofurantoína y los betalactámicos (excepto la ampicilina). Es de destacar la elevada resistencia a algunos de los antimicrobianos más utilizados en Atención Primaria, como es el caso del ciprofloxacino, que han aumentado de forma importante en los últimos años [19].

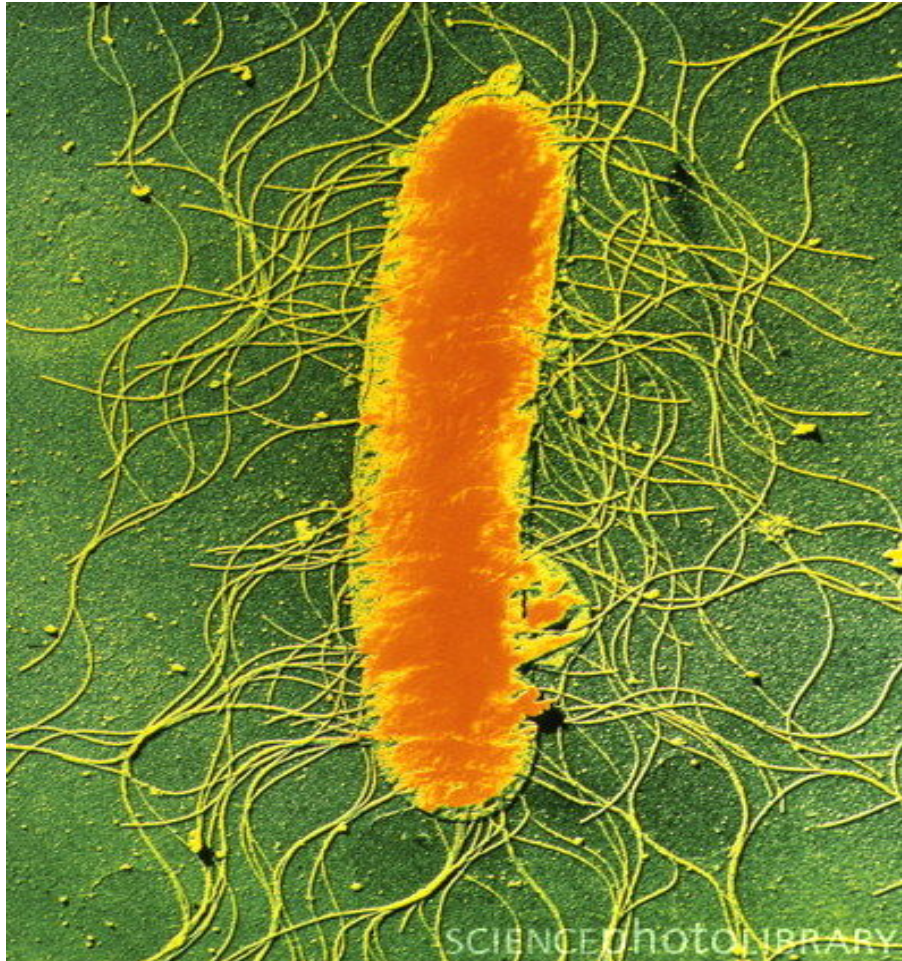


Gráfico 12. *Proteus mirabilis* [81].

La comodidad y "seguridad" de las fluorquinolonas en tratamientos empíricos ha llevado a un verdadero abuso en su prescripción, y con ello a la emergencia de cepas resistentes. Varios estudios evidencian que este uso inapropiado es con mucho el principal determinante de resistencia. Refuerza los resultados de un metanálisis [82] y una extensa bibliografía previa [83] sobre la influencia de la presión antibiótica.

Los pacientes con infección urinaria por *E. coli* que han recibido quinolonas en los 6 meses anteriores tienen un riesgo de que la cepa sea resistente casi 18 veces mayor. En España, la frecuencia global de aislados clínicos de *E. coli* resistentes a fluorquinolonas es muy elevada, del 31,5% en 2009, siendo los terceros en Europa tras Chipre e Italia [84].

La primera conclusión práctica individual es que en nuestro entorno, las fluorquinolonas no deben indicarse en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias graves. En las no graves (cistitis) puede contemplarse si el paciente no tiene ninguno de los factores de riesgo reconocidos para infección con cepas resistentes y no puede utilizarse una opción mejor (cefalosporinas orales de 3ª generación o fosfomicina -mejor desde el punto de vista ecológico-). La segunda conclusión es que debemos ser muy conscientes de la presión selectiva que ejercemos sobre el entorno microbiano [85].

En la tabla 6 se muestra la relaciones más frecuentes entre los diversos cuadros clínicos de ITUs y los patógenos, según la Asociación Europea de Urología [11].



DIAGNÓSTICO			PATÓGENO/ESPECIE MÁS FRECUENTE
CISTITIS COMPLICADA	AGUDA	NO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• <i>Klebsiella</i></li> <li>• <i>Proteus</i></li> <li>• <i>Estafilococos</i></li> </ul>
PIELONEFRITIS COMPLICADA	AGUDA	NO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• <i>Proteus</i></li> <li>• <i>Klebsiella</i></li> <li>• Otras bacterias intestinales</li> <li>• <i>Estafilococos</i></li> </ul>
ITU COMPLICADA			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• Enterococos</li> <li>• <i>Pseudomonas</i></li> <li>• <i>Estafilococos</i></li> </ul>
ITU NOSOCOMIAL			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Klebsiella</i></li> <li>• <i>Proteus</i></li> </ul>
PIELONEFRITIS COMPLICADA	AGUDA		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterobacter</i></li> <li>• Otras bacterias intestinales</li> <li>• (<i>Candida</i>)</li> </ul>
PROSTATITIS AGUDA CRÓNICA			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• Otras bacterias intestinales</li> <li>• <i>Pseudomonas</i></li> <li>• Enterococos</li> <li>• <i>Estafilococos</i></li> <li>• <i>Chlamydia</i></li> <li>• <i>Ureaplasma</i></li> </ul>
EPIDIDIMITIS AGUDA			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• Otras bacterias intestinales</li> <li>• <i>Pseudomonas</i></li> <li>• Enterococos</li> <li>• <i>Estafilococos</i></li> <li>• <i>Chlamydia</i></li> <li>• <i>Ureaplasma</i></li> </ul>
UROSEPSIS			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• Otras bacterias intestinales</li> </ul> <p>Tras intervenciones urológicas – patógenos multirresistentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pseudomonas</i></li> <li>• <i>Proteus</i></li> <li>• <i>Serratia</i></li> <li>• <i>Enterobacter</i></li> </ul>

Tabla 6. Relación entre cuadros clínicos de ITUs y patógenos [11].

### **1.6.2. Tratamiento de ITU aguda no complicada.**

El tratamiento con antibióticos durante tres días es similar al de cinco a diez días en cuanto a alcanzar una curación sintomática durante el tratamiento de la ITU no complicada, mientras que el tratamiento más largo resulta más efectivo en cuanto a lograr una curación bacteriológica. A pesar de la mayor tasa de efectos adversos, se considera que el tratamiento durante cinco a diez días para las mujeres en las que es importante la erradicación de la bacteriuria [86].

De acuerdo con recomendaciones de fuerza y calidad de la evidencia científica validadas [87], las actuales guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y de la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas consideran que el tratamiento óptimo para la infección aguda de tracto urinario no complicada podrían ser las pautas siguientes [88]:

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

- Los datos son insuficientes para hacer una recomendación de qué antimicrobianos se debe utilizar en cistitis en cuanto a la prevalencia de la resistencia.
- La fosfomicina trometamol 3 g en dosis única es una opción apropiada para el tratamiento que está disponible debido a una resistencia mínima y la menor propensión a daños colaterales, pero parece que tienen una eficacia inferior en comparación con el estándar de regímenes de corta duración de acuerdo a los datos presentados en EE.UU. Food and Drug Administration (FDA) y se resumen en la Carta Médica (A-I).
- Pivmecilinam 400 mg al día durante 3-7 días es una opción apropiada para el tratamiento en las regiones donde está disponible (disponibilidad limitada a algunos países europeos), debido a la resistencia mínima y la menor propensión de daños colaterales, pero puede tener una eficacia inferior en comparación con otros tratamientos disponibles (A-I).
- Las fluoroquinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino y levofloxacino) son altamente eficaces en los regímenes de 3 días (A-I) pero tienen una relevante propensión a los daños colaterales y se deben reservar y considerar antimicrobianos alternativos para la cistitis aguda (A-III).
- Los agentes  $\beta$ -lactámicos, incluyendo la amoxicilina-ácido clavulánico, cefdinir, cefaclor y cefpodoxima proxetil, en los regímenes de 3-7 días son opciones apropiadas para la terapia cuando otros agentes que se recomienda no se puede utilizar (B-I). Otros  $\beta$ -lactámicos, como la cefalexina, no están tan bien estudiados, pero también puede ser apropiado en ciertas situaciones (B-III).
- El  $\beta$ -lactámico en general, tiene una eficacia inferior y más efectos adversos, en comparación con otros antimicrobianos en el tratamiento de las ITU (B-I). Por estas razones, los  $\beta$ -lactámicos excepto pivmecilinam deben utilizarse con precaución para la cistitis no complicada.
- Amoxicilina o ampicilina no debe ser utilizado para el tratamiento empírico, dada la eficacia relativamente pobre, como se indica en las directrices de 1999 [89] y la muy alta prevalencia de resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo (A-III) [90, 91].

- En un estudio de Mc Kinnell et al. realizan un análisis exhaustivo y complejo de costo y sensibilidad microbiológica para determinar el nivel de resistencia a trimetoprim/sulfametoxazo y fluorquinolonas que debería existir para justificar la utilización de nitrofurantoína como tratamiento empírico inicial en la ITU desde el punto de vista económico, teniendo en cuenta la respuesta clínica (pero se debe tener en cuenta limitaciones de un estudio de análisis de datos retrospectivo) [92].

### **1.6.3. Tratamiento de la ITU complicada.**

Las guías de práctica clínica actuales de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y de la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas consideran en los apartados siguientes el tratamiento óptimo para la infección de tracto urinario complicada [88]:

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

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

- Una fluoroquinolona por vía oral una vez al día, incluyendo ciprofloxacino (1000 mg de liberación extendida de 7 días) o levofloxacino (750 mg durante 5 días), es una opción apropiada para la terapia en pacientes que no requieren hospitalización, donde la prevalencia de la resistencia de los uropatógenos en la comunidad no se conoce que supera el 10% (B-II). Si la prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas se cree que supera el 10%, se recomienda una dosis intravenosa inicial de larga acción antimicrobiana parenteral, tal como 1 g de ceftriaxona (B-III) o un aminoglucósido 24 horas, ( B-III).

- Trimetoprima-sulfametoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 14 días es una opción apropiada para el tratamiento si el uropatógeno se sabe que es susceptible (A-I). Si TMS se utiliza cuando la susceptibilidad no se conoce, se recomienda una dosis intravenosa inicial de larga acción antimicrobiana parenteral, tal como 1 g de ceftriaxona (B-II) o un aminoglucósido 24horas ( B-III)

- Agentes  $\beta$ -Lactámicos orales son menos eficaces que otros agentes disponibles para el tratamiento de la pielonefritis (B-III ). Si se utiliza una dosis oral de  $\beta$ -lactámicos se recomienda una dosis inicial intravenosa de un antimicrobiano con una acción prolongada parenteral, tal como 1 g de ceftriaxona (B-II) o un aminoglucósido 24 horas (B-III).

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

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

La Canadian Task Force establece 3 niveles de recomendación [87]:

A: Buena evidencia para apoyar una recomendación a favor o en contra de su uso.

B: Moderada evidencia para apoyar una recomendación a favor o en contra de su uso.

C: Escasa evidencia para apoyar una recomendación.

Además, distingue 3 niveles de la calidad de la evidencia científica:

I: Evidencia obtenida a partir de al menos uno o más de un estudio adecuadamente aleatorizado y controlado.

II. Evidencia obtenida de uno o más de un estudio 1 bien diseñado, sin asignación al azar; de estudios de cohortes o de casos y controles estudios analíticos (preferiblemente de > 1 centro), a partir de múltiples series de tiempo, o de los resultados dramáticos de experimentos no controlados.

III: Evidencia obtenida de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

La tabla 7 resume: Diagnóstico inicial, tratamiento antimicrobiano empírico inicial y duración recomendada del tratamiento según la EAU [11]: IBL = inhibidor de betalactamasas; ITU = infección de tracto urinario. \*Fluoroquinolona con excreción principalmente renal. <sup>‡</sup> Siempre que sea posible, se evitarán las fluoroquinolonas en la cistitis no complicada solo en las zonas con una tasa de resistencia < 20% (de E. coli).

DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO INICIAL	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
<b>CISTITIS AGUDA NO COMPLICADA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX</li> <li>• Nitrofurantoína</li> <li>• Fosfomicina trometamol</li> <li>• Pivmecilinam</li> <li>• Fluoroquinolona (altern.)*<sup>‡</sup></li> </ul>	3 días (5-)7 días 1 día (3-)7 días (1-)3 días
<b>PIELONEFRITIS AGUDA NO COMPLICADA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoroquinolona l</li> <li>• Cefalosporina (grupo 3a)</li> </ul> Alternativas:• Aminopenicilina/IBL• Aminoglucósido	7-10 días
<b>ITU COMPLICADA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoroquinolona*</li> <li>• Aminopenicilina/IBL</li> <li>• Cefalosporina (grupo 2)</li> <li>• Cefalosporina (grupo 3a)</li> <li>• Aminoglucósido</li> </ul> Si el tratamiento inicial fracasa en 1-3 días o en casos clínicamente graves: Fármaco activo contra <i>Pseudomonas</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoroquinolona, si no se usó inicialmente</li> <li>• Acilaminopenicilina/IBL</li> <li>• Cefalosporina (grupo 3b)</li> <li>• Carbapenem</li> <li>• ± Aminoglucósido</li> </ul> En caso de <i>Candida</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluconazol</li> <li>• Anfotericina B</li> </ul>	3-5 días tras la defervescencia o el control/eliminación de factor de riesgo
<b>ITU NOSOCOMIAL</b>		
<b>PIELONEFRITIS AGUDA COMPLICADA</b>		
<b>PROSTATITIS AGUDA CRÓNICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoroquinolona*</li> </ul> Alternativa en la prostatitis bacteriana aguda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalosporina (grupo 3a/b)</li> </ul> En caso de <i>Chlamydia</i> o <i>Ureaplasma</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxiciclina</li> <li>• Macrólido</li> </ul>	Agudo: 2-4 semanas  Crónico: 4-6 semanas o más
<b>EPIDIDIMITIS AGUDA</b>		
<b>UROSEPSIS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalosporina (grupo 3a/b)</li> <li>• Fluoroquinolona*</li> <li>• Acilaminopenicilina/IBL activo contra <i>Pseudomonas</i></li> <li>• Carbapenem</li> <li>• ± Aminoglucósido</li> </ul>	3-5 días tras la defervescencia o el control/eliminación del factor de riesgo

#### **1.6.4. Recomendaciones en situaciones especiales.**

##### **1.6.4.1. ITU durante el embarazo.**

Las mujeres embarazadas no parecen ser más propensas a las infecciones urinarias que otras mujeres. Pero cuando una infección se produce en una mujer embarazada, es más probable que afecte a los riñones. Alrededor de 4-5% de las mujeres embarazadas desarrollan una infección urinaria. Los científicos creen que los cambios hormonales y los cambios en la posición de las vías urinarias durante el embarazo hacen que sea más fácil para las bacterias viajar por los uréteres hacia los riñones y causar infección [23].

La ITU presenta una gran morbilidad para la madre y el feto. Es fundamental detectar la presencia de infección sintomática o asintomática lo más tempranamente posible y tratarla correctamente. La cistitis y la pielonefritis al ser infecciones sintomáticas permiten un diagnóstico más precoz, pero la BA al no presentar síntomas clínicos solo puede detectarse por medio de estudios de laboratorio. Casi todas las embarazadas con bacteriuria pueden diagnosticarse en el primer trimestre y el procedimiento diagnóstico de elección es el urocultivo, por lo que está indicado hacerlo siempre en toda mujer embarazada [93].

La prevalencia de bacteriuria asintomática en la embarazada es del 2-7%. En ausencia de tratamiento antibiótico, un tercio de las embarazadas con bacteriuria asintomática desarrollan una pielonefritis. La erradicación de la bacteriuria disminuye este riesgo y asimismo el riesgo de parto prematuro y de recién nacido de bajo peso. Por ello se recomienda realizar a todas las embarazadas un urocultivo (las tiras reactivas no son suficientemente sensibles) a partir de la semana 12 de gestación [94].

Recientemente algunos autores recomiendan realizar urocultivo al finalizar el tratamiento y tras la erradicación de la bacteriuria se debería realizar urocultivos mensuales hasta el final del embarazo [95].

La bacteriuria asintomática se trata con una pauta de siete días basada en las pruebas de sensibilidad. Como profilaxis de las infecciones



recidivantes (sintomáticas o asintomáticas) pueden utilizarse 125-250 mg/día de cefalexina o 50 mg/día de nitrofurantoína [11].

Las pautas cortas no están tan bien establecidas como en mujeres no embarazadas, pero algunos autores también las recomiendan, incluyendo la monodosis de 3 g de fosfomicina-trometamo [11].

En la pielonefritis aguda la hospitalización de la paciente embarazada tiene como objetivo manejar la infección y vigilar la presencia de posibles complicaciones obstétricas. Se aconseja realizar [93]:

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

#### **1.6.4.2. ITU en mujeres postmenopáusicas.**

La infección urinaria recurrente ITUR se define como tres episodios de ITU en los 12 meses anteriores o dos episodios en los últimos seis meses. En las mujeres postmenopáusicas la tasa de prevalencia de presentar un episodio de ITU en un año varía del 8% al 10%. De las

mujeres que tienen un episodio, el 5% presentará una recurrencia en el año [96, 97].

Durante las últimas décadas ha habido un mayor interés en el tratamiento con estrógenos locales u orales para la prevención de la ITU y los síntomas urinarios en las mujeres postmenopáusicas. La investigación básica ha demostrado que los receptores de estrógenos están presentes en la vagina, la uretra, el trigono de la vejiga y la musculatura del suelo pelviano. Se considera que los mismos desempeñan una función fundamental en el mecanismo de la continencia [98, 99].

La flora vaginal cambia con la reducción de los estrógenos locales y circulantes durante la menopausia. Después de la menopausia el pH vaginal sube y los *Lactobacillus* vaginales disminuyen, lo que permite que las bacterias gramnegativas crezcan y actúen como gérmenes uropatógenos. Una revisión sistemática Cochrane [100] concluyó que los estrógenos vaginales mejoran la atrofia vaginal y aumentan los *Lactobacillus* vaginales. Una revisión sistemática Cochrane [101] informó que los estrógenos son efectivos en la impresión subjetiva de curación en las mujeres con incontinencia urinaria, y que aumenta la presencia de *Lactobacillus* y disminuye el pH vaginal. A partir de estas pruebas los estrógenos han sido recomendados como una estrategia para la prevención de la ITU en mujeres postmenopáusicas. Se han probado diferentes métodos de administración: oral, crema vaginal, tabletas vaginales, anillo vaginal y pesarios vaginales.

#### **1.6.4.3. ITU en niños.**

La infección de vías urinarias es un problema frecuente en la población pediátrica. La Organización Mundial de la Salud ha estimado

que la enfermedad se diagnostica en 1% de los niños y 3-8% de las niñas. La mayor parte de las infecciones ocurre durante los primeros años. La tasa de recurrencia es de 12 a 30%, con mayor probabilidad en menores de seis meses, en caso de reflujo vesico-ureteral grave y en aquellos con gammagrafía renal anormal al momento de la primera infección [102].

En contraste con el curso generalmente benigno en la población adulta, la ITU en los niños, especialmente en menores de tres años, tiene mayor dificultad para el diagnóstico y mayor riesgo de complicaciones y secuelas. Se calcula que la infección urinaria ocurre en un 2.1% de las niñas y en 2.2% de los niños antes de los dos años de edad [103].

Entre un 8 y 40% de los menores de seis años con ITU tienen reflujo vesicoureteral; otras anomalías comunes incluyen hidronefrosis, uropatía obstructiva y doble sistema colector [103].

De un 10 a 65% de los menores de dos años presentarán cicatrices renales. Estas últimas se asocian con el desarrollo de hipertensión y enfermedad renal terminal. Se ha encontrado que entre 10 y 25 % de los enfermos con insuficiencia renal crónica, tienen como causa pielonefritis crónica [104].

En consecuencia, es crucial tener un entendimiento claro de la patogénesis, factores de riesgo, indicaciones e interpretación de las pruebas diagnósticas, así como del uso apropiado de la terapia antimicrobiana y del manejo integral de los niños con ITU [105].

Un diagnóstico adecuado es extremadamente importante en este grupo de edad, porque permite identificar, tratar y evaluar a niños con riesgo de daño renal, así como evitar tratamientos y evaluaciones

innecesarios. Los análisis de costo-efectividad han estimado que la rentabilidad de prevenir un caso de enfermedad crónica como hipertensión o enfermedad renal terminal significa 700 mil dólares en base al tiempo de vida productivo de un adulto joven sano [106].

Las vías urinarias en condiciones normales se encuentran protegidas por diferentes mecanismos anatómicos, fisiológicos y antibacterianos; el tamaño de la uretra en niños es un factor protector, pero en las niñas es un factor de riesgo para el desarrollo de ITU, la piel redundante del prepucio incrementa la frecuencia de ITU en niños menores de tres meses no circuncidados. La urea, ácidos orgánicos, el pH ácido y los mucopolisacáridos de la pared vesical son mecanismos protectores para inhibir la multiplicación bacteriana. Existe controversia en el papel de la IgA secretoria para proteger al huésped de la colonización bacteriana; las células fagocíticas pueden prevenir la diseminación de la infección, sin embargo no existe evidencia de que los pacientes con neutropenia tengan mayor incidencia de ITU.

Las vías para la adquisición de ITU en la edad pediátrica son la hematógena y la ascendente; la primera se presenta más frecuentemente en recién nacidos y menores de tres meses de vida y la segunda es la más frecuente en otros grupos etareos [106].

Los períodos de tratamiento deben prolongarse a 7-10 días. No deben utilizarse tetraciclinas ni fluoroquinolonas debido a sus efectos adversos en dientes y cartílagos [11].

En caso de bacteriuria asintomática en niños que pueden ser portadores de una nefropatía cicatrizal o de reflujo vesicoureteral, se cree que deben ser estudiados, inicialmente, con una ecografía renal y con

pruebas básicas de función renal. Entre éstas, las más sensibles son la prueba de concentración renal y la determinación de la eliminación urinaria de microalbúmina.

La osmolalidad urinaria máxima es un parámetro funcional renal muy sensible, de tal modo que es el primer parámetro que se altera en muchas nefropatías [107] como sucede, por ejemplo, en las uropatías obstructivas [108].

Es conocido que en los casos de reflujo vesicoureteral, más evidente en los de mayor grado, la osmolalidad urinaria máxima está reducida [109, 110] previamente, la prueba de concentración se ha recomendado como método de seguimiento en los pacientes afectos de bacteriuria asintomática [111, 112].

Es, asimismo, un buen marcador indirecto de función glomerular, de tal modo que una capacidad de concentración renal normal garantiza que la tasa de filtración glomerular también lo es [113].

La determinación de microalbúmina se utilizó inicialmente con la intención de detectar la nefropatía diabética en una fase incipiente [114].

Más tarde, se supo que es un buen marcador de disfunción endotelial así como de hiperfiltración glomerular, cuando existe pérdida de parénquima renal [115]. Debe calcularse en la primera orina del día en forma de cociente con respecto a la creatinina; después de la osmolalidad urinaria máxima, es el segundo parámetro más sensible para detectar pérdidas de parénquima renal. Así, en un estudio en el que incluimos a 155 niños de los que se disponía, en todos los casos, del resultado de la gammagrafía renal realizada con DMSA, la sensibilidad de la osmolalidad

urinaria máxima, del cociente microalbúmina/creatinina y del GFR para detectar anomalías morfológicas con pérdida de parénquima renal fue de 40,2%, 25,9% y 10,8%, respectivamente; agrupando los dos primeros de esos parámetros, la sensibilidad ascendió a 46,3% [107].

Para algunos autores [116] si la ecografía, la prueba de concentración y la microalbuminuria son normales, no se realiza ningún estudio morfológico más. Si existe asimetría renal, imágenes ecográficas sugestivas de cicatriz o de dilatación ureteral y/o la función renal está alterada, se valora la solicitud de una gammagrafía renal y/o de una cistografía.

Es optativo, pero conveniente, determinar la calciuria y la citraturia. En niños con bacteriuria asintomática se ha comprobado una prevalencia de hipercalciuria del orden del 60%; sus padres, además, presentaban una elevada frecuencia de anomalías metabólicas causantes de cálculos renales [117].

En caso de concurrir síntomas propios de vejiga hiperactiva como urgencia miccional, incontinencia diurna o enuresis nocturna, debe valorarse la prescripción de un tratamiento con anticolinérgicos y/o la indicación de la realización de un estudio urodinámico.

#### **1.6.4.4. ITU agudas no complicadas en varones jóvenes.**

La bacteriuria asintomática y la infección sintomática del tracto urinario son mucho menos comunes en los hombres que en mujeres debido a la mayor longitud uretral, ambiente periuretral más seco (con la

colonización menos frecuente alrededor de la uretra) y a la existencia de sustancias antibacterianas en el líquido prostático.

Ha sido convencional considerar todas las infecciones urinarias (y, presumiblemente, la bacteriuria asintomática) en los hombres como complicadas, ya que la mayoría se producen en los niños o en los ancianos, en asociación con anomalías urológicas, como la obstrucción del tracto urinario inferior (por ejemplo, debido a la hiperplasia prostática) o instrumentación. Sin embargo, ITU no complicadas agudas ocurren en un pequeño número de hombres entre 15 y 50 años de edad. Los factores de riesgo asociados con estas infecciones incluyen relaciones sexuales con penetración anal (la exposición a *E. coli* en el recto) y la falta de circuncisión (aumento de *E. coli* la colonización del glande y del prepucio), o cuya pareja sexual es colonizada por uropatógenos.

La cistitis aguda no complicada o pielonefritis en hombres adultos sanos es poco frecuente, pero generalmente es causado por el mismo espectro de uropatógenos con el mismo perfil de susceptibilidad antimicrobiana que la observada en las mujeres [118].

Para los hombres, la bacteriuria asintomática se define como el hallazgo de un recuento de  $\geq 10^5$  UFC / ml en una sola muestra de orina espontánea recogida en condiciones de asepsia, en ausencia de síntomas, con una sensibilidad y especificidad del 97% [119].

No hay evidencias de buena calidad para proponer el tratamiento óptimo en las ITU del varón. Como tratamiento empírico se suele considerar de elección una fluorquinolona, como ciprofloxacino, por su capacidad de penetrar en el tejido prostático [11, 79].

Al finalizar el tratamiento se realizará un nuevo urocultivo (1-2 semanas postratamiento). No estaría indicado seguir investigando los casos que se resuelvan satisfactoriamente y que no presentan indicios de otras anomalías [3].

El tratamiento debe durar al menos siete días [11].

#### **1.6.4.5. ITU complicadas debidas a trastornos urológicos.**

Una ITU complicada es una infección asociada a un trastorno, como anomalías estructurales o funcionales del aparato genitourinario, o a la presencia de una enfermedad subyacente, lo que aumenta el riesgo de contraer una infección o de que fracase el tratamiento [120-122].

Hay dos criterios obligatorios para definir una ITU complicada: un urocultivo positivo y uno o más de los factores enumerados a continuación [11].

- Presencia de una sonda permanente, endoprótesis o férula (uretral, ureteral, renal) o uso de sondaje vesical intermitente
- Orina residual posmiccional > 100 ml
- Uropatía obstructiva de cualquier etiología, por ejemplo, obstrucción de la salida vesical (incluida la vejiga neurógena), cálculos y tumores
- Reflujo vesicoureteral u otras anomalías funcionales
- Modificaciones de las vías urinarias, como un asa o reservorio ileal
- Lesiones químicas o por irradiación del uroepitelio
- ITU peri y postoperatorias



- Insuficiencia y trasplante renal, diabetes mellitus e inmunodeficiencia

En relación con el pronóstico y los estudios clínicos, se recomienda estratificar las ITU complicadas debidas a trastornos urológicos en al menos dos grupos [123]:

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

Hasta que no se eliminen completamente los factores predisponentes, no suele ser posible la curación real (es decir, ausencia de infección recurrente). Han de corregirse estas anomalías, siempre que sea posible, como parte esencial del tratamiento. Cuando no puede eliminarse la anomalía urológica subyacente, las infecciones recurrentes son la norma, ya sea en forma de recidiva (es decir, por el mismo microorganismo) o de reinfección (es decir, por un microorganismo nuevo). Por este motivo, ha de efectuarse un urocultivo entre 5 y 9 días después de la finalización del tratamiento y repetirse entre 4 y 6 semanas más tarde [11].

### **1.6.5. Profilaxis antimicrobiana en las ITUs recidivantes no complicadas.**

En una revisión Cochrane se concluye que la profilaxis antimicrobiana continua (una dosis diaria nocturna inferior a la terapéutica durante 6-12 meses) es eficaz en disminuir la tasa de recurrencias de la infección urinaria durante el periodo de tratamiento. No obstante, no modifica el curso de la ITU recurrente y un 50-60% de mujeres volverán a presentar una recurrencia a los 3-4 meses de haber finalizado el tratamiento. En estos casos se puede mantener hasta dos años o incluso durante un periodo más prolongado. Con algunos antibióticos como cotrimoxazol (no útil en nuestro medio dada la elevada resistencia esperable) hay experiencia de incluso 5 años. Sin embargo, no hay ensayos clínicos con duraciones superiores a un año, por lo que se desconoce cuál es la duración óptima del tratamiento [21, 94].

La elección del antimicrobiano ha de hacerse según la política de antibióticos local. En nuestro medio, nitrofurantoína 50 mg en dosis nocturna es una buena opción. Tener en cuenta que puede presentar efectos adversos, principalmente en pacientes a partir de los 50 años, y aunque muy infrecuentes, puede ocasionar reacciones pulmonares y alergias cutáneas. Otras opciones podrían ser pautas diarias continuas con una sola dosis de norfloxacino (200 mg) o cefalexina (125 mg), o bien fosfomicina-trometamol 3 g cada 10 días [21, 94].

La profilaxis en dosis única postcoital puede ser una buena opción cuando la ITU se relaciona con el coito. Una relación causal se puede sospechar cuando el intervalo entre el coito y la infección es de 24-48 horas de manera consistente. Las ventajas serían la utilización de menores

dosis de antibióticos y menos efectos adversos. Los antibióticos recomendados son los mismos que para la profilaxis continua [21, 94].

El tratamiento antibiótico iniciado por la propia paciente puede aconsejarse en mujeres con ITU poco frecuentes ( $\leq 2$  episodios al año), con infecciones repetidas bien documentadas, que estén motivadas y con una buena relación médico-paciente. En estos casos se ha demostrado una buena correlación entre el diagnóstico de la propia paciente y el resultado microbiológico. El médico prescribe un antimicrobiano que la paciente se autoadministrará sólo en caso de aparecer los síntomas de cistitis aguda. Si éstos no desaparecen en 48 horas la paciente deberá acudir a su médico. Esta estrategia no es aconsejable si hay riesgo elevado de padecer infecciones de transmisión sexual, ya que puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento de las mismas [21, 94].

La tabla 8 muestra las recomendaciones según la Guía de la Asociación Europea de Urología [11]:

Fármaco <sup>1</sup>	Dosis
<b>Pauta habitual</b>	
• Nitrofurantoina	50 mg/día
• Nitrofurantoina macrocristalina	100 mg/día
• TMP-SMX	40/200 mg/día o tres veces por semana
• TMP	100 mg/day
• Fosfomicina trometamol	3 g/10 day
<b>Infecciones intercurrentes</b>	
• Ciprofloxacino	125 mg/día
• Norfloxacino	200-400 mg/día
• Pefloxacino	800 mg/semanas
<b>Durante el embarazo</b>	
• Cefalexina	125 mg/día
• Cefaclor	250 mg/día

TMP = trimetoprim-sulfametoxazol.

<sup>1</sup>Tomado al acostarse.

Tabla 8. Recomendaciones de la EAU en ITUs recidivantes no complicadas.

### **1.6.6. Seguimiento de los pacientes con ITU.**

Para el seguimiento habitual tras ITU no complicadas y pielonefritis en mujeres, basta el análisis de orina con tiras reactivas. En las mujeres con recidiva de la ITU antes de dos semanas, se recomiendan un nuevo urocultivo con pruebas antimicrobianas y la exploración de las vías urinarias.

En los ancianos, una ITU recidivante justifica una exploración completa del tracto urinario.

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

En los niños, están indicadas investigaciones después de dos episodios de ITU en las chicas y de un episodio en los chicos.

Las pruebas recomendadas son la ecografía del aparato urinario y una cistouretrografía [63].

### **1.6.7. Resistencia antimicrobiana de los patógenos urinarios.**

La resistencia (R) a los antibióticos es un problema de gran importancia en la infección urinaria, ya que incrementa tanto su morbilidad como los costes que genera. El desarrollo de resistencias en los patógenos urinarios es constante y diverso según las zonas, dependiendo en gran medida del consumo de antimicrobianos. Debe tenerse en cuenta que los datos de sensibilidad publicados sobre uropatógenos pueden

sobredimensionar los porcentajes de resistencias, ya que se realizan en base a infecciones en las que se solicita cultivo, correspondientes fundamentalmente a infecciones complicadas o resistentes al tratamiento [18].

Respecto a las resistencias desarrolladas por *E. coli* (tabla 9), tanto para la nitrofurantoína como la fosfomicina, dos antibióticos de uso terapéutico específico en infecciones urinarias, las tasas de resistencia se han encontrado bajas: la nitrofurantoína con un 3,8% y pocas variaciones entre las comunidades autónomas (excepto Asturias con un 13,0%). Los porcentajes de resistencia a la fosfomicina fueron incluso inferiores (1,7%), aunque habían aumentado de forma significativa desde el 2000 (0,9%); no se observaron diferencias valorables en relación con el sexo, la edad o la distribución geográfica de los pacientes [18].

La menor incidencia de especies distintas a *E. coli* condiciona el que existan pocos datos de resistencias en cepas exclusivamente de origen urinario. En un estudio multicéntrico realizado en Brasil y varios estados europeos, incluido España, entre 2003 y 2006 en mujeres con cistitis no complicadas, se encontraron pocos problemas de resistencia en *S. saprophyticus*, con resistencia natural a fosfomicina y resistencia adquirida únicamente a la ampicilina en un 36% y a cotrimoxazol en el 10% de las cepas. En cuanto a otras enterobacterias, comparando con los datos de *E. coli*, las cepas de *Klebsiella pneumoniae* (intrínsecamente resistentes a amoxicilina) presentaban porcentajes de resistencia superiores para nitrofurantoína, fosfomicina y cefalosporinas (5,6% de cepas productoras de BLEE, frente al 1,7% en *E. coli*); en *P. mirabilis* se encontraron niveles

de resistencia inferiores frente a  $\beta$ -lactámicos y superiores frente a otras familias antibióticas [18].

	2006			2000	
	Resistentes / total estudiadas	%	Rango entre comunidades autónomas	Resistentes / total estudiadas	%
Fosfomicina	38/2189	1,7	0,7 - 4,4	7/745	0,9
Ampicilina	860/1418	60,7	36,8 - 67,3	283/531	53,3
Amox-clavul.	178/2189	8,1	4,4 - 18,3	50/747	6,7
Cefixima	83/1119	6,9	1,1 - 20,3	10/590	1,7
Cefurox. axet.	189/2116	8,9	1,5 - 19,9		
Cotrimoxazol	702/2192	32,0	23,0 - 37,3	252/746	33,8
Nitrofurantoina	81/2163	3,8	1,5 - 13,0		
Ác. nalidixico	448/1299	34,5	19,9 - 49,3		
Ciprofloxacino	460/1925	23,9	12,9 - 37,3	135/747	18,1

Abreviaturas utilizadas: Amox-clavul. (amoxicilina-ácido clavulánico); Cefurox.axet (cefuroxima axetilo); Ác.nalidixico (ácido nalidixico)

Tabla 9. Resistencia de E coli a tratamientos antimicrobianos [18].

### **1.6.8. Vacunas frente a las ITU.**

En el contexto descrito de falta de definición de pautas de tratamiento, por la propia naturaleza de la enfermedad, dependiente de características del huésped y del patógeno, variables geográfica y temporalmente, la carestía del manejo de las ITU, y el gran problema de salud pública que supone la aparición de resistencias, se aprueban en España en el año 2009 las vacunas frente a las ITU, con las siguientes características específicas:

- Vacuna individualizada bacteriana
- Contiene cuerpos enteros de bacterias seleccionadas inactivadas
- Acción inmunomoduladora
- Eficaz y segura.

#### **1.6.8.1. Vacunas bacterianas polivalentes.**

##### **Efectos en humanos.**

- **Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en Humanos**

Según la CHMP/VWP/164653/2005 , los estudios de farmacocinética, en las vacunas terapéuticas, no son necesarios, en general, ya que no proporcionan una información útil para determinar la dosis [124].

- **Seguridad y Eficacia**

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

- **Introducción**

Desde un punto de vista muy simplista, el sistema de defensa frente a patógenos se puede estratificar en 3 niveles [125] (gráfico 13):

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

Las barreras anatómicas y fisiológicas proporcionan la primera línea de defensa frente a patógenos [125].

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

La inmunidad innata aumenta la protección que ofrecen las barreras anatómicas y fisiológicas [126]. El sistema inmune innato depende de un repertorio reducido de receptores para detectar agentes patógenos. Compensa este número limitado de receptores, llamados Receptores de Reconocimiento de Patógenos (PRRs) focalizando su acción sobre componentes microbianos que son compartidos por amplios grupos de patógenos, llamados Patrones Asociados a Patógenos (PAMPs) que no están presentes en el organismo [127]. Una de las principales



características de esta inmunidad es la rapidez. Al cabo de pocos minutos de la exposición al patógeno, el sistema inmune innato genera una reacción inflamatoria de protección, además de jugar un papel central en la activación de la subsiguiente respuesta inmune adquirida [125].

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

Como se puede observar en el gráfico 13, el sistema de defensa frente a los microorganismos, se puede ver, de una manera muy sencilla como un conjunto de 3 niveles: 1º) las barreras anatómicas y fisiológicas, 2º) la inmunidad innata y 3º) la inmunidad adquirida. Algunos elementos son difíciles de clasificar, por ejemplo, las células NKT (“natural killer T cells”) y las células dendríticas, que pueden ser clasificadas en la cúspide de la inmunidad innata y adquirida, en lugar de ser clasificadas firmemente en un solo campo [125].

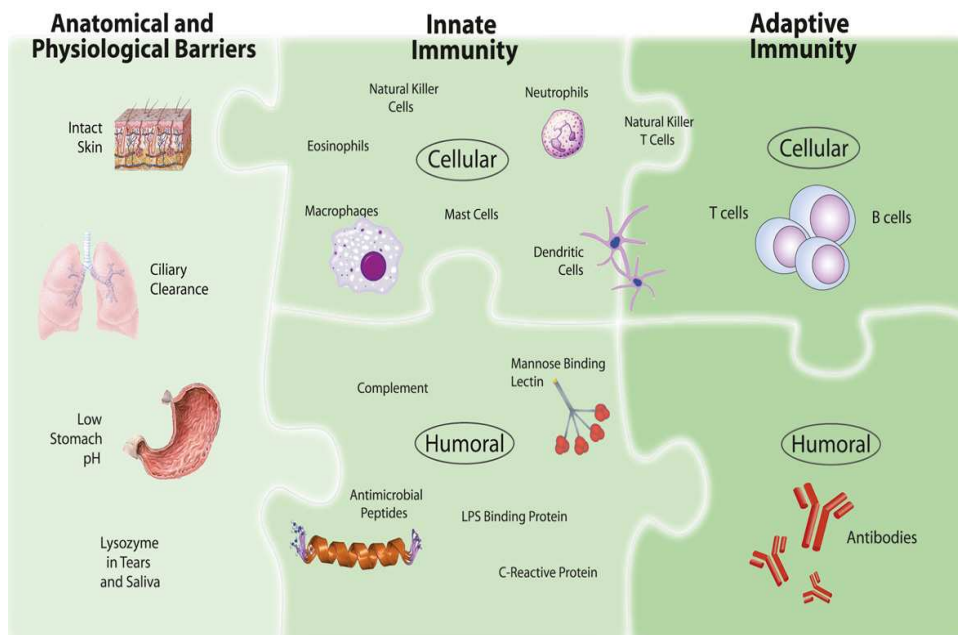


Gráfico 13. Sistema inmune humano integrado [125].

La protección inmune innata es una función realizada por células de origen hematopoyético y no hematopoyético. Las células de origen hematopoyético incluyen macrófagos, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, células asesinas naturales (“natural killer cells” – NK-) y células NKT (“natural killer T cells”). Además de estas células, la respuesta inmune innata es una propiedad de las células epiteliales de revestimiento de los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario [125]. Las moléculas de reconocimiento (PRRs) incluyen los “Toll-like receptors” (TLR) (como los Toll-Like Receptors de *Drosophila*, gráfico 14), “nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat receptors” (NLRs) y “retinoic acid-inducible gene-I (RIG-)-like receptors” (RLRs) [128, 129]

que reconocen a los componentes inmunomoduladores incluidos en Uromune®.

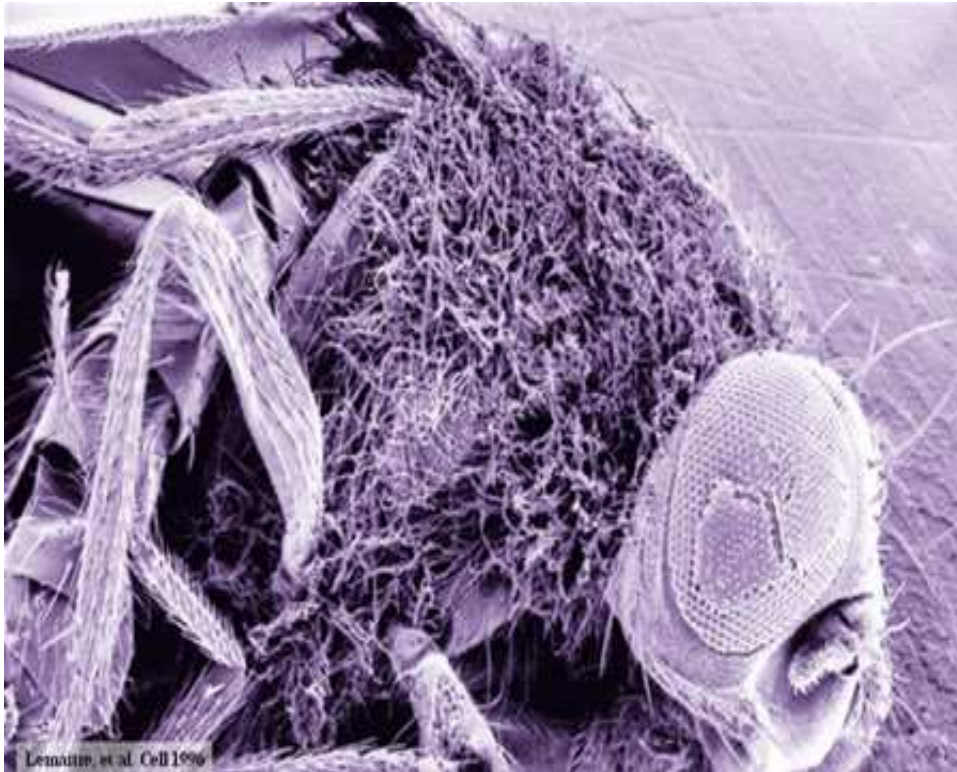


Gráfico 14. Toll-like receptors de *Drosophila* [130].

Para aumentar estas defensas celulares, el sistema innato inmune tiene unos componentes humorales muy bien caracterizados, como son el sistema complemento, “lipopolysaccharide-binding (LPS) protein” (LPB), proteína C reactiva y otras pentraxinas, colectinas (como “mannose-binding lectin –MBL-) y péptidos antimicrobiales, incluyendo defensinas. Estas proteínas del sistema inmune innato están involucradas en la detección de estructuras microbianas (presentes en Uromune®) y en los mecanismos efectores de para facilitar la eliminación de la infección (Tabla 10) [125].

El sistema inmune innato reconoce estos Patrones Asociados a Patógenos (PAMPs) que, a pesar de que sus estructuras son distintas desde el punto de vista bioquímico, comparten las siguientes características [127]:

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

	Recognize	Functions
<b>Secreted</b>		
Antimicrobial peptides	Microbial membranes	Opsonization
Defensins		Microbial cell lysis
Cathelicidin		Chemoattractant
<b>Collectins</b>		
Mannose-binding lectin	Microbial mannose	Complement activation
Surfactant proteins A & D	Bacterial cell wall lipids; viral coat proteins	Opsonization, killing, pro- and antiinflammatory
C-reactive protein	Bacterial phospholipids	Complement activation; opsonization
<b>Membrane-bound</b>		
Toll-like receptors	Microbial PAMPs	Immune cell activation
MD-2	Endotoxin	TLR4 co-receptor
Macrophage mannose receptor	Microbial mannose	Phagocytosis
Macrophage scavenger receptor	Bacterial cell walls	Phagocytosis
<i>N</i> -formylmethionine receptor	Bacterial <i>N</i> -formylmethionine	Phagocytosis
<b>Secreted and membrane-bound</b>		
CD14	Endotoxin	TLR4 signaling
LPS binding protein	Endotoxin	TLR4 signaling
<b>Cytosolic</b>		
Nod 1 and 2	Bacterial peptidoglycans	Immune cell activation
RIG-1 and Mda-5	Viral double-stranded RNA	Immune cell activation

Tabla 10. Principales PRRs en humanos [125].

La inmunidad innata está presente en todos los organismos multicelulares, mientras que la adquirida se encuentra en organismos superiores (vertebrados). Durante de evolución, la inmunidad adquirida se desarrolló en el contexto de un sistema inmune innato funcional (tabla 11 y gráfico 15). La diferenciación entre ambos tipos de inmunidad es muy simplista, ya que muchas respuestas de la inmunidad adquirida tienen lugar sobre fundamentos de inmunidad innata [131-133].

	Innate immune system	Adaptive immune system
Cellular elements	Hematopoietic cells: macrophages, dendritic cells, mast cells, neutrophils, eosinophils, NK cells, and NK T cells Nonhematopoietic cells: epithelial cells (eg, skin, airways, and gastrointestinal tract)	Hematopoietic cells: T and B lymphocytes
Humoral elements	Large arsenal of components: complement proteins, LPS binding protein, C-reactive protein and other acute-phase reactants, antimicrobial peptides, and mannose-binding lectin	Immunoglobulins secreted by B cells
Receptor characteristics	Invariant, germline encoded All cells of a class express identical receptors (ie, nonclonal).	Generated by random somatic gene segment rearrangement All cells of a class express a single type of receptor with unique specificity (ie, clonal).
Ligands recognized	Conserved microbial components Common metabolic or biologic consequences of infection (eg, uric acid, K <sup>+</sup> efflux, and MHC class I downregulation)	Specific details or epitopes of macromolecules (eg, proteins, peptides, and carbohydrates)
Types of receptors	Activating: TLR, NLR, and complement Inhibitory: killer cell immunoglobulin-like receptors	B-cell receptor and T-cell receptor
Response time	Immediate	Delayed by hours to days
Immunologic memory	None: responses are the same with each exposure. Nonanticipatory immunity	Responsiveness enhanced by repeated antigen exposure. Anticipatory immunity
Risk of autoreactivity	Low: self-tolerant receptors are selected during evolution.	High: random gene rearrangement generates autoreactive receptors requiring the presence of multiple tolerance mechanisms.

Tabla 11. Principales características de la inmunidad innata y de la adquirida [125].

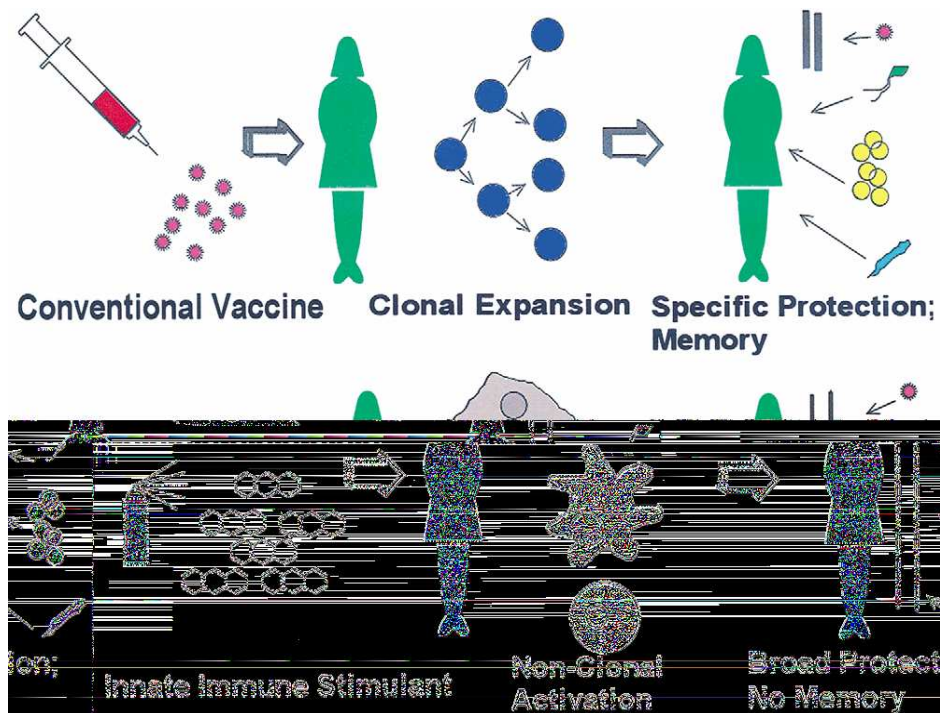


Gráfico 15. Inmunidad innata y adquirida.

Como mínimo hay 3 grandes estrategias que el sistema inmune innato emplea para reconocer a los microorganismos invasores (Tabla 12). La primera está relacionada con el repertorio limitado de receptores que reconocen PAMPs. El segundo es detectar el peligro inmunológico en la forma de Daño-Asociado a Patrones Moleculares (DAMPs). Los DAMPs representan consecuencias metabólicas de la infección y de la *inflamación* [134]. El tercero es la detección de lo propio perdido (“missing self”), moléculas que se expresan en las células sanas pero no en células infectadas o en microorganismos.

Innate immune recognition strategy	Receptor families	Specific examples	
		Receptor	Ligand
1. Detecting “microbial nonself” (i.e. pathogen associated molecular patterns)	TLRs	TLR4	LPS
		TLR5	Flagellin (extracellular)
	NOD-like receptors	NOD2	Muramyl dipeptide
		IPAF	Flagellin (intracellular)
2. Detecting common metabolic consequences of cell infection or injury (i.e. DAMPs)	NOD-like receptors	NLRP3 or NALP3	Uric acid, K <sup>+</sup> efflux, ATP
3. Detecting missing self	RAGE family	RAGE	HMGB1, S100
	MHC class I receptors	KIR	Self MHC class I (inhibitory signal)
		CD94-NKG2A heterodimers	Self MHC class I (inhibitory signal)
RAGE. Receptor of advanced glycation end product. HMGB1 high mobility group box 1.			

Tabla 12. Estrategias de reconocimiento del sistema inmune innato [125].

La detección de microorganismos a través de PRRs de la superficie de células da lugar a la activación de las células que los expresan. Estas células de primera línea de la inmunidad innata son macrófagos, células dendríticas, células epiteliales, mastocitos, etc. (gráfico 16).

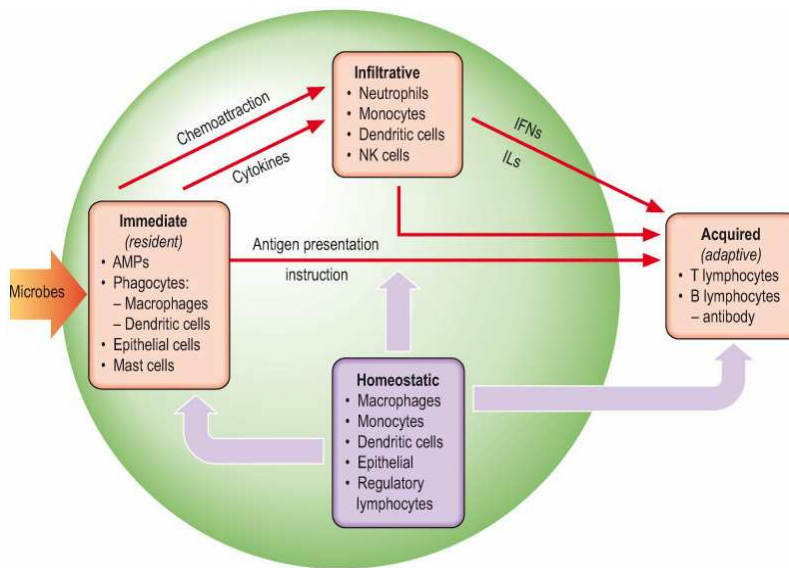


Gráfico 16. Espectro de la respuesta inmune innata [127].

Como puede apreciarse en la Figura 4, la respuesta inmune innata frente a los microorganismos, puede describirse a grandes rasgos como antimicrobiana u homeostática. La respuesta antimicrobiana comienza con las capas protectoras antimicrobianas de péptidos y con la detección por las células inmunes que se encuentran en la superficie. A menudo, esta respuesta inmediata es suficiente para proteger al huésped, pero si esta primera capa o las defensas del huésped no son adecuadas, entonces la respuesta de primera línea a los infiltrados celulares de la respuesta inmune innata se activan cuando se acercan a la fuente de inflamación. Las células inmunológicas responsables tanto, de la respuesta inmediata, como de la retardada, estimulan la respuesta inmune y entrenan a los linfocitos por dos vías la presentación de antígenos y la coestimulación. La respuesta homeostática debida a las células inmunológicas responsable de la inmunidad innata, desregulan la respuesta inflamatoria y la antimicrobiana



cuando ya no se necesitan para optimizar la utilización de los recursos y el bienestar del huésped .

Estas células expresan una familia de PRRs que tiene sus raíces funcionales en el receptor TOLL de *Drosophila* [135]. Estos “Toll-Like Receptors” (TLR) tienen una estructura similar al receptor de IL-1 de los mamíferos (tabla 13) [136]. La tabla siguiente muestra los TLR descritos en humanos.

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

Tabla 13. TLR en humanos y agonistas [137].

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

Un factor, que juega un papel muy importante en la respuesta frente a microorganismos, es la inmunidad de mucosas. Las membranas mucosas que cubren los tractos respiratorio, digestivo, genitourinario, conjuntival, ótico y los conductos de las glándulas exocrinas forman, en conjunto, una superficie de 300 m<sup>2</sup> aproximadamente.

El sistema inmunitario de mucosas realiza las siguientes funciones básicas [138]:

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

Las características básicas de la inmunidad de mucosas que la distinguen de la inmunidad sistémica incluyen [138]:

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

En este sistema mucoso común actúan tanto el sistema inmune mucoso innato como el adquirido [139], con lugares de inducción (“inductive site”) de respuesta innata inmune y lugares de ejecución de esta respuesta (“effector site”) [140]. Los “inductive sites” están constituidos por tejido linfoide asociado a mucosas (MALT: “mucosa-associated lymphoid tissue”) además de los nódulos linfáticos locales o regionales (LNs: “local o regional mucosa-draining lymph nodes”), mientras que los “effector sites” consisten en diferentes compartimentos histológicos, que incluyen la lámina propia de varias mucosas, el estroma de glándulas exocrinas y el epitelio de superficie (gráfico 17) [140].

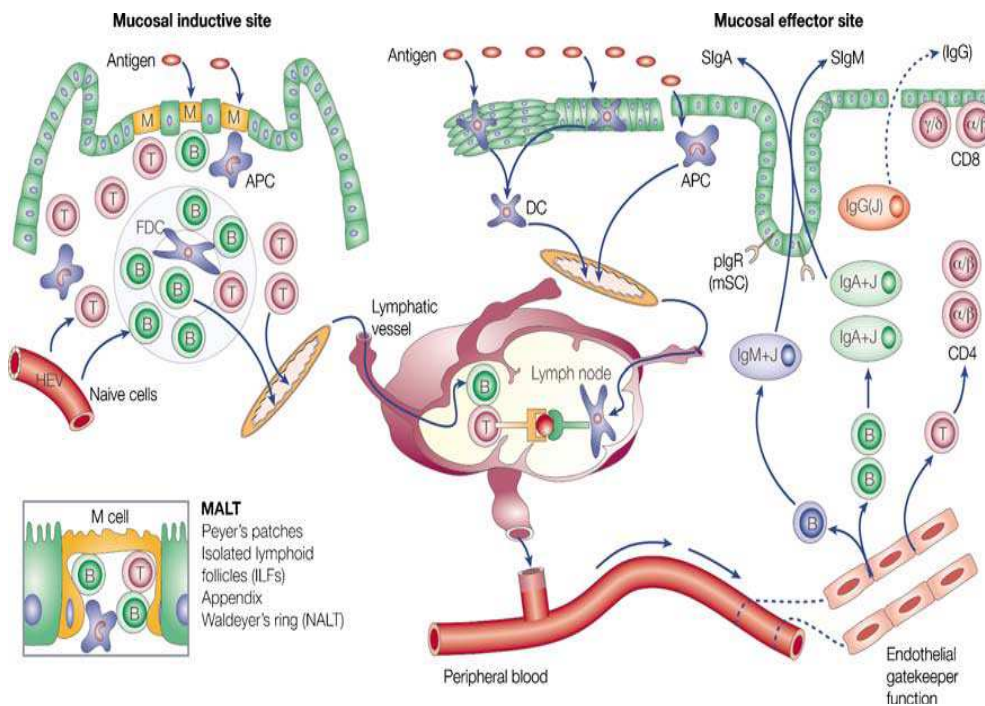


Gráfico 17. Representación del sistema inmunitario de las mucosas en humanos [140].

La estimulación de la mucosa oral puede producir efecto en una mucosa distante [138] al activar los mecanismos efectores de inmunidad innata y adquirida. En el gráfico 18 se muestra la expresión de IgA mucosa como respuesta a diferentes rutas de administración empleando la subunidad B de la toxina del cólera [139].

La estimulación de la mucosa oral o sublingual es igual de efectiva que la nasal [141]. La eficacia y persistencia de la respuesta inmune inducida por medio de inmunización sublingual con diferentes tipos de adyuvantes sugiere que esta vía es una alternativa muy prometedora frente a inmunización a través de otras vías mucosas [142].

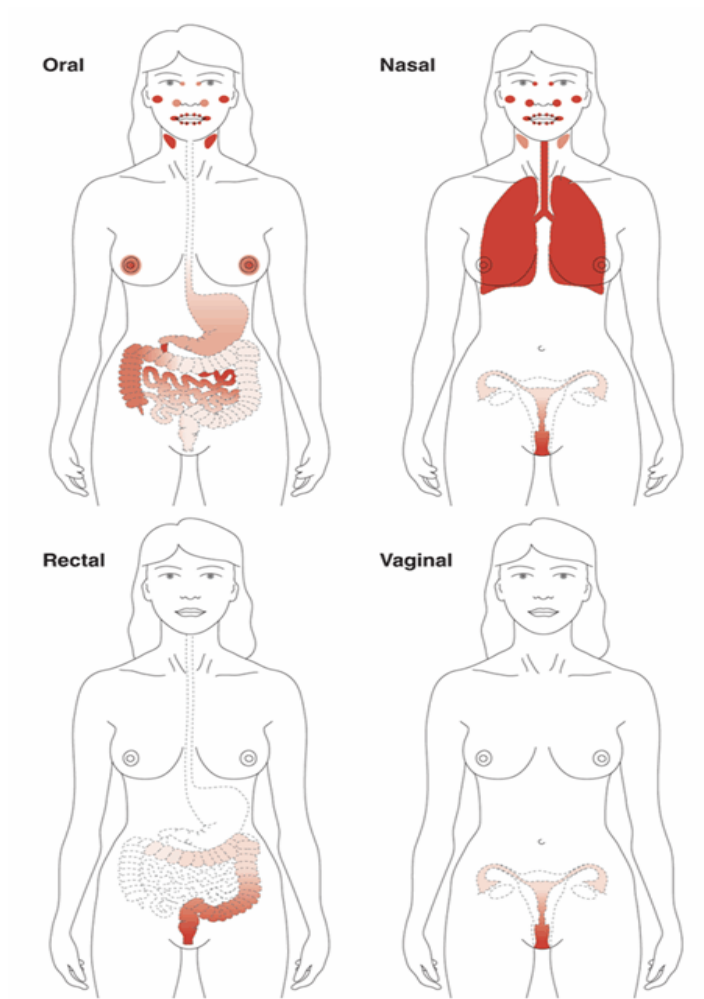


Gráfico 18. Producción de IgA según la mucosa que se estimule [139].

Los inmunomoduladores bacterianos contienen bacterias inactivadas, lisados bacterianos o componentes celulares de la bacteria. Producen una estimulación inespecífica del sistema inmune innato y adaptativo, afectando tanto a la respuesta celular como a la humoral, por tanto, ofrecen una nueva vía para establecer terapias antimicrobianas, ya que pueden estimular los mecanismos de defensa del organismo y prevenir de esta forma determinadas enfermedades víricas, bacterianas y fúngicas [143, 144].

### **Experiencia durante la comercialización.**

Desde el año 2010 se han comercializado más de 4000 vacunas de Uromune®.

Desde el momento de su comercialización no se ha recibido ninguna notificación de reacción adversa moderada/grave.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.**





### **2.1. Hipótesis.**

En una muestra de mujeres diagnosticadas de infecciones urinarias recidivantes, el uso de vacuna bacteriana individualizada podría ser más eficaz que el tratamiento convencional antibiótico.

### **2.2. Objetivos del estudio.**

El objetivo de este estudio es evaluar el uso profiláctico de la vacuna bacteriana sublingual (Uromune®) y compararla con el tratamiento profiláctico con trimetoprim/sulfametoxazol para prevenir las infecciones urinarias de repetición.



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS.**



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realiza un estudio observacional multicéntrico de carácter retrospectivo. Se revisaron historiales clínicos de 319 mujeres con ITUs de repetición, en número de más de 2 infecciones en los últimos 6 meses o más de 3 infecciones al año que precisan consulta médica, estudio y tratamiento.

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

El estudio fue aceptado y calificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Los historiales clínicos de 319 mujeres que habían presentado en los últimos 6 meses como mínimo 2 episodios de ITU o 3 en los últimos 12 meses, fueron revisados. Las pacientes fueron atendidas en el Hospital Universitario de Salamanca, Hospital Virgen del Castañar (Béjar), Hospital Virgen de la Vega (Salamanca), Centro de Especialidades de Ciudad Rodrigo y algunas remitidas para segunda opinión desde otras Áreas de Salud (Zamora, Orense).

De los historiales fueron registrados datos de anamnesis (con especial atención a tipo, frecuencia, número y tiempo de evolución del padecimiento de ITUs), edad, exploración física general y urológica; exploraciones complementarias: analítica de orina, urocultivos, ecografía urológica. Cistoscopia, estudio urodinámico y UIV si se habían realizado. Se consideran factores de exclusión: Litiasis urinaria, incontinencia urinaria moderada o severa, cistocele, factores generales de inmunodepresión.

Distinguimos dos grupos de pacientes: Grupo A (n=159): tratadas con vacuna bacteriana individualizada (Uromune®). Grupo B (n=160): tratadas de forma convencional: trimetoprima/sulfametoxazol 40/200mg/día durante 6 meses.

### **Tratamientos**

Uromune® es una vacuna bacteriana comercializada y disponible en España, que se encuentra subvencionada por el Sistema Público Sanitario (se fabrica bajo prescripción nominal por Inmunotek®, Madrid, y la comercializa Q-Pharma®, Alicante).

La vacuna consiste en 2 viales que contienen en suspensión  $10^9$  bacterias enteras inactivadas por mililitro. La vacuna es una mezcla de diferentes cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*. Se considera que estos microorganismos producen la mayoría de las ITUs de repetición en España[19]. La vía de administración es la aplicación de dos “toques” de spray en la mucosa sublingual, cada uno supone 100 µL, con lo que la dosis conseguida es  $10^8$  bacterias por cada toque de spray, de forma diaria, evitando la ingesta concomitante o seguida de líquidos o sólidos. Como mínimo, la suspensión administrada hay que mantenerla sublingual 1-2 minutos, no ingiriéndola antes. Las pacientes mantienen la administración de la vacuna durante 3 meses.

Las pacientes asignadas al grupo B reciben administración profiláctica o, también llamada tratamiento supresivo antibiótico, de trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) a dosis de 40/200 mg al día, administrados vía oral, durante 6 meses según las guías vigentes [33, 119, 145, 146].

En la recogida de datos de los historiales, marcamos los siguientes puntos:

1. **Momento cero:** Momento o visita o contacto médico en el que a la paciente se le indica la vacuna o el antibiótico: Es considerado el momento de inicio del control o momento cero.
2. Número de ITUs totales registradas en el historial previas al momento cero.
3. Número de urocultivos (UCs) totales registrados en el historial previos al momento cero.
4. Número de ITUs proporcionales a 3 meses que han padecido las pacientes en los 6 o 12 meses previos al momento cero.
5. Número de UCs proporcionales a 3 meses que han padecido las pacientes en los 6 o 12 meses previos al momento cero.
6. Número de ITUs que refieren en el control al 3er mes tras la indicación del tratamiento con vacuna o con antibiótico: **Momento ITU mes 3.**
7. Número de UCs que presentan (+) en el control al 3er mes tras la indicación del tratamiento con vacuna o con antibiótico: **Momento UC mes 3.**
8. Número de ITUs que refieren en el control al 9º mes tras la indicación del tratamiento con vacuna o con antibiótico: **Momento ITU mes 9.**
9. Número de UCs que refieren en el control al 9º mes tras la indicación del tratamiento con vacuna o con antibiótico: **Momento UC mes 9.**
10. Número de ITUs que refieren en el control al 15º mes tras la indicación del tratamiento con vacuna o con antibiótico: **Momento ITU mes 15.**

11. Número de ITUs que refieren en el control al 15° mes tras la indicación del tratamiento con vacuna o con antibiótico: **Momento UC mes 15.**

**Análisis estadístico.**

Se analizan las ITUs pre tratamiento con vacuna o con antibiótico, el tiempo de padecimiento de las ITUs, y tras haberse indicado sendos tratamientos, se analizan el número de ITUs y de UCs (+) en el mes 3, 9 y 15 de control.

Se utiliza el programa Excel spreadsheet (Microsoft, Inc. USA) y el software estadístico SPSS v.11.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA).

Análisis descriptivo del número de ITUs, UCs, con media e intervalo de confianza del 95% (CI).

Test t de Student para comparar el número de ITUs y UCs entre ambos grupos.

Anova de medidas repetidas para evaluar la evolución del número de ITUs y de UCs en cada grupo en los momentos 3, 9 y 15 meses.

Valor de p con test exacto de Fisher se utiliza para comparar el número de pacientes que no presentaron ITUs ni UCs (+) en los momentos 3, 9 y 15 meses.

La relación entre el número medio de ITUs o de UCs (+) y los momentos de estudio (3,9 y 15 meses) se estudió mediante análisis de regresión lineal  $Y = a + bX$ , en el cual Y es el número de ITUs o de UCs (+) y X es el tiempo (meses de evolución). El análisis de regression se realizó con el paquete estadístico SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Para evaluar las líneas de regresión paralelas, es decir, con la misma pendiente, se utilizó el test t de Student.  $P < 0.05$  se consideró significativo .



### **Conflicto de intereses.**

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: La investigadora principal y los investigadores colaboradores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por las pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica y Guía de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo GRUMUR (Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico y Renal) del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca y por APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas de Castilla y León) de la Universidad de Salamanca.



## **4. RESULTADOS.**



#### **4.1. Resultados en episodios de ITUs en el grupo A.**

En la tabla 14 se muestran los resultados correspondientes a los pacientes del grupo A:

CA.I: código de paciente del grupo, tabla de ITUs. Edad (E), tiempo de evolución en meses (TE), ITU pretratamiento totales (IPTT), ITU pretratamiento en los últimos 3 meses (IPT3), episodios de ITU registrados en el control del tercer mes postratamiento (I3), episodios de ITU registrados desde el momento 0 hasta el control del noveno mes (I9), e ITUs desde el momento 0 hasta el control del mes 15 (I15).

UCPTT = UC pretratamiento totales.

UCPT3 = UC pretratamiento en los últimos 3 meses.

UC3 = UC positivos en el control del tercer mes.

UC9 = UC positivos en el control del mes 9.

UC15 = UC positivos en el control del mes 15.

CA.I	E	TE	IPTT	IPT3	I3	I9	I9/3	I15	I15/3	UCP TT	UCP T3	UC3	UC9	U C9 /3	UC1 5	U C 15 /3
1	33	200	8	4	0	0	0	2	1	15	3	0	0	0	0	0
2	35	16	24	2.5	0	0	0	0	0	8	4	0	0	0	0	0
3	17	12	7	3.5	0	0	0	0	0	6	3	0	0	0	0	0
4	61	120	30	5	0	2	1	2	0	20	4	1	2	0.5	2	0
5	66	18	8	2.5	0	0	0	2	1	8	4	0	0	0	0	0
6	43	48	14	4	0	0	0	0	0	15	3	0	0	0	0	0
7	47	36	17	2.5	0	0	0	0	0	10	3	1	1	0	1	0
8	48	70	19	2.5	0	0	0	0	0	9	1	1	1	0	1	0
9	62	67	8	4	0	0	0	2	1	8	4	0	0	0	2	1
10	58	72	15	2.5	0	0	0	0	0	12	3	0	0	0	0	0
11	79	228	30	6	1	1	0	1	0	20	4	0	2	1	2	0
12	56	36	24	3.5	0	0	0	0	0	9	1	1	1	0	1	0
13	59	48	13	3	0	0	0	2	1	15	4	0	2	1	2	0
14	61	34	8	4	0	2	1	4	1	8	3	0	0	0	0	0
15	63	20	12	3.5	0	0	0	0	1	9	2	1	1	0	1	0
16	72	310	16	3.5	0	0	0	0	0	7	1	1	1	0	3	1
17	64	360	9	2	0	0	0	0	0	10	3	0	2	1	2	0
18	60	120	7	2	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	0
19	34	140	16	4	0	0	0	0	0	9	1	1	1	0	1	0
20	21	12	6	3	0	0	0	2	0	4	2	0	0	0	0	0
21	19	24	8	3.5	0	0	0	0	1	9	2	1	1	0	1	0
22	70	24	7	4	0	0	0	0	1	9	3	0	0	0	0	0
23	72	84	12	3	1	2	1	3	0	6	2	0	0	0	0	0
24	24	12	6	3	1	1	0	1	0	4	2	0	2	1	2	0
25	23	18	15	4	0	0	0	0	0	7	2	1	1	0	1	0
26	21	16	12	3	0	0	0	2	1	9	4	1	1	0	1	0
27	18	18	7	3	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	0
28	70	14	21	3.5	0	2	1	2	0	6	4	1	1	0	1	0
29	36	12	12	3.5	0	0	0	0	0	5	2	1	1	0	1	0
30	45	16	23	4	0	0	0	2	1	5	1	1	1	0	1	0
31	46	18	14	2.5	0	0	0	0	0	7	2	0	0	0	0	0
32	16	12	6	3	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0
33	85	120	20	3	0	2	1	2	0	15	3	0	2	1	2	0
34	82	36	10	3	1	1	0	1	0	7	3	0	2	1	2	0
35	49	84	12	3	1	1	0	1	0	10	3	0	0	0	0	0
36	36	18	16	3.5	0	2	1	2	0	5	2	1	1	0	1	0
37	52	34	13	4	0	0	0	0	1	11	2	1	1	0	3	1
38	41	36	10	3	0	0	0	0	0	6	2	0	0	0	0	0

39	51	42	10	3	0	0	0	0	0	8	3	0	0	0	0	0
40	54	38	10	3.5	0	0	0	2	1	5	3	1	0	0	0	0
41	47	42	4	4	0	0	0	0	0	11	4	1	1	0	3	1
42	44	60	20	3	0	0	0	0	0	14	3	0	0	0	0	0
43	45	48	4	2.5	0	0	0	2	1	9	3	1	1	0	1	0
44	29	24	10	3	1	1	0	1	0	6	2	0	2	1	2	0
45	24	50	6	3.5	0	2	1	2	0	8	3	1	1	0	1	0
46	28	60	6	4	0	0	0	2	1	10	3	1	1	0	3	1
47	65	480	30	5	1	2	1	3	0	10	3	1	1	0	3	1
48	41	84	20	2	1	1	0	1	0	6	3	0	0	0	0	0
49	42	340	14	2.5	0	0	0	0	0	8	2	1	1	0	1	0
50	49	240	17	4	0	0	0	2	1	9	2	1	1	0	1	0
51	52	48	8	2	0	0	0	0	0	6	2	0	0	0	0	0
52	54	120	12	4	0	2	1	2	0	8	3	1	1	0	3	1
53	37	120	15	3	1	1	0	3	1	10	3	0	0	0	0	0
54	39	230	10	3	1	1	0	3	1	12	3	1	1	0	3	1
55	21	200	9	2.5	0	0	0	2	1	3	1	1	1	0	1	0
56	26	180	8	4	0	0	0	0	0	8	2	1	1	0	1	0
57	52	18	9	3.5	0	0	0	0	0	14	3	0	0	0	0	0
58	46	8	16	3.5	0	2	1	4	1	6	2	1	1	0	1	0
59	49	10	18	4	1	1	0	1	0	16	3	0	0	0	0	0
60	50	24	20	2.5	0	0	0	0	0	10	3	1	1	0	1	0
61	60	120	8	3.5	1	1	0	3	1	30	4	1	1	0	1	0
62	75	12	20	4	0	0	0	2	1	20	4	1	1	0	1	0
63	78	20	4	0	1	1	0	3	1	9	3	0	0	0	0	0
64	76	12	14	2.5	0	2	1	2	0	20	2	0	0	0	0	0
65	21	6	18	4	1	1	0	3	1	4	2	1	3	1	3	0
66	49	60	15	3	0	0	0	0	0	9	2	1	3	1	3	0
67	45	60	8	2.5	1	1	0	3	1	4	3	1	1	0	1	0
68	47	10	4	4	0	0	0	0	0	10	3	0	0	0	0	0
69	49	12	4	2.5	0	2	1	4	1	13	3	0	0	0	0	0
70	25	15	8	3	0	2	1	2	0	7	2	0	2	1	4	1
71	46	18	5	4	0	0	0	0	0	6	3	0	0	0	0	0
72	27	34	5	5	0	0	0	2	1	6	2	1	3	1	3	0
73	29	36	12	5	0	0	0	0	0	7	2	1	3	1	3	0
74	36	38	10	4	0	0	0	0	0	12	3	0	0	0	2	1
75	37	60	11	4	1	1	0	3	1	4	2	1	1	0	1	0
76	32	30	14	3.5	0	0	0	0	0	15	4	0	0	0	2	1
77	35	360	23	4	1	0	0	1	0	40	4	0	0	0	0	0
78	29	34	10	3.5	1	2	1	5	1	17	4	1	3	1	3	0
79	31	50	12	3	0	0	0	0	0	15	3	1	1	0	1	0
80	73	60	15	4	1	1	0	1	0	18	3	0	0	0	2	1

81	76	78	12	3	1	1	0	3	1	9	3	0	0	0	0	0
82	78	96	18	2.5	0	0	0	0	0	10	4	1	1	0	1	0
83	22	90	31	4	1	1	0	1	0	4	3	1	3	1	5	1
84	80	97	16	3	0	2	1	4	1	7	3	0	0	0	0	0
85	23	50	16	2.5	0	0	0	2	1	9	4	1	1	0	1	0
86	34	45	9	4	0	0	0	2	1	14	4	1	1	0	1	0
87	32	84	25	3	0	0	0	2	1	4	3	1	3	1	3	0
88	39	80	28	2.5	0	2	1	4	1	16	4	0	0	0	0	0
89	30	74	29	4	0	0	0	2	1	9	4	0	0	0	2	1
90	25	76	9	3	0	0	0	2	1	18	3	0	2	1	2	0
91	76	12	12	2.5	0	2	1	2	0	15	4	0	2	1	2	0
92	58	16	14	4	0	0	0	0	0	9	3	1	3	1	5	1
93	60	30	9	3	1	1	0	1	0	4	3	1	1	0	1	0
94	50	16	9	3	1	1	0	1	0	4	3	0	0	0	0	0
95	49	12	4	4	0	0	0	0	0	8	2	1	1	0	1	0
96	21	18	8	4	0	0	0	0	0	5	2	1	1	0	1	0
97	46	17	8	3	0	2	1	2	0	9	2	0	0	0	0	0
98	52	18	12	4	1	1	0	1	0	10	4	0	0	0	0	0
99	55	60	9	4	0	0	0	0	0	10	3	1	1	0	1	0
100	51	78	4	4	1	1	0	1	0	8	4	1	1	0	3	1
101	23	6	3	4	0	2	1	2	0	16	3	0	2	1	2	0
102	54	8	10	3	1	1	0	3	1	8	3	0	0	0	0	0
103	65	8	12	2.5	1	1	0	1	0	21	4	0	0	0	0	0
104	34	10	14	4	0	0	0	0	0	4	3	1	3	1	5	1
104	45	12	9	3.5	0	0	0	0	0	8	3	1	3	1	3	0
105	48	16	15	3.5	0	0	0	0	0	9	3	0	0	0	0	0
107	29	18	5	4	0	2	1	2	0	8	2	0	2	1	2	0
108	65	18	18	3	1	1	0	1	0	14	2	0	2	1	4	1
109	44	48	19	3	1	1	0	1	0	4	2	1	3	1	3	0
110	46	45	4	4	1	1	0	1	0	8	3	1	1	0	1	0
111	80	46	21	3	0	2	1	2	0	10	2	0	0	0	0	0
112	36	47	22	3.5	1	1	0	1	0	9	3	1	1	0	3	1
113	75	48	4	4	1	1	0	3	1	12	3	1	3	1	3	0
114	61	78	9	3.5	1	1	0	1	0	16	2	1	1	0	1	0
115	53	60	6	2.5	0	0	0	2	1	18	3	1	1	0	1	0
116	64	56	23	4	1	2	1	5	1	15	2	0	2	1	2	0
117	62	51	24	3.5	1	1	0	1	0	9	3	0	2	1	2	0
118	61	23	21	3	1	2	1	3	0	12	2	0	0	0	2	1
119	23	24	18	4	0	2	1	2	0	4	3	1	1	0	1	0
120	56	12	19	2.5	1	1	0	1	0	4	2	1	1	0	1	0
121	61	36	21	3	1	1	0	1	0	4	3	1	1	0	1	0
122	45	56	22	4	0	0	0	0	0	9	4	0	2	1	2	0



123	26	34	4	2.5	0	2	1	2	0	8	4	0	2	1	2	0
124	26	30	4	3	0	0	0	0	0	9	3	0	2	1	4	1
125	74	28	21	4	0	2	1	2	0	10	4	1	3	1	3	0
126	36	16	9	3.5	0	0	0	2	1	9	3	1	1	0	1	0
127	57	36	18	2.5	1	1	0	3	1	15	2	1	1	0	1	0
128	37	16	19	4	1	2	1	5	1	12	3	0	0	0	0	0
129	31	6	21	3	1	1	0	1	0	4	4	0	2	1	2	0
130	38	12	9	3	0	0	0	0	0	9	2	0	0	0	0	0
131	24	24	18	4	1	1	0	1	0	4	3	0	0	0	0	0
132	41	16	19	2.5	0	0	0	0	0	7	4	1	3	1	3	0
133	64	17	21	3	1	2	1	3	0	10	4	1	3	1	3	0
134	23	18	17	4	0	0	0	0	0	10	2	1	3	1	3	0
135	73	16	9	2.5	1	1	0	1	0	9	2	0	0	0	0	0
136	41	13	13	2.5	0	0	0	0	0	9	3	1	2	0	2	0
137	31	18	12	4	1	0	0	3	1	10	2	0	0	0	0	0
138	35	12	8	2.5	0	2	1	4	1	9	3	1	2	0	2	0
139	23	23	10	2	0	0	0	2	1	9	2	1	3	1	3	0
140	43	23	7	4	1	0	0	1	0	12	3	1	1	0	1	0
141	80	12	7	3.5	1	2	1	3	0	17	2	0	2	1	2	0
142	32	56	10	3.5	0	0	0	0	0	8	3	0	2	1	2	0
143	47	34	8	4	1	0	0	1	0	8	3	0	0	0	2	1
144	79	48	12	3.5	1	0	0	1	0	6	2	1	1	0	1	0
145	39	32	10	2.5	0	0	0	0	0	7	2	1	1	0	1	0
146	61	14	8	3	1	0	0	1	0	12	3	1	3	1	3	0
147	62	12	12	2.5	1	0	0	1	0	16	3	0	0	0	0	0
148	64	18	12	3	0	2	1	2	0	19	2	0	0	0	0	0
149	69	34	8	3.5	1	0	0	1	0	23	3	0	2	1	2	0
150	51	35	9	2.5	1	0	0	1	0	7	3	1	1	0	1	0
151	46	18	12	3	0	0	0	0	0	4	3	1	1	0	1	0
152	84	6	14	3	1	0	0	3	1	4	2	1	3	1	3	0
153	53	384	16	3	1	0	0	3	1	10	2	0	2	1	2	0
154	41	18	21	4	0	0	0	0	0	12	3	0	2	1	2	0
155	52	21	20	4	1	0	0	1	0	6	3	0	0	0	0	0
156	46	12	17	4	1	2	1	3	0	13	2	0	2	1	2	0
157	76	17	8	4	0	2	1	2	0	14	3	0	0	0	0	0
158	37	19	4	2	1	0	0	1	0	12	3	1	1	0	1	0
159	65	18	8	2	0	0	0	0	0	9	2	1	1	0	1	0

Tabla 14. Resultados en episodios de ITUs en el grupo A.

#### **4.2. Resultados en urocultivos en el grupo A.**

En la tabla 15 se muestran los resultados correspondientes a los pacientes del grupo A (CA.UC: código de paciente del grupo, tabla de urocultivos) en edad, tiempo de evolución en meses (TE), UC pretratamiento totales (UCPTT), UC pretratamiento en los últimos 3 meses (UCPT3), UC positivos en el control del tercer mes postratamiento (UC3), UC positivos desde el momento 0 hasta el control del noveno mes (UC9), y UC positivos desde el momento 0 hasta el control del mes 15 (UC15).

Microorganismos:

Escherichia coli: Ec

Klebsiella pneumoniae: Kp

Klebsiella oxitoca: Ko

Proteus mirabilis: Pm

Streptococcus agalactiae: Sa

Staphylococcus epidermidis: Se

Staphylococcus saprophyticus: Ss

Enterobacter cloacae: Eb

Enterobacter aerogenes: Ea

Enterococo faecalis: Ef

Citrobacter koseri: Ck

Candida albicans: Ca

Raoultella planticola: Rp

Pseudomonas aeruginosa: Pa

Candida glabrata: Cg

CA.UC	E	TE	UCPTT	UCPT3	UC3	UC9	UC15
1	33	200	15	3Ec	0	0	0
2	35	16	8	4Ec	0	0	0
3	17	12	6	3Pm	0	0	0
4	61	120	20	4Ef	1Ef	2=1Ef+1Ec	2=1Ef+1Ec
5	66	18	8	4Ec	0	0	0
6	43	48	15	3Ec	0	0	0
7	47	36	10	3=1Ec+2Ef	1Ec	1Ec	1Ef
8	48	70	9	1Ec	1Ec	1Ec	1Ec
9	62	67	8	4Ec	0	0	2Ec
10	58	72	12	3=1Kp+2Rp	0	0	0
11	79	228	20	4=2Ec+2Ef	0	2Ec	2Ec
12	56	36	9	1Ec	1Ec	1Ec	1Ec
13	59	48	15	4=2Ec+2Ca	0	2Ec	2Ec
14	61	34	8	3Sa	0	0	0
15	63	20	9	2=1Ec+1Pm	1Ec	1Pm	1Se
16	72	310	7	1Ec	1Ec	1Pm	3=2Ec+1Pm
17	64	360	10	3Ec	0	2=1Ec+1Ko	2=1Ec+1Ko
18	60	120	4	2Ec	0	0	0
19	34	140	9	1Ec	1Ec	1Ec	1Ec
20	21	12	4	2Ec	0	0	0
21	19	24	9	2Ec	1Ec	1Eb	1Ec
22	70	24	9	3Ec	0	0	0
23	72	84	6	2Ec	0	0	0
24	24	12	4	2Pa	0	2=1Ec+1Ef	2=1Ec+1Ef
25	23	18	7	2Ec	1Ec	1Ec	1Ec
26	21	16	9	4Ec	1Ec	1Ec	1Ec
27	18	18	4	2Ec	0	0	0
28	70	14	6	4Ec	1Ec	1Ec	1Ec
29	36	12	5	2=1Ec+1Sa	1Ec	1Ec	1Ec
30	45	16	5	1Ec	1Ec	1Ec	1Ec

31	46	18	7	2Ec	0	0	0
32	16	12	3	2Ec	0	0	0
33	85	120	15	3=1Ec+2Ko	0	2=1Pa+1Kp	2Ck
34	82	36	7	3Ec	0	2Ec	2Ec
35	49	84	10	3Ec	0	0	0
36	36	18	5	2Ec	1Ec	1Ec	1Ec
37	52	34	11	2Kp	1Kp	1Kp	3=2Kp+1Ec
38	41	36	6	2Ec	0	0	0
39	51	42	8	3Ec	0	0	0
40	54	38	5	3Ec	1Ec	0	0
41	47	42	11	4Ec	1Ec	1Ec	3Ec
42	44	60	14	3=Ec	0	0	0
43	45	48	9	3=1Ec+2Sa	1Sa	1Sa	1Sa
44	29	24	6	2Ca	0	2Ec	2Ec
45	24	50	8	3Ec	1Ec	1Ec	1Ec
46	28	60	10	3Ea	1Ea	1Ea	3=1Ec+2Ea
47	65	480	10	3Ec	1Ec	1Ec	3Ec
48	41	84	6	3Ec	0	0	0
49	42	340	8	2Ec	1Ec	1Ec	1Ec
50	49	240	9	2Ec	1Cg	1Cg	1Cg
51	52	48	6	2Ec	0	0	0
52	54	120	8	3=1Ec+2Pm	1Ec	1Ec	3=1Ec+2Ck
53	37	120	10	3Ec	0	0	0
54	39	230	12	3=1Ec+2Ef	1Ca	1Ca	3=1Ca+2Cg
55	21	200	3	1Ec	1Ec	1Ec	1Ec
56	26	180	8	2Ec	1Ec	1Ec	1Ec
57	52	18	14	3Ec	0	0	0
58	46	8	6	2=1Ec+1Pm	1Pm	1Pm	1Pm
59	49	10	16	3Ec	0	0	0
60	50	24	10	3Ec	1Ec	1Ec	1Ec
61	60	120	30	4=2Ec+2Ck	1Ec	1Ec	1Ec
62	75	12	20	4=2Ec+2Ko	1Ko	1Ko	1Ko
63	78	20	9	3Ss	0	0	0

64	76	12	20	2Ec	0	0	0
65	21	6	4	2Ec	1Ec	3Ec	3Ec
66	49	60	9	2Ef	1Ef	3=2Ef+1Ec	3=2Ef+1Ec
67	45	60	4	3Kp	Rp1	1Rp	1Rp
68	47	10	10	3Ec	0	0	0
69	49	12	13	3Eb	0	0	0
70	25	15	7	2Ec	0	2Ec	4Ec
71	46	18	6	3Ea	0	0	0
72	27	34	6	2Kp	1Ec	3=1Ec+2Kp	3=1Ec+2Kp
73	29	36	7	2Ec	1Ec	3=1Ca+2Ec	3=1Ca+2Ec
74	36	38	12	3Ec	0	0	2Ec
75	37	60	4	2Ef	1Ef	1Ef	1Ef
76	32	30	15	4Ec	0	0	2Ec
77	35	360	40	4Kp	0	0	0
78	29	34	17	4Ec	1Sa	3=1Sa+2Ec	3=1Sa+2Ec
79	31	50	15	3=1Ec+2Ko	1Ec	1Ec	1Ec
80	73	60	18	3Ec	0	0	2Ec
81	76	78	9	3Ec	0	0	0
82	78	96	10	4=1Pa+3Ec	1Sa	1Sa	1Sa
83	22	90	4	3Eb	1Eb	3=1Eb+2Ec	5=1Eb+4Ec
84	80	97	7	3Ec	0	0	0
85	23	50	9	4Ec	1Ck	1Ck	1Ck
86	34	45	14	4=2Ec+2Sa	1Ec	1Ec	1Ec
87	32	84	4	3Ec	1Ec	3=1Ec+2Cg	3=1Ec+2Cg
88	39	80	16	4Ec	0	0	0
89	30	74	9	4Ec	0	0	2Ec
90	25	76	18	3Ec	0	2=1Ec+1Kp	2=1Ec+1Kp
91	76	12	15	4Se	0	2Ec	2Ec
92	58	16	9	3Ss	1Ec	3Ec	5=3Ec+2Ca
93	60	30	4	3Ec	1Ec	1Ec	1Ec
94	50	16	4	3Ec	0	0	0

95	49	12	8	2Ec	1Ef	1Ef	1Ef
96	21	18	5	2Ef	1Ec	1Ec	1Ec
97	46	17	9	2Ec	0	0	0
98	52	18	10	4Ec	0	0	0
99	55	60	10	3=1Ec+2Ko	1Ko	1Ko	1Ko
100	51	78	8	4=2Ec+2Ef	1Ec	1Ec	3Ec
101	23	6	16	3Ec	0	2Ec	2Ec
102	54	8	8	3Ec	0	0	0
103	65	8	21	4Ec	0	0	0
104	34	10	4	3=1Ec+2Ef	1Ec	3=1Ec+2Pm	5=1Ec+4Pm
104	45	12	8	3Ec	1Se	3=1Ec+2Se	3=1Ec+2Se
105	48	16	9	3Ec	0	0	0
107	29	18	8	2Ec	0	2Ec	2Ec
108	65	18	14	2Ec	0	2Cg	4=2Cg+2Ec
109	44	48	4	2Ko	1Ck	3=1Ec+2Cg	3=1Ec+2Cg
110	46	45	8	3=1Ec+2Kp	1	1	1
111	80	46	10	2Ec	0	0	0
112	36	47	9	3Se	1Ec	1Ec	3=1Ec+2Pm
113	75	48	12	3Ea	1Ec	3=1Ca+2Ec	3=1Ca+2Ec
114	61	78	16	2Ec	1Ec	1Ec	1Ec
115	53	60	18	3Sa	1Ec	1Ec	1Ec
116	64	56	15	2Ec	0	2Ec	2Ec
117	62	51	9	3Ec	0	2Se	2Se
118	61	23	12	2Sa	0	0	2Ec
119	23	24	4	3=1Ec+2Ss	1Ec	1Ec	1Ec
120	56	12	4	2Ec	1Se	1Se	1Se
121	61	36	4	3=2Ec+1Ss	1Ec	1Ec	1Ec
122	45	56	9	4=2Ca+2Ec	0	2Ec	2Ec
123	26	34	8	4Ec	0	2Ec	2Ec

124	26	30	9	3=2Cg+Ko	0	2Ec	4Ec
125	74	28	10	4=2Ca+2Pm	1Ec	3=2Ec+1Kp	3=2Ec+1Kp
126	36	16	9	3Ec	1Ec	1Ec	1Ec
127	57	36	15	2Pm	1Pm	1Pm	1Pm
128	37	16	12	3Ec	0	0	0
129	31	6	4	4Ec	0	2Ec	2Ec
130	38	12	9	2Ec	0	0	0
131	24	24	4	3Ec	0	0	0
132	41	16	7	4=2Ec+1Cg+1Ef	1Ec	3=2Ec+1Ef	3=2Ec+1Ef
133	64	17	10	4Ec	1Ec	3Ec	3Ec
134	23	18	10	2Sa	1Ec	3=2Ca+1Ec	3=2Ca+1Ec
135	73	16	9	2Ec	0	0	0
136	41	13	9	3Ec	1Ko	2=1Ec+1Ko	2=1Ec+1Ko
137	31	18	10	2Ec	0	0	0
138	35	12	9	3=2Cg+1Se	1Se	2=1Ec+1Se	2=1Ec+1Se
139	23	23	9	2Ec	1Ec	3Ec	3Ec
140	43	23	12	3Ss	1Ec	1Ec	1Ec
141	80	12	17	2Ec	0	2Ec	2Ec
142	32	56	8	3=1Ec+2Ko	0	2Ec	2Ec
143	47	34	8	3Ec	0	0	2Ec
144	79	48	6	2Ec	1Ec	1Ec	1Ec
145	39	32	7	2Ec	1Ec	1Ec	1Ec
146	61	14	12	3Ec	1Ec	3=1Ec+2Ef	3=1Ec+2Ef
147	62	12	16	3Ec	0	0	0
148	64	18	19	2Ec	0	0	0
149	69	34	23	3Sa	0	2Ec	2Ec
150	51	35	7	3Ec	1Ec	1Ec	1Ec
151	46	18	4	3Ec	1Ec	1Ec	1Ec
152	84	6	4	2Se	1Ec	3=1Ec+2Ss	3=1Ec+2Ss
153	53	384	10	2Ca	0	2Ec	2Ec
154	41	18	12	3Ec	0	2Ec	2Ec
155	52	21	6	3Ec	0	0	0

156	46	12	13	2=1Ca+1Ec	0	2Sa	2Sa
157	76	17	14	3Ec	0	0	0
158	37	19	12	3Ec	1Ko	1Ko	1Ko
159	65	18	9	2Ec	1Pm	1Pm	1Pm

Tabla 15. 4.2. Resultados en urocultivos en el grupo A.

### 4.3. Resultados en episodios de ITUs en el grupo B.

En la tabla 16 se muestran los resultados correspondientes a los pacientes del grupo B:

CB.I: código de paciente del grupo, tabla de ITUs. Edad (E), tiempo de evolución en meses (TE), ITU pretratamiento totales (IPTT), ITU pretratamiento en los últimos 3 meses (IPT3), episodios de ITU registrados en el control del tercer mes postratamiento (I3), episodios de ITU registrados desde el momento 0 hasta el control del noveno mes (I9), e ITUs desde el momento 0 hasta el control del mes 15 (I15).

UCPTT = UC pretratamiento totales.

UCPT3 = UC pretratamiento en los últimos 3 meses.

UC3 = UC positivos en el control del tercer mes.

UC9 = UC positivos en el control del mes 9.

UC15 = UC positivos en el control del mes 15.



CB .I	E	TE	IPT T	IPT 3	I 3	I9	I9/ 3	I1 5	I15/ 3	UCPT T	UCPT 3	UC 3	UC 9	UC9/ 3	UC1 5	UC 15/ 3	
1	25	10 1	10	5	2	4	1	6	1	8	3	1	3	1	5	1	
2	73	15	9	3	2	4	1	6	1	7	3	3	5	1	5	0	
3	60	47	12	5	1	1	0	3	1	6	4	1	3	1	5	1	
4	22	25	8	2	2	4	1	6	1	7	3	3	5	1	7	1	
5	26	34	15	4	2	4	1	6	1	6	2	2	4	1	6	1	
6	67	13	8	5	2	4	1	6	1	7	3	1	3	1	3	0	
7	27	12	6	3	2	6	2	10	2	5	1	2	6	2	8	1	
8	78	24 0	24	6	3	5	1	7	1	10	3	3	5	1	5	0	
9	58	12 0	20	5	2	6	2	10	2	18	4	2	8	3	12	2	
10	45	34 0	35	6	3	5	1	7	1	15	3	2	4	1	6	1	
11	87	34	8	4	1	3	1	5	1	6	4	1	3	1	5	1	
12	45	24	10	3	1	3	1	7	2	7	3	1	5	2	9	2	
13	3	56	9	4	2	4	1	6	1	7	4	2	6	2	6	0	
14	44 5	58	10	4	2	4	1	6	1	8	3	2	8	3	10	1	
15	84	36	20	5	3	9	3	15	3	10	3	1	3	1	5	1	
16	66	72	30	4	2	6	2	8	1	10	3	2	4	1	8	2	
17	34	23	12	6	1	3	1	5	1	10	4	2	4	1	6	1	
18	23	24	9	5	1	3	1	5	1	8	3	1	5	2	5	0	
19	45	6	6	3	2	4	1	6	1	5	2	1	5	2	7	1	
20	29	8	5	3	1	3	1	5	1	3	2	1	3	1	7	2	
21	31	15	8	4	1	3	1	5	1	6	3	2	4	1	6	1	
22	30	12	6	3	2	6	2	8	1	4	2	1	3	1	3	0	
23	82	12 0	25	5	4	1	0	3	14	2	20	3	2	8	3	12	2
24	19	12	6	3	1	3	1	5	1	5	2	0	2	1	4	1	
25	32	23 0	34	5	1	3	1	5	1	23	4	3	7	2	9	1	
26	28	34	12	3	2	4	1	6	1	9	4	3	5	1	7	1	
27	29	18 0	20	3	2	6	2	10	2	14	2	2	4	1	8	2	
28	44	60	12	3	2	6	2	8	1	12	3	2	4	1	8	2	
29	68	60	30	4	3	7	2	15	3	20	3	2	4	1	8	2	
30	72	37	15	4	3	5	1	7	1	10	4	2	6	2	8	1	
31	63	12	8	2	1	1	0	1	0	6	3	1	1	0	1	0	
32	65	24	9	3	2	4	1	6	1	7	4	1	3	1	3	0	
33	66	35	12	4	1	3	1	5	1	10	4	2	6	2	10	2	
34	34	78	23	3	2	6	2	8	1	13	3	2	4	1	6	1	
35	38	90	29	2	0	2	1	4	1	21	3	1	3	1	5	1	
36	43	51	18	3	1	5	2	7	1	10	2	3	7	2	11	2	
37	68	12 0	14	3	2	4	1	6	1	12	3	1	5	2	7	1	
38	37	38	12	4	1	3	1	5	1	8	3	1	7	3	7	0	

39	29	58	20	3	2	6	2	8	1	10	4	2	6	2	10	2
40	45	67	9	2	1	3	1	5	1	8	3	3	7	2	11	2
41	44	60	20	5	2	4	1	6	1	18	3	2	8	3	10	1
42	39	78	22	3	1	5	2	7	1	18	4	1	5	2	9	2
43	45	39	18	2	1	5	2	7	1	12	2	2	8	3	12	2
44	79	12	10	3	2	6	2	10	2	8	3	1	5	2	7	1
45	80	37	16	3	2	4	1	6	1	14	4	1	7	3	7	0
46	45	70	34	4	2	4	1	6	1	24	3	1	5	2	7	1
47	78	12	21	3	3	7	2	9	1	17	4	2	8	3	10	1
48	36	16	25	4	2	4	1	6	1	14	3	3	9	3	11	1
49	50	15	34	4	4	8	2	10	1	8	3	2	4	1	6	1
50	46	28	32	5	2	6	2	10	2	17	4	2	4	1	8	2
51	25	34	40	3	1	1	0	3	1	20	4	2	6	2	10	2
52	28	24	34	4	2	4	1	7	1	16	3	1	3	1	7	2
53	56	6	5	2	2	4	1	7	1	4	2	1	3	1	7	2
54	27	24	10	4	1	1	0	3	1	8	3	2	4	1	4	0
55	39	36	13	3	2	2	0	2	0	8	4	2	6	2	8	1
56	74	24	16	3	2	4	1	4	0	9	2	2	8	3	10	1
57	32	30	9	4	2	4	1	6	1	7	3	1	3	1	5	1
58	61	56	24	3	1	1	0	3	1	13	4	1	3	1	3	0
59	59	48	21	4	2	2	0	2	0	14	3	1	3	1	5	1
60	51	24	9	4	2	4	1	4	0	7	4	3	9	3	13	2
61	38	72	16	3	2	4	1	6	1	12	4	0	4	2	8	2
62	69	12	23	2	2	4	1	6	1	14	3	0	6	3	6	0
63	34	82	19	4	1	3	1	5	1	8	2	1	3	1	7	2
64	28	12	23	3	2	2	0	4	1	21	2	1	3	1	7	2
65	68	23	40	2	1	1	0	1	0	16	3	1	3	1	5	1
66	52	26	12	4	2	2	0	2	0	8	3	2	6	2	10	1
67	65	18	27	3	1	3	1	3	0	21	4	2	8	3	10	1
68	38	16	23	4	2	4	1	6	1	11	4	2	8	3	10	1
69	46	24	32	2	1	1	0	3	1	13	3	1	3	1	3	0
70	71	34	12	4	2	4	1	8	2	6	3	1	3	1	7	2
71	54	12	8	3	1	3	1	5	1	4	2	1	3	1	7	2
72	58	8	6	3	2	2	0	4	1	6	3	2	4	1	8	2
73	25	28	21	4	2	2	0	4	1	20	3	2	6	2	6	0
74	36	36	19	2	1	3	1	5	1	7	4	2	6	2	8	1
75	34	48	26	4	2	2	0	4	1	13	2	1	5	2	5	0
76	72	11	34	3	2	4	1	6	1	12	2	1	3	1	5	1

77	71	23	38	4	1	1	0	3	1	23	3	2	4	1	6	1
78	36	12	7	5	2	2	0	4	1	5	4	2	4	1	8	2
79	53	6	5	2	0	2	1	6	2	5	3	1	5	2	7	1
80	54	8	4	4	2	4	1	6	1	4	2	2	6	2	8	1
81	27	7	6	4	1	3	1	5	1	4	3	1	4	1	8	2
82	23	6	4	5	2	4	1	6	1	3	4	1	5	2	9	2
83	77	12	7	4	1	1	0	1	0	4	4	1	3	1	7	2
84	26	24	12	5	0	0	0	2	1	10	2	2	4	1	6	1
85	54	36	10	3	2	6	2	8	1	8	3	0	4	2	8	2
86	34	12	8	4	1	5	2	9	2	7	4	1	5	2	7	1
87	66	8	6	3	2	2	0	4	1	4	3	1	5	2	7	1
88	57	12	13	4	2	4	1	6	1	12	3	1	3	1	7	2
89	58	8	7	3	1	3	1	5	1	5	2	2	8	3	12	2
90	51	6	5	4	2	2	0	6	2	4	2	2	8	3	10	1
91	36	12	8	3	1	1	1	3	1	6	3	2	8	3	10	1
92	24	8	7	5	2	4	1	6	1	6	4	1	5	2	7	1
93	74	6	5	3	2	2	0	4	1	4	4	1	5	2	9	2
94	28	12	10	4	2	2	0	6	2	8	3	1	7	3	11	2
95	29	24	20	4	1	3	1	5	1	9	5	3	9	3	13	2
96	16	24	16	3	2	4	1	6	1	11	5	2	8	3	12	2
97	60	12	35	4	2	4	1	6	1	21	3	2	6	2	8	1
98	29	6	6	4	3	7	2	9	1	5	2	1	5	2	7	1
99	18	8	7	3	2	4	1	6	1	5	2	1	3	1	7	2
100	26	12	10	4	1	3	1	7	2	7	3	1	3	1	7	2
101	38	24	12	5	0	0	0	2	1	9	3	3	5	1	9	2
102	82	36	18	4	2	4	1	6	1	16	5	2	4	1	7	1
103	37	56	21	4	1	3	1	5	1	19	5	3	7	2	9	1
104	28	26	22	5	2	2	0	4	1	7	3	2	6	2	8	1
105	78	8	6	4	1	3	1	7	2	5	2	2	4	1	6	1
106	61	34	31	3	2	2	0	4	1	10	2	2	4	1	8	2
107	65	56	32	4	1	3	1	5	1	22	3	2	4	1	8	2
108	37	11	16	5	2	4	1	4	0	9	3	2	8	3	12	2
109	76	14	27	4	0	0	0	4	2	16	5	2	4	1	6	1
110	31	6	6	5	1	3	1	5	1	6	3	1	5	2	7	1
111	73	8	7	4	1	3	1	5	1	7	3	1	3	1	7	2
112	45	12	9	5	1	1	0	5	2	8	2	1	7	3	9	1
113	23	16	10	4	0	2	1	4	1	6	3	2	4	1	8	2
114	26	24	34	3	2	2	0	4	1	31	3	2	4	1	8	2
115	61	12	28	4	2	4	1	4	0	25	5	2	6	2	8	1
116	72	24	13	5	1	1	0	3	1	8	2	1	3	1	7	2
117	53	12	9	4	0	2	1	6	2	7	2	1	3	1	7	2
118	81	8	7	3	1	3	1	3	0	5	2	1	3	1	5	1
119	23	12	10	4	1	3	1	3	0	8	3	2	8	3	10	1

120	23	36	21	5	2	4	1	6	1	18	3	2	4	1	8	2
121	58	8	6	4	1	3	1	5	1	6	2	2	4	1	6	1
122	17	6	5	5	1	5	2	7	1	3	4	1	5	2	9	2
123	36	14 4	20	4	2	4	1	4	0	7	3	1	3	1	5	1
124	24	12	8	5	2	4	1	6	1	5	2	2	8	3	12	2
125	19	8	6	4	1	3	1	3	0	4	3	1	5	2	9	2
126	37	12 0	18	3	1	3	1	3	0	11	5	2	6	2	8	1
127	69	8	6	4	1	3	1	5	1	4	4	2	8	3	12	2
128	29	6	5	5	1	5	2	5	0	3	2	1	5	2	9	2
129	59	12	6	4	0	2	1	4	1	5	4	1	7	3	9	1
130	29	10	10	3	1	5	2	5	0	7	5	1	7	3	9	1
131	75	12	6	4	2	4	1	6	1	5	2	1	1	0	3	1
132	46	9	8	5	2	2	0	4	1	6	4	2	8	3	12	2
133	58	18	10	4	2	8	3	10	2	8	3	2	6	2	8	1
134	38	12	12	3	0	0	0	2	1	6	5	2	6	2	8	1
135	51	34	23	4	2	6	2	8	1	17	4	2	8	3	12	2
136	28	8	8	5	1	3	1	3	0	6	2	1	5	2	7	1
137	62	12	10	4	2	4	1	6	1	8	2	1	7	3	11	2
138	84	6	6	3	2	4	1	6	1	4	1	0	2	1	4	1
139	68	18 0	28	6	3	7	2	13	3	25	5	3	7	2	9	1
140	71	8	7	2	1	3	1	5	1	6	5	2	6	2	10	2
141	53	18	10	4	2	6	2	6	0	8	4	2	6	2	10	2
142	72	25	21	3	2	4	1	6	1	17	2	2	6	2	8	1
143	37	23	18	2	2	4	1	6	1	7	2	2	6	2	10	2
144	28	12	6	3	2	6	2	6	0	4	2	1	3	1	5	1
145	76	24 0	24	4	2	8	3	10	1	18	3	3	7	2	11	2
146	39	12	6	3	1	5	2	7	1	5	3	1	1	0	3	1
147	51	36	18	4	2	4	1	6	1	10	3	2	4	1	6	1
148	58	24	15	3	2	8	3	12	2	12	3	2	6	2	10	2
149	27	12	9	4	1	3	1	5	1	7	2	2	6	2	8	1
150	47	14	10	4	1	3	1	5	1	6	4	2	6	2	10	2
151	41	13	9	3	1	5	2	7	1	7	2	1	3	1	5	1
152	39	24 0	34	4	2	4	1	4	0	13	2	1	3	1	5	1
153	40	12 0	17	3	1	3	1	3	0	10	4	1	3	1	7	2
154	70	34	23	4	2	4	1	6	1	13	4	2	6	2	8	1
155	54	18	12	5	2	6	2	8	1	7	5	2	6	2	8	1
156	41	24	21	4	2	4	1	6	1	18	5	1	3	1	7	2
157	72	15	10	3	1	3	1	5	1	7	4	1	5	2	7	1
158	47	8	8	4	2	6	2	8	1	5	2	1	3	1	5	1
159	41	14	12	5	2	6	2	8	1	11	2	2	4	1	8	2
160	82	23	17	4	1	3	1	5	1	8	4	2	4	1	6	1

Tabla 16. Resultados en episodios de ITUs en el grupo B.

#### 4.4. Resultados en urocultivos en el grupo B.

En la tabla 17 se muestran los resultados correspondientes a los pacientes del grupo B (CB.UC: código de paciente del grupo, tabla de urocultivos) en edad, UC pretratamiento totales (UCPTT), UC pretratamiento en los últimos 3 meses (UCPT3), UC positivos en el control del tercer mes postratamiento (UC3), UC positivos desde el momento 0 hasta el control del noveno mes (UC9), y UC positivos desde el momento 0 hasta el control del mes 15 (UC15).

CB. UC	E	UC PTT	UCPT3	UC3	UC9	UC15
1	25	8	3Ec, Ec, Ec	1 Ec	3Ec	5Ec
2	73	7	3Ec, Ec, Ko	3Ec	5=4Ec+1Pm	5=4Ec+1Pm
3	60	6	4=3Ec+1Sa	1Ec	3=2Ec+1Sa	5=4Ec+1Sa
4	22	7	3Ec	3Ec	5Ec	7Ec
5	26	6	2Ec	2Ec	4Ec	6Ec
6	67	7	3=2Ec+1Ef	1Ef	3=2Ec+1Ef	3=2Ec+1Ef
7	27	5	1Ec	2Ec	6Ec	8Ec
8	78	10	3Ec	3Ec	5Ec	5Ec
9	58	18	4=2Ec+Eb+Ck	2=Eb+Ck	8=6Ec+Eb+Ck	12=8Ec+2Eb+2Ck
10	45	15	3Ec	2Ec	4Ec	6Ec
11	87	6	4=2Ec+2Kp	1Kp	3=1Kp+2Se	5=1Kp+4Se
12	45	7	3Ec	1Ec	5Ec	9Ec
13	30	7	4Ec	2Ec	6Ec	6Ec
14	45	8	3Ec	2Ef	8=4Ec+4Ef	10=4Ec+6Ef
15	84	10	3=2Ec+1Ca	1Ec	3Ec	5Ec
16	66	10	3Ec	2Ec	4Ec	8Ec
17	34	10	4=3Ec+1Ca	2Ec	4=2Ec+2Ca	6=2Ec+4Ca

18	23	8	3Ec	1Ec	5Ec	5Ec
19	45	5	2Se	1Se	5Se	7=6Se+1Ec
20	29	3	2Ec	1Ec	3Ec	7Ec
21	31	6	3Ec	2Ec	4Ec	6Ec
22	30	4	2=1Ca+1Ec	1Ec	3Ec	3Ec
23	82	20	3Ec	2Ec	8Ec	12Ec
24	19	5	2Ec	0	2Ec	4Ec
25	32	23	4Ec	3Ec	7Ec	9Ec
26	28	9	4Ec	3Ec	5Ec	7Ec
27	29	14	2Ec	2Ec	4Ec	8Ec
28	44	12	3=1Ec+2Ss	2Ss	4=2Ec+2Ss	8=6Ec+2Ss
29	68	20	3Ec	2Ec	4Ec	8Ec
30	72	10	4Ec	2Eb	6=4Ec+2Eb	8=4Ec+2Eb+2Kp
31	63	6	3Ko	1Ec	1Ec	1Ec
32	65	7	4Ec	1Ec	3Ec	3Ec
33	66	10	4Ec	2Ec	6Ec	10Ec
34	34	13	3Ec	2Ec	4Ec	6Ec
35	38	21	3Ec	1Ec	3=1Ec+2Kp	5=1Ec+4Kp
36	43	10	2=1Ca+1Ec	3Ec	7=2Ca+5Ec	11=4Ca+7Ec
37	68	12	3Ec	1Ec	5Ec	7Ec
38	37	8	3=2Ec+1Ca	1Ko	7=1Ko+4Ec+2Ca	7=1Ko+4Ec+2ca
39	29	10	4Ec	2Ec	6Ec	10Ec
40	45	8	3=2ca+1Ec	3Ec	7=1Ca+6Ec	11=3Ca+8Ec
41	44	18	3Ec	2Ec	8Ec	10Ec
42	39	18	4Ec	1Ec	5Ec	9=5Ec+4Ef
43	45	12	2Ec	2Ec	8Ec	12Ec
44	79	8	3Ec	1Ec	5Ec	7Ec
45	80	14	4Ef	1Ef	7=5Ec+2Ef	7=5Ec+2Ef
46	45	24	3Ec	1Ec	5=3Ec+2Sa	7=3Ec+4Sa
47	78	17	4Ec	2Ec	8=6Ec+2Ck	10=6Ec+4Ck
48	36	14	3Ec	3Kp	9=6Ec+3Kp	11=8Ec+3Kp
49	50	8	3Ec	2Ec	4=2Ec+2Ko	6=2Ec+4Ko
50	46	17	4Ec	2Ec	4Ec	8Ec
51	25	20	4Ec	2Ec	6Ec	10Ec
52	28	16	3Ec	1Ec	3=1Ec+2Eb	7=3Ec+4Eb
53	56	4	2Ec	1Ec	3Ec	7=3Ec+4Ko
54	27	8	3Ec	2Ec	4Ec	4Ec
55	39	8	4Ec	2Ec	6Ec	8Ec
56	74	9	2Ec	2Kp	8=2Ec+6Kp	10=4Ec+6Kp
57	32	7	3Ec	1Ec	3Ec	5Ec
58	61	13	4Ec	1Ec	3=1Ec+2Pm	3=1Ec+2Pm

59	59	14	3Ec	1Ec	3Ec	5Ec
60	51	7	4Ec	3Ec	9=3Ec+6Ck	13=7Ec+6Ck
61	38	12	4=2Ca+2Ec	0	4=2Ca+2Ko	8=2Ca+6Ko
62	69	14	3Ec	0	6Ec	6Ec
63	34	8	2Ca	1Ec	3=2Ca+1Ec	7=2Ca+5Ec
64	28	21	2Ec	1Ec	3Ec	7Ec
65	68	16	3Ko	1Ko	3Ko	5Ko
66	52	8	3Ec	2Ec	6Ec	10Ec
67	65	21	4Ec	2Ec	8=4Ec+4Ko	10=6Ec+4Ko
68	38	11	4Ec	2Kp	8=4Ec+4Kp	10=4Ec+6Kp
69	46	13	3Ec	1Ec	3Ec	3Ec
70	71	6	3Ec	1Ec	3Ec	7Ec
71	54	4	2Ec	1Ec	3=1Ec+2Eb	7=2Ec+5Eb
72	58	6	3Ec	2Ec	4Ec	8Ec
73	25	20	3Ec	2Ec	6=2Ec+4Ko	6=2Ec+4Ko
74	36	7	4Ec	2Ec	6Ec	8Ec
75	34	13	2Ec	1Ec	5Ec	5Ec
76	72	12	2Ec	1Ec	3Ec	5Ec
77	71	23	3=2Ca+1Ec	2Ec	4=2Ec+2Ca	6=4Ca+2Ec
78	36	5	4Ec	2Ec	4Ec	8Ec
79	53	5	3=1Ca+2Ec	1Ec	5=2Ca+3Ec	7=2Ca+5Ec
80	54	4	2Ec	2Ec	6Ec	8Ec
81	27	4	3Ec	1Ec	4Ec	8Ec
82	23	3	4Ec	1Ko	5=3Ko+2Ec	9=5Ko+4Ec
83	77	4	4Ec	1Ec	3Ec	7Ec
84	26	10	2Ec	2Ec	4Ec	6=4Ec+2Pm
85	54	8	3Ec	0	4Ec	8=4Ec+4Eb
86	34	7	4Ec	1Ec	5Ec	7Ec
87	66	4	3Ec	1Ec	5Ec	7=5Ec+2Ck
88	57	12	3Ec	1Ec	3Ec	7Ec
89	58	5	2Ec	2Ec	8=4Ec+4Ef	12=4Ef+8Ec
90	51	4	2Ec	2Ec	8Ec	10Ec
91	36	6	3Ec	2Kp	8=2Ec+6Kp	10=2Ec+8Kp
92	24	6	4Ec	1Ec	5Ec	7Ec
93	74	4	4Ec	1Ec	5Ec	9Ec
94	28	8	3Ec	1Ec	7Ec	11Ec
95	29	9	5=3Ca+2Ec	3=1Ca+2Ec	9=3Ca+6Ec	13=5Ca+8Ec
96	16	11	5=2Ec+3Ko	2Ko	8=2Ko+6Ec	12=6Ec+6Ko
97	60	21	3Ec	2Ec	6Ec	8Ec
98	29	5	2Ec	1Ec	5Ec	7Ec
99	18	5	2Ec	1Pm	3=2Ec+1Pm	7=2Ec+7Pm

100	26	7	3Ec	1Ec	3Ec	7Ec
101	38	9	3Ec	3Ec	5Ec	9Ec
102	82	16	5Ec	2Ec	4Ec	7Ec
103	37	19	5Ec	3Ec	7Ec	9Ec
104	28	7	3Ec	2Ec	6Ec	8Ec
105	78	5	2Ec	2Ec	4=2Ec+2Ko	62Ec+4Ko
106	61	10	2Ec	2Ec	4Ec	8Ec
107	65	22	3Ec	2Ec	4=2Ec+2Eb	8=2Ec+6Eb
108	37	9	3=1Ec+2Kp	2Kp	8=4Ec+4Kp	12=6Ec+6Kp
109	76	16	5=2Ca+3Ec	2Ec	4=2Ca+2Ec	6=4Ca+2Ec
110	31	6	3Ec	1Ec	5Ec	7=5Ec+2Ef
111	73	7	3Ec	1Pm	3=1Ec+2Pm	7=2Ec+5Pm
112	45	8	2Ec	1Ec	7Ec	9Ec
113	23	6	3Ec	2Ec	4Ec	8=2Ca+6Ec
114	26	31	3Ec	2Ec	4Ec	8=6Ec+2Ss
115	61	25	5=4Ec+1Kp	2Kp	6=2Ec+4Kp	8=2Ec+6Kp
116	72	8	2Ec	1Ec	3Ec	7Ec
117	53	7	2Kp	1Kp	3Kp	7=4Ec+3Kp
118	81	5	2Ec	1Ec	3=1Ca+2Ec	5=2Ca+3Ec
119	23	8	3Ec	2Ec	8=2Ca+6Ec	10=2Ca+6Ec
120	23	18	3Se	2Se	4=2Ec+2Se	8=4Se+5Ec
121	58	6	2Ss	2Ss	4=2Ec+2Ss	6=2Ec+4Ss
122	17	3	4Ec	1Ec	5Ec	9Ec
123	36	7	3Sa	1Sa	3=2Ec+1Sa	5=2Ec+3Sa
124	24	5	2Ec	2Ec	8=4Ec+4Ck	12=6Ec+6Ck
125	19	4	3Ec	1Ec	5Ec	9Ec
126	37	11	5Ec	2Ec	6Ec	8Ec
127	69	4	4Ec	2Ec	8=2Ec+6Kp	12=6Ec+6Kp
128	29	3	2Ec	1Ec	5Ec	9=7Ec+2Ef
129	59	5	4Ec	1Pm	7=2Pm+5Ec	9=4Pm+5Ec
130	29	7	5Ec	1Ec	7Ec	9Ec
131	75	5	2Ec	1Ec	1Ec	3Ec
132	46	6	4Ec	2Ec	8=4Ec+4Se	12=4Ec+8Se
133	58	8	3=1Ec+2Ss	2Ss	6=2Ss+4Ec	8=4Ec+4Ss
134	38	6	5Ec	2Ec	6Ec	8Ec
135	51	17	4=2Ec+2Pm	2Pm	8=4Ec+4Pm	12=4Pm+8Ec
136	28	6	2Ec	1Ec	5Ec	7Ec
137	62	8	2Eb	1Eb	7=5Ec+2Eb	11=5Ec+6Eb
138	84	4	1Ss	0	2Ec	4=2Ec+2Ss
139	68	25	5Ec	3Ec	7Ec	9Ec
140	71	6	5=2Ca+3Ec	2Ec	6=2Ca+4Ec	10=4Ca+6Ec
141	53	8	4Ec	2Ec	6=4Ec+2Pm	10=6Ec+4Pm



142	72	17	2Kp	2Kp	6=2Ec+4Kp	8=4Ec+4Kp
143	37	7	2Ck	2Ck	6=2Ec+4Ck	10=4Ec+2Ck+2Se
144	28	4	2Ec	1Ec	3Ec	5Ec
145	76	18	3Ec	3Ec	7=5Ec+2Ef	11=6Ec+5Ef
146	39	5	3Ec	1Ec	1Ec	3=2Ec+1Sa
147	51	10	3Ec	2Ec	4Ec	6Ec
148	58	12	3Ec	2Ec	6Ec	10=6Ec+4Ef
149	27	7	2Ec	2Ec	6Ec	8Ec
150	47	6	4Ko	2Ko	6=4Ko+2Ec	10=6Ko+4Ec
151	41	7	2Ec	1Ec	3Ec	5Ec
152	39	13	2Ec	1Ss	3Ss	5=2Ec+3Ss
153	40	10	4Ec	1Ec	3Ec	7=3Ec+4Se
154	70	13	4Ec	2Ec	6Ec	8=6Ec+2Ck
155	54	7	5Ec	2Ec	6=4Ec+2Pm	8=4Ec+4Pm
156	41	18	5Ec	1Ec	3Ec	7Ec
157	72	7	4Ec	1Kp	5=2Ec+3Kp	7=4Ec+3Kp
158	47	5	2Ec	1Ec	3Ec	5Ec
159	41	11	2Kp	2Kp	4Kp	8=4Ec+4Kp
160	82	8	4Ec	2Ec	4Ec	6=2Ca+4Ec

Tabla 17. Resultados en urocultivos en el grupo B.

### **Edad, tiempo de evolución del padecimiento de ITUs, número de ITUs pretratamiento.**

Los dos grupos de pacientes resultaron similares en edad ( $p=0.8536$ ), tiempo de evolución del padecimiento de ITUs ( $p=0.7641$ ) y la media del número de ITUs ( $p=0.2789$ ) y número de UC positivos ( $p=0.6392$ ) en un periodo de 6 meses previos a la indicación de los tratamientos (tabla 18).

	A	B	P
Edad	47.7 (45.0; 50.4)	48.1 (45.1; 51.0)	0.8536
Rango de edad	16-85	16-87	
Tiempo de evolución (meses)	56.7 (44.7; 68.7)	59.2 (47.8; 70.6)	0.7641
Número medio de ITU/6 meses	3.2 (2.7; 3.7)	3.1 (2.8; 3.3)	0.2789
Número medio de UC+/6meses	2.4 (2.0; 2.8)	2.2 (2.0; 2.4)	0.6392

Tabla 18. Datos demográficos de los pacientes evaluados. Número de ITUs promedio por un periodo de 6 meses.

### **Seguridad.**

Uromune® resultó un tratamiento seguro: Ninguna paciente informó de haber presentado efectos secundarios, ni locales en el lugar de la administración, ni sistémicos.

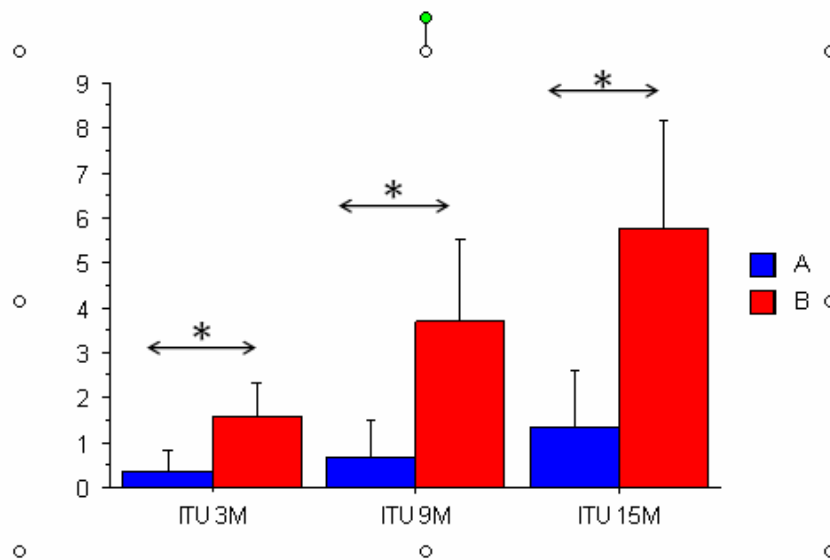
### **ITUs.**

El grupo A, tratado con Uromune® experimentó una reducción altamente significativa del número de ITUs en comparación con el grupo B. En los 3 primeros meses, la media del número de ITUs/mes fue de 0.4 y 1.6

( $P < 0.0001$ ), respectivamente. También se encontró una reducción significativa a los 9 y 15 meses ( $P < 0.0001$ ) (tabla 19 y gráfico 19).

ITUs	A	B	<i>P</i>
desde 0 a 3M	0.36 (0.29; 0.44)	1.60 (1.49; 1.71)	<0.0001
desde 0 a 9M	0.72 (0.60; 0.85)	3.71 (3.43; 3.99)	<0.0001
desde 0 a 15M	1.35 (1.15; 1.54)	5.75 (5.37; 6.13)	<0.0001
Desde 3 a 9M	0.36 (0.24; 0.47)	2.11 (1.89; 2.34)	<0.0001
desde 3 a 15M	0.98 (0.79; 1.17)	4.15 (3.83; 4.47)	<0.0001
desde 9 a 15M	0.62 (0.48; 0.77)	2.04 (1.85; 2.23)	<0.0001
UC+	A	B	<i>P</i>
Desde 0 a 3M	0.50 (0.42; 0.57)	1.60 (1.49; 1.71)	<0.0001
Desde 0 a 9M	1.06 (0.91; 1.22)	5.01 (4.72; 5.29)	<0.0001
Desde 0 a 15M	1.34; (1.15;1.53)	7.64 (7.28; 8.00)	<0.0001
Desde 3 a 9M	0.57 (0.43; 0.71)	3.41 (3.16; 3.65)	<0.0001
Desde 3 a 15M	0.84 (0.67; 1.02)	6.04 (5.71; 6.36)	<0.0001
desde 9 a 15M	0.77 (0.64; 0.91)	2.63 (2.43; 2.83)	<0.0001

Tabla 19. Número medio de ITUs y de UC+ (con 95% CI) entre los diferentes puntos de control evaluativo en los historiales clínicos.



\* P<0.0001

Gráfico 19. Promedio de ITUs a los 3, 9 y 15 meses de los puntos de control evaluativos. Error desviación estándar  $\pm 1$ .

La mejoría en el grupo A fue del 75% en los 3 primeros meses y del 86 y 77% a los 9 y 15 meses respectivamente.

El análisis estadístico de la evolución en el número de ITUs (ANOVA) fue significativo en ambos grupos ( $P < 0.001$ ). El número de pacientes que no presentaron ninguna ITU a los 3, 9 y 15 meses fueron 101, 90 y 55 en el grupo A, mientras que fueron 9, 4 y cero en el grupo B ( $P < 0.0001$ ) (tabla 20).

ITUs	A	B	P
desde 0 a 3M	101	9	<0.0001
desde 0 a 9M	77	4	<0.0001
desde 0 a 15M	55	0	<0.0001
desde 3 a 9M	126	32	<0.0001
desde 3 a 15M	90	6	<0.0001
desde 9 a 15M	108	23	<0.0001
UC+	A	B	P
desde 0 a 3M	80	5	<0.0001
desde 0 a 9M	56	0	<0.0001
desde 0 a 15M	49	0	<0.0001
desde 3 a 9M	111	3	<0.0001
desde 3 a 15M	95	1	<0.0001
desde 9 a 15M	70	6	<0.0001

Tabla 20. Número de pacientes libre de ITUs y sin UC+ entre los diferentes puntos de control evaluativo en los historiales clínicos.

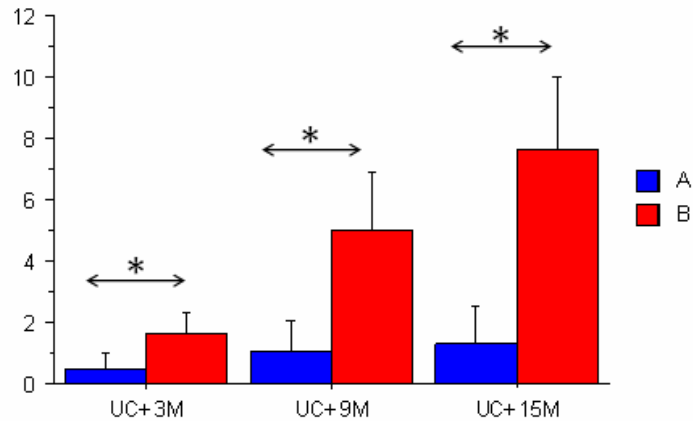
### **Urocultivos (UC).**

En los 3 meses previos a la instauración de ambos tratamientos, los UC+ en toda la muestra de pacientes fueron 902, siendo 402 en el grupo A y 480 en el grupo B. Una vez iniciado el tratamiento profiláctico, en el grupo A los pacientes presentan menos UC+ que los del grupo B. La media de UC+ al mes en los controles del 3, 9 y 15 meses fueron 0.5, 1.1 y 1.3 en el grupo A. En el grupo B los resultados fueron 1.6, 5.0 y 7.6. Las diferencias entre ambos grupos en cada punto de control evaluativo son altamente significativas ( $P < 0.0001$ ) (tabla 19). El análisis estadístico de la evolución del número de UC+ (ANOVA) fue significativo ( $P < 0.001$ ) en ambos grupos. El número de pacientes que no presentaron cultivos positivos en los

meses 3, 9 y 15 fueron 80, 56 y 49 en el grupo A, mientras que en el grupo B fueron 5, 0 y 0 ( $P < 0.0001$ ) (tabla 20 y gráfico 20). Las bacterias aisladas en los urocultivos se muestran en la tabla 21.

	3 meses pre tratamiento						3M				9M				15M			
	A	%	B	%	A+B	%	A	%	B	%	A	%	B	%	A	%	B	%
<i>Escherichia coli</i>	302	71.6	426	88.8	728	80.7	53	70.7	201	79.4	110	70.5	616	79.6	142	72.4	902	76.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	3.3	11	2.3	25	2.8	1	1.3	20	7.9	6	3.8	50	6.5	6	3.1	62	5.2
<i>Klebsiella oxitoca</i>	12	2.8	14	2.9	26	2.9	4	5.3	7	2.8	5	3.2	27	3.5	5	2.6	49	4.1
<i>Proteus mirabilis</i>	11	2.6	2	0.4	13	1.4	3	4.0	5	2.0	7	4.5	16	2.1	10	5.1	33	2.8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	18	4.3	4	0.8	22	2.4	3	4.0	1	0.4	5	3.2	4	0.5	5	2.6	9	0.8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	2.4	5	1.0	15	1.7	3	4.0	3	1.2	6	3.8	13	1.7	7	3.6	28	2.4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	12	2.8	7	1.5	19	2.1	0	0.0	7	2.8	2	1.3	9	1.2	2	1.0	17	1.4
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	1.4	3	0.6	9	1.0	1	1.3	3	1.2	2	1.3	10	1.3	1	0.5	29	2.4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	9	2.1	0	0.0	9	1.0	1	1.3	0	0.0	1	0.6	0	0.0	2	1.0	0	0.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	21	5.0	5	1.0	26	2.9	4	5.3	4	1.6	9	5.8	13	1.7	10	5.1	30	2.5
<i>Citrobacter koseri</i>	2	0.5	3	0.6	5	0.6	2	2.7	2	0.8	1	0.6	16	2.1	5	2.6	26	2.2
<i>Raoultella planticola</i>	2	0.5	0	0.0	2	0.2	0	0.0	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	0.5	0	0.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0.7	0	0.0	3	0.3	0	0.0	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Tabla 21. Microorganismos involucrados en los UC+ en los 3 meses previos a la instauración del tratamiento profiláctico, y en los controles de los meses 3, 9 y 15.



\*  $P < 0.0001$

Gráfico 20. Promedio de UC+ al mes 3, 9 y 15 de control. Error desviación estándar  $\pm 1$

## Regresión

La tabla 22 y los gráficos 21a y 21b muestran los parámetros del análisis de regresión entre los números medios de ITUs o de UC+ respectivamente en los diferentes puntos de observación: Inclinación, intersección, coeficiente de correlación, error standard error de la pendiente o inclinación y test t para el paralelismo. Las líneas de regression no fueron paralelas, siendo la pendiente de la evolución de las ITUs en el grupo B 4.23 veces mayor que la del grupo A. En el caso de los UC+ el valor hallado es 7.16.

		a	b	r <sup>2</sup>	Sb	t	P
UTI	A	0.075	0.082	0.999	0.012	6.789	0.021
	B	0.575	0.346	0.976	0.037		
UC+	A	0.334	0.070	0.994	0.014	12.345	0.007
	B	0.437	1.000	0.962	0.074		

Tabla 22. Parámetros de regresión lineal correspondientes a la evolución del número de ITUs y de UC+ a lo largo del tiempo evaluado.

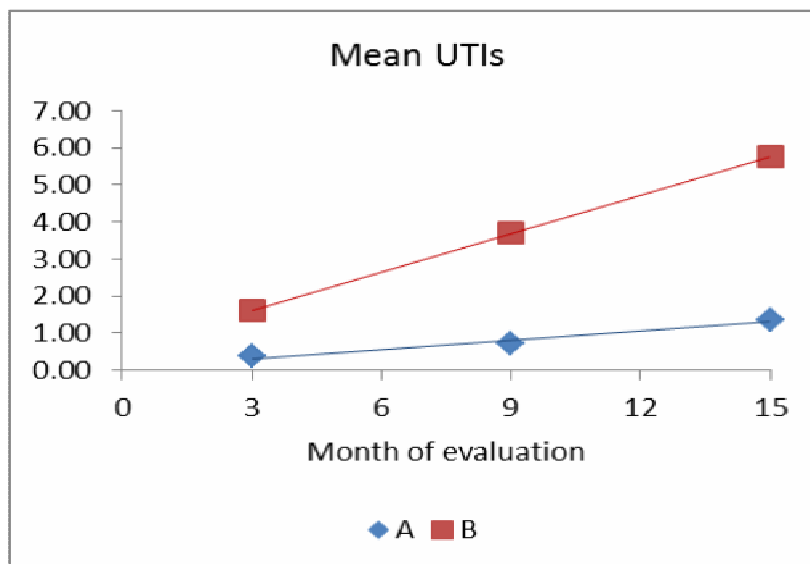


Gráfico 21a. Líneas de regresión de la evolución del número de ITUs a lo largo del tiempo de evaluación.



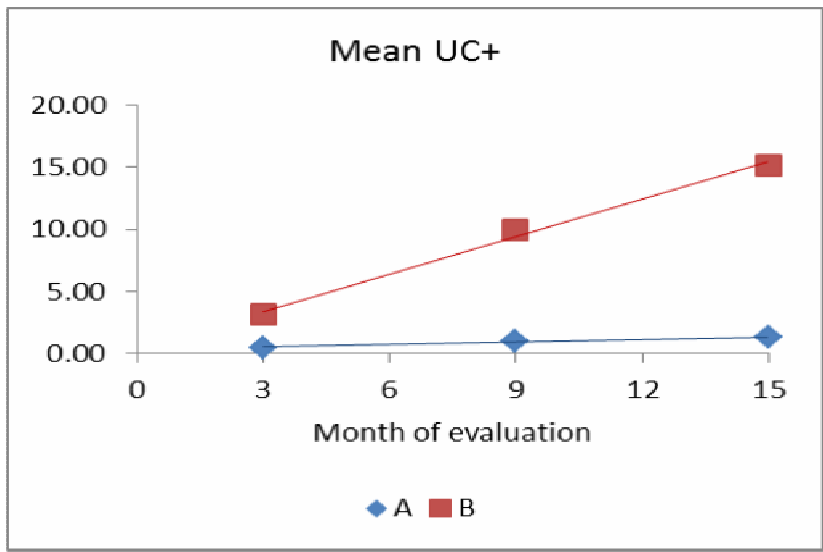


Gráfico 21b. Líneas de regresión de la evolución del número de UC+ a lo largo del tiempo de evaluación.



## **5. DISCUSIÓN.**



## 5. DISCUSIÓN.

Con cada infección del tracto urinario aumenta el riesgo de que una mujer siga teniendo infecciones urinarias recurrentes [147].

La investigación financiada por Institutos Nacionales de Salud (NIH) sugiere que uno de los factores en las infecciones urinarias recurrentes puede ser la capacidad de las bacterias a adherirse a las células que recubren el tracto urinario. En ratones se ha demostrado que las bacterias forman una película protectora sobre la pared interna de la vejiga [148]. Según varios estudios, las ITU en los hombres no son tan frecuentes como en las mujeres, pero pueden ser graves cuando se producen [149].

Siguiendo otra línea de investigación, podría ser que las mujeres que son "non secretors" de ciertos antígenos del grupo sanguíneo fueran más propensas a las infecciones urinarias recurrentes porque las células que recubren la vagina y la uretra permitirían que las bacterias se fijen con mayor facilidad. No secretor es una persona con un tipo de sangre A, B o AB, que no segrega los antígenos normales para ese tipo de sangre en los fluidos corporales tales como los líquidos que recubren la pared de la vejiga [150]. En nuestro medio, no hay estudios al respecto.

Es preciso tener en cuenta ciertas circunstancias especiales en las cuales la prevalencia de bacteriuria asintomática es más elevada. En mujeres jóvenes, al iniciar la actividad sexual puede presentarse hasta en un 5%, existiendo la posibilidad de desarrollar infecciones sintomáticas [151]. Los pacientes con vejiga neurógena que se someten a sondajes vesicales intermitentes pueden llegar a tener una prevalencia de bacteriuria del 25%. Además es, igualmente, conocida la existencia de una mayor

frecuencia en pacientes diabéticos [152, 153] y en portadores de un riñón trasplantado [154, 155].

En las mujeres postmenopáusicas, algunos autores defienden el tratamiento estrogénico para prevenir recurrencia de ITU, ya que los estrógenos aumentan la producción vaginal de glicógeno, lo que favorece la colonización vaginal por lactobacilos. Los lactobacilos metabolizan la glucosa y producen ácido láctico, el cual disminuye el pH vaginal y hace disminuir los uropatógenos locales [156, 157].

Sin embargo existen algunas controversias alrededor del uso de los estrógenos en la ITUR. Aunque parece que los estrógenos vaginales reducen la aparición de ITU, los estrógenos orales aparentemente no tienen este efecto. Además, han surgido dudas relacionadas con su uso a largo plazo y los eventos adversos asociados con ellos. También existen algunas pruebas que indican que los antibióticos orales tienen una eficacia mayor como estrategia para la prevención de la ITUR que el uso de estrógenos locales [156].

Las guías clínicas europeas del año 2010 recomiendan a las mujeres con infecciones recurrentes postmenopáusicas estríol intravaginal. Si fracasa se debe añadir profilaxis antibiótica [11].

Los principales factores asociados con la infección urinaria recurrente en mujeres postmenopáusicas son prolapso vesical, cistocele, residuos postevacuación e incontinencia urinaria, todos asociados con una disminución de estrógenos [158].

Respecto al desarrollo de resistencias por parte de los patógenos urinarios, se han formulado consideraciones teóricas que apuntarían a que

la resistencia a los antibióticos podría revertirse lentamente [159]. Sin embargo, estudios amplios y concluyentes demuestran que la reducción en la prescripción de antibióticos se asocia con disminución de la resistencia antibiótica a nivel práctico, y sería bueno alentar a que pacientes, médicos y políticos usaran los antibióticos de manera más conservadora [160].

Se recomienda un umbral del 10% como el nivel de resistencias a partir del cual no se debería utilizar un antibiótico de manera empírica en una cistitis no complicada, aunque algunos expertos amplían esta cifra hasta el 20%. Además, debido al problema creciente de las resistencias, al seleccionar el tratamiento empírico deben tenerse en cuenta los efectos adversos ecológicos de los antibióticos (daño colateral) y considerar otros factores del paciente como la edad, sexo, embarazo, enfermedad subyacente, historia previa de ITU, etc., así como factores del fármaco como la comodidad posológica o el coste [161, 162].

En las ITU complicadas de vías bajas aumenta la presencia de microorganismos distintos a *E. coli*, y las tasas de resistencias microbianas son mayores. Muchos casos no pueden tratarse en la consulta de AP por requerir ingreso, estudio urológico o tratamientos especializados concretos. En estos casos, se recomienda realizar siempre urocultivo e iniciar terapia empírica, continuando el tratamiento según los resultados del antibiograma, durante 7 días. No se recomiendan pautas cortas de tratamiento [79, 163].

El término daño colateral describe los efectos adversos ecológicos de la terapia antimicrobiana, tales como la selección de organismos fármaco-resistentes y la colonización o infección por organismos

multirresistentes. Esto se ha asociado al uso de cefalosporinas de amplio espectro y fluorquinolonas. El uso de cefalosporinas de amplio espectro se ha asociado a infecciones subsiguientes por enterococos vancomicina-resistentes, *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro ampliado (BLEAs), *Acinetobacter* resistentes a los betalactámicos o *Clostridium difficile*. El uso de fluorquinolonas se ha asociado a su vez a infecciones por *S. aureus* meticilina-resistentes, BLEAs o al incremento de resistencias a las fluorquinolonas en bacilos Gram negativos, como *Pseudomonas aeruginosa*.

La susceptibilidad preservada *in vitro* de *E. coli* a nitrofurantoina y fosfomicina a lo largo de muchos años sugiere que estos antimicrobianos causan daño colateral menor, quizá debido a sus efectos mínimos en la flora fecal normal, sin embargo cotrimoxazol, quinolonas o ampicilina afectan en mayor medida a la flora fecal normal y se han demostrado mayores tasas de resistencias [161].

En las infecciones urinarias es de especial importancia el conocimiento de los mecanismos y las tasas de resistencia en *E. coli*, microorganismo responsable de una amplia mayoría de las infecciones urinarias. En España, en los estudios realizados en la última década (tabla xxxx), se encontraron tasas elevadas de resistencia (por encima del 10-20%, considerado según diversos autores valores límites que desaconsejan la utilización como terapia empírica) a amoxicilina, cotrimoxazol y quinolonas. Los porcentajes de resistencia de *E. coli* a la ampicilina fueron muy elevados (superiores al 60%), superando el 36% en todas las comunidades autónomas, en todos los grupos de edad y en ambos sexos (tabla xxxx). La resistencia al cotrimoxazol se estimó en un 32%, cifra



ligeramente inferior a la de un estudio previo en 2000 (33,8%). La resistencia global de *E. coli* a ciprofloxacino fue elevada (23,9%) y con importantes diferencias geográficas: desde el 12,9% hasta el 37,3%. Es importante señalar el impacto que la edad y el sexo tienen en la tasa de resistencias a las fluoroquinolonas, con porcentajes significativamente más elevados en pacientes mayores y tasas de resistencia inferiores en mujeres. El porcentaje de cepas resistentes al ácido nalidíxico, superior al 30% y con variaciones inter-territoriales entre el 20 y el 50%, es un dato de gran importancia, ya que esta resistencia detecta mutaciones primarias en las topoisomerasas, primer paso en la resistencia a fluoroquinolonas, que se produce tras mutaciones sucesiva [18].

La amoxicilina-ácido clavulánico y la cefalosporinas de segunda y tercera generación presentaron porcentajes de resistencia inferiores al 10%. La utilización masiva de amoxicilina-ácido clavulánico en infecciones de la comunidad condiciona que debemos estar muy atentos al desarrollo de resistencias a este antibiótico. Se han descrito varios mecanismos en *E. coli*: problemas de permeabilidad, producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), hiperproducción de su  $\beta$ -lactamasa cromosómica de clase C o de enzimas plasmídicas de amplio espectro (TEM-1 y SHV-1, ampliamente distribuidas en esta especie, en la que son responsables de la resistencia a aminopenicilinas) o la presencia de enzimas plasmídicas que condicionan resistencia a inhibidores, y que pueden ser de clase C (AmpC), de clase D (OXA) o de clase A (IRT), enzimas éstas últimas derivadas de TEM-1 o con menor frecuencia de SHV-1, en las que las mutaciones puntuales determinan resistencia a los inhibidores normalmente activos frente a esta clase enzimática (ácido clavulánico o tazobactam) [18].

La resistencia a cefalosporinas de amplio espectro en *E. coli* se debe fundamentalmente a la producción de BLEE; este mecanismo de resistencia, en general de codificación plasmídica, se ha identificado en los últimos años en un número creciente de cepas, incluso de origen comunitario. Su prevalencia en cepas de *E. coli* uropatógenos en nuestro país (2006), se estableció en el 5,2%, con importantes variaciones geográficas (del 0,8 al 18,4%).

Las BLEE condicionan un serio problema terapéutico ya que confieren resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos, excepto cefamicinas y carbapenemas. Además, los plásmidos que las codifican contienen con frecuencia genes de resistencia para otras familias de antimicrobianos, encontrándose un alto porcentaje de resistencias cruzadas con cotrimoxazol y quinolonas.

En estas cepas con BLEE la resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico es variable, y algunas presentan bajas CMIs; en este caso, dados sus altos niveles en orina, puede utilizarse este antibiótico en cistitis no complicadas.

En los últimos años han comenzado a describirse cepas portadoras de  $\beta$ -lactamasas de codificación plasmídica que condicionan resistencia también a cefamicinas y/o carbapenemas: AmpC y carbapenemasas; es necesario reconocer este tipo de cepas, dado su potencial epidemiológico y su peligrosidad en la limitación de las opciones terapéuticas [18].

Los inmunomoduladores bacterianos estimulan directamente elementos del sistema inmune presentes en la mucosa oral o sublingual [164, 165] empleando bacterias enteras totalmente inactivadas, como es el

caso de Uromune®, se puede proporcionar un mayor beneficio clínico, ya que estas bacterias enteras inactivadas:

- No están lisadas, por lo que se presentan de una forma más natural al sistema inmune innato, ofreciendo todo su potencial [166]. En el proceso de infección interviene el microorganismo completo, que posee todos los componentes capaces de activar el sistema inmune innato[166], además de un reconocimiento específico más completo ya que muchos de los receptores del sistema inmune innato están también expresados funcionalmente en células del sistema inmune adaptativo [131].

- No están sometidas a la acción degradadora de de las secreciones gastrointestinales.

- La administración en mucosa oral/sublingual en ayunas evita la posible interferencia con alimentos.

En este estudio observacional retrospectivo, se recogieron los datos de los historiales clínicos de 319 mujeres afectadas de ITUs de repetición. Se compara e tratamiento profiláctico con vacuna bacteriana (Uromune®) con la pauta actualmente aceptada de tratamiento supresito antibiótico. El Grupo A son pacientes tratadas con Uromune® durante un periodo de 3 meses, sin que se haya comunicado ningún efecto adverso, y mostrando una mejoría del 75% en el número de UTIs al comparar con el número de UTIs del Grupo B en el mismo periodo de tiempo, aunque este grupo recibió tratamiento profiláctico antibiótico durante 6 meses. El beneficio de Uromune® se mantuvo tras un periodo de observación de 9 y 15 meses (86 y 77% de mejoría respectivamente).

La administración vía mucosa de preparaciones bacterianas ha sido utilizada para prevenir las ITUs de repetición. Lettgen et al informaron de la administración oral de un lisado bacteriano de 109 de E. coli comparándolo con el uso de la nitrofurantoína como profilaxis de las ITUR en mujeres jóvenes [167].

Demostraron que la administración a largo plazo del lisado bacteriano tenía una eficacia comparable a la nitrofurantoína. Bauer et al informaron en 2002 sobre un metaanálisis llevado a cabo en 5 estudios con un lisado bacteriano de 109 de E. coli administrado vía oral, comparado con placebo en estudios doble ciego en pacientes con ITU (601 mujeres), demostrando una superioridad de este tratamiento sobre el placebo, con un intervalo de confianza de 0.64-0.72 [168].

La droga fue bien tolerada y la confianza de los pacientes fue excelente en todos los estudios. El mismo autor informó en 2005 sobre un estudio doble ciego, controlado con placebo, en 454 mujeres usando el mismo producto. Los pacientes fueron tratados con una cápsula (activa o placebo) al día durante 90 días, 3 meses sin tratamiento, seguido de tratamiento los 10 primeros días de cada mes 7, 8 y 9 y se realizó seguimiento durante 12 meses [169].

Los autores informaron sobre una reducción del 34% de UTIs en pacientes tratadas con el lisado bacteriano en comparación con el placebo. En nuestro estudio, nosotros tratamos durante un periodo de 3 meses y se encuentra una reducción del 75, 86 y 77% a los 3, 9 y 15 meses cuando comparamos con la profilaxis antibiótica convencional. Esta diferencia en el beneficio clínico podría ser explicada por la forma en la cual el antígeno es liberado (lisado o la bacteria completa inactivada) y la ruta de administración (vía oral o sublingual).

Aunque estos productos proceden de bacterias, Uromune® contiene las bacterias completas inactivadas en vez de lisadas. Los componentes purificados de las bacterias activan selectivamente los receptores Toll-like (TLR), conduciendo a respuestas únicas y compartidas de las células de la inmunidad innata, mientras que las bacterias enteras no lisadas contienen agonistas para múltiples TLR e inducen un programa de activación común de macrófagos [166] provocando una respuesta más potente [170], siendo la respuesta inmune innata a las bacterias enteras una consecuencia de la activación acumulativa de los TLR [171].

Estos productos actúan a través del sistema inmune de las mucosas. Este sistema local constituye casi el 80% de todos los inmunocitos. Estas células se acumulan en, o están en tránsito entre, varios tejidos linfoides asociados a mucosa (MALT), los cuales juntos conforman el más grande sistema orgánico linfóide de los mamíferos [139] y son considerados el “sistema inmune común de mucosas” por el cual los inmunocitos activados en un sitio diseminan la inmunidad aun tejido mucoso remoto, aunque hay un grado significativo de compartimentación, ligando sitios inductores mucosos específicos con sitios efectoros en particular [139].

La inmunización vía oral (por deglución) puede inducer respuestas de anticuerpos sustanciales en el intestino delgado (más pronunciadas en el segmento proximal), colon ascendente, glándulas mamarias y salivares, pero es relativamente ineficiente para provocar respuestas en los segmentos distales del intestino grueso, amígdalas o la mucosa del tracto genital femenino [172-174]. Sin embargo, la mucosa sublingual puede servir como un sitio inductor que genera respuesta inmune sistémica y mucosa de amplio espectro, incluyendo los tractos respiratorio y genitourinario [139, 141] con un alto grado

de eficacia y de persistencia en la respuesta inmune [142]. La administración sublingual de inmunógenos, como la toxina del cólera y la ovoalbúmina, inducen respuestas inmunes humorales sistémicas dosis-dependientes [141] y un efecto estimulante en los linfocitos T helper CD4+ como respuesta a las bacterias [175].

El número de UTIs aumenta después de los 3 meses de tratamiento con Uromune®, siendo más pronunciado desde el mes 9º de observación. Esta observación enfatiza la necesidad de un tratamiento más prolongado, o de comenzar un nuevo periodo de otros 3 meses de tratamiento. En un ensayo piloto utilizando un inmunoestimulante similar, con diferente composición bacteriana porque estaba orientado a la prevención de infecciones respiratorias recurrentes, el periodo de tratamiento fue de 6 meses, y tenía un efecto clínico por un periodo mínimo de 12 meses [175]. Sin embargo, debemos tener presente que este incremento de las ITUs es significativamente más bajo ( $P < 0.0001$ ) que el incremento observado en el grupo tratado con antibiótico profiláctico.

En el análisis de regresión sobre los registros de los episodios de UTIs y la constatación con urocultivos (+) encontramos un hallazgo importante, no descrito previamente. Este análisis indica que la tendencia a presentar episodios de UTIs y UC+ es mucho más pronunciada en el Grupo B. Se encuentra que por cada 1 UTI diagnosticada en el grupo A hay más de 4 UTIs en el grupo B, y por cada 1 UC+ en el grupo A hay más de 7 en el grupo B.

El coste de las ITUs es elevado. En 1989 se estimaba un coste aproximado de 140.00 US\$ por caso [176]. Sin ajustar los datos a los indicadores de la infección, después de 15 meses, las pacientes del grupo A presentan una media de 1.35 ITUs y las del grupo B 5.75 ITUs, con un coste

expresado en US\$, de 189 y de 805, respectivamente (según los estándares de 1989). La diferencia (617 US\$) es 4 veces mayor que el coste de 3 meses con tratamiento con Uromune®.

El descenso en el número de ITUs implica un importante descenso en el consumo de antibióticos. Este abordaje está en la línea de las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento, porque el uso de este inmunoestimulante concuerda con la necesidad de la utilización de nuevas estrategias terapéuticas, tratamientos no antimicrobianos (vacunas) contra las enfermedades bacterianas y enfermedades que pueden precipitar secundariamente trastornos bacterianos [177].

Este estudio muestra la efectividad de una preparación bacteriana administrada vía sublingual. En nuestra opinión, el hecho de que sea un estudio retrospectivo, no permite obtener resultados más exactos y contundentes como se obtendrían de un estudio doble ciego controlado con placebo llevado a cabo en un ensayo clínico. Sin embargo, los datos recogidos de los historiales clínicos ordinarios proporcionan una información muy valiosa en unas condiciones de tratamiento cotidiano y habitual de estas pacientes.

Por lo tanto, consideramos que un estudio prospectivo doble ciego, controlado con placebo, randomizado, podría determinar más exactamente el impacto clínico (calidad de vida, severidad de los episodios de ITU, estudio farmacoeconómico, etc) de este estimulante inmunológico bacteriano en pacientes con ITURs, aunque en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial se establece que los ensayos controlados con placebo deben ser usados solo cuando no exista una terapia probada [178].

Considerando el impacto clínico debido a la alta prevalencia y al alto coste acumulativo de las ITUs, junto al incremento de la

aparición de resistencias, los resultados obtenidos con este estudio alientan el uso de la inmunestimulación bacteriana, la cual puede ser una estrategia efectiva para reducir la frecuencia, duración, severidad y costes de las ITUs de repetición en los adultos y en los niños.



## **6. CONCLUSIONES.**



1. Este estudio demuestra la efectividad terapéutica de una preparación bacteriana administrada vía sublingual para combatir las infecciones del tracto urinario de repetición.

2. Respecto a la tendencia a la aparición de nuevos episodios de infecciones urinarias y resultados positivos en los urinocultivos, por cada 1 UTI diagnosticada en el grupo tratado con vacuna, hay más de 4 UTIs en el grupo tratado con pauta supresita antibiótica, y por cada 1 UC+ en el grupo tratado con vacuna, hay más de 7 en el grupo tratado con pauta supresita antibiótica.

3. El leve repunte de ITUs que aparece después de los 3 meses de tratamiento con Uromune®, más pronunciado desde el mes 9º de observación, enfatiza la necesidad de un tratamiento más prolongado, o de comenzar un nuevo periodo de otros 3 meses de tratamiento.

4. Considerando el impacto clínico, por la alta prevalencia y al alto coste acumulativo de las ITUs, junto al incremento de la aparición de resistencias, los resultados obtenidos con este estudio alientan el uso de la inmunoestimulación bacteriana, la cual puede ser una estrategia efectiva para reducir la frecuencia, duración, severidad y costes de las ITUs de repetición.



## **7. ANEXOS.**



## **7.1. Anexo I: Abreviaturas utilizadas en el texto.**

AP: Atención Primaria.

BA: Bacteriuria asintomática.

BLEA: Betalactamasa de espectro ampliado.

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.

CFU: Unidad Formadora de Colonias.

CGA: Campo de gran aumento.

CHMP/VWP: Committee for Human Medical Products/Vaccines Working Party.

CSS: Campaña Sobrevivir a la Sepsis.

DAMPs: Daño asociado a patrones moleculares.

DMSA: Dimercaptosuccínico.

DSGG: Disialosilgalglobósido.

EAU: European Association of Urology.

E coli: Escherichia coli.

EPINE: Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España.

ExPEC: Escherichia coli patógeno extraintestinal.

FDA: Food and Drug Administration.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Agua oxigenada o peróxido de hidrógeno.

IL: Interleucina.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

ITU: Infección del tracto urinario.

ITUAC: Infección del tracto urinario asociada a catéter.

ITUR: Infecciones urinarias recurrentes o de repetición.

IU: Incontinencia urinaria.  
GFR: Glomerular Filtration Rate.  
G+C: Guanina+Citocina.  
LPS: Lipopolysaccharide.  
LPB: Lipopolysaccharide binding proteína.  
LN: Nódulos linfáticos.  
MALT: Mucosa associated lymphoid tissue.  
MBL: Mannose-binding lectin.  
MHC: Complejo principal de histocompatibilidad.  
NIH: National Institute of Health.  
NHSN: National Healthcare Safety Network.  
NK: Natural Killer.  
NKT: Natural Killer T cell.  
NLRs: Nucleotide-binding domain and leucine rich repeat receptor.  
PA: Pielonefritis aguda.  
PAI: Islas de patogenicidad.  
PAMs: Patrones asociados a patógenos.  
P mirabilis: Proteus mirabilis.  
PRR: Receptores de reconocimiento de patógenos.  
OH: Radical hidroxilo.  
OR: Odds ratio.  
O<sub>2</sub>: Oxígeno.  
P aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.  
PCR: Proteína C reactiva.  
PCT: Procalcitonina.



R: Resistencia.

RIG: Retinoic acid-inducible gene.

RLRs: Retinoic acid-inducible gene like receptors.

RR: Riesgo relativo.

SGG: Sialosilgálglobósido.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

S saprophyticus: Staphilococcus saprophyticus.

SUH: Servicio de Urgencias Hospitalario.

TLR: Toll-like receptors.

TRM: Triggering receptor expressed on myeloid cells.

UC: Urocultivo positivo.

UC+ ~UC: Urocultivo positivo.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

WBC: White blood cells.



## **7.2. Anexo 2: Leyenda de gráficos.**

Gráfico 1. E coli.

Gráfico 2. Úlcera de Hunner en cistopatía intersticial.

Gráfico 3. Uretra y aparato genital femenino.

Gráfico 4. Uretra y aparato genital masculino.

Gráfico 5. Nefrectomía parcial por absceso en mujer con DM, IU y BA.

Gráfico 6. Algoritmo de terapia temprana dirigida por metas.

Gráfico 7. Mecanismo ascendente en la fisiopatología de las ITUs.

Gráfico 8. Epitelio transicional.

Gráfico 9. Sondaje uretral en el Servicio de Urología.

Gráfico 10. *Klebsiella pneumoniae*.

Gráfico 11. Imagen anatomopatológica de cistitis

Gráfico 12. *Proteus mirabilis*.

Gráfico 13. Sistema inmune humano integrado.

Gráfico 14. Toll-like receptors de *Drosophila*.

Gráfico 15. Inmunidad innata y adquirida.

Gráfico 16. Espectro de la respuesta inmune innata.

Gráfico 17. Representación del sistema inmunitario de las mucosas en humanos.

Gráfico 18. Producción de IgA según la mucosa que estimule.

Gráfico 19. Promedio de ITUs.

Gráfico 20. Promedio de UC+.

Gráfico 21a y 21b: Líneas de regresión de la evolución del número de ITUs y UC+ a lo largo del tiempo de evaluación respectivamente.



### 7.3. Anexo 3: Leyenda de tablas.

Tabla 1. Agentes etiológicos en las ITUs en un estudio monocéntrico.

Tabla 2. Agentes etiológicos en las ITUs en un estudio multicéntrico en España.

Tabla 3. Patógenos asociados con diversas condiciones clínicas.

Tabla 4. Factores de riesgo para sufrir ITUs recurrentes.

Tabla 5. Factores de virulencia de E coli.

Tabla 6. Relación entre cuadros clínicos de ITUs y patógenos.

Tabla 7. Diagnóstico y tratamientos de ITUs según EAU.

Tabla 8. Recomendaciones de la EAU en ITUs recidivantes no complicadas.

Tabla 9. Resistencias de E coli a los antimicrobianos.

Tabla 10. Principales PRRs en humanos.

Tabla 11. Características de la inmunidad innata y adquirida.

Tabla 12. Estrategias de reconocimiento del sistema inmune innato.

Tabla 13. TLR en humanos y agonistas.

Tabla 14. Resultados de ITUs y UC en grupo A.

Tabla 15. Resultados de UC en grupo A.

Tabla 16. Resultados de ITUs y UC en grupo B.

Tabla 17. Resultados de UC en grupo B.

Tabla 18. Datos demográficos de los pacientes evaluados. Número de ITUs promedio por un periodo de 6 meses.

Tabla 19. Número medio de ITUs y de UC+ (con 95% CI) entre los diferentes puntos de control evaluativo en los historiales clínicos.

Tabla 20. Número de pacientes libre de ITUs y sin UC+ entre los diferentes puntos de control evaluativo en los historiales clínicos.

Tabla 21. Microorganismos involucrados en los UC+ en los 3 meses previos a la instauración del tratamiento profiláctico, y en los controles de los meses 3, 9 y 15.

Tabla 22. Parámetros de regresión lineal correspondientes a la evolución del número de ITUs y de UC+ a lo largo del tiempo evaluado.

## 7.4. Anexo 4: Calificación del estudio por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D<sup>a</sup> MARIA FERNANDA LORENZO GÓMEZ  
C/ ESMERALDA 6  
URB. LAS CANTERAS.VILLAMAYOR.  
37185 - SALAMANCA

Fecha: 30 de enero de 2012

**REFERENCIA:** ESTUDIO GRUMUR-2012-02

**ASUNTO:** NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "EVALUACIÓN DE UNA VACUNA TERAPÉUTICA INDIVIDUALIZADA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES RECURRENTES DEL TRACTO URINARIO VERSUS TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO CONVENCIONAL ", con código FLG-URO-2012-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS  
SOCIALES E IGUALDAD  
REGISTRO AUXILIAR  
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS  
SALIDA  
N. de Registro: 3580 / RG 6640  
Fecha: 31/01/2012 13:03:39

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aepps.es

C/ CANPEZO, 1 - EDIFICIO B  
28022 MADRID



am  
agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO:** RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

**DESTINATARIO:** D<sup>a</sup> MARIA FERNANDA LORENZO GÓMEZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **24 de enero de 2012**, por D<sup>a</sup> **MARIA FERNANDA LORENZO GÓMEZ**, para la clasificación del estudio titulado "EVALUACIÓN DE UNA VACUNA TERAPÉUTICA INDIVIDUALIZADA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES RECURRENTES DEL TRACTO URINARIO VERSUS TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO CONVENCIONAL", con código FLG-URO-2012-01, y cuyo promotor es D<sup>a</sup> **MARIA FERNANDA LORENZO GÓMEZ**, se emite resolución:

La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "*Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo*" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)<sup>(2)</sup>. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS <sup>(3)</sup> la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

famiscoea@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. <sup>(4)</sup>

Madrid, a 30 de enero de 2012

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE  
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

 agencia española de medicamentos y productos sanitarios  
Departamento de Medicamentos de Uso Humano

César Hernández García

<sup>1</sup> Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal 'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios' y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

<sup>2</sup> De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

<sup>3</sup> Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial 'Las Mercedés', Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

<sup>4</sup> De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.



## 7.5. Anexo 5: Aprobación por el Comité de Investigación del Hospital Universitario de Salamanca.



LA COMISIÓN DE COORDINACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

### INFORMA

La solicitud de proyecto de investigación con título "Vacuna contra infecciones de orina" presentada por Dña. Fernanda Lorenzo Gómez, está bien diseñada y pensamos es viable en todos sus términos.

El equipo investigador tiene amplia experiencia en estos estudios. Los resultados pueden tener aplicabilidad y utilidad práctica en el área de salud.

La Comisión de Investigación del Complejo Universitario de Salamanca avala el proyecto y se compromete a su seguimiento en los términos señalados en la memoria.

Y para que así conste, se firma el presente informe en Salamanca a 11 de noviembre de dos mil once.

LA PRESIDENTA DE LA COMISIÓN DE  
COORDINACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Fdo.: María Isidoro García

Fdo.: María Isidoro García





## 8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Howes, D. and S. Henry, *Urinary Tract Infection. Female.* 2005, 2005.
2. Carmona-Morena, J. and F. Alonso-Moreno., *Bacteriuria asintomática en la consulta de atención primaria.* Inf Ter Sist Nac Salud, 2008. **32**: p. 45-51.
3. Boletín-INFAC, *Infección urinaria en el adulto.* Boletín INFAC., 2004. **12**(9): p. 41-4.
4. Little, P., et al., *Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial.* BMJ, 2010. **340**(c): p. 199.
5. Schappert, S. and E. Rechtsteiner, *La utilización de Atención Médica Ambulatoria estimaciones para el año 2006.* Centro Nacional para Estadísticas de Salud., 2008. **8**.
6. Schaeffe, A., B. Foxman, and E. Tracy, *Infecciones urinarias en el adulto.* National Institute of Health Publication, 2011. **12**: p. 2097.
7. Foxman, B., *Epidemiología de las infecciones del tracto urinario: incidencia, la morbilidad y costos económicos.* Am J Med, 2002. **113**(1): p. 5-13.
8. Hooton, T., et al., *Diagnosis, prevention and treatment of catheter associated urinary tract infection in adults: 2009 International Practice Guidelines. from the Infectious Diseases Society of America.* Clinical Infectious Diseases, 2010. **50**(5): p. 625-663.
9. Tolckoff-Rubin, N., R. Cotran, and R. Rubin, *Infección del tracto urinario, pielonefritis y nefropatía por reflujo.*, in *El Riñón. Tratado de Nefrología.*, Brenner. and Rector., Editors. 2008, Saunders.: Philadelphia. p. 1203-1238.
10. Sharma, J., et al., *Prevalence of urinary incontinence and other urological problems during pregnancy: a questionnaire based study.* Archives of Gynecology and Obstetrics., 2009. **279**(6): p. 845-851.
11. Grabe, M., et al., *Guidelines on Urological Infections.* European Association of Urology Guidelines., 2010: p. 162.

12. Nicolle, L., *Update in Adult Urinary Tract Infection*. Curr Infect Dis Rep, 2011. **13**(6): p. 552-560.
13. Maki, D. and P. Tambyah, *Engineering out the risk of infection with urinary catheters*. Emerging Infectious disease, 2001. **7**(2).
14. Kass, E., *Asymptomatic Infections of the Urinary Tract*. Trans Assoc Amer Physicians, 1956. **69**: p. 59-63.
15. Members-of-the-Medical-Research-Council-Bacteriuria-Committee., *Recommended terminology of urinary-tract infection*. Br Med J, 1979. **2**: p. 717-719.
16. Écija-Peiró, J. and M. Vázquez-Martul, *Bacteriuria asintomática.*, in *Nefrología Pediátrica*, V. García-Nieto, F. Santos-Rodríguez, and B. Rodríguez-Iturbe, Editors. 2006, Aula Médica: Madrid. p. 521-526.
17. Newcastle-Asymptomatic-Bacteriuria-Research-Group, *Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne*. Arch Dis Child, 1975. **50**: p. 90-102.
18. Andreu-Domingo, A., et al., *Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2011. **29**(1): p. 52-57.
19. Andreu, A. and I. Planells, *Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de Escherichia coli a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico*. Med Clin, 2008(130): p. 481-6.
20. Foster, R., *Uncomplicated urinary tract infections in women*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2008. **35**: p. 235-48.
21. Epp, A., et al., *Recurrent Urinary Tract Infection. Guía de práctica clínica elaborada por el Comité de Uroginecología de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá*. JOGC, 2010. **250**(32 (11)): p. 1082-1090.
22. Bioquell, *Escherichia coli*, in *Life Sciences*, bioquell: Schulke, Germany.
23. Foxman, B. and A. Schaeffer, *Urinary Tract Infections in Adults*, ed. National-Kidney-and-Urologic-Diseases-Information-Clearinghouse.

Vol. 12. 2011, Bethesda: National Institutes of Health Publication. 2097.

24. Bogart, L., S. Berry, and J. Clemens, *Symptoms of Interstitial Cystitis, painful bladder 1 syndrome and similar diseases in women: a systematic review*. J Urol, 2007. **177**: p. 450-6.
25. Lorenzo-Gomez, M., *Úlcera de Hunner en cistopatía intersticial*. Colección privada., 2012.
26. Hooton, T., *Recurrent urinary tract infection in women*. Int J Agentes Antimicrob, 2001. **17**(4): p. 259-268.
27. Scholes, D., et al., *Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women*. J Infect Dis, 2000. **182**(4): p. 1177-1182.
28. Raz, R., et al., *Recurrent urinary tract infection in postmenopausal women*. Clin Infect Dis, 2000. **30**(1): p. 152-156.
29. Stern, J., Y. Hsieh, and A. Schaeffer, *Residual urine in an elderly female population: novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection*. J Urol, 2004. **171**(2Pt1): p. 768-770.
30. Bent, S., et al., *Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection?* JAMA, 2002. **287**(20): p. 2701-10.
31. Medical-Research-Council-Bacteriuria-Committee., *Recommended terminology of urinary tract infectious*. Br Med J, 1979. **2**: p. 717-719.
32. Conrad, S., R. Busch, and H. Huland, *Complicated Urinary Tract Infectious*. Eur Urol, 1991. **19**(Suppl 1): p. 16-22.
33. Nicolle, L., *La infección urinaria complicada en adultos*. J Infect Dis Med Microbiol, 2005. **16**(6): p. 349-360.
34. Neal-Jr, D., *Infecciones del tracto urinario complicadas*. Urol Clin N Am, 2008. **35**(1): p. 13-22.
35. Kallenius, G., et al., *Occurrence of P-fimbriated Escherichia coli in urinary tract infections*. Lancet, 1981. **2**: p. 1369-1372.
36. Neal, D., et al., *Experimental prostatitis in nonhuman primates: II. Ascending acute prostatitis*. Prostate, 1990. **17**: p. 233-239.

37. Suarez-Carrillo, E., *Aparato genital femenino*, in *Proyecto Coeducación*. 2006, Ministerio de Educación: IES Al Andaluz.
38. Bisono, N., *Aparato genital masculino.*, in *Semiología Quirúrgica*, sany2201.blogspot, Editor. 2012.
39. Neal, D., *Host defense mechanisms in urinary tract infections*. Urol Clin North Am, 1999. **26**(4): p. 677-686.
40. León-Gil, C., et al., *Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios*. Emergencias., 2007. **19**: p. 260-272.
41. Teres, D., et al., *Effects of severity of illness on resource use by survivors and nonsurvivors of severe sepsis at intensive care unit admission*. Crit Care Med, 2002. **30**(11): p. 2413-9.
42. Bone, R., et al., *Bone R. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group*. Crit Care Med, 1989. **17**(5): p. 389-93.
43. Brun-Buisson, C., *Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(3Pt1): p. 617-24.
44. Centers-for-Disease-Control., *Current trends increase in hospital discharge survey rates for septicaemia: United States, 1979-1987*. MMWR., 1990. **39**: p. 31-34.
45. Levy, M., et al., *SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
46. Calandra, T. and J. Cohen, *The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit*. Crit Care Med, 2005. **33**(7): p. 1538-48.
47. Vincent, J. and H. Korkut, *Defining Sepsis*. Clinics in Chest Medicine, Volume 29, Issue 4, December 2008, Pages). 2008. **29**(4): p. 585-590.
48. Bernard, G., et al., *Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis*. N Engl J Med, 2001. **344**: p. 699-709.



49. Dellinger, R. and M. Levy, *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med, 2008. **36**(1): p. 296-327.
50. Nguyen, B., et al., *Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines*. Ann Emerg Med, 2006. **48**: p. 28-54.
51. Len-Abad, O., *Sepsis y shock séptico*. Medicine, 2006. **9**: p. 3211-8.
52. Mensa, J. and J. Gatell, *Sepsis, Sepsis Grave y Shock séptico.*, in *Infecciones en Urgencias.*, J. Mensa and J. Gatell, Editors. 2005, Antares: Madrid. p. 476-479.
53. Marshall, J., et al., *Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review*. Crit Care Med, 2004. **32**(Suppl): p. S513-S526.
54. Silva-Abuín, J., et al., *Nefrectomía parcial por absceso en mujer diabética*. Archivo Privado., 2011.
55. Vincent, J., et al., *Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Sepsis-related Organ Failure Assessment o Sequential Organ Failure Assessment*. Crit Care Med, 1998. **26**: p. 1793-1800.
56. Ferreira, F., et al., *Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients*. JAMA, 2001. **286**: p. 1754-1758.
57. Moreno, R., et al., *The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM*. Intensive Care Med, 1999. **25**(7): p. 686-96.
58. Carlet, J., et al., *Guidelines for prevention of nosocomial infections in intensive care unit.*, ed. Arnette. 1994, Paris. 41-53.
59. Riedl, C., et al., *Bacterial colonization of ureteral stents*. Eur Urol, 1999. **36**(1): p. 53-9.

60. Rivers, E. and L. McIntyre, *Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity*. CMAJ, 2005. **173**(9): p. 1054-1065.
61. Gómez-Rodríguez, J., *Actualización del marco conceptual y manejo de la sepsis, sepsis severa y shock séptico*. Revista Med, 2009. **17**(1): p. 116-129.
62. Chenoweth, C. and S. Saint, *Urinary tract infections*. Infect Dis Clin North Am, 2010. **25**(1): p. 103-115.
63. Grabe, M., et al., *Guidelines on Urological Infections.*, ed. E.A.o. Urology. 2010, Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office.
64. Foxman, B., *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs*. Am J Med, 2002. **113 Suppl 1A**: p. 5S-13S.
65. Mazzulli, T., *Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management*. J Urol, 2002. **168**(4 Pt2): p. 1720-2.
66. Maki, D.G. and P.A. Tambyah, *Engineering out the risk for infection with urinary catheters*. Emerg Infect Dis, 2001. **7**(2): p. 342-7.
67. Patton, J., D. Nash, and E. Abrutyn, *Urinary tract infection: economic considerations*. Med Clin North Am, 1991. **75**(2): p. 495-513.
68. <http://healthcaredir.com/2011/11/07/cystitis/>, WordPress.org, Editor. 2011, <http://wordpress.org/>.
69. COURSE-SYLLABUS, *TRANSITIONAL EPITHELIUM.*, in *Medical Microscopic Anatomy.CBNS602*, COURSE-SYLLABUS, Editor. 2000, millette.med.sc.edu.
70. Koneman, E., *DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO.*) 5ª ed. 2000, Buenos Aires-Argentina: Editorial Medica Panamericana.
71. Wofgang, K., D. Joklik, and H. Willett, *ZINSSER MICROBIOLOGY*. 1994, Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana.
72. Brock, T. and M. Madigan, *MICROBIOLOGY*. 6ª ed. 1993, Mexico: Hispanoamericana.
73. Lagomarsino-Ferrari, E., *Infeción del tracto urinario.*, in *Manual de Pediatría*. 2008.

74. Davis, D., et al., *Tratado de Microbiología*. 3ª ed. 1994, Buenos Aires: Salvat.
75. Lorenzo-Gómez, M., *Sondaje uretral tras resección transuretral*. Colección privada., 2012.
76. Creative-Commons, *KLebsiella pneumoniae*, in *Open Educational Resources (OER)*, U.S.D.o. Education, Editor. 2010, Open Society Institute. p. Why Open Education Matters Video Competition Creative Commons, the U.S.
77. Harold, Y., *Acute and Chronic Cystitis.*, in *Harrisons Principles of Internal Medicine*, Isselbach, Editor. 1994, McGraw-Hill: New York.
78. Mclsaac, W., R. Moineddin, and S. Ross, *Validation of a Decision Aid to Assist Physicians in Reducing Unnecessary Antibiotic Drug Use for Acute Cystitis*. Arch Intern Med, 2007. **167**: p. 2201-6.
79. Hooton, T., *Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women.*, in *UpToDate*, S. Calderwood, Editor. 2011, Wolters Kluwer Health.
80. Stamm, W. and T. Hooton, *Management of urinary tract infections in adults*. N Engl J Med, 1993. **329**: p. 1328-1334.
81. DOWSETT, A., *Proteus mirabilis*, in *Science and Technology*, SCIENCEphotoLIBRARY, Editor. 2012, Science Photo Library: Londres. p. b220/0486.
82. Costelloe, C., et al., *Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2010. **340**: p. c2096.
83. Ortega, M., et al., *Analysis of 4758 Escherichia coli bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(3): p. 568-74.
84. Gagliotti, C., et al., *Escherichia coli and Staphylococcus aureus: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009*. Euro Surveill, 2011. **16**(11): p. 19819.

85. Sanchez-Artola, B., *Factores de riesgo de E. coli resistente a quinolonas en infección urinaria comunitaria*. Revista Electrónica de Medicina Intensiva, 2011(Abril 2011): p. 1626.
86. Milo, G., et al., *Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women*. Cochrane Database Syst Rev, 2005. **2**: p. CD004682.
87. Canadian-Task-Force, *The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*. Can Med Assoc J, 1979. **121**(9): p. 1193-254.
88. Gupta, K., et al., *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(5): p. 103-120.
89. Warren, J., et al., *Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. Clin Infect Dis, 1999. **29**(4): p. 745-58.
90. Kahlmeter, G., *Una encuesta internacional de la sensibilidad a los antimicrobianos de los patógenos de las infecciones no complicadas del tracto urinario: el Proyecto de ECO.SENS*. J Antimicrob Quimioterapia, 2003. **51**: p. 69-76.
91. Zhanel, G., et al., *Resistencia a los antibióticos en Escherichia coli aislados de orina para pacientes ambulatorios: resultados finales de la América del Norte Infección urinaria del tracto Alianza de Colaboración(NAUTICA)*. Int J AgentesAntimicrob, 2006. **27**: p. 468-75.
92. McKinnell, J.A., et al., *Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis*. Mayo Clin Proc, 2011. **86**(6): p. 480-8.
93. Alvarez, G., et al., *Infección urinaria y embarazo. Diagnóstico y terapéutica*. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina, ed. E. Marecos. Vol. Año XIII - N° 155. 2006, Corrientes. Argentina.:

Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina. Corrientes. Argentina.

94. Llor, C. and A. Moragas, *Tratamiento y prevención de las infecciones urinarias de repetición*. Form Med Contin Aten Prim, 2011. **18**(3): p. 146-55.
95. Hooton, T., *Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy.*, in *UpToDate*, S. Calderwood and C. Lockwood, Editors. 2012, Wolters Kluwer: Amsterdam, The Netherlands.
96. Brown, J., et al., *Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group*. Obstetrics & Gynecology, 1999. **94**(1): p. 66-70.
97. Foxman, B., et al., *Urinary tract infection: self reported incidence and associated costs*. Annals of Epidemiology, 2000. **10**(8): p. 509-15.
98. Iosif, C.S., et al., *Estrogen receptors in the human female lower urinary tract*. Am J Obstet Gynecol, 1981. **141**(7): p. 817-20.
99. Robinson, D. and L.D. Cardozo, *The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction*. Urology, 2003. **62**(4 Suppl 1): p. 45-51.
100. Suckling, J., A. Lethaby, and R. Kennedy, *Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD001500.
101. Moehrer, B., A. Hextall, and S. Jackson, *Oestrogens for urinary incontinence in women*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. CD001405.
102. Conway, P., A. Cnaan, and T. Zaoutis, *Recurrent urinary tract infections in children*. JAMA, 2007. **298**: p. 179-186.
103. National-Collaborating-Centre-for-Women's-and-Children's-Health., *Urinary tract infection: Diagnosis, treatment and long term management of urinary tract infection in children.*, N.I. for and H.a.C. Excellence, Editors. 2007.

104. Kassir, K., et al., *Cytokine profiles of pediatric patients treated with antibiotics for pyelonephritis: potential therapeutic impact*. Clin Diagn Lab Immunol, 2001. **8**(6): p. 1060-3.
105. Steven, L., et al., *Pediatric Urinary Tract Infections*. Pediatr Clin N Am, 2006. **53**: p. 379-400.
106. Centro-Nacional-de-Excelencia-Tecnológica-en-Salud, *Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección de vías urinarias no complicada en menores de 18 años en el primero y segundo niveles de atención*. Guías de Práctica Clínica. 2008, Mexico DF: CENETEC.
107. García-Nieto, V., et al., *Sensitivity and specificity of four procedures for estimating the renal function to detect morphological anomalies in paediatric patients*. Pediatr Nephrol, 2005. **20**: p. C104.
108. Kakomaki, M., M. Reunanen, and P. Vilkki, *Desaminocysteine-D-arginine vasopressin test in the evaluation and postoperative follow-up of obstructed kidneys in infancy and childhood*. J Urol, 1982. **128**: p. 981-983.
109. Walker, R.D., 3rd, et al., *Renal growth and scarring in kidneys with reflux and a concentrating defect*. J Urol, 1983. **129**(4): p. 784-6.
110. Ibáñez-Alonso, A., et al., *Determinación de la función renal al final del período de seguimiento en niños diagnosticados de reflujo vesicoureteral*. Arch Esp Urol, 2008. **61**: p. 167-172.
111. Kaitz, A., *Urinary concentrating ability in pregnant women with asymptomatic bacteriuria*. J Clin Invest, 1961. **40**: p. 1331-1338.
112. Wettergren, B., et al., *Six year follow up of infants with bacteriuria on screening*. BMJ, 1990. **301**: p. 845-848.
113. Garcia Nieto, V.M., et al., *Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate*. Acta Paediatr, 2008. **97**(1): p. 96-9.
114. Laborde, K., et al., *Glomerular function and microalbuminuria in children with insulin-dependent diabetes*. Pediatr Nephrol, 1990. **4**: p. 39-43.
115. Valles, P. and M. Cruzado, *Renal functional reserve and microalbuminuria excretion in vesicoureteral reflux after surgery correction*. Medicina (B Aires), 1993. **53**(6): p. 507-13.

116. García-Nieto, V., et al., *Bacteriuria asintomática*. Boletín de Pediatría, 2011. **51**: p. 3-10.
117. Fernández-González, L., et al., *Bacteriuria asintomática. Revisión de nuestra casuística*. An Esp Pediatr, 2000. **52**(4): p. 151-152.
118. Hooton, T.M. and W.E. Stamm, *Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection*. Infect Dis Clin North Am, 1997. **11**(3): p. 551-81.
119. Nicolle, L.E., et al., *Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(5): p. 643-54.
120. Rubin, R.H., et al., *Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection*. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis, 1992. **15 Suppl 1**: p. S216-27.
121. Matsumoto, T. and J. Kumazawa, *Urinary tract infection in geriatric patients*. Int J Antimicrob Agents, 1999. **11**(3-4): p. 269-73.
122. Kumazawa, J. and T. Matsumoto, *Complicated Urinary Tract Infections.*, in *Infectiology*, T. Bergan, Editor. 1997, Karger: Switzerland. p. 19-26.
123. Naber, K.G., *Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections*. Int J Antimicrob Agents, 1999. **11**(3-4): p. 189-96; discussion 213-6.
124. COMMITTEE-FOR-HUMAN-MEDICINAL-PRODUCTS(CHMP), *European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. NOTE FOR GUIDANCE ON THE CLINICAL EVALUATION OF VACCINES*, ed. European-Medicines-Agency. 2005, Londres.: European-Medicines-Agency.
125. Turvey, S. and D. Broide, *Innate immunity*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**: p. S24-32.
126. Janeway, C.A., Jr. and R. Medzhitov, *Innate immune recognition*. Annu Rev Immunol, 2002. **20**: p. 197-216.

127. Liu, A., M. Zasloff, and R. Johnston, *Innate Immunity. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 1. 7th. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 19-35.*, in *Middleton's Allergy: Principles and Practice. 1. 7th. : Mosby Elsevier; 2010. p. 19-35.*, N. Adkinson, et al., Editors. 2010, Mosby Elsevier: Philadelphia. p. 19-35.
128. Lavelle, E.C., et al., *The role of TLRs, NLRs, and RLRs in mucosal innate immunity and homeostasis.* *Mucosal Immunol*, 2010. **3**(1): p. 17-28.
129. Boele, L.C., et al., *Activation of Toll-like receptors and dendritic cells by a broad range of bacterial molecules.* *Cell Immunol*, 2009. **255**(1-2): p. 17-25.
130. Schlöndorff, D., *Toll-Like receptors of Drosophila*, ndt-educational.org, Editor: Munich, Germany.
131. Kabelitz, D. and R. Medzhitov, *Innate immunity--cross-talk with adaptive immunity through pattern recognition receptors and cytokines.* *Curr Opin Immunol*, 2007. **19**(1): p. 1-3.
132. Pancer, Z. and M.D. Cooper, *The evolution of adaptive immunity.* *Annu Rev Immunol*, 2006. **24**: p. 497-518.
133. Beutler, B., *Innate immunity: an overview.* *Mol Immunol*, 2004. **40**(12): p. 845-59.
134. Bianchi, M.E., *DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger.* *J Leukoc Biol*, 2007. **81**(1): p. 1-5.
135. Rock, F.L., et al., *A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll.* *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(2): p. 588-93.
136. Gay, N.J. and F.J. Keith, *Drosophila Toll and IL-1 receptor.* *Nature*, 1991. **351**(6325): p. 355-6.
137. Sabroe, I., et al., *Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain.* *J Immunol*, 2003. **171**(4): p. 1630-5.
138. Tlaskalova-Hogenova, H., et al., *Mucosal immunity: its role in defense and allergy.* *Int Arch Allergy Immunol*, 2002. **128**(2): p. 77-89.
139. Holmgren, J. and C. Czerkinsky, *Mucosal immunity and vaccines.* *Nat Med*, 2005. **11**(4 Suppl): p. S45-53.



140. Brandtzaeg, P., et al., *Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue*. *Mucosal Immunol*, 2008. **1**(1): p. 31-7.
141. Cuburu, N., et al., *Sublingual immunization induces broad-based systemic and mucosal immune responses in mice*. *Vaccine*, 2007. **25**(51): p. 8598-610.
142. Negri, D.R., et al., *Persistence of mucosal and systemic immune responses following sublingual immunization*. *Vaccine*, 2010. **28**(25): p. 4175-80.
143. Hackett, C.J., *Innate immune activation as a broad-spectrum biodefense strategy: prospects and research challenges*. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. **112**(4): p. 686-94.
144. Rozy, A. and J. Chorostowska-Wynimko, *Bacterial immunostimulants--mechanism of action and clinical application in respiratory diseases*. *Pneumonol Alergol Pol*, 2008. **76**(5): p. 353-9.
145. Pigrau-Serrallach, C., *Recurrent urinary tract infections*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2005. **23 Suppl 4**: p. 28-39.
146. McEwen, L.N., R. Farjo, and B. Foxman, *Antibiotic prescribing for cystitis: how well does it match published guidelines?* *Ann Epidemiol*, 2003. **13**(6): p. 479-83.
147. Schaeffer, A., *Infections of urinary tract.*, in *Campbell Urology*, P. Walsh, et al., Editors. 2002, Saunders: Philadelphia. p. 515-602.
148. Anderson, G., et al., *Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections*. *Science*, 2003. **301**: p. 105-107.
149. Griebing., T., *Infeción del tracto urinario en las mujeres.*, in *Enfermedades Urológicas en los Estados Unidos.*, M. Litwin and C. Saigal, Editors. 2007, Departamento de Salud y Servicios Humanos, Servicio de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales.: Washington. p. 587-619.
150. Stapleton, A., et al., *Binding of uropathogenic Escherichia coli R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status*. *Journal of Clinical Investigation*, 1992. **90**: p. 965-972.

151. Hooton, T., et al., *A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women*. N Engl J Med, 2000. **343**: p. 992-997.
152. Dalal, S., et al., *Longterm Escherichia coli asymptomatic bacteriuria among women with diabetes mellitus*. Clin Infect Dis, 2009. **49**: p. 491-497.
153. Pometta, D., et al., *Asymptomatic bacteriuria in diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1967. **27**: p. 1118-1121.
154. Sharifian, M., L. Rees, and R. Trompeter, *High incidence of bacteriuria following renal transplantation in children*. Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**: p. 432-435.
155. Fiorante, S., et al., *Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients*. Kidney Int, 2010. **78**: p. 774-781.
156. Raz, R., *Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection*. J Infect Dis, 2001. **183 Suppl 1**: p. S74-6.
157. Cardozo, L., et al., *A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2001. **12**(1): p. 15-20.
158. Perrotta, C., et al., *Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD005131.
159. Livermore, D., *Can better prescribing turn the tide of resistance?* Nat Rev Microbiol, 2004. **2**(1): p. 73-78.
160. Butler, C., et al., *Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices*. British Journal of General Practice, 2007. **57**: p. 785-792.
161. Gupta, K., et al., *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of*

- America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*. Clin Infect Dis, 2010. **52**(5): p. e103-20.
162. Palou-Redorta, J., et al., *Guía de práctica clínica de la cistitis no complicada en la mujer*. 2006, Madrid: Asociación Española de Urología.
  163. Jiménez-Ortiz, A., et al., *Información de la resistencia a antibióticos de los microorganismos en las infecciones urinarias extra-hospitalarias*. Infecciones Urinarias., ed. D.T.d.G.D.d.S.C.-P. 2007. 2007, Donostia: Osakidetza.
  164. Allam, J.P., et al., *Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy?* Allergy, 2008. **63**(6): p. 720-7.
  165. Novak, N., et al., *The immune privilege of the oral mucosa*. Trends Mol Med, 2008. **14**(5): p. 191-8.
  166. Nau, G.J., et al., *Cumulative Toll-like receptor activation in human macrophages treated with whole bacteria*. J Immunol, 2003. **170**(10): p. 5203-9.
  167. Lettgen, B. and K. Troster, *Prophylaxis of recurrent urinary tract infections in children. Results of an open, controlled and randomized study about the efficacy and tolerance of cefixime compared to nitrofurantoin*. Klin Padiatr, 2002. **214**(6): p. 353-8.
  168. Bauer, H.W., et al., *Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies*. Int J Antimicrob Agents, 2002. **19**(6): p. 451-6.
  169. Bauer, H.W., et al., *A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections*. Eur Urol, 2005. **47**(4): p. 542-8; discussion 548.
  170. Sato, S., et al., *Synergy and cross-tolerance between toll-like receptor (TLR) 2- and TLR4-mediated signaling pathways*. J Immunol, 2000. **165**(12): p. 7096-101.
  171. Underhill, D.M. and A. Ozinsky, *Toll-like receptors: key mediators of microbe detection*. Curr Opin Immunol, 2002. **14**(1): p. 103-10.

172. Eriksson, K., et al., *Specific-antibody-secreting cells in the rectums and genital tracts of nonhuman primates following vaccination*. Infect Immun, 1998. **66**(12): p. 5889-96.
173. Kozlowski, P.A., et al., *Comparison of the oral, rectal, and vaginal immunization routes for induction of antibodies in rectal and genital tract secretions of women*. Infect Immun, 1997. **65**(4): p. 1387-94.
174. Quiding, M., et al., *Intestinal immune responses in humans. Oral cholera vaccination induces strong intestinal antibody responses and interferon-gamma production and evokes local immunological memory*. J Clin Invest, 1991. **88**(1): p. 143-8.
175. Alecsandru, D., et al., *Sublingual therapeutic immunization with a polyvalent bacterial preparation in patients with recurrent respiratory infections: immunomodulatory effect on antigen-specific memory CD4+ T cells and impact on clinical outcome*. Clin Exp Immunol. **164**(1): p. 100-7.
176. Johnson, J.R. and W.E. Stamm, *Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment*. Ann Intern Med, 1989. **111**(11): p. 906-17.
177. European-Medicines-Agency, *CVMP strategy on antimicrobials 2011-2015*, in *Euroepan\_Medicines\_Agency.EMA/CVMP/287420/2010*. 2011, European Union: London.
178. World\_Medical\_Association, *World\_Medical\_Association\_Declaration\_of\_Helsinki. Note of Clarification on Paragraph 29 added by the Washington 2002.*, in *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, 52ndWMA-General-Assembly, Editor. 2002: Edinburg. Scotland.