

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN
INFECCIONES URINARIAS
RECURRENTES
SEGÚN PROFILAXIS CON
ANTIBIÓTICO O CON VACUNA
BACTERIANA**

D. Pedro José Santo Bueno

TESIS DOCTORAL

Mayo de 2014

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 “Tiempo libre de enfermedad en infecciones urinarias de repetición según profilaxis con antibiótico o con vacuna bacteriana”, realizada por D. Pedro José Santo Bueno, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 7 de mayo de 2014.

Fdo. Prof. D. Clemente Muriel Villoria.

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

CERTIFICAN:

Que D. Pedro José Santo Bueno ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Tiempo libre de enfermedad en infecciones urinarias de repetición según profilaxis con antibiótico o con vacuna bacteriana”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 7 de mayo de 2014.

Fdo. Prof. Dra. Dña. MF. Lorenzo Gómez

Fdo. Prof. Dr. D. JA. Mirón Canelo.

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales 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 y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A la Dra. D^a. Bárbara Padilla por su ayuda a lo largo de todo el proyecto. A la Dra. D^a. Tatiana Santos por su colaboración científica. A D. José Montero por su apoyo técnico indispensable. Al Dr. D. Álvaro Virseda por su participación en el trabajo de campo. A D. Daniel López Montañés, sin cuya colaboración hubiera sido imposible realizar este trabajo.

A mi mujer e hijos que han sabido sacrificar su tiempo para que yo pudiera cumplir con el mío.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	15
1. Infecciones urinarias	17
1.1. Definiciones	20
1.2. Epidemiología e impacto económico	35
1.3. Calidad de vida relacionada con las infecciones urinarias.....	37
1.4. Patogenia de las infecciones urinarias.....	39
1.5. Diagnóstico de infección urinaria	48
1.6. Tratamiento de la infección urinaria	50
1.7. Recomendaciones en situaciones especiales	58
2. Profilaxis de las infecciones urinarias de repetición no complicadas.....	65
2.1. Profilaxis antimicrobiana	65
2.2. Profilaxis no antimicrobiana	71
2.3. Seguimiento de los pacientes con ITU.....	84
3. Autorización de comercialización de las vacunas	85
3.1. Antecedentes históricos de la autorización	85
3.2. La autorización de las vacunas en el momento actual	86
3.3. Los procedimientos de autorización de comercialización	86
3.4. La solicitud.....	89
4. Estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos.....	91
4.1. Inmunogenicidad.....	92
4.2. Eficacia y efectividad.....	98
4.3. Consideraciones especiales para el desarrollo de vacunas.....	103
4.4. Seguridad clínica y requisitos en farmacovigilancia.....	107
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	109
1. Hipótesis	111
2. Objetivos del Estudio.....	111
III. MATERIAL Y MÉTODO	113
1. Generalidades.....	115
2. Material y recursos materiales disponibles	116
2.1. Historiales clínicos	116
2.2. Instalaciones	117
3. Método	118
3.1. Selección muestral	118
3.2. Diseño del estudio	118
3.3. Grupos de estudio.....	119
3.4. Variables a estudiar	120
4. Ética	121
5. Análisis estadísticos	121
6. Conflicto de intereses.....	122

IV. RESULTADOS.....	123
1. Edad	125
2. Tiempo de evolución.....	126
3. Tiempo de seguimiento.....	128
4. Aislamientos de microorganismos en GA pre – profilaxis.....	130
5. Aislamientos de microorganismos en GA post – profilaxis	132
6. Tiempo libre de enfermedad en GA en días	134
7. Aislamientos de microorganismos en GB pre – profilaxis	138
8. Aislamientos de microorganismos en GB post – profilaxis.....	141
9. Tiempo libre de enfermedad en GB en días.....	142
10. Tiempo libre de enfermedad en GA según antecedentes personales y segundos diagnósticos	143
11. Tiempo libre de enfermedad en GB según antecedentes personales y segundos diagnósticos	144
12. Tiempo libre de enfermedad en GA y en GB	145
13. Índice de masa corporal	148
14. Cuestionario de calidad de vida SF-36	155
V. DISCUSIÓN	159
1. Definiciones	161
2. Epidemiología e impacto económico.....	170
3. Calidad de vida relacionada con las infecciones urinarias.....	171
4. Patogenia de las infecciones urinarias	174
5. Diagnóstico de infección urinaria	178
6. Tratamiento de la infección urinaria	178
7. Profilaxis de las infecciones urinarias de repetición no complicadas.....	180
7.1. Profilaxis antimicrobiana	180
7.2. Profilaxis no antimicrobiana	184
7.3. Seguimiento de los pacientes con ITUR	187
8. Autorización de comercialización de las vacunas	190
8.1. Antecedentes históricos de la autorización	190
8.2. La autorización de las vacunas en el momento actual	190
8.3. Los procedimientos de autorización de comercialización.....	191
8.4. La solicitud.....	192
9. Estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos.....	192
9.1. Inmunogenicidad.....	192
9.2. Eficacia y efectividad	197
9.3. Efectividad de las vacunas	199
9.4. Consideraciones especiales para el desarrollo de vacunas.....	200
9.5. Seguridad clínica y requisitos en farmacovigilancia.....	202

9.6. Calidad de vida relacionada con la Salud (CVRS)	202
9.7. Limitaciones del estudio.....	203
VI. CONCLUSIONES.....	205
VII. BIBLIOGRAFÍA	209
VIII. ANEXOS	231
Anexo 1. Cuestionario de calidad de vida SF-36.....	233
Anexo 2. Abreviaturas utilizadas en el texto	243
Anexo 3. Leyenda de figuras	245
Anexo 4. Leyenda de tablas	247

I
INTRODUCCIÓN

1. INFECCIONES URINARIAS.

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.

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 de Atención Médica Ambulatoria y Hospitalaria de 1997 en Estados Unidos, la ITU 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 más propensas a experimentar ITU que los hombres debido a factores anatómicos. Casi una de cada tres mujeres ha tenido al menos un episodio de infección del tracto urinario que requiere tratamiento antimicrobiano, y alrededor del 50% experimentarán una infección del tracto urinario durante su vida.

La infección urinaria asociada a catéter es la infección nosocomial más frecuente, representando más de un 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 [8]. 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. Económicamente, el coste anual

estimado de infección del tracto urinario adquirida en la comunidad es importante, en aproximadamente 1.6 mil millones de dólares [7] [9].

Existen factores anatómicos que hacen a las mujeres especialmente propensas a las infecciones urinarias. El principal es que la uretra de la mujer es más corta, permitiendo el acceso rápido de las bacterias a la vejiga. Además, el meato uretral está cerca de fuentes de bacterias, como son el ano y la vagina. Para las mujeres, el riesgo de tener una infección urinaria es superior al 50 por ciento a lo largo de toda su vida. Alrededor del 20% de las mujeres jóvenes con una primera ITU tendrán una infección recurrente [10].

Las pruebas clínicas y experimentales respaldan la idea de que el mecanismo causal más común de las ITU 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 ITU afectan a diferentes partes del aparato urinario, con características, severidad y tratamiento muy diverso. Tradicionalmente se clasifican en base a la sintomatología, los datos de laboratorio y los resultados microbiológicos. En la práctica clínica, se dividen en no complicadas, complicadas y sepsis de origen urinario [12]. Según un estudio realizado por la *EAU/ICUD Urogenital Infections Initiative* [13] las infecciones del tracto urinario pueden clasificarse en función de las siguientes variables:

- Nivel anatómico de la infección: uretritis, cistitis, pielonefritis, sepsis (torrente sanguíneo);
- Gravedad de la infección: se establece una escala del 1 al 6;
- Factores de riesgo subyacentes:
 - O: no factores de riesgo.
 - R: riesgo de padecer ITU recurrentes, pero sin evolución tórpida.
 - E: factores de riesgo extra-urogenitales, con riesgo de evolución grave.
 - N: enfermedad renal, con riesgo de evolución grave.
 - U: factor de riesgo urológico, con riesgo de evolución grave, que puede ser resuelto durante el tratamiento.

- C: catéter urinario permanente y factores de riesgo urinario no solucionables, con riesgo de evolución grave.
- Resultados microbiológicos.

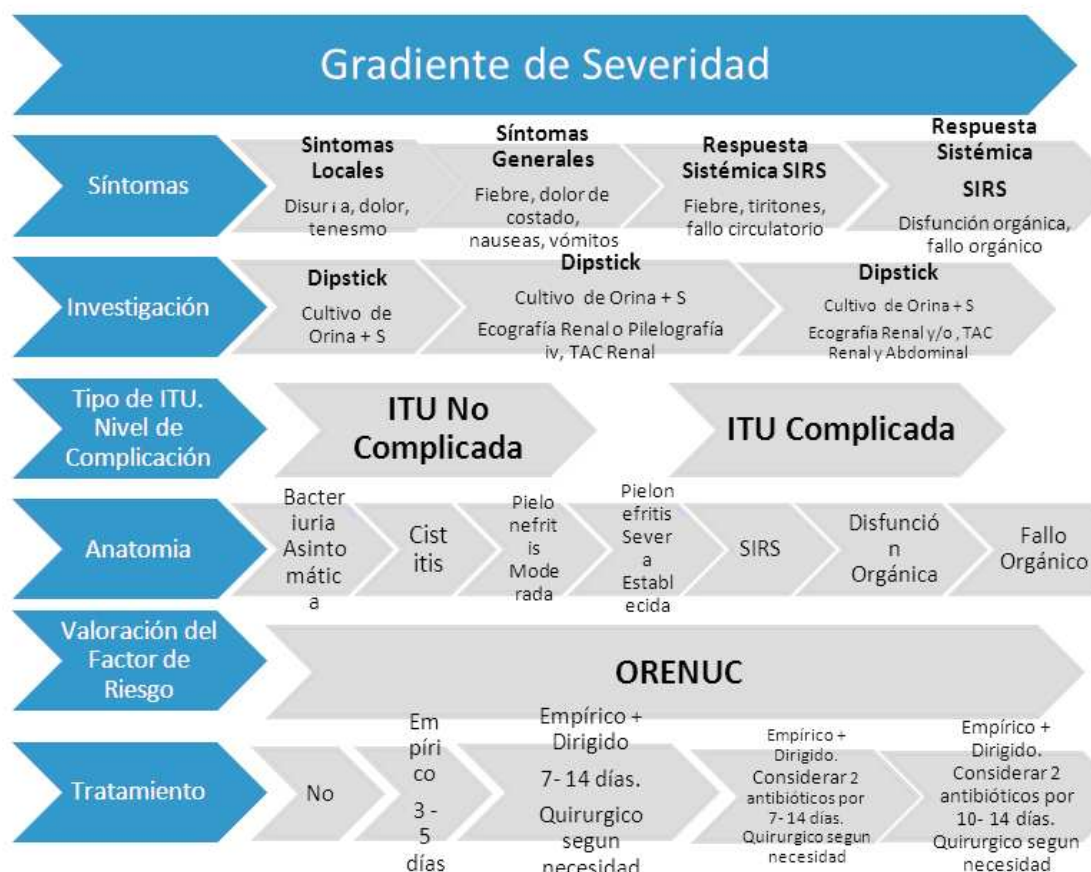


Figura 1

Clasificación sumatoria de distintos parámetros de las ITU [12].

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 [14].

Maki y Tambyah plantean estrategias para la prevención de las ITU 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 [15].

1.1. Definiciones.

Bacteriuria asintomática (BA).

Estrictamente, bacteriuria 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. 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 [16].

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 [17].

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 [18]. Se comprobó una prevalencia del 1,9%, oscilando desde un 1,4%, en niñas 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%.

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 [19].

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 [19].

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 [12]:

- $\geq 10^3$ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de uropatógenos en una muestra de orina de la mitad de la micción en la cistitis aguda no complicada en mujeres.
- $\geq 10^4$ UFC/ml de uropatógenos en una muestra de orina de la mitad de la micción en la pielonefritis aguda no complicada en mujeres.
- $\geq 10^5$ UFC/ml de uropatógenos en una muestra de orina de la mitad de la micción en mujeres o 10^4 UFC/ml de uropatógenos en una muestra 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 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% [20].

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

Datos procedentes del Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Tabla 1

Agentes etiológicos de las ITU en un estudio monocéntrico [20].

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE
SEGÚN PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA BACTERIANA

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

Tabla 2

Agentes etiológicos de ITU en un estudio multicéntrico en España [20].

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

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

Tabla 3

Patógenos asociados con diversas condiciones clínicas [19].

ITU recurrentes.

Se considera ITU recurrente a aquella en la que se registran 2 episodios de ITU no complicada en los últimos 6 meses ó 3 urocultivos positivos en el año anterior [21].

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* (figura 2) [22].

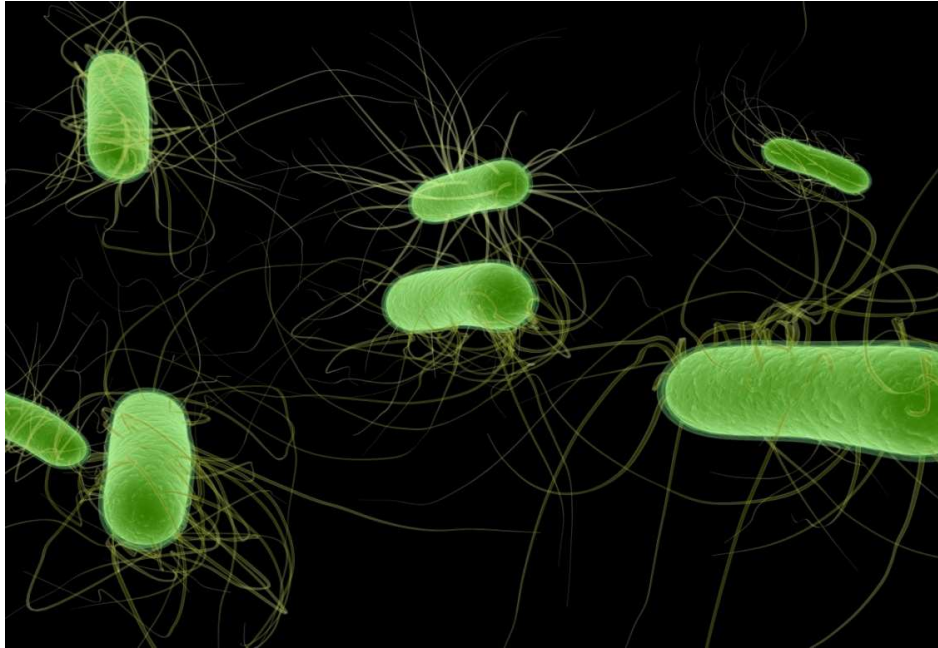


Figura 2
E. coli [23].

Muchas mujeres sufren infecciones urinarias frecuentes. Alrededor del 20% de las mujeres jóvenes con una primera ITU tendrán una infección recurrente. Las investigaciones sugieren que un factor predisponente de las infecciones urinarias recurrentes puede ser la capacidad de las bacterias a adherirse a las células que recubren el tracto urinario [24].

Las mujeres jóvenes y sin factores de riesgo médicos 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: sialosil-galactosil-globósido (SGG) y disialosil-galactosil-globósido (DSGG), que no son expresados por las mujeres secretoras y que actúan como receptores de *E. coli* uropatógenos. Se ha demostrado la presencia de estos globósidos en células vaginales y renales de mujeres del grupo no secretor, presentando una tendencia hasta cuatro veces superior de unirse a las adhesinas *pap*-codificadas (*pyelonephritis-associated pili*) de ciertos tipos de *E. coli* portadores de fimbrias P e I (R45, IA2, pDC1, JJ122 y pJFK102) [25] [26]. En estas mujeres la mayoría de recurrencias están producidas por la misma cepa bacteriana, que podría acantonarse o en el intestino (con frecuencia se encuentra la cepa re infectante en heces) o 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, y que estarían compuestos tanto de elementos orgánicos como inorgánicos.

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 [19].

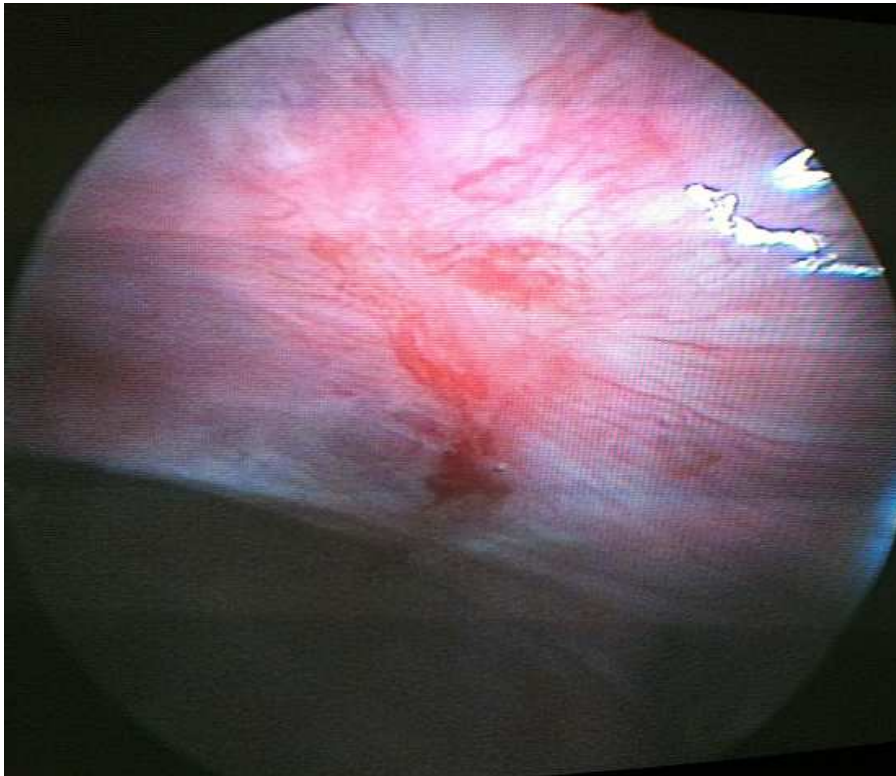


Figura 3

Úlcera de Hunner en cistopatía intersticial [27].

El factor de riesgo más influyente para las ITU recurrentes en las mujeres jóvenes es la frecuencia de relaciones sexuales [28]. 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 retardados hábitos miccionales [28, 29].

Un estudio caso-control de las mujeres posmenopáusicas encontró que los factores mecánicos y fisiológicos que afectan a vaciar la vejiga (incontinencia, cistocele, y orina residual postmiccional) se asociaron fuertemente con infecciones urinarias recurrentes [30].

En la tabla 4 se expresan los factores de riesgo más importantes para sufrir ITU recurrentes según Scholes y Hooton [29].

<i>Factor de riesgo</i>		<i>Odds ratio</i> <i>(95% intervalo de confianza)</i>
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 [29].

Los pasos clave en el diagnóstico de las 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 [31].

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 [32].

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 [19].

En laboratorio encontraremos $\geq 10^4$ WBC/mm³, $\geq 10^5$ CFU/mL en mujeres y $\geq 10^4$ CFU/ mL en hombres 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 ITU [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.
 - Cateterismo 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 por contigüidad se afecta la uretra. A partir de ella se coloniza la vejiga en la mujer o la próstata en el varón (figuras 4 y 5). El microorganismo, una vez ha alcanzado la vejiga, suele hallar pocas dificultades para acantonarse en un reducto a partir del cual puede invadir localmente o seguir ascendiendo, o ambas cosas. 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 principio, 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.

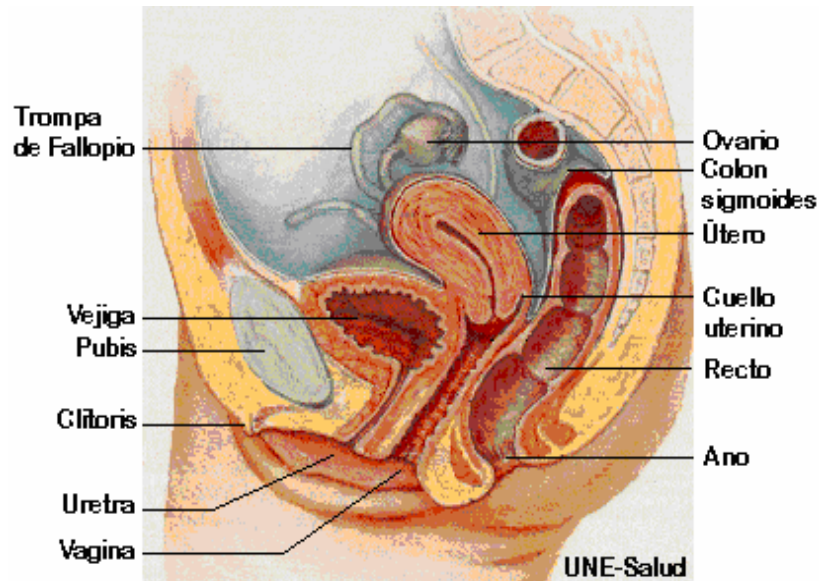


Figura 4
Uretra y aparato genital femeninos [37].

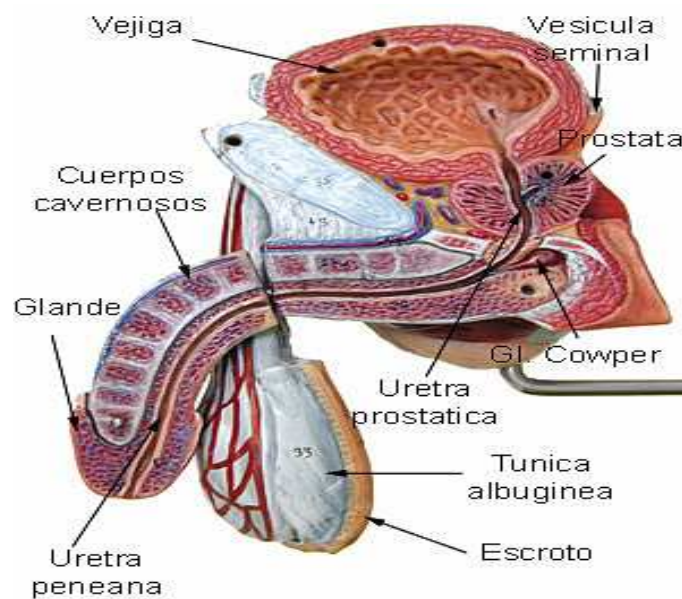


Figura 5
Uretra y genitales masculinos [38].

Las infecciones polimicrobianas son la excepción más que la regla (por ejemplo, pacientes portadores de catéteres permanentes tanto uretral como suprapúbico o institucionalizados). 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. La erradicación completa suele ser difícil y el microambiente local puede variar por numerosos factores, lo que condiciona que estos pacientes puedan estar infectados por más de una bacteria [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.

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. En ocasiones pueden formarse abscesos en el parénquima renal. Una complicación especial, la pielonefritis enfisematosa, se da en los diabéticos con mucha mayor frecuencia que en pacientes con glucemia normal [34].

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, 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].

En 1989, Bone y cols. hicieron un intento notable en unificar el concepto y definición de sepsis, proponiendo el término “Síndrome Séptico” [42] con base en datos fisiológicos que finalmente fueron inconsistentes. En la Conferencia de Consenso de 1992 [43] que patrocinó el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* se introdujo 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 se refiere a la respuesta del organismo a una variedad de estímulos, incluyendo el infeccioso, y la sepsis es la respuesta del organismo a la infección [44].

Un concepto importante que se introdujo en la conferencia de Consenso de 2003 [45] 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 [46]. Además, se consideran otros factores con influencia pronóstica, como el número de órganos fallados y las puntuaciones de gravedad (APACHE-II, SAPS-II). En el análisis de subgrupos del estudio PROWESS sobre tratamiento de la sepsis grave con proteína C activada humana recombinante, se encontró eficacia del tratamiento sólo 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 se han denominado sepsis grave de alto riesgo, aunque la denominación tiene interés exclusivo en la decisión de emplear o no dicho tratamiento Bernard, Vincent [47].

Variables que definen el concepto de sepsis [48].

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 ≥ 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 ≥ 12.000 ó leucopenia ≤ 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 [PaO₂/FiO₂] <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 [49] se tomarán muestra microbiológicas de cuantas localizaciones pudieran constituir sindrónicamente 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.

La recomendación es extraer 2-3 sets de hemocultivo (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 yodado 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 minutos a 2 horas, aunque en situaciones de sepsis se puede reducir a 5-10 minutos [50].

Las muestras microbiológicas en función del foco si éste es urológico, exigen extracción de sangre (hemocultivo), 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) [51]. Los urocultivos constituyen el foco más frecuente de sepsis en los pacientes mayores de 65 años.

En el caso de sepsis severa o shock séptico por pielonefritis obstructiva, las estrategias de control del foco infeccioso deben incluir la colocación de una nefrostomía percutánea o 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 (figura 6) [52].

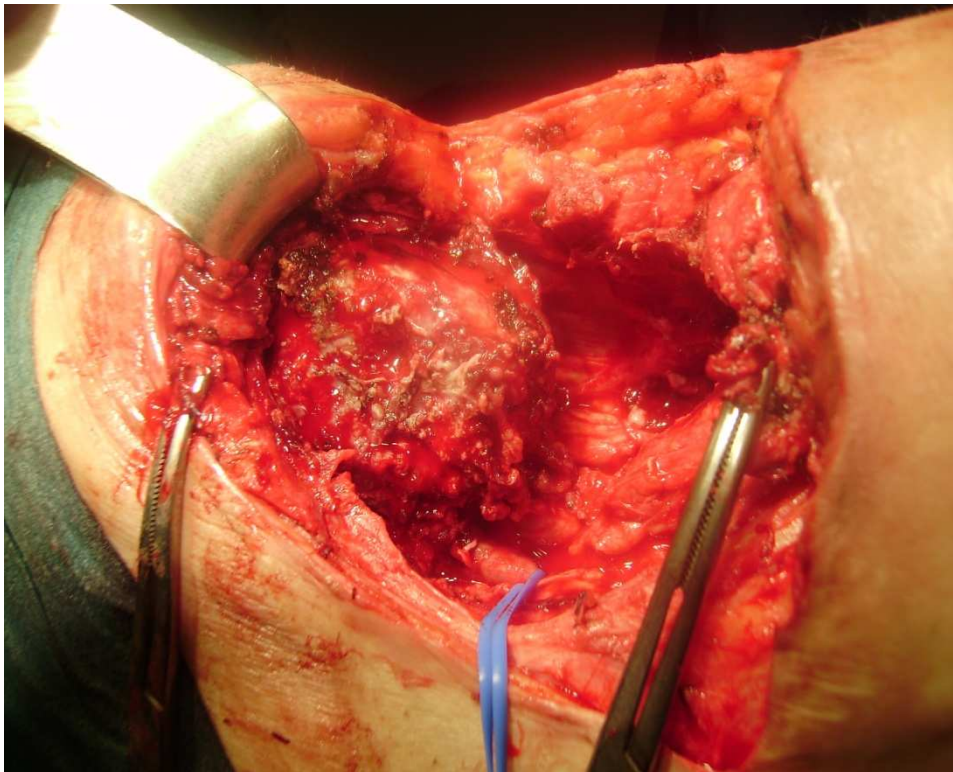


Figura 6

Nefrectomía parcial por absceso en mujer con DM, IU y BA [53].

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 ITU 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 la resolución de los síntomas y conducir a la recuperación. El tratamiento empírico inicial debe proporcionar una cobertura antimicrobiana amplia, y posteriormente ajustarse al antibiograma. La dosis de los antibióticos ha de ser elevada en los pacientes con síndrome séptico, ajustada a la función 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 la figura 7 se

muestra el Early Goal Directed Therapy o algoritmo de terapia temprana dirigida por metas.

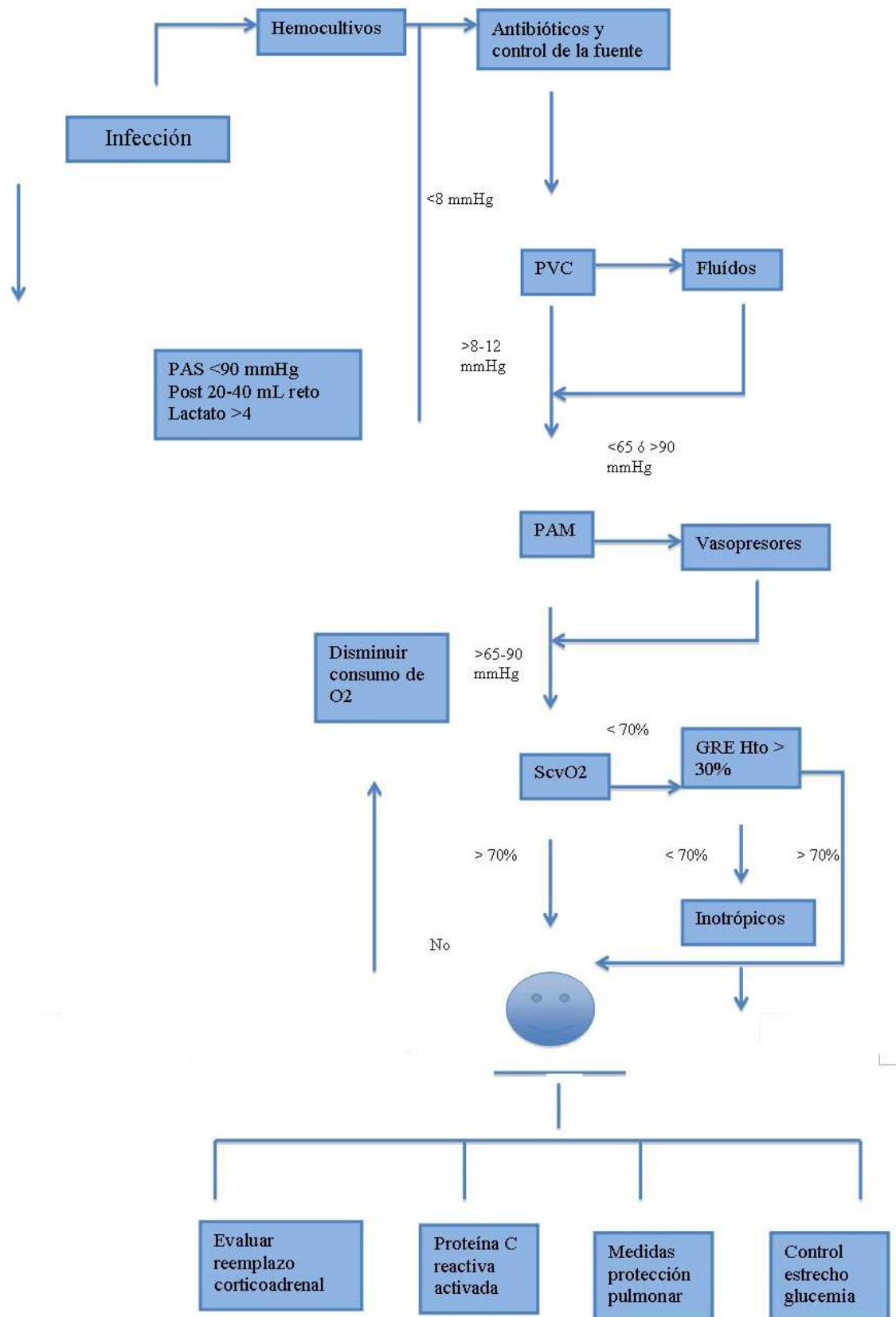


Figura 7

Algoritmo de terapia temprana dirigida por metas [54] [55].

1.2. 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 [19].

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 [56].

En USA, las ITU suponen 7 millones de visitas médicas anuales, incluidas 2 millones de cistitis [57]. 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 [58].

Los costes directos e indirectos asociados con las ITU adquiridas en comunidad exceden los 1.6 billones de dólares, con 100.000 hospitalizaciones al año, sobre todo debido a cuadros de pielonefritis [57]. Las ITU suponen más del 40% de las infecciones nosocomiales, la mayoría asociadas a portadores de catéter urinario [58]. 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% [59]. Un episodio de bacteriuria nosocomial aumenta en 500-1000\$ el coste directo de hospitalización de agudos [60]. 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 [59].

1.3. Calidad de vida relacionada con las infecciones de orina. Un indicador de salud.

En Salud Pública y en Planificación Sanitaria los indicadores de Salud de la población son utilizados para poner de manifiesto la magnitud de un problema de salud, para reflejar el cambio en el nivel de salud de una población a lo largo del tiempo y para realizar comparaciones que permitan evaluar las diferencias en el estado de Salud entre diferentes poblaciones y para evaluar hasta qué punto los objetivos de determinados programas han sido alcanzados [61].

El conocimiento del nivel, la tendencia y la distribución de la salud de la población, así como de los factores asociados a la misma, es lo que permite informar la política sanitaria para el establecimiento de prioridades y para la distribución de los recursos que posibilitan la mejora de la salud. Por esta razón, las necesidades de información sanitaria para la toma de esas decisiones se basan no sólo en la evaluación del estado de salud; pero también en la valoración de un conjunto de componentes cantidad de biológicos o físicos, psíquicos o mentales, sociales y sanitarios que condicionan ese estado de salud [61].

La Comisión Europea se encuentra trabajando en la obtención de información comparable tanto sobre la salud, los hábitos de la población relacionados con la salud y las enfermedades, como sobre la efectividad de los sistemas sanitarios. Entre los indicadores de Salud global se encuentran aquellos que tienen por objetivo valorar la percepción de la mejora de la capacidad funcional de los pacientes de manera global. Es decir, valorando la percepción subjetiva de los pacientes de manera global e integral sobre los componentes físicos, psíquicos y sociales [61].

El concepto de Calidad de Vida ha experimentado un desarrollo tan rápido que se utiliza con mucha frecuencia, hasta tal punto que se ha convertido en una expresión común en los ámbitos profesionales y en la población general. El ámbito de la salud no es ajeno a esta influencia y muchos profesionales recurren a él para intentar acercarse a la realidad psicosocial del enfermo. Este término nace en los EEUU tras finalizar la II Guerra Mundial en el momento histórico del desarrollo del Estado de Bienestar [61].

El primer modelo o esquema que se estableció para medir la Calidad de la Atención fue el descrito y propuesto por A. *Donabedian*. Este experto propuso un esquema, hoy clásico, que permite valorar tres componentes. En primer lugar, *la estructura*, los atributos estables para la asistencia. Es decir, lo que se tiene para la atención, profesionales y recursos materiales, tecnológicos, financieros, etc. Este componente ha sido utilizado para acreditar a los hospitales y centros de Salud para la formación docente y para clasificar a los hospitales. Las plazas docentes que salen al proceso de formación de los médicos internos residentes, lo hacen basadas en este elemento de la calidad. En segundo lugar, se debe valorar y analizar *el proceso*, lo que se hace con los recursos, es decir, lo que los profesionales sanitarios hacen con lo que disponen en sus consultas, servicios, quirófanos, etc. En tercer lugar, se debe valorar el componente de *resultados*, es decir, lo que se obtiene en términos de mejora de la Salud y estilos de vida, Calidad de Vida, Bienestar, satisfacción, autocuidados, etc [61-63].

Uno de los instrumentos de medida de la CVRS más conocidos y utilizados a nivel internacional es el **SF 36**. Fue desarrollado en los años 90 en los Estados Unidos, para su uso en estudios de resultados médicos. Se desarrolló a partir de una batería de cuestionarios que incluían cuarenta conceptos relacionados con la Salud [61].

El cuestionario SF 36 tiene una buena validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio, lo que hace que este instrumento obtenga una recomendación tipo A. Es decir, cumple 5 o más criterios de calidad métrica. Los expertos y aquellos profesionales que

lo han utilizado refieren varias razones para su uso. Primera, que cuenta con varias versiones (36, 12, 8 y 6 ítems), lo que facilita su generalización y uso en diversos ámbitos y con diferentes objetivos. Además, las distintas versiones han mostrado buenas propiedades métricas en diferentes pacientes, poblaciones y países. Segunda, se muestra como un instrumento efectivo y fiable para medir los resultados clínicos. Tercera, que ha sido validado en España y, por tanto, permite realizar comparaciones entre pacientes, con diversos problemas de Salud, enfermedades e intervenciones sanitarias, y la población general de referencia [61, 64-67].

El SF 36 es un instrumento completo que permite la evaluación de la CVRS genérica o estado de Salud y se recomienda su uso clínico con el objetivo de valorar los resultados obtenidos por las intervenciones asistenciales o de atención en base a la opinión de los pacientes con un instrumento fiable, válido y con sensibilidad al cambio producido. Sobre todo, cuando las tasas de curación y/o pronóstico de dos tratamientos son iguales; pero pueden existir diferencias por las implicaciones vitales y sociales ligadas a cada uno de los tratamientos (caso de tratamiento con efectos secundarios relevantes o cuando producen limitaciones en la vida del enfermo).

También, debe utilizarse para valorar la satisfacción de los pacientes con el servicio prestado y para valorar la reintegración a la vida normal con una enfermedad o problema incapacitante como es el caso de las ITUR [61].

Los instrumentos de medida de la Salud y la CVRS en el campo de la Urología son varios y se asocian a los problemas más frecuentes que presentan los pacientes urológicos.

El cuestionario genérico que se recomienda utilizar en relación con la valoración de la CVRS, satisfacción y reintegración a la vida habitual de los pacientes que padecen ITUR, el más utilizado internacionalmente, el SF 36, por criterios de calidad y porque al ser el más utilizado a nivel internacional permitirá comparaciones dando mayor consistencia a los resultados obtenidos en diferentes centros asistenciales y países [61].

1.4. Patogenia de las infecciones de orina.

Fisiopatología general de las ITU.

Los microorganismos pueden llegar a las vías urinarias por diseminación hematogena 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) [12] (figura 8).

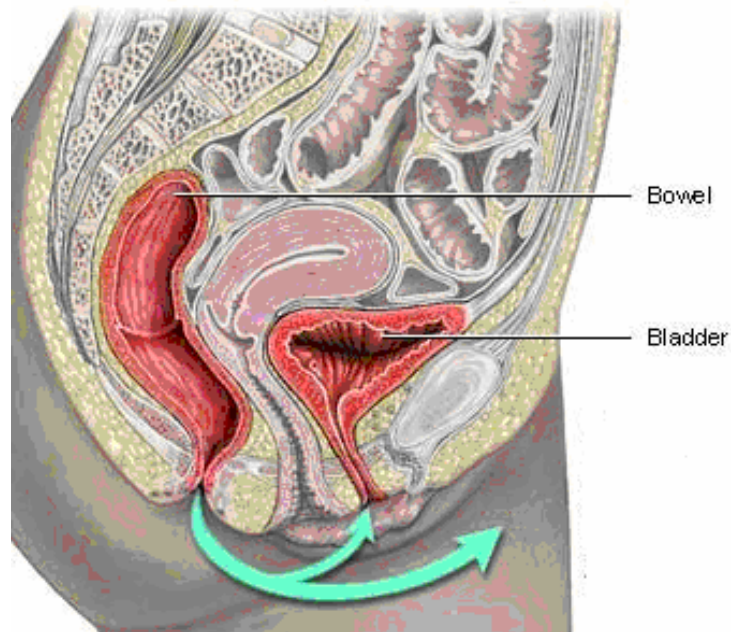


Figura 8

Mecanismo ascendente en la fisiopatología de las ITU [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 [12].

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 [12].

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 [19] (figura 9).

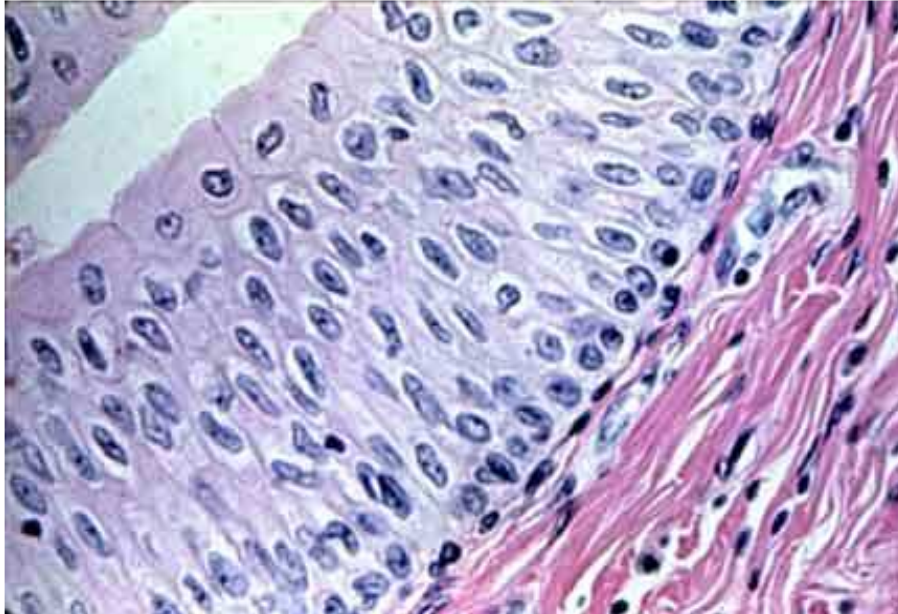


Figura 9
Epitelio transicional [69].

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 fenotipo 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 [19].

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. Además, en el urotelio existen receptores específicos denominados Gal 1-4 Gal b, que 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 (fenotipo no secretor), los cuales carecen de sustancias que ocultan los receptores de *E. coli* [70].

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 ectasia 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 uréteres (tumores, fibrosis retroperitoneal, embarazo) y vejiga neurogénica. Otras obstrucciones intrarrenales como nefrocalcinosis, nefropatía por ácido úrico, hipopotasemia 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 [71].

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/1.000 días catéter en las unidades de cuidados generales de adultos hasta las 16,8 ITU/1.000 días catéter en las unidades de rehabilitación [56].

Las ITU 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 [56].

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 UTIAC 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 durante más de 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 [56]:

- Enfermedad subyacente rápidamente fatal.
- Edad >50 años.
- Enfermedad no quirúrgica.
- Hospitalización en un servicio de ortopedia o urológico (figura 10).
- 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.

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 está sondado. En este último caso los microorganismos pueden ascender 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 [15, 19, 56].



Figura 10
Sondaje uretral en el Servicio de Urología [72].

Los organismos adquiridos intraluminales suelen ser exógenos y el resultado de la transmisión cruzada de los organismos presentes en las manos del personal sanitario. 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 [56].

Los organismos presentes en el *biofilm* crecen más lentamente que los organismos que se desarrollan dentro de la propia orina, y desde él 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. Además, el *biofilm* constituye un entorno de protección contra los agentes antimicrobianos y las células inmunológicas [56].

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 la formación alrededor de la sonda del *biofilm*, intra y/o extraluminal, en el que posteriormente quedan secuestrados [19].

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*, *Enterococcus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Aunque la mayoría de las ITUAC (80%) vesicales en catéteres de corto plazo están causadas por un solo organismo, en el 77-95% de los casos las infecciones en los catéteres de permanencia prolongada son polimicrobianas; el 10% tiene más de 5 especies de organismos [73].

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. Además, 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, y el 10% de todos los aislados de *Klebsiella pneumoniae* de los pacientes con ITUAC fueron resistentes a los carbapenems (figura 11). Muchas enterobacterias producen beta-lactamasas de espectro extendido, dando como resultado, en algunos casos, la resistencia a los antimicrobianos beta-lactámicos no carbapenem. La duración del cateterismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de las ITU [56].

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 [56].

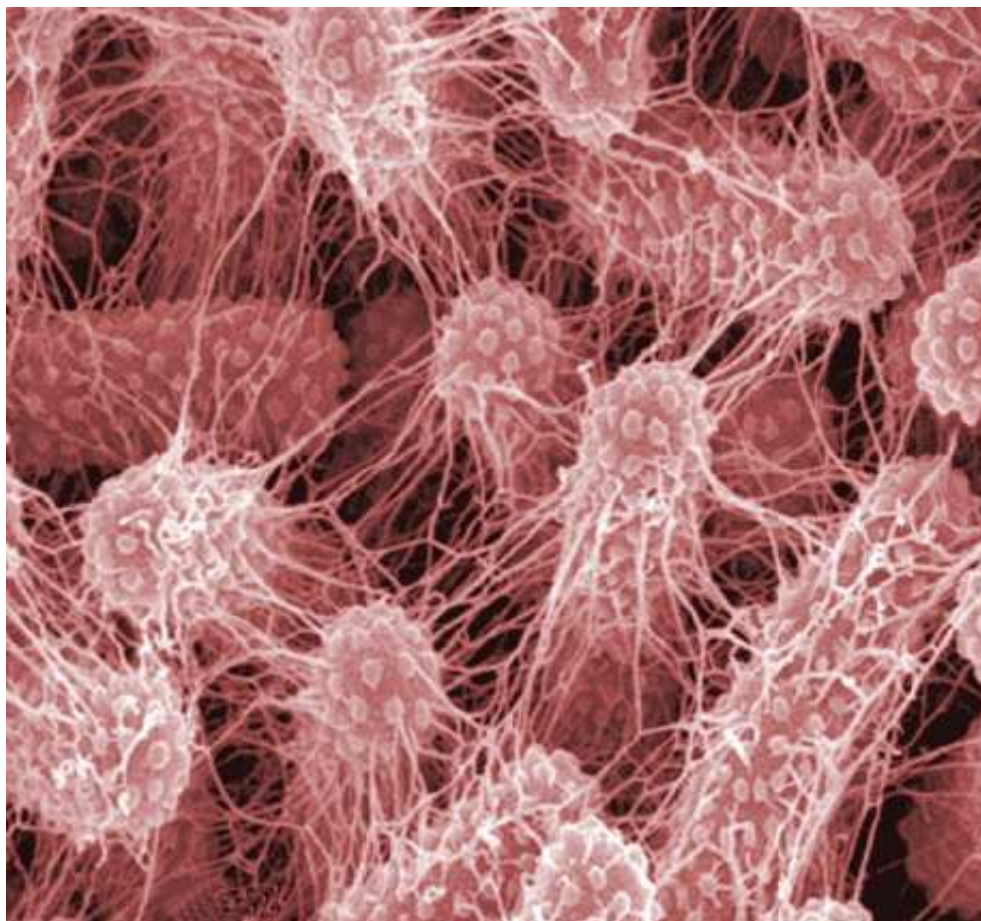


Figura 11
Klebsiella pneumoniae [74].

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 de H₂O₂, 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 [19].

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 sólo 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 [19].

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

Adhesinas	- Fimbrias - No fimbriadas (adhesinas X)	Fimbrias P: alelos I, II y III Fimbria tipo 1 Fimbria F1C Fimbria S Adhesina del antígeno Dr Adhesina AFA y AFA III Adhesina M
Toxinas	Hemolisina Factor citotóxico necrotizante Toxina citoletal distensiva	
Sistemas de captación de hierro (sideróforos)	Aerobactina Yersiniabactina	
Invasinas	Invasina del endotelio cerebral	
Mecanismos evasores de las defensas del huésped	Cápsula Antígenos O Resistencia al suero: proteína TraT, plásmido Col V	K1, K2, K13, K5 O6, O4, O1, O2, O18, O32, O7

Tabla 5
Factores de virulencia de la *E. coli* [19].

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 (figura 12), pielonefritis, prostatitis e infecciones urinarias recurrentes [19].

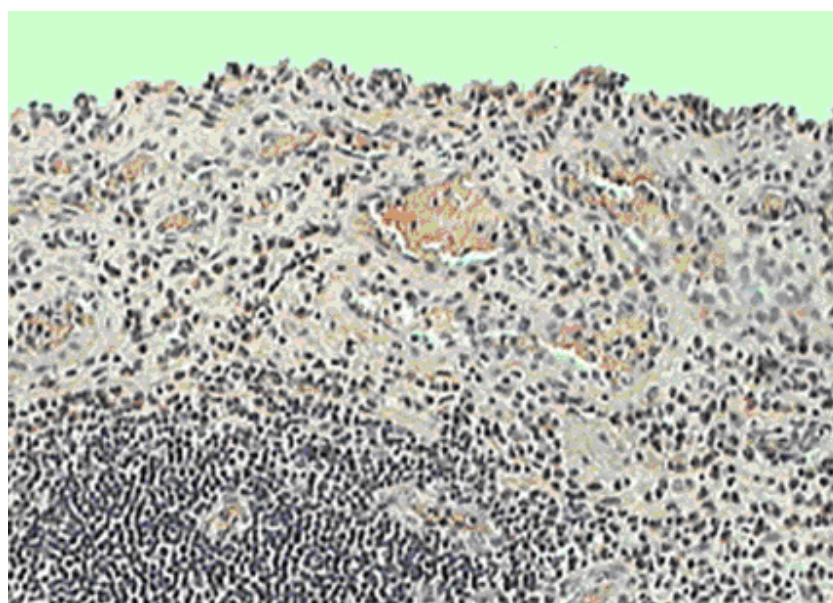


Figura 12
Imagen anatomopatológica de cistitis [75].

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) [76]. La presencia de 2 ó 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% [76].

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 [24]. En el laboratorio encontramos $\geq 10^3$ WBC/mm³, $\geq 10^3$ CFU/mL [11].

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 $\geq 10^3$ WBC/mm³, $\geq 10^4$ 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, 77].

1.6. Tratamiento de la infección urinaria.

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 [20].

España se encuentra entre los países desarrollados con mayor consumo de antibióticos. En el año 1997 fue el segundo país de Europa, después de Francia, con el consumo más elevado (32,4 dosis diarias definidas/1000 habitantes/día), prescribiéndose el 90% en Atención Primaria. Dado que se ha producido un descenso desde el año 1996, actualmente ocupa un puesto intermedio en prescripción [78].

Recomendaciones generales según el espectro bacteriano.

El 90% de las infecciones son causadas por *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* (figura 13) y enterococos, siendo con mucho la más frecuente *E. coli*, que por sí sola supone el 65-85% de las mismas.

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 [20] [79].

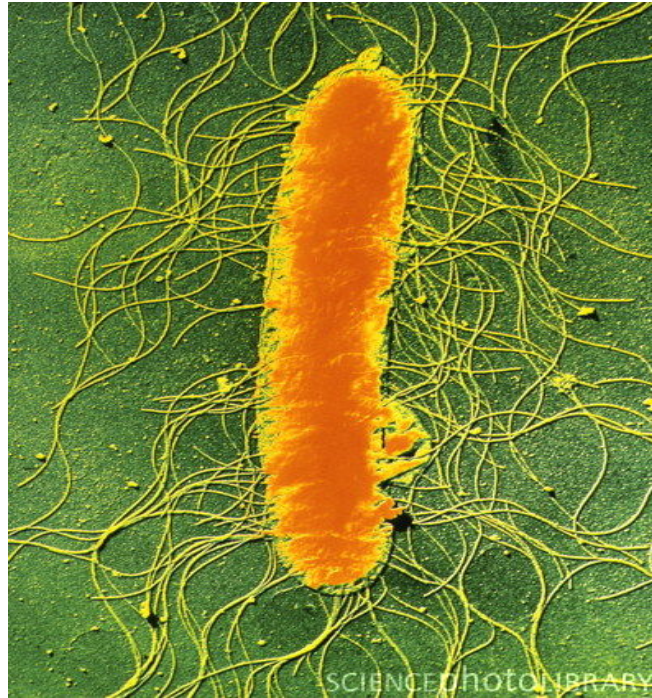


Figura 13
Proteus mirabilis [80].

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 [81] y una extensa bibliografía previa [82] 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 [83].

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 [84].

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

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

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 [85].

De acuerdo con recomendaciones de fuerza y calidad de la evidencia científica validadas [86], 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 [87]:

- 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 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 (Escandinavia, Países

Bajos, Austria, Canadá), 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 β -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 β -lactámicos, como la cefalexina, no están tan bien estudiados, pero también puede ser apropiado en ciertas situaciones (B-III).

- El β -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 β -lactámicos excepto pivmecilnam 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 [88] y la muy alta prevalencia de resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo (A-III) [89, 90].

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 [87]:

- 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-I). 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 24 horas (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 β -Lactámicos orales son menos eficaces que otros agentes disponibles para el tratamiento de la pielonefritis (B-III). Si se utiliza una dosis oral de β -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 β -lactámicos.

- Las mujeres con pielonefritis que requieren hospitalización deben ser tratadas 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 [86]:

- 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].

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN INFECCIONES URINARIAS RECURRENTES
SEGÚN PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA BACTERIANA

DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO INICIAL	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
CISTITIS AGUDA NO COMPLICADA	<ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX • Nitrofurantoína • Fosfomicina trometamol • Pivmecilinam • Fluoroquinolona (altern.)*[‡] 	<p>3 días</p> <p>5-7 días</p> <p>1 día</p> <p>3-7 días</p> <p>1-3 días</p>
PIELONEFRITIS AGUDA NO COMPLICADA	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolona1 • Cefalosporina (grupo 3a) <p>Alternativas:• Aminopenicilina/IBL• Aminoglucósido</p>	7-10 días
ITU COMPLICADA	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolona* • Aminopenicilina/IBL 	3-5 días tras la defervescencia o el control/eliminación de factor de riesgo
ITU NOSOCOMIAL	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporina (grupo 2) • Cefalosporina (grupo 3a) • Aminoglucósido 	
PIELONEFRITIS AGUDA COMPLICADA	<p>Si el tratamiento inicial fracasa en 1-3 días o en casos clínicamente graves: Fármaco activo contra <i>Pseudomonas</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolona, si no se usó inicialmente • Acilaminopenicilina/IBL • Cefalosporina (grupo 3b) • Carbapenem • ± Aminoglucósido <p>En caso de <i>Candida</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol • Anfotericina B 	
PROSTATITIS AGUDA CRÓNICA	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolona* <p>Alternativa en la prostatitis bacteriana aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporina (grupo 3a/b) 	<p>Agudo: 2-4 semanas</p>
EPIDIDIMITIS AGUDA	<p>En caso de <i>Chlamydia</i> o <i>Ureaplasma</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxiciclina • Macrólido 	<p>Crónico: 4-6 semanas o más</p>
UROSEPSIS	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporina (grupo 3a/b) • Fluoroquinolona* • Acilaminopenicilina/IBL activo contra <i>Pseudomonas</i> • Carbapenem • ± Aminoglucósido 	3-5 días tras la defervescencia o el control/eliminación del factor de riesgo

Tabla 7

Recomendaciones terapéuticas según la EAU.

IBL = inhibidor de betalactamasas; ITU = infección de tracto urinario. *Fluoroquinolona con excreción principalmente renal. [‡]Siempre que sea posible, se evitarán las fluoroquinolonas en la cistitis no complicada sólo en las zonas con una tasa de resistencia < 20% (de *E. coli*).

1.7. Recomendaciones en situaciones especiales.

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 [24].

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 sólo 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 [91].

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 [92].

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 [93].

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-trometamol [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 [91]:

- Valoración obstétrica. Exploración vaginal y Test de Bishop, monitorización de la frecuencia cardíaca 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.

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 [94, 95].

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 [96, 97].

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 [98]

concluyó que los estrógenos vaginales mejoran la atrofia vaginal y aumentan los *Lactobacillus* vaginales. Otra revisión similar [99] 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*, disminuyendo 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.

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 vésico-ureteral grave y en aquellos con gammagrafía renal anormal al momento de la primera infección [100].

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 [101].

Entre un 8 y 40% de los menores de seis años con ITU tienen reflujo vésico-ureteral; otras anomalías comunes incluyen hidronefrosis, uropatía obstructiva y doble sistema colector [101].

De un 10 a un 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 [102].

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 [103].

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 [104].

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 etarios [104].

Los períodos de tratamiento deben prolongarse 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 vésico-ureteral, 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 [105] como sucede, por ejemplo, en las uropatías obstructivas [106]. Es conocido que en los casos de reflujo vésico-ureteral, más evidente en los de mayor grado, la osmolalidad urinaria máxima está reducida [107, 108] previamente, la prueba de concentración se ha recomendado como método de

seguimiento en los pacientes afectos de bacteriuria asintomática [109, 110]. 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 [111].

La determinación de microalbúmina se utilizó inicialmente con la intención de detectar la nefropatía diabética en una fase incipiente [112]. Más tarde, se supo que es un buen marcador de disfunción endotelial así como de hiperfiltración glomerular, cuando existe pérdida de parénquima renal [113]. 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% [105].

Para algunos autores [114] 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 [115].

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.

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, al 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 causada por el mismo espectro de uropatógenos con el mismo perfil de susceptibilidad antimicrobiana que la observada en las mujeres [116].

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% [117].

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, 118].

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 en las ITU no complicadas, y dos semanas si se acompaña de fiebre [11].

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 [119-121].

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 vésico-ureteral 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 [122]:

- 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].

2. PROFILAXIS EN INFECCIONES URINARIAS DE REPETICIÓN NO COMPLICADAS.

2.1. Profilaxis antimicrobiana.

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 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 [22, 92].

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

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

Tabla 8

Recomendaciones de la EAU en ITUs recidivantes no complicadas.

TMP=trimetoprim. SMX=sulfametoxazol. ¹Tomado al acostarse.

Trimetoprim/sulfametoxazol o cotrimoxazol.

El cotrimoxazol es la asociación del trimetoprim y del sulfametoxazol en una proporción fija de 1:5. Esta proporción ocasiona unas concentraciones plasmáticas en la

proporción 1:20 que es la que produce una óptima actividad antibacteriana. Tanto el trimetoprim como el sulfametoxazol son, individualmente, fármacos antibacterianos eficaces de la familia de los antagonistas del folato. Inicialmente desarrollada para el tratamiento de las infecciones urinarias, la asociación trimetoprim-sulfametoxazol es muy versátil y se emplea en la prevención y tratamiento de numerosas infecciones en particular la neumonía producida por *Pneumocystis carinii* [123, 124].

- Mecanismo de acción [125, 126]

El trimetoprim-sulfametoxazol es generalmente bactericida actuando al inhibir enzimas secuenciales que intervienen en la síntesis del ácido fólico bacteriano [127].

El sulfametoxazol, es estructuralmente parecido al ácido p-aminobutírico (PABA) inhibiendo de forma competitiva la formación de ácido fólico a partir del PABA [127].

Por su parte, el trimetoprim se une a la enzima dihidrofolato reductasa, lo que impide la formación del ácido tetrahidrofólico a partir del dihidrofolato. El ácido tetrahidrofólico (THF) es la forma activa del ácido fólico sin el cual la bacteria no puede sintetizar timidina, lo que conduce a una interferencia en la síntesis de los ácidos nucleicos y de las proteínas [127].

Al actuar mediante estos dos mecanismos diferentes, la combinación trimetoprim-sulfametoxazol es sinérgica frente a un gran número de bacterias[127].

- Indicaciones tanto para tratamiento como para profilaxis en ITU: bacterias susceptibles

Las indicaciones terapéuticas en las que se basa el uso de la combinación trimetoprim-sulfametoxazol son:

- ITU: el tratamiento de ITU inferiores simples con trimetoprim-sulfametoxazol generalmente es muy eficaz cuando las bacterias son sensibles.

Se ha demostrado que esa combinación produce efecto terapéutico más favorable que sus componentes administrados separadamente, cuando los microorganismos infectantes hacen parte de la familia de las enterobacterias. El esquema de dosis única es, ocasionalmente eficaz para el tratamiento de las ITU no complicadas, pero el tratamiento por lo menos durante tres días probablemente es más eficaz [128, 129].

- La bacteriuria asintomática debe ser tratada con antibióticos en los pacientes sometidos a cirugía o manipulación urológica y trasplante renal; con neutropenia o inmunodepresión; con anomalías urológicas no corregibles y episodios de infección urinaria sintomática; o con bacteriuria persistente después de intervención urológica o después de retirar la sonda urinaria. Eventualmente, el tratamiento también puede estar indicado en las infecciones por *Proteus* spp. (riesgo de formación de cálculos de estruvita) y en los pacientes diabéticos. Las mujeres embarazadas podrían beneficiarse de un tratamiento adecuado [130], tomando en cuenta que entre el 2% y 10% de los embarazos se complican por la presencia de ITU y un 25-30% de estas mujeres desarrollan pielonefritis durante el mismo [128, 131-134].

- En el caso de las pielonefritis no complicadas, la terapia oral debería ser considerada en los pacientes con síntomas leves a moderados, que no tienen condiciones mórbidas concomitantes y que pueden tolerar la vía oral. Debido a que *E.coli* viene mostrando una resistencia cada vez más creciente a la ampicilina, amoxicilina y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, estos agentes no deberían ser usados para el tratamiento empírico de la pielonefritis [116, 128, 132, 133, 135, 136]. En estos casos, el tratamiento empírico con fluorquinolonas es de elección porque son útiles tanto en la ITU complicada como en la no complicada, siendo las más usadas son la ciprofloxacino y norfloxacino. Sin embargo, el uso de fluorquinolonas como terapia de primera línea para el tratamiento de la ITU baja no complicada debería ser desalentado, a excepción de los pacientes que no pueden tolerar sulfonamidas o trimetoprim, los que tienen una frecuencia alta de resistencia antibiótica debido a un tratamiento antibiótico reciente o los que residen en un área donde la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol es significativa [137].

● Dosis [123, 138, 139]

- Prevención y tratamiento de las ITU producidas por gérmenes sensibles

Adultos: 160 mg TMP + 800 mg SMX por vía oral cada 12 h durante 3 días. Este tratamiento se debe ampliar a 7 días en los pacientes con historia de ITU recientes, diabéticos, mujeres que utilicen diafragma o embarazadas y personas de más de 65 años.

Niños mayores de 2 meses: 7,5-8 mg/kg/día de TMP divididas en 2 administraciones diarias cada 12 horas durante 7 a 14 días.

- **Prevención y tratamiento de la pielonefritis no complicada**
Adultos: 160 mg TMP + 800 mg SMX por vía oral cada 12 h durante 10-14 días o 8-10 mg/kg/día de TMP en 2-4 administraciones intravenosas al día
Niños mayores de 2 meses: 7,5-8 mg/kg/día de TMP divididas en 2 administraciones orales diarias cada 12 h durante 7-14 días o 6-10 mg/kg/día de TMP intravenosas divididas en 2 a 4 dosis

- **Tratamiento de las infecciones urinarias complicadas debidas a organismos susceptibles**
Adultos: 160 mg TMP + 800 mg SMX por vía oral cada 12 h durante 14-21 días o 8-10 mg/kg/día de TMP en 2 a 4 administraciones al día intravenosas hasta un máximo de 960 mg/día de TMP
Niños mayores de 2 meses: 7,5-8 mg/kg/día divididas en dos administraciones diarias via oral cada 12 h o 6-10 mg/kg/día de TMP divididas en 2 a 4 dosis intravenosas cuando se trata de infecciones moderadas o medias.

- **Profilaxis de infecciones del tracto urinario**
Adultos: 40-80 mg TMP + 200-400 mg SMX por vía oral una vez al día o tres veces por semana
Niños mayores de 2 meses: 2 mg/kg/día de TMP una vez al día cada 12 h vía oral.

Nitrofurantoína.

La nitrofurantoína es un nitrofurano antibacteriano que se utiliza específicamente para el tratamiento de las infecciones urinarias por gérmenes gram negativos y por algunos gram positivos. Se presenta bajo dos formas cristalinas: macro y microcristalina, siendo esta última la más eficaz y empleándose la forma macrocristalina para aquellos pacientes que no toleran la forma microcristalina [140, 141].

● Mecanismo de acción

La nitrofurantoína inhibe la acetil coenzima A bacteriana, interfiriendo con el metabolismo de los carbohidratos e impidiendo la formación de la pared celular. La actividad antibacteriana de la nitrofurantoína depende de la acidez de la orina, su

actividad aumenta a pH bajo. En general, es bacteriostática, pero a altas concentraciones puede ser bactericida frente a determinados microorganismos [127].

- Indicaciones tanto para tratamiento como para profilaxis en ITU: bacterias susceptibles

Un estudio reciente demostró que el tratamiento con nitrofurantoína no se asoció con un mayor riesgo de ineficacia en mujeres con infección urinaria e insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min/1,73 m²), sin embargo, se encuentra una asociación significativa entre la insuficiencia renal y los eventos adversos pulmonares que conducen a la hospitalización [142].

Evaluando mujeres con diagnóstico de ITU no complicada y urocultivo positivo asociado a leucocituria, el tratamiento con ciprofloxacino (200 mg/día) fraccionado cada 12 horas, por 3 días, se ha presentado equivalente a nitrofurantoína monohidratada en dosis de 200 mg/día fraccionada cada 12 horas por 7 días. Se demuestra también, que a dosis de 400 mg/día durante 7 días proporciona un índice de curación inferior al cotrimoxazol (160 mg de trimetoprim con 800 mg de sulfametoxazol) durante 3 días [143].

La nitrofurantoína es recomendada en el tratamiento de ITU no complicada, en dosis de 100 mg/día cada 6 horas por 7 días, una vez que tratamiento de menor duración son menos eficaces [144, 145].

- Dosis [141, 143, 146]

- Tratamiento de las ITU no complicada originadas por gérmenes sensibles en pacientes con aclaramiento de creatinina > 40 ml/min:

Administración oral de nitrofurantoína microcristalina:

Adultos y adolescentes: la dosis recomendada es de 100 mg, cuatro veces al día, durante 7 días.

Niños de más de 1 año de edad: la dosis recomendada es de 1,25 a 1,75 mg/kg cada 6 horas. No deben superarse los 7 mg/kg/día.

Administración oral de nitrofurantoína macrocristalina:

Adultos y adolescentes: la dosis recomendada es de 100 mg cada 12 horas durante 7 días

- Tratamiento crónico en pacientes con predisposición a infecciones urinarias:

Administración oral de nitrofurantoína microcristalina:

Adultos: las dosis recomendadas es de 50-100 mg en una sóla a la hora de acostarse.

Niños: la dosis recomendada es de 1-2 mg/kg en una sóla dosis a la hora de acostarse o 0,5-1 mg/kg cada 12 horas.

La nitrofurantoína no se debe utilizar en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min.

Resistencia antimicrobiana de los patógenos urinarios.

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 β -lactámicos y superiores frente a otras familias antibióticas [19].

	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		
Cotromixazol	702/2192	32.0	23.0-37.3	252/746	33.8
Nitrofurantoína	81/2163	3.8	1.5-13.0		
Ác. nalidíxico	448/1299	34.5	19.9-49.3		
Ciprofloxacino	460/1925	23.9	12.9-37.3	135/747	18.1

Tabla 9

Resistencia de *E. coli* a tratamientos antimicrobianos [19].

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

Desde que en 1960 se introdujese el ácido nalidíxico en el tratamiento de las ITU, las quinolonas han sido fármacos de primera elección en el manejo de la mayoría de formas clínicas de ITU. Sin embargo, en poco tiempo se han desarrollado resistencias de los uropatógenos tanto en el medio hospitalario como en la comunidad, por un lado debido a la utilización frecuente y/o continuada de estos antibióticos en patología humana, y por otro por la diseminación en la comunidad de cepas resistentes a partir de animales de granja a los que se les administran antibióticos con fines terapéuticos o como promotores del crecimiento [147, 148].

La presencia de bacterias productoras de β -lactamasas de amplio espectro (ESBL) resistentes a la mayoría de los antibióticos, excepto los carbapenemes, está aumentando en la población [12]. Además, en los cinco continentes se ha descrito la presencia de bacterias fecales portadoras del enzima ESBL_{CARBA} que les hace resistentes incluso a los carbapenemes [12].

Desde la Asociación Europea de Urología se hace un llamamiento especial para el uso prudente de los antibióticos en las infecciones urinarias en aras de retrasar el desarrollo de resistencias farmacológicas [12].

2.2. Profilaxis no antimicrobiana.

Medidas higiénico-dietéticas.

La primera pauta a dar a las pacientes con infecciones urinarias recidivantes es la adopción de una serie de recomendaciones higiénico-dietéticas sencillas [149]:

- Ingesta abundante de líquidos, que busca diluir y eliminar las bacterias que puedan alcanzar la uretra y/o vejiga;
- Limpieza anal postdefecación, siempre de delante hacia atrás;
- Micción postcoital y/o ducha vaginal;
- Corrección del estreñimiento (sobre todo en niños y adolescentes);
- Ingesta de zumo de arándanos.

Profilaxis con probióticos.

Se han probado múltiples agentes probióticos en la profilaxis de las infecciones urinarias recurrentes, pero hasta el momento, sólo se ha demostrado evidencia científica en el uso de cepas de *Lactobacillus* intravaginales (*L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-

14) administradas una o dos veces por semana [12]. También se está ensayando la administración oral diaria de estas cepas para restablecer la flora vaginal, luchar contra los uropatógenos y prevenir la vaginosis bacteriana [150].

Se ha demostrado una mejoría en la eliminación de *E. coli* al administrar dichas cepas de *Lactobacillus* al estimular la activación de NF-kappaB (al aumentar los niveles de TLR4 en las células vesicales) y la liberación de TNF, lo que podría favorecer el reconocimiento de los patógenos y favorecer la eliminación de la infección [151].

Otros estudios realizados para evaluar la eficacia de estos probióticos en la prevención de las infecciones urinarias, como el de Beerepoot *et al*, en el que se compara el uso de TMP-SMX 480 mg cada 24 horas y el de cápsulas orales con 109 UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus reuteri* RC-14 dos veces al día en mujeres postmenopáusicas, no han demostrado la eficacia esperada por los agentes probióticos (se reflejó por lo menos un episodio de ITU en un 69.3% de las pacientes del grupo TMP-SMX y en un 79.1% del grupo de *Lactobacillus*, con una media de 6 y 3 respectivamente hasta la aparición de síntomas) [152]. Sin embargo, sí que pueden tener un papel coadyuvante al administrarlo con antibióticos para la destrucción de los *biofilms* bacterianos [153].

Profilaxis con arándanos.

Desde hace años se administran los productos de arándanos en la profilaxis en las ITUR, más por la experiencia clínica que por la evidencia científica [12]. Su acción radica fundamentalmente en inhibir tanto adherencia bacteriana como la formación de *biofilms* [149] [154].

El arándano rojo americano *Vaccinium macrocarpon* es rico en proantocianidinas tipo A (PAC), elemento responsable de las propiedades uroprotectoras, aunque también está presentes en el cacahuete, el aguacate, la ciruela, la canela y el curry [155]. Se recomienda una toma diaria de cómo mínimo 36 mg de PAC [12] [156].

En una revisión realizada por Wang *et al* se incluyeron trece ensayos que incluían a 1616 pacientes, entre los cuales se identificaron 5 subgrupos: mujeres con ITUR, mujeres ancianas, pacientes con vejiga neurógena, mujeres embarazadas y niños. La forma, dosis, intervalo de dosificación y el contenido en PAC de los productos de

arándano utilizados variaban considerablemente. Exceptuando un estudio, en el que se identificaron tasas muy bajas de infección, los productos derivados del arándano fueron efectivos en la prevención de las ITUR (riesgo relativo 0,62; 95% IC 0,49 a 0,80), sobre todo en mujeres con o sin ITUR, niños, personas que consumían jugo de arándano y con más de dos tomas al día [157] [158].

En un estudio realizado por Stapleton *et al* [159], en el que estudió a 176 mujeres premenopáusicas durante 6 meses (120 tomaron zumo de arándano y 56 un zumo placebo) y en el que se evaluó el tiempo hasta la aparición de infección urinaria, la presencia de uropatógenos (bacteriuria asintomática) y los efectos adversos, se observó una disminución de las cepas de *E. coli* con fimbrias P en la orina en las pacientes que tomaban zumo de arándanos, aunque no se consiguió una reducción estadísticamente significativa del riesgo de ITU con respecto a placebo.

Profilaxis inmunoactiva frente a las infecciones urinarias.

Se ha evaluado la administración de activadores del sistema inmunológico en forma de vacunas bacterianas, tanto mediante células inactivadas como con lisados de las mismas. El objetivo es la inducción de anticuerpos durante una inmunización activa que derivaría en el incremento de la resistencia a la colonización en áreas genitales y del tracto urinario, y en la activación de células inmunocompetentes que aumenten la producción de anticuerpos y eviten la invasión tisular [149].

- Vacunas bacterianas polivalentes.

Desde 1987 se estudió la posibilidad de administrar vacunas bacterianas polivalentes a aquellos pacientes con infecciones urinarias de repetición. Inicialmente se utilizó una vacuna parenteral con células enteras (Solco Urovac®), la cual demostró en estudios iniciales una reducción significativa en número de eventos en pacientes con ITUR y una mejoría plausible en el tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva [160]. Otros estudios demostraron un aumento en orina del componente secretor sIgA [161].

Actualmente disponemos en el mercado farmacéutico de múltiples vacunas bacterianas polivalentes individualizadas que se administran vía sublingual, como Uromune®, que parece ser una estrategia efectiva en la reducción de la frecuencia, duración, severidad y en los costes de las ITUR en el adulto [204].

Efectos en humanos

● Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en Humanos

Según la CHMP/VWP/164653/2005 [162], los estudios de farmacocinética, en las vacunas terapéuticas, no son necesarios, en general, ya que no proporcionan una información útil para determinar la dosis [163].

● 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.

● Mecanismo de acción

Desde un punto de vista muy simplista, el sistema de defensa frente a patógenos se puede estratificar en 3 niveles [164] [165] (figura 14):

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

Las barreras anatómicas y fisiológicas proporcionan la primera línea de defensa frente a patógenos [164] [165].

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 [166]. 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 [167] [168]. 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 [164], [165].

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 la figura 14 [165] 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 [164] [165].

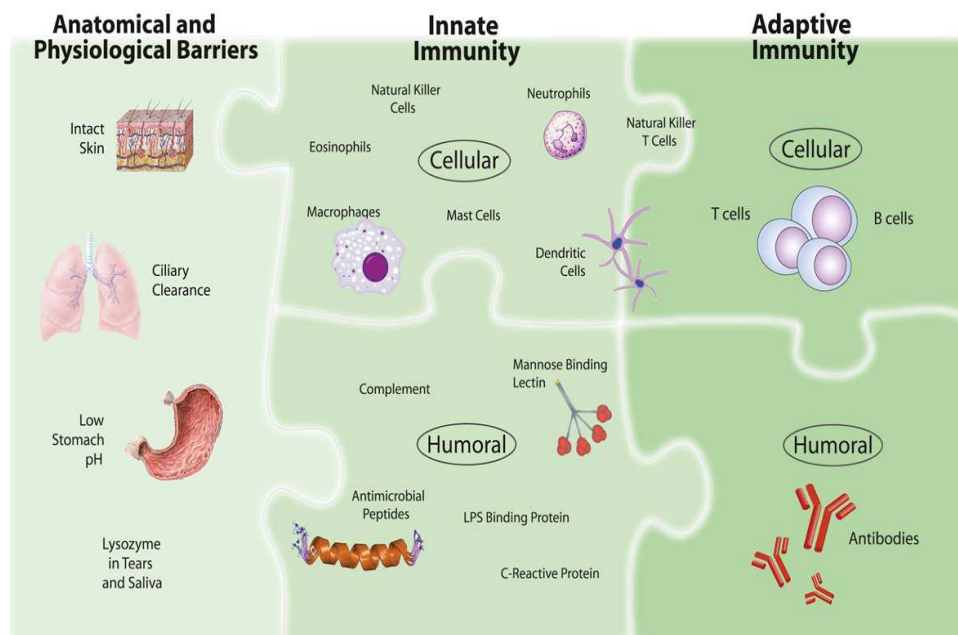


Figura 14

Sistema inmune humano integrado [164].

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 [164], [165].

Las moléculas de reconocimiento (PRRs) incluyen los “Toll-like receptors” (TLR) (como los Toll-Like Receptors de *Drosophila*, figura 15), “nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat receptors” (NLRs) y “retinoic acid-inducible gene-I (RIG-)-like receptors” (RLRs) [169, 170] que reconocen a los componentes inmunomoduladores incluidos en Uromune®.

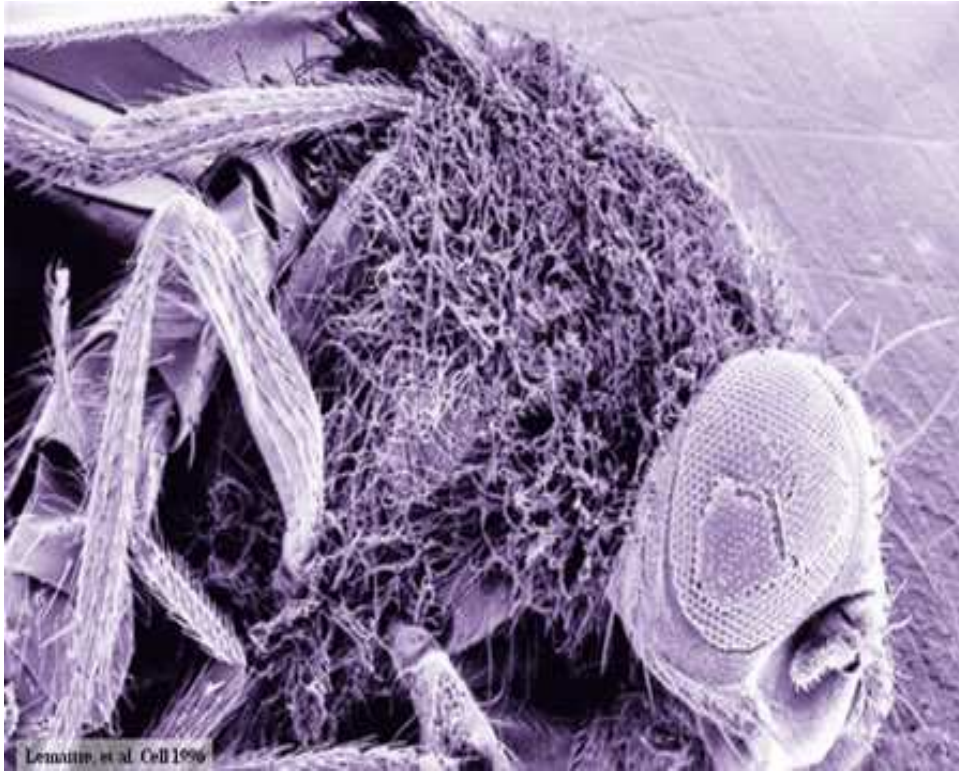


Figura 15
Drosophila [171].

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 [167]:

- 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.

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE
SEGÚN PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA BACTERIANA

	Recognize	Functions
Secreted		
Antimicrobial peptides	Microbial membranes	Opsonization
Defensins		Microbial cell lysis
Cathelicidin		Chemoattractant
Collectins		
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
Membrane-bound		
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
Secreted and membrane-bound		
CD14	Endotoxin	TLR4 signaling
LPS binding protein	Endotoxin	TLR4 signaling
Cytosolic		
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 [164, 172].

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 figura 16). 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 [167, 173].

	Innate Immune system	Adaptive Immune system
Cellular elements	<ul style="list-style-type: none"> - 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
	Innate Immune system	Adaptive Immune system
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 ⁺ efflux, and MCH class I downregulation)	Specific details or epitopes of macromolecules (eg, proteins, peptides, and carbohydrates)
Type of receptors	Activating: TLR, NLR, and complement	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 [174], [175].

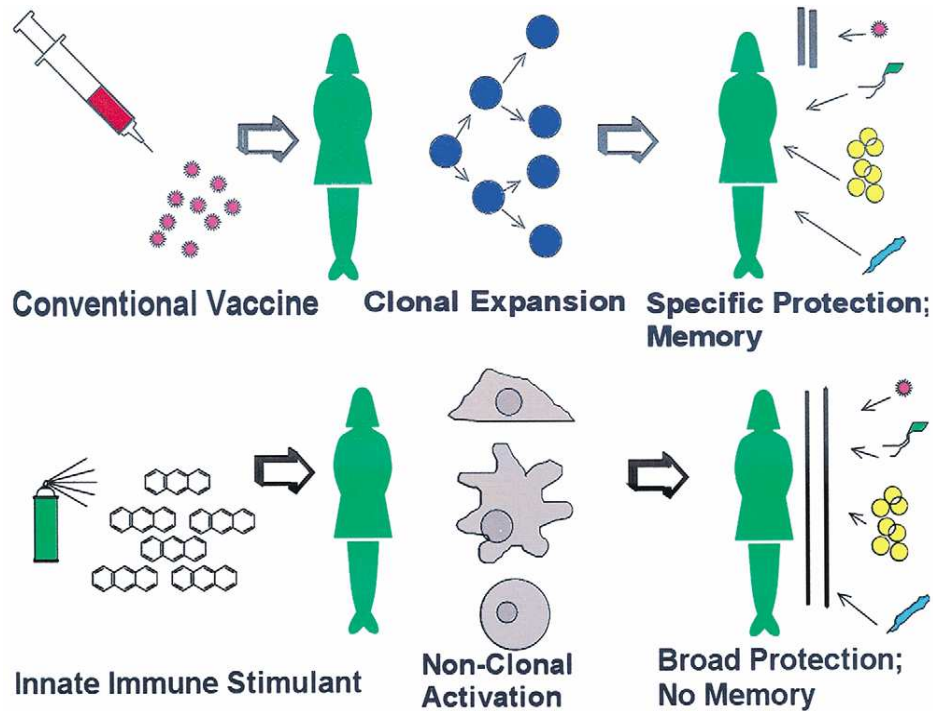


Figura 16

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 [164]. 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 ⁺ 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 [165] [176].

Las células inmunológicas responsables de la inmunidad innata expresan una familia de PRRs que tiene sus raíces funcionales en el receptor TOLL de *Drosophila* [164]. Estos “Toll-Like Receptors” (TLR) tienen una estructura similar al receptor de IL-1 de los mamíferos (tabla 13) [167]. La tabla siguiente muestra los TLR descritos en humanos.

TLR	Associated proteins	Described agonists
TLR1	Only signaling as a dimer with TLR2	<ul style="list-style-type: none"> • Exogenous: 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)?	<ul style="list-style-type: none"> • Exogenous: LP are probably principal group activating TLR2 from wide range of species, in association with TLR 1 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, <i>Yersinia</i> virulence factors, CMV virions, measles haemagglutinin • Exogenous: HSP60 with TLR4 • Other: May have role in responses to oxidative stress
TLR3		<ul style="list-style-type: none"> • Exogenous: double-stranded RNA
TLR4	LBP (presents LPS to cell surface), CD14, MD-2, CD11b/CD18	<ul style="list-style-type: none"> • Exogenous: 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 • Exogenous: HSP60, HSP70? (LPS contamination in some preps) surfactant protein A, hyaluronan oligosaccharides, heparin sulphate fragments, fibrinogen peptides, -defensin-2 • Drugs: Taxol (mouse TLR4 only)
TLR5		<ul style="list-style-type: none"> • Exogenous: Flagellin
TLR6	As dimer with TLR2	<ul style="list-style-type: none"> • Exogenous: Di-acylated LP, ?PG, phenol-soluble modulin
TLR7		<ul style="list-style-type: none"> • Drugs: Responds to imidazoquinoline antivirals. Exogenous or endogenous activators unknown
TLR8		<ul style="list-style-type: none"> • Drugs: responds to an imidazoquinoline
TLR9		<ul style="list-style-type: none"> • Exogenous: Bacterial DNA as CpG motifs
TLR10		<ul style="list-style-type: none"> • Unknown

Tabla 13

TLR en humanos y agonistas [167].

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 m² aproximadamente.

El sistema inmunitario de mucosas realiza las siguientes funciones básicas [216]:

- 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 [217]:

- 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, con lugares de inducción (“inductive site”) de respuesta innata inmune y lugares de ejecución de esta respuesta (“effector site”) [218]. 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 (figura 17) [218].

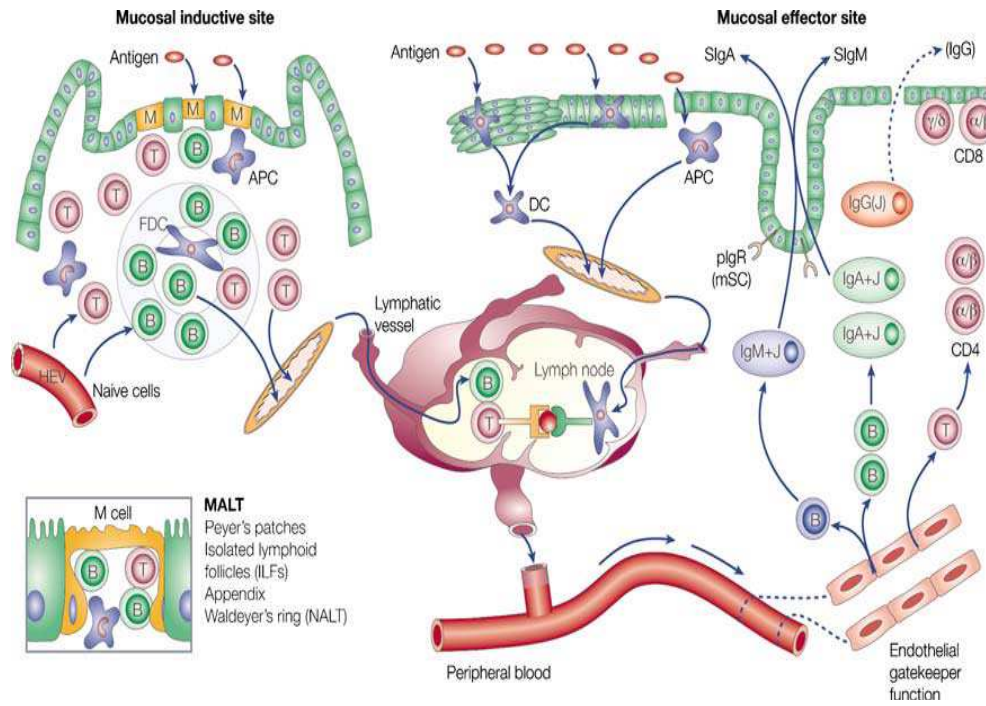


Figura 17

Representación del sistema inmunitario de las mucosas en humanos [219].

La estimulación de la mucosa oral puede producir efecto en una mucosa distante [219] al activar los mecanismos efector de inmunidad innata y adquirida. En la figura 18 se muestra la expresión de IgA mucosa como respuesta a diferentes rutas de administración empleando la subunidad B de la toxina del cólera [220].

La estimulación de la mucosa oral o sublingual es igual de efectiva que la nasal [221]. 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.

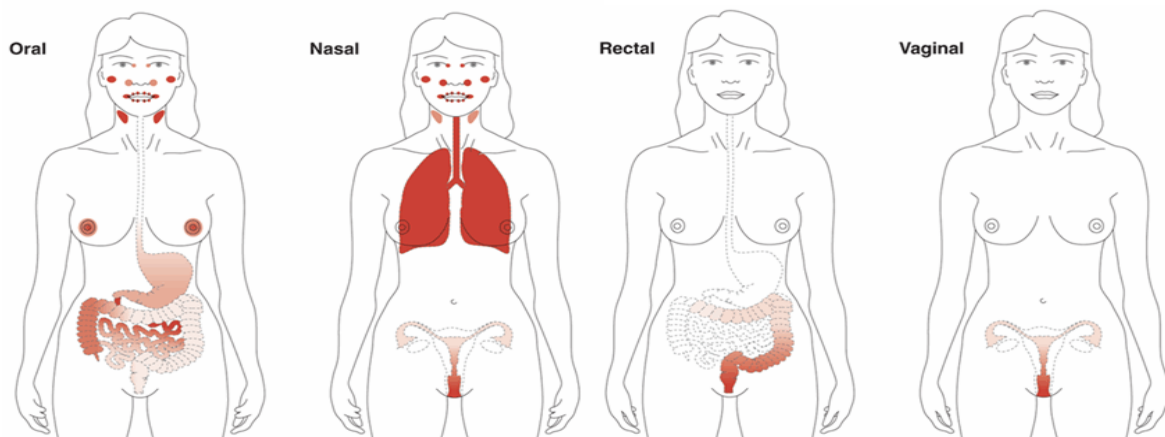


Figura 18

Producción de IgA según la mucosa que se estimule [221].

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 [219, 221].

Otros productos: Lisados bacterianos de *E. coli*

Uro-Vaxom® se comercializa en forma de cápsulas que contienen 6 mg de lisados bacterianos liofilizados de *E. coli*, ejerciendo su función como agente inmunoestimulante. En animales, se ha observado un aumento de la resistencia a las infecciones experimentales, una estimulación de los macrófagos, de los linfocitos B y de las células inmunocompetentes a nivel de las placas de Peyer, así como un aumento de la tasa de las inmunoglobulinas en las secreciones intestinales. En humanos, Uro-Vaxom® estimula los linfocitos T, induce la producción de interferon endógeno y aumenta la tasa de las IgAs en la orina. Su dosificación por vía oral en el tratamiento preventivo de las ITU es de 1 cápsula diaria en ayunas durante 3 meses consecutivos. También puede administrarse 1 cápsula diaria en ayunas como adyuvante a las terapias antiinfecciosas de los síntomas (pero al menos durante 10 días consecutivos) en episodios agudos [222].

Se ha demostrado su superioridad frente a placebo en la prevención de las ITU [223, 224], por lo que se recomienda en las Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología para la inmunoprofilaxis en pacientes femeninas con ITUR no complicadas [12].

2.3. 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 [11].

3. AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE LAS VACUNAS.

La autorización de comercialización de las vacunas es el acto administrativo, por el que tras la evaluación de la información científica, se permite por parte de las administraciones públicas, la puesta en el mercado de una vacuna. La autorización de comercialización puede ser modificada (nuevas indicaciones, nueva posología, nuevas especificaciones, etc) o incluso suprimida. Tanto la decisión de la autorización como la de las modificaciones de la misma (variaciones), se toman bajo el criterio de riesgo-beneficio, que es el criterio de las autoridades regulatorias, a diferencia del criterio coste/efectividad que es el propio de las autoridades de salud pública [225].

3.1. Antecedentes históricos de la autorización.

En general, las vacunas fueron productos muy ligados a la salud pública. Su producción se desarrollaba en instituciones de salud pública y su distribución y empleo seguía cauces específicos diferenciados de los otros medicamentos. Este hecho era común en casi todo el mundo, y por ejemplo en España, el centro nacional de microbiología y ecología sanitaria produjo vacunas de viruela, rabia, cólera, etc. Sin embargo, la producción de vacunas fue desplazándose hacia los laboratorios farmacéuticos y poco después también lo hicieron el grueso de los trabajos de desarrollo y de investigación en este campo, de tal modo que en el periodo de tiempo que transcurre entre la aparición de las vacunas frente a sarampión y la de hepatitis B de ingeniería genética, se puede considerar que se ha producido este cambio en todo el mundo desarrollado [225].

3.2. La autorización de las vacunas en el momento actual.

Desde el gravísimo incidente de la Talidomida, la regulación para la autorización de comercialización de los medicamentos ha crecido de modo exponencial constituyendo un entramado legal de reglamentos, directivas, directrices, leyes, órdenes ministeriales, circulares, de origen nacional o comunitario, cada vez más complejo. La tendencia legal en la Unión Europea es la incorporación de más responsabilidades en los organismos comunitarios, con disminución de las decisiones nacionales y al mismo tiempo la creación de una base regulatoria lo más común posible para la Unión Europea, USA y Japón mediante el desarrollo de directrices técnicas armonizadas (International Conference on Harmonisation (ICH)), lo cual es la consecuencia de la cada vez mayor globalización de la industria farmacéutica [226, 227, 228].

La autorización de comercialización, especialmente en el caso de las vacunas, usualmente obliga a las compañías farmacéuticas a realizar una serie de estudios posteriores al inicio de la comercialización, estos estudios son especialmente relevantes para informar sobre la eficacia a largo plazo de las vacunas, por ello, el acto de la autorización es sólo el principio de una actividad científica regulatoria, que incluye aspectos ligados a la farmacodinamia [229]. Además, en el caso de las vacunas así como en el de los medicamentos hemoderivados, existe la posibilidad de controlar uno a uno cada lote de producción, en una actividad realizada por los laboratorios oficiales de control de las agencias (OMCLs) coordinada en la Unión Europea, por la Farmacopea Europea [230].

Dos aspectos son especialmente relevantes en el proceso para la obtención de una autorización de comercialización. El primero es la SOLICITUD, que incluye la autorización de comercialización, información que debe cumplir con las directrices que se han establecido en cada campo científico por las agencias regulatorias, y el segundo son los PROCEDIMIENTOS, que son el conjunto de normativas que establecen el modo de evaluación de esa información y que conducirán a la concesión de la autorización de comercialización o al rechazo de la solicitud [226].

3.3. Los procedimientos de autorización de comercialización.

En el momento actual existen cuatro procedimientos para obtener una autorización de comercialización, los procedimientos son los siguientes:

El centralizado.

El nacional.

El reconocimiento mutuo.

El descentralizado.

El procedimiento centralizado.

El procedimiento centralizado es el procedimiento europeo por excelencia. Es un procedimiento obligado para medicamentos obtenidos por tecnología del ADN recombinante, para productos obtenidos por expresión controlada de genes y cuando se utilizan anticuerpos monoclonales. El término obligado significa que los estados miembros de la Unión no pueden autorizar este tipo de productos por procedimientos propios. Además, el procedimiento centralizado puede utilizarse en el caso de cualquier nuevo medicamento, en especial si no existe una autorización del mismo en ningún estado de la Unión y en el caso de que exista una innovación terapéutica. También podrían autorizarse genéricos por esta vía [231].

Las consecuencias de este procedimiento si da origen a una autorización de comercialización es que la misma es efectiva en todos los estados de la Unión, con todas las especificaciones del producto idénticas, con la misma ficha técnica, prospecto y material de acondicionamiento, todo ello en todas las lenguas oficiales de la Unión Europea [231].

El procedimiento, en resumen sería el siguiente: una vez presentada la solicitud a la EMEA y a los estados miembros, se inicia el proceso de evaluación de la vacuna, para lo cual un país ponente y otro coponente elaboran dos informes de evaluación por separado, que son enviados a los estados miembros. Los informes deben detectar defectos que se encuentren en la solicitud y valorar si el producto sería aprobable si se resolvieran dichos defectos o si existen problemas más profundos que impedirían la autorización del mismo. Los estados miembros que actúan como ponentes o coponentes se seleccionan en reuniones del Comité de Evaluación de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la EMEA una vez que se conoce la intención de hacer la solicitud por parte del laboratorio farmacéutico. Elaborados y distribuidos los informes a los estados miembros, estos hacen observaciones a los mismos y el país ponente hace un informe consolidado teniendo en cuenta además las observaciones del coponente y de los estados miembros [231]. Este informe es discutido y aprobado en una reunión del CHMP.

El informe consolidado es enviado a los estados miembros y al solicitante. Este, en un periodo de tiempo debe responder aportando la información solicitada y si tras la revisión y evaluación de la misma en la que se proceda del mismo modo por parte del ponente, coponente y estados miembros que en la revisión inicial se considera que los problemas están resueltos, se procede a autorizar el producto por el CHMP, usualmente con compromisos por parte de la compañía posteriores a la comercialización. Si se considera que no se puede autorizar el medicamento, el producto no recibe la autorización de comercialización, terminándose el procedimiento mediante un dictamen no favorable o por la retirada de la solicitud por parte de la compañía [231].

El material de acondicionamiento de la vacuna contiene un recuadro denominado “Blue Box”, rectángulo recuadrado con un borde azul, en cuyo interior cada país puede introducir sus características administrativas específicas para el manejo y dispensación del medicamento, por ejemplo código nacional, símbolos, precio, siglas, cupón precinto en su caso, código de barras, etc [231].

El procedimiento nacional.

Las vacunas más antiguas se han autorizado por el procedimiento nacional [226].

Desde hace ya años no se autorizan nuevas vacunas por este procedimiento, que se utiliza básicamente en este momento para la autorización de medicamentos genéricos. Tras la presentación de la solicitud, la agencia española de medicamentos y productos sanitarios, evalúa la misma, mediante dos informes sucesivos, de acuerdo con la ley de procedimiento administrativo, y en su caso, tras un dictamen no vinculante del comité de evaluación de medicamentos. El procedimiento termina con la autorización o rechazo de la solicitud [226].

El procedimiento de reconocimiento mutuo y el descentralizado.

Ambos procedimientos buscan la autorización de comercialización en alguno pero no en todos los estados miembros. En el caso de que la vacuna hubiera sido previamente autorizada en un estado miembro, se establece un procedimiento para extender dicha autorización a otros estados (reconocimiento mutuo) [231], donde el estado en el que preexistía la autorización se denomina estado miembro de referencia y los otros estados en los que se pretende la autorización estados concernidos. En el caso

de que no exista autorización previa, el procedimiento funciona igual pero se denomina descentralizado [231]. La aprobación por el sistema descentralizado y de reconocimiento mutuo tiene como consecuencia que la vacuna pueda estar autorizada sólo en algunos de los estados miembros, pero donde las especificaciones y la ficha técnica será común a todos ellos. No obstante, el prospecto y el material de acondicionamiento puede ser ligeramente distinto en los diferentes estados [231].

3.4. La solicitud.

La solicitud es el conjunto de información que se aporta para la obtención de la autorización de comercialización. La estructura de la solicitud y su contenido es la misma, independientemente del procedimiento por el que se haga (procedimiento centralizado, nacional, descentralizado o reconocimiento mutuo) y consta de módulos. El conjunto del documento se denomina Documento Técnico Común (CTD ó DCT) [225].

Los módulos son los siguientes: Módulo 1 (administrativo), Módulo 2 (resumen), Módulo 3 (calidad), Módulo 4 (preclínica o no clínica), Módulo 5 (clínica).

La estructura interna de estos módulos está normalizada y la estructura del CDT es similar en USA, Japón y la UE, diferenciándose sólo en el contenido del modulo 1 (administrativo) que es distinto y que no es propiamente parte del CTD [225].

El módulo 1.

Recoge la ficha técnica, el prospecto, y el resto de material de acondicionamiento. Se incluye también la información sobre los expertos que hacen los estudios que se recogen en el módulo 2 (calidad clínica y no clínica) y un anexo sobre el riesgo ambiental [232].

El módulo 2.

Recoge un resumen crítico de la parte de calidad así como una revisión crítica y otro resumen de la parte clínica y no clínica. Los documentos más importantes de esta revisión afectan a la eficacia, a la seguridad y a la evaluación del riesgo y del beneficio. Así mismo se incluye el plan de manejo de riesgos consecuentes al uso del producto [232].

El módulo 3.

Ordena toda la información del proceso de producción de la vacuna. En este proceso se deben de tener en cuenta un complejo sistema de directrices [229, 233] que afectan a distintos aspectos de la validación y de la producción. Todas estas directrices tratan de asegurar una producción de la vacuna consistente lote a lote, representativa de la que fue valorada en ensayos toxicológicos y clínicos, y trata así mismo de minimizar los riesgos inherentes a los materiales biológicos. En cualquier caso el riesgo cero no existe y por ello, y otros motivos, las vacunas y los medicamentos en general deben utilizarse sólo en las indicaciones contempladas en su ficha técnica [234].

El módulo 4.

Recoge los estudios no clínicos, la farmacología, la farmacocinética y la toxicología. Un extenso número de directrices se han desarrollado para cubrir estos aspectos [235].

El módulo 5.

Recoge los estudios clínicos. En el campo de las vacunas se han preparado varias directrices la mayor parte de las cuales agrupa conocimientos que afectan al desarrollo clínico y a los aspectos de producción y control [233, 236].

El elemento de más relevancia en el desarrollo de una vacuna es la demostración de su eficacia, que se define para una enfermedad específica como la reducción de la probabilidad de desarrollar la enfermedad después de la vacunación, respecto a la probabilidad que tiene un no vacunado, tal como se determina en un estudio prospectivo, controlado y randomizado. Por distintos motivos no siempre se pueden realizar este tipo de estudios, por lo que se han regulado las situaciones en la que estos estudios no son realizables [233].

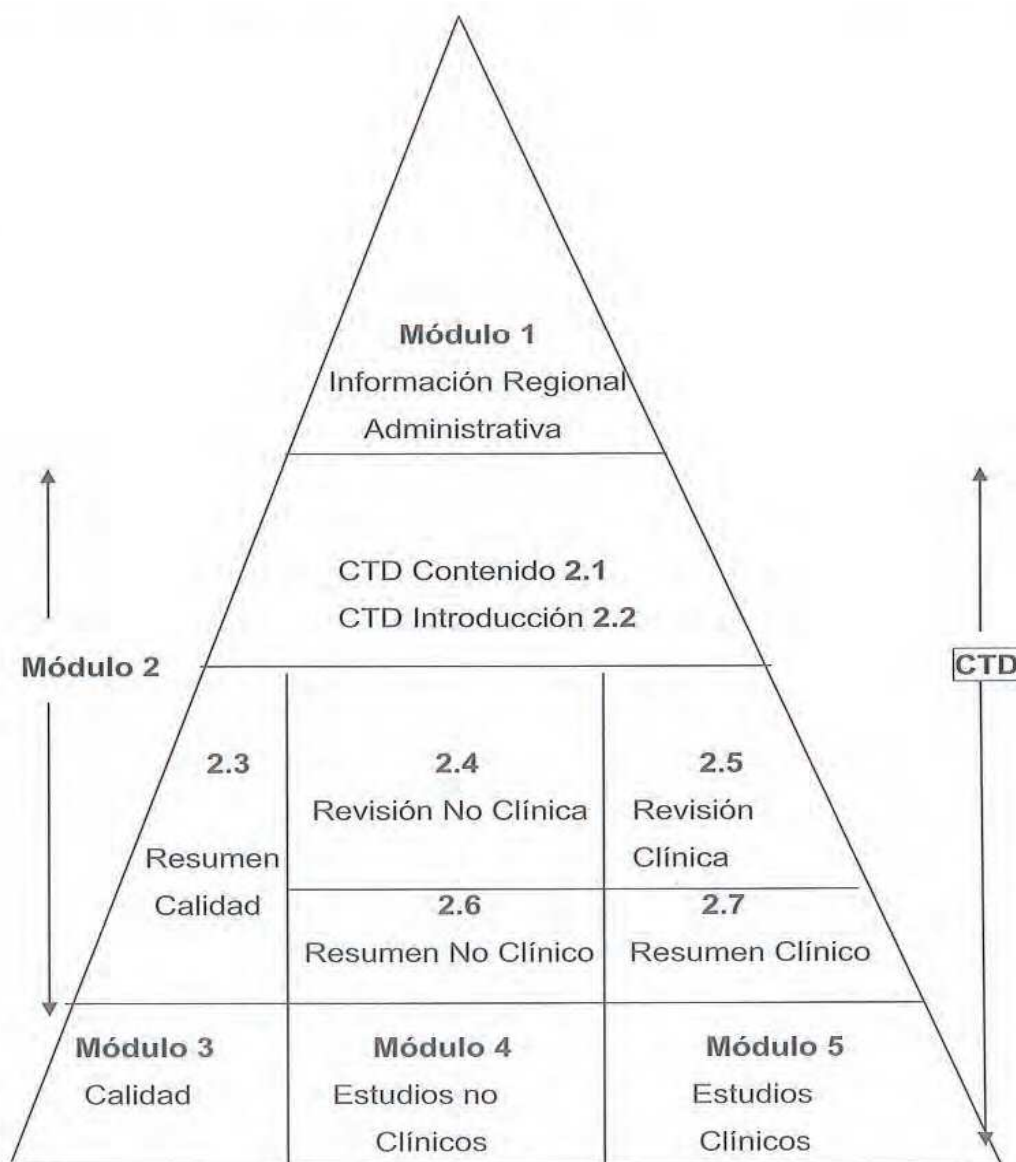


Figura 19

Resumen del CTD (Documento Técnico Común)

4. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS/FARMACODINÁMICOS.

Los estudios farmacocinéticos no son requeridos habitualmente para las vacunas. Sin embargo tales estudios deben ser realizados cuando es modificada la vía de administración o cuando a la vacuna se le incorporan nuevos adyuvantes o excipientes [233].

Los estudios farmacodinámicos constan esencialmente de los estudios de inmunogenicidad que caracterizan a la respuesta inmune de las vacunas. Por lo tanto, nos centraremos en las consideraciones para una adecuada gama de estudios de inmunogenicidad, que pueden llevarse a cabo a lo largo del programa de desarrollo

clínico [233]. El solicitante deberá seleccionar las pruebas realizadas, justificando cada una de ellas en el conjunto clínico.

4.1. Inmunogenicidad.

Consideraciones generales del método.

Los estudios iniciales deben proporcionar información suficiente sobre la seguridad e inmunogenicidad de los componentes antigénicos de la vacuna candidata en el grupo de población, para identificar la posología inicial y la dosis óptima y ser evaluada en estudios confirmatorios posteriores de seguridad e inmunogenicidad, cuando sea posible y necesaria la eficacia protectora. Si se realizan los estudios de eficacia, se deberá caracterizar la respuesta inmunológica en un subconjunto de la población vacunada y los datos deberán utilizarse para determinar una correlación inmunológica si esta aun no estaba establecida [235].

Caracterización de la respuesta inmune.

Requerimientos mínimos para pruebas inmunológicas.

Las muestras biológicas deben ser recogidas en intervalos predefinidos y apropiados, para la evaluación de la respuesta inmune a lo largo de cada estudio. La sincronización de las muestras debe ser prevista en el protocolo [237].

Se deberá proporcionar información sobre la calidad y cantidad de la respuesta inmune (humoral y celular) de acuerdo a las propiedades conocidas o presuntamente conocidas de cada antígeno de la vacuna candidata. Siempre que sea posible debe ser comparada la respuesta inmune a la vacunación con la respuesta resultante de la infección natural [238].

Para aquellos antígenos donde ya existe una extensa y comprobada protección antigénica, la evaluación estará limitada a los parámetros habituales utilizados para evaluar inmunogenicidad. Para antígenos conocidos en los que no existe una protección inmunológica demostrada, la evaluación se deberá realizar empleando una comparativa con los resultados obtenidos por otras vacunas que contengan el mismo antígeno o similares y que hayan demostrado eficacia [237, 238].

Para antígenos nuevos, la caracterización de la respuesta humoral debe incluir [229]:

Determinación de la cantidad, clase, subclase, y función del anticuerpo específico que se originó para cada antígeno.

Relación entre los ensayos para anticuerpos funcionales y no funcionales.

Descripción de la cinética para la respuesta inmune, como el tiempo hasta el inicio de la respuesta, tiempo de mantenimiento de los anticuerpos, tasa de seroconversión (la cual debe ser definida adecuadamente) y la inducción de la memoria inmunológica.

Dependiendo de la vía de administración se debería indicar la monitorización de ciertos componentes de la respuesta inmune tales como la respuesta secretora Ig A frente a antígenos específicos tras administración por vía mucosa.

Evaluación de la calidad de la respuesta de anticuerpos, que puede incluir parámetros tales como especificidad y/o reconocimiento del epítipo y la avidéz. Se debe evaluar los cambios de dichos parámetros a través del tiempo y/o con dosis posteriores.

Evaluación del potencial de formación de anticuerpos de reacción cruzada o complejos inmunes.

Investigación de factores inmunológicos que podrían afectar a la respuesta inmune humoral, tales como anticuerpos pre-existentes incluyendo los anticuerpos maternos.

Se considera importante y para algunos tipos de antígenos sería esencial, una evaluación de los componentes de la inmunidad celular para cada uno de los antígenos novedosos. Se recomienda que los estudios deben monitorizar cantidad y calidad de la respuesta de células T como por ejemplo: la frecuencia de células T frente a antígenos específicos por métodos validados, Th1, Th2, células T reguladoras, células T de memoria y las citoquinas pertinentes [229].

Inmunogenicidad en función de los posibles receptores de las vacunas.

Se tendrán en cuenta los posibles efectos sobre la respuesta inmune a la vacuna en función de factores del receptor como edad, nacimiento prematuro, anticuerpos maternos, el estado nutricional, genética, enfermedades coexistentes, la inmunosupresión y la exposición prematura al agente infeccioso [238].

La inmunización materna durante el embarazo para reducir la morbilidad y mortalidad infantil puede ser una estrategia útil para estudiar algunos tipos de vacunas contra ciertas enfermedades infecciosas. El establecimiento de un programa eficaz de vacunación para mujeres embarazadas es una tarea compleja en la que los solicitantes deberían realizar tales estudios en fases tempranas y bajo la supervisión científica de las autoridades competentes de la UE [239].

Correlaciones Inmunológicas de protección

En la actualidad existen correlaciones inmunológicas de protección ampliamente aceptadas para ciertos antígenos, que consisten en respuestas de anticuerpos humorales definidos anteriormente, en los cuales hay una alta probabilidad de protección en ausencia de factores del huésped que pueden incrementar la sensibilidad al agente infeccioso [229].

Se podrían utilizar modelos de protección en infecciones animales para apoyar supuestas relaciones en la protección inmunológica en el hombre. Estudios de desafío en humanos también proporcionan información valiosa. Sin embargo tales estudios son apropiados solo para una selección de enfermedades en las cuales esté disponible un tratamiento de éxito y sea aceptado éticamente [238].

Se recomienda a los solicitantes buscar asesoramiento específico de las autoridades competentes de la UE sobre la necesidad y diseño de este tipo de estudios. En caso de ser aplicados, los datos derivados de la inmunización pasiva pueden ayudar a identificar el umbral de anticuerpos en los niveles de protección [238, 239].

Aunque sería de esperar, y ha sido demostrado en algunos casos, tipos específicos de antígenos provocan respuestas inmunes celulares, pero estos no han sido relacionados con protección frente a la infección o su progresión. Cuando se espera que la CMI constituya un componente importante o incluso esencial de la respuesta inmune a un antígeno, incrementan su importancia los estudios clínicos que evalúan algún tipo de inmunidad celular [237].

Diferencias clínicamente importantes en la respuesta inmune.

En el periodo de pre autorización se realizan habitualmente estudios de inmunogenicidad comparativa para investigar la respuesta inmune [229]:

Para antígenos en una vacuna candidata frente antígeno similar en vacuna aprobada.

Para antígenos en una vacuna candidata cuando es administrada a diferente población (grupos de edad, grupos étnicos, historias de inmunización anteriores) o diferentes dosis o pautas.

Para antígenos administrados por separado frente a los administrados como componentes de una vacuna candidata combinada.

Para antígenos de una vacuna candidata cuando se administra sola o de forma concomitante con otras vacunas.

Para antígenos en diferentes formulaciones (incluidas diferentes dosis de antígeno o adyuvante) o concentración de una vacuna candidata.

En el periodo de post autorización tales estudios pueden ser utilizados como soporte en ampliación de indicaciones, modificaciones de pautas de dosis, cambios en la formulación de la vacuna y otras modificaciones con respecto a la autorización inicial de comercialización [229].

En base a los criterios propuestos en materia de diferencias clínicamente significativas, el tamaño de muestra debe suministrar potencia suficiente para descartar y/o demostrar tales diferencias en una o más de las tasas de seroconversión, tasas de seroprotección y la media geométrica de las concentraciones/títulos de anticuerpos. En esta línea, los solicitantes deben consultar la guía disponible sobre los márgenes de no inferioridad y la guía sobre productos biológicos que contienen proteínas modificadas por biotecnología como sustancia activa. En su caso, los solicitantes también deben tener en cuenta los CHMP disponibles y las guías ICM sobre cuestiones estadísticas que rodean la multiplicidad y la demostración de ausencia de inferioridad y de superioridad dentro de un mismo estudio [233].

Análisis y presentación de los datos inmunológicos.

Los datos inmunológicos obtenidos de cada estudio deben presentarse detallados y usando un estándar propuesto en cada informe del estudio [238]. Como mínimo:

Se presentará un porcentaje de “respondedores” (con un intervalo de confianza del 95%). Cuando se ha establecido una relación inmunológica de protección los “respondedores” deberían definirse como aquellos vacunados que desarrollan una

respuesta inmune por encima de un umbral definido; también pueden definirse como aquellos que han alcanzado un incremento mínimo en la concentración/título de anticuerpos post vacunación.

Los “no respondedores” deben ser cuidadosamente caracterizados con el fin de proporcionar recomendaciones específicas (por ejemplo revacunación) y su gestión.

Se calcularán los GMCs/GMTs (con intervalos de confianza del 95%) y las relaciones pre/post vacunación.

Se proporcionarán las curvas de distribución acumulativa inversa.

Se presentarán, cuando estén disponibles, los datos sobre la respuesta al antígeno de células T específicas, incluyendo las células CD4+ y CD8+, los linfocitos T citotóxicos (CTL) y las citoquinas relevantes.

Es importante que los protocolos seleccionen y justifiquen la elección de puntos finales primarios y secundarios. Todos los análisis previstos deberán ser descritos incluyendo los puramente descriptivos. Cualquier análisis post- hoc que deba ser realizado requerirá la adecuada justificación [238].

Dependiendo de la naturaleza de la población del estudio, puede ser muy importante planificar los análisis en subconjuntos de acuerdo a factores como la edad, la raza y el estado de anticuerpos pre-existentes [238].

Estudios de inmunogenicidad esenciales.

Estudios de búsqueda de dosis.

Los estudios de búsqueda de dosis son de gran importancia para antígenos nuevos y pueden incorporar también búsqueda de pautas. Los estudios deben ser diseñados y pautados, para minimizar el riesgo, con dosis subóptimas que son elegidas para evaluaciones adicionales. Aunque los estudios piloto a menudo tienen que ser llevados a cabo en adultos sanos, los datos de dosis-respuesta deben obtenerse, cuanto antes, en los programas de desarrollo clínico de la población objetivo [238].

Determinación de la pauta primaria de vacunación.

En la mayoría de los casos, será necesaria más de una dosis de antígeno para lograr una protección continua contra la infección, para esto habrá que generar suficientes datos desde los estudios de inmunogenicidad y eficacia que sirvan de soporte

para las recomendaciones de la pauta primaria, incluyendo la evidencia de una adecuada sensibilización. Para potenciar los estudios también se puede incluir la detección *in vitro* de la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B y mediciones de la actividad de dicho anticuerpos [238].

En el caso específico de sacáridos bacterianos conjugados con proteínas transportadoras (vacunas conjugadas) la investigación de la inducción de memoria inmunológica durante la serie primaria se evalúa, habitualmente, con la administración de una dosis de prueba de una pequeña cantidad de sacárido no conjugado 6 meses más tarde. No obstante, para ciertos sacáridos existen informes de agotamiento de memoria inmunológica y anticuerpos hiporreactivos, después de una dosis de vacuna no conjugada en receptores primarios y en personas ya sensibilizadas con vacuna conjugada. Aunque las consecuencias clínicas de estas observaciones no están claras, la administración de una dosis de refuerzo con vacuna conjugada evitaría dicho agotamiento [238].

Dentro de la Unión Europea, los calendarios de vacunación infantil para vacunas frente a difteria, tétanos y tosferina pueden ser en tres dosis dentro de los primeros 6 meses de vida o dos dosis dentro de los 6 meses y la tercera dosis se da a los 11-12 meses de edad. Si bien no es necesario estudiar todas las posibles pautas en uso, si se necesitan los datos pertinentes en caso de que ambos tipos de pautas vayan a estar incluidas en el SPC. Para las posologías que emplean tres dosis dentro de los primeros 6 meses de vida, la evidencia de respuesta inmunológica óptima en pautas condensadas (por ejemplo 2,3 y 4 meses) puede ser extrapolada a pautas menos condensadas. Por el contrario no es posible recomendar el uso de una vacuna con pauta condensada si los datos clínicos son realizados sobre pautas menos condensadas (por ejemplo 2,4 y 6 meses) [234].

Debido a la expectativa del aumento en el número total de antígenos a administrar en la infancia, a posibles limitaciones en la capacidad de co-formulación de algunos de estos antígenos en una vacuna combinada y al deseo de limitar el número de inyecciones por vacuna, se anima a los solicitantes a investigar una nueva vacuna para uso en bebés, que no sea necesariamente administrada siguiendo las pautas empleadas en aquellas que contienen difteria, tétanos y pertussis [234].

En cuanto a los viajeros, deberían ser estudiadas diferentes pautas de vacunación en función del modo de uso. Además de las pautas normalizadas se estudiarán pautas de inmunización acelerada para usar en aquellos que tienen que viajar en un periodo corto de tiempo o que acuden tarde a vacunarse [229].

En todos los casos, la extrapolación de los datos obtenidos en estudios clínicos necesitará una justificación científica para poder ser utilizados en pautas o en poblaciones que no han sido estudiadas [229, 234].

Duración de la protección y la necesidad de un calendario de dosis de refuerzo

Idealmente se debería determinar la necesidad y el calendario de dosis de refuerzo después de la serie inicial antes de la autorización pero esto no siempre puede ser posible. En ocasiones, se podría utilizar un modelo matemático para predecir (al menos provisionalmente) la necesidad y el calendario de la dosis de refuerzo. Sin embargo, ciertos modelos no tienen en cuenta factores tales como el refuerzo que puede ocurrir debido a formas salvajes en circulación tras haber sido vacunado previamente. Hay que tener en cuenta que para algunos patógenos la disminución de los anticuerpos por debajo de lo que se conoce como presunto nivel seroprotector, no necesariamente indica pérdida de protección. Por el contrario para patógenos que pueden causar enfermedades invasivas muy rápidamente después de colonizar se hace necesario mantener un cierto nivel de anticuerpos circulantes para una protección inmediata [237].

La respuesta inmunitaria a las dosis de refuerzo se basará en la comparación del estado inmunológico de los receptores tras pre y post dosis. Podría no ser necesario administrar la misma dosis de refuerzo que fue usada inicialmente y así continuar con la investigación de dicha dosis [237].

4.2. Eficacia y efectividad.

Este apartado considera los estudios de pre autorización que tienen como objetivo principal la evaluación de la eficacia protectora de una vacuna y la evaluación de la efectividad de la vacuna en el periodo de post autorización.

Eficacia de la vacuna.

- Consideraciones metodológicas generales.

Lo ideal sería realizar los estudios de eficacia de protección antes de la autorización de la vacuna. Sin embargo es sabido que hay situaciones donde tales

estudios no son necesarios o no es posible realizarlos antes de la concesión de la licencia [238]:

No sería necesario el estudio de la eficacia protectora si el solicitante puede justificar los datos inmunológicos para predecir la protección contra la infección.

No se puede estimar la eficacia protectora para enfermedades infecciosas erradicadas (por ejemplo viruela) o que se producen con una frecuencia tan baja que no permite realizar el estudio en un periodo razonable de tiempo (por ejemplo brucelosis). Así mismo, no podrían realizarse este tipo de estudios en enfermedades impredecibles y con brotes de corta duración que no permitan una evaluación de la vacuna (por ejemplo fiebres hemorrágicas víricas).

Si no es posible llevar a cabo un estudio de eficacia y no hay una relación de protección inmunológica puede, en algunos casos, justificarse la eficacia de la vacuna comparándola con respuestas inmunológicas vistas en estudios anteriores de vacunas similares con contrastada eficacia protectora.

Hay casos (por ejemplo ántrax) en las que no es factible un estudio de eficacia, por lo que se utilizaran estudios previos con datos inmunológicos para establecer una relación de protección inmunológica.

Si no se realiza el estudio de eficacia, el solicitante debe justificar la falta de estos datos en el registro general [238].

Cuando se programa un estudio de eficacia deben consultarse todas las ICH relacionadas y los CHMP sobre el método del ensayo clínico [238].

Los protocolos utilizados para los estudios de eficacia deben incluir la justificación para la elección de la población y una descripción detallada de los métodos utilizados para el diagnóstico de la infección. Deben utilizarse métodos validados de diagnóstico. Si no existen métodos bien validados para determinar la infección o su progresión durante el periodo de desarrollo clínico previo a la autorización, se podrán utilizar entonces métodos experimentales de laboratorio. Se incluirán en los informes los estudios la sensibilidad, especificidad y reproductibilidad de los métodos utilizados para su determinación [238].

La población para el estudio epidemiológico de la enfermedad podría estar fuera de la Unión Europea. En ese caso, la extrapolación de los resultados del estudio a la situación en la Unión Europea (en cuanto a factores como demografía, el modo de uso,

epidemiología de la enfermedad, estimulación natural de la población y tipo de microorganismos) deberán estar justificados en el dossier clínico [238].

- Estudios controlados aleatorios.

La eficacia protectora absoluta de una vacuna para una enfermedad específica se define generalmente como la reducción de la probabilidad de desarrollar la enfermedad después de la vacunación comparada con los no vacunados, determinado por un estudio prospectivo controlado aleatorio. Dependiendo de la enfermedad a estudiar y de la aceptabilidad por parte de los pacientes participantes en el estudio, se podría dar un placebo al grupo control que puede ser el adyuvante sólo o una vacuna alternativa que no proteja contra la enfermedad en estudio pero que ofrezca algún beneficio a los vacunados [229].

Si se va a utilizar un comparador activo, la elección debe tener en cuenta la evidencia que apoye su eficacia. Si la eficacia protectora de la vacuna bajo licencia no es óptima, la nueva vacuna debe demostrar una eficacia mayor [229].

- Estudios de tasa de vacunación secundaria.

Los estudios de tasa de vacunación secundaria se realizan cuando la infección frente a la que protegen se asocia a una incidencia alta de casos secundarios. Tales estudios están basados en la presunción de igualdad de posibilidad, frente a la infección inicial, para los vacunados y no vacunados. Sin embargo tal suposición requiere justificación y debe ser investigado antes de empezar el estudio. Las unidades de asignación para la vacunación pueden incluir al individuo, la familia o un grupo objeto de estudio (por ejemplo una población escolar). La evidencia de la validación externa de los resultados del estudio debe ser proporcionada en el informe y discutida en el desarrollo clínico [229].

En circunstancias especiales se pueden realizar otros diseños para el estudio. Es recomendable que se busquen consejos científicos en las autoridades competentes de la UE para analizar caso por caso [229].

- Población de análisis.

En los estudios de eficacia de protección, las poblaciones de interés deberán ser predefinidas y la población de análisis debe ser seleccionada de acuerdo a los

principales objetivos del estudio. La exclusión de poblaciones debe estar justificada y descrita con detalle. Se debe presentar, si procede, los análisis para subgrupos predefinidos [240].

Si el estudio compara la eficacia relativa de una nueva vacuna frente a una ya aprobada, entonces el objetivo es mostrar al menos la no inferioridad en términos de protección. En este caso el análisis primario consistiría en aquellos que recibieron todas las dosis de vacuna, fueron infectados con el microorganismo presente en la vacuna y cumplen con los criterios de inclusión. Es esencial que se realicen adecuados análisis de sensibilización incluyendo a aquellos que recibieron pautas de vacunación incompleta independientemente de cualquier otra violación del protocolo [240].

- Criterios de valoración clínicos.

En todos los escenarios posibles que puedan surgir, el solicitante debe proporcionar una clara y adecuada justificación de los objetivos primarios y secundarios. A su vez, la elección del criterio de valoración primario puede tener una influencia importante en la selección del estudio más apropiado [241].

Los principales criterios de valoración deben incluir [240]:

Las manifestaciones clínicas de la infección latente (por ejemplo vacunas destinadas a prevenir el herpes zoster).

Evidencia en laboratorio de que la vacuna candidata reduce las tasas de infección primaria. Esta situación podría aplicarse cuando la infección primaria no se manifiesta clínicamente pero se sabe que el organismo persiste y puede generar la infección tardíamente (por ejemplo vacuna contra la hepatitis C).

Otros marcadores que indiquen la progresión de la enfermedad, por ejemplo en la evaluación de la eficacia de las vacunas contra tipos específicos de virus del papiloma humano, donde la atención se ha centrado en la demostración de la prevención de ciertos cambios histológicos en el cuello uterino que son precursores de neoplasia maligna.

- Definición del caso.

Para cualquiera que sea el punto final elegido, deben usarse métodos bien validados para su diagnóstico (por ejemplo infecciones clínicamente aparentes y/o no

aparentes) o para otro tipo de análisis (por ejemplo histológico) y deben estar predefinidos en el protocolo. Sin embargo, puede haber casos donde sea necesario e incluso deseable que el solicitante emplee métodos experimentales de laboratorio para establecer la infección y/o progresión debido a que no existen métodos bien validados. En estos casos, todos los esfuerzos deben realizarse durante el programa de desarrollo clínico para evaluar la sensibilidad, especificidad y reproductibilidad de los métodos utilizados [240].

Cuando la enfermedad clínicamente aparente es la variable principal, se espera que existan las pruebas pertinentes (inmunológicas y/o microbiológicas) para la confirmación por parte del laboratorio de la infección aguda.

Si la enfermedad es clínicamente no aparente, el diagnóstico puede necesitar aislamiento y/o detección del patógeno o puede ser por diagnóstico inmunológico. Si se proponen otros criterios de valoración, es fundamental que los criterios para el ensayo y la progresión estén predefinidos en protocolos apropiados a la naturaleza de la investigación.

- La detección de casos.

Es necesario que se aplique la misma metodología para la detección de casos en todos los grupos y durante todo el estudio [240].

Si el objetivo principal es la enfermedad clínicamente aparente, el rango de manifestaciones clínicas determinará la selección de casos. Por ejemplo, pueden estar basadas en criterios hospitalarios para infecciones que comprometan la vida o en criterios ambulatorios para infecciones menos graves. Si se basara en criterios ambulatorios, la detección de casos podrá depender de los médicos de familia y la primera sospecha de infección de los sujetos vacunados será detectada por ellos mismos o sus padres/tutores. Es importante que las personas más cercanas al paciente tengan instrucciones claras al respecto. Puede ser necesario estar en contacto con los profesionales de la salud designados y teléfonos para informar una vez que el caso esté confirmado [240].

Cuando el objetivo principal es una enfermedad clínicamente no aparente, será necesario que la población a estudio hagan seguimiento en intervalos regulares para detectar la patología o cambios en otros marcadores seleccionados. La frecuencia de

visitas y los tiempos de espera deben establecerse en el protocolo del estudio y deben estar cuidadosamente justificados [240].

Efectividad de las vacunas.

La efectividad de la vacuna refleja directamente (relacionada con la vacuna) o indirectamente (relacionada con la población) la protección durante su uso. Por lo tanto, la evaluación de la efectividad de la vacuna puede proporcionar información útil para estimaciones en la preautorización sobre eficacia protectora. Aunque no fuese posible estimar la eficacia protectora de una vacuna en el periodo de preautorización, puede ser útil para evaluar la efectividad de la vacuna durante el periodo posterior a la autorización. La información obtenida en evaluaciones de efectividad de la vacuna puede ser importante para obtener un mayor conocimiento del modo de uso más apropiado de la vacuna (por ejemplo necesidad de dosis de refuerzo en algunos segmentos de la población para mantener la protección adecuada en el tiempo) [229].

La efectividad de la vacuna debe ser estimada [229]:

A partir de los estudios de cohortes observacionales que describen la incidencia de la enfermedad en la población objeto a través del tiempo. Sin embargo al no ser aleatorizado se introducirán sesgos importantes.

Durante las fases de introducción de la vacuna en la población objetivo, en la cual los grupos deben formarse de forma aleatoria.

En ocasiones a través de estudios prospectivos controlados.

4.3. Consideraciones especiales para el desarrollo de vacunas.

Interferencia inmune.

Se debe realizar un estudio adecuado de la respuesta inmune para cada antígeno incluido en la vacuna combinada o cuando se administran varios antígenos en dos o más vacunas [229].

En general, las mayores preocupaciones en relación al potencial de la interferencia inmune y las posibles consecuencias clínicas, se producen respecto a la serie de inmunización primaria en niños. Estas preocupaciones se refieren tanto a la necesidad de coadministrar una serie de antígenos (por medio de uno o más productos) y a la relativa inmadurez del sistema inmune especialmente los primeros cuatro meses

de vida. En efecto, la medida de la interferencia inmune observada ha sido, por lo general, más marcada con las pautas que implican la administración de todas las dosis a los cuatro meses, comparada con pautas más relajadas en las cuales no se ha detectado el efecto de interferencia. Por lo tanto esta recomendado que la interferencia inmune se evalúe con la pauta primaria más condensada [229].

- Vacunas que contienen más de un antígeno.

Han surgido problemas concretos e imprevistos relacionados con respuestas inmunológicas pobres cuando han sido preformulados algunas conjugaciones de proteínas y sacáridos con otros antígenos u otros conjugados. Por el contrario, la inclusión de un antígeno conjugado a la proteína portadora en una vacuna, puede mejorar la respuesta para los mismos antígenos u otros similares. Si se detecta una mejora o interferencia importante tendrá que evaluarse la necesidad de ajuste de la cantidad de antígeno en el producto y/o la necesidad de cambio en la formulación y/o posibles cambios en el régimen de dosificación. En relación con estos fenómenos podrían producirse efectos en la tolerabilidad local y sistémica de la vacuna [229].

- Administración conjunta de vacunas.

El potencial de interferencia inmune y los efectos sobre la seguridad son importantes argumentos para la administración simultánea pero por separado (por cualquier vía) de vacunas múltiples. Si bien hay principios generales que se pueden aplicar en ausencia de datos, se han dado casos en los últimos años de inesperadas interferencias inmunes por coadministración de vacunas. En el momento de la autorización inicial de una vacuna nueva sería deseable que hubiera datos de seguridad e inmunogenicidad sobre administración simultánea de la nueva vacuna con, al menos, un tipo de vacuna autorizada que tenga que administrarse al mismo tiempo [229].

Para algunas vacunas, como las destinadas a series primarias en niños, los ensayos clínicos implican inevitablemente la coadministración con algunos productos en una o más pautas, y no será posible retrasar la administración de uno o más antígenos. Sin embargo los estudios pueden comparar la administración simultánea con las realizadas de manera escalonada. En los grupos de mayor edad es más probable encontrar poblaciones en las cuales se pueda comparar la coadministración con administraciones separadas ya que puede ser menos crítico alcanzar una protección frente a todos los antígenos en un corto espacio de tiempo. Para algunos tipos de

vacunas tales como las que se dan antes de viajar, también sería importante evaluar la interferencia inmune en las pautas más condensadas que se puedan necesitar [229].

Si los estudios de coadministración ponen de manifiesto una importante interferencia inmune o un inaceptable aumento de los efectos indeseables, los solicitantes deberán evaluar el intervalo mínimo permitido entre administraciones con el fin de evitar estos problemas [229].

Reacciones cruzadas en respuesta inmune.

Puede producirse una reacción cruzada cuando una vacuna contiene uno o más antígenos que provocan respuesta inmune y esta respuesta reacciona de forma cruzada con otros antígenos [229].

En contraste, los anticuerpos generados por una vacuna que muestra reactividad cruzada con antígenos humanos pueden desencadenar un efecto perjudicial. Puede que no sea posible estudiar a fondo estos efectos antes de la autorización inicial. Si existen motivos para prever este tipo de problemas deben tener una consideración especial en los estudios de seguridad post comercialización [229].

Uso de diferentes vacunas de iniciación y de refuerzo.

Si se busca un respaldo activo en el uso de una vacuna para reforzar personas sensibilizadas con otro producto, el solicitante debe proporcionar datos de apoyo adecuados. El diseño de los estudios debe ser adaptado para reflejar los objetivos requeridos y debe proporcionar seguridad y datos de inmunogenicidad [229].

Lotes de vacunas y estudios de consistencia lote a lote.

Se debe considerar la realización de estudios formales de consistencia lote a lote caso por caso. Tal estudio podría ser importante cuando hay una variabilidad inherente e inevitable en la formulación final de la vacuna en uno o más aspectos. Idealmente se deben examinar varios lotes de la vacuna con la formulación exacta de comercialización durante el programa de desarrollo clínico, sobre todo los estudios de confirmación de inmunogenicidad y, si es posible, los estudios de eficacia protectora. Los fabricantes deben asegurarse de que los lotes usados en los ensayos clínicos, especialmente en las últimas etapas de desarrollo sean suficientemente representativos de la fórmula a comercializar. Además de determinar el número de lotes a comparar, otra cuestión será

si los lotes a ensayar deben ser consecutivos o seleccionados al azar. Los criterios predefinidos para la comparación entre lotes estarán, por lo general, basados en uno o más parámetros inmunológicos; aunque sería también importante en estos casos una comparación de los datos de seguridad. Debe ponerse especial atención en qué parámetros inmunológicos son los más válidos y clínicamente pertinentes y cuál sería la diferencia entre lotes que significase una diferencia clínicamente significativa. Es recomendable que los solicitantes busquen asesoramiento científico en relación con cualquier estudio de consistencia lote a lote que sea planificado [229].

Estudios puente.

Habitualmente los estudios clínicos pueden generar datos de inmunogenicidad para apoyar la extrapolación de datos en materia de seguridad y eficacia protectora obtenidos en circunstancias específicas de uso y situaciones especiales (por ejemplo cambios en el proceso de producción, pautas adicionales y/o cambios en poblaciones). En el diseño de estos estudios es importante tener en cuenta los parámetros inmunológicos críticos para poder comparar las respuestas inmunes. Cuando hay establecida una relación de protección inmunológica los niveles alcanzados no sólo deben ser similares entre los grupos a tratar, sino además se tendrá en cuenta toda la experiencia previa acerca de la respuesta a los antígenos en cuestión. Cuando no se conoce la relación de protección o ésta es cuestionable, puede ser más efectivo comparar las proporciones que alcanzan un punto de corte predefinido para anticuerpos funcionales que comparar medidas como títulos/concentraciones de anticuerpos [229].

Aprobación basada en datos muy limitados.

Es necesaria una consideración especial para el desarrollo clínico de vacunas cuando no son viables los estudios de eficacia protectora y cuando no se ha establecido una relación de protección inmunológica. Por ejemplo, para las vacunas destinadas a prevenir las infecciones raras con alta morbilidad y mortalidad incluyendo algunos patógenos que tienen potencial para causar un trastorno extendido a la especie humana en caso de epidemia o de liberación intencionada. Se recomienda que los solicitantes busquen asesoramiento científico en las autoridades competentes de la UE relacionado con el plan de desarrollo clínico [229].

Si la autorización se ha basado en datos limitados, puede no ser posible estimar la efectividad de la vacuna en el período de post-autorización a menos que ocurra una epidemia o una liberación intencionada. En cualquier caso, es probable que los datos solo puedan obtenerse a través de programas de vigilancia nacional operados por las autoridades de salud pública. Por ello, los solicitantes deben trabajar con las autoridades de salud pública para desarrollar planes que permitan la recogida de datos sobre seguridad y eficacia si se presenta la oportunidad [229].

4.4. Seguridad clínica y requisitos en farmacovigilancia.

Pre autorización.

Los protocolos de los estudios deben proporcionar detalles de los métodos para recogida de datos de seguridad, incluyendo los intervalos de recogida y la duración total del seguimiento [233].

Los datos de seguridad, por lo general, deben ser recogidos después de cada dosis de vacuna. Dado que la mayoría de las reacciones adversas ocurren dentro de los primeros días después de cada dosis, es práctica común y generalmente aceptada que se realice la recogida de información de cualquier efecto adverso ocurrido entre el 5-7 día (mayor para vacunas vivas), mientras que para los efectos tardíos se realice por contacto telefónico o cuando el paciente acude a recibir la siguiente dosis. La duración del período de seguimiento después de la última dosis dada tendrá que ser justificada por el solicitante [233].

El análisis de los efectos relacionados con la vacuna se debe estandarizar en categorías de incidencia. Además, los efectos adversos tras la vacunación deben ser clasificados de acuerdo a si son [233]:

Debido a las características intrínsecas de la preparación de la vacuna y/o la respuesta individual

Vacunas precipitadas que producen la reacción en el momento de la recepción pero probablemente se hubiera producido más tarde

Debido a errores administrativos, errores incluidos en GMP y errores de dosificación

Co-incidental, es decir, relacionados con el tiempo pero no debido a la inmunización

Si la autorización de comercialización se basa únicamente en estudios de inmunogenicidad es poco probable que la base de datos sea suficientemente grande para poder identificar efectos adversos. Como mínimo los datos totales de los estudios de pre autorización deberían, por lo general, ser suficientes para determinar la frecuencia de efectos adversos locales y sistémicos, es decir, con una frecuencia 1/100 y 1/1000, en personas vacunadas. A menos que se justifique lo contrario, el tamaño de muestra mínimo recomendado sería de al menos 3.000 individuos para nuevas vacunas [233].

Post autorización.

En el momento que se conceda la autorización de comercialización [233].

Se debe finalizar un protocolo de riesgos que incluya una descripción de posibles problemas de seguridad relacionados con las características intrínsecas de la vacuna y/o las características relacionadas con la respuesta del individuo.

Se debe convenir un plan de gestión de riesgo con las autoridades competentes de la UE. Estos deben ser elaborados de conformidad con la legislación vigente de la UE y las directrices de farmacovigilancia. Cualquier control específico de seguridad impuesto será tomado en cuenta en el plan de gestión de riesgos. Los planes deben estar activos para el seguimiento de la eficacia de la vacuna.

Los sistemas de farmacovigilancia (tal como se definen en la actual legislación de la UE 18) y los procedimientos (incluyendo número de lotes y las vacunas concomitantes y su trazabilidad) deben estar presentes para lograr una adecuada supervisión de la seguridad de la vacuna.

II

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. HIPÓTESIS.

- En mujeres con infecciones urinarias de repetición el tiempo libre de enfermedad después de una pauta profiláctica con vacuna polibacteriana puede ser igual al de una pauta profiláctica con antibiótico como pauta supresiva convencional. Es decir, *Hipótesis (Ho)*: no existen diferencias significativas entre ambas alternativas de profilaxis y la variabilidad existente se puede explicar por el azar.
- En mujeres con infecciones urinarias de repetición el tiempo libre de enfermedad después de una pauta profiláctica con vacuna polibacteriana puede ser superior al de una pauta profiláctica con antibiótico como pauta supresiva convencional. Es decir, *Hipótesis alternativa (H1)*: existen diferencias significativas entre ambas alternativas profilácticas y la variabilidad observada no se puede explicar por el azar.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

1. Conocer el tiempo libre de enfermedad o tiempo que transcurre desde el momento de terminar la profilaxis con pauta supresiva antibiótica vía oral convencional y la aparición de una ITU.
2. Determinar el tiempo libre de enfermedad o tiempo que transcurre desde que termina la profilaxis con vacuna bacteriana de administración sublingual contra las infecciones de orina y la aparición de una ITU.
3. Analizar la influencia que pueden tener los diagnósticos secundarios en el tiempo libre de enfermedad en la profilaxis de las ITUR con pauta antibiótica supresiva o con vacuna bacteriana.
4. Valorar el impacto en el cambio en Calidad de Vida relacionada con la Salud con la profilaxis de las ITUR utilizando vacuna bacteriana frente a un protocolo con antibiótico en pauta supresiva convencional vía oral.

III
MATERIAL Y MÉTODO

1. GENERALIDADES.

Se realizó un **estudio de intervención** en pacientes del género femenino con ITU para valorar la efectividad de un tratamiento antibiótico profiláctico comparado con una vacuna bacteriana.

El estudio fue sometido a la valoración y supervisión del Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Asistencial de Salamanca. El estudio fue aceptado y calificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Criterios de inclusión: Pacientes mujeres mayores de 16 años diagnosticadas de ITU de repetición según la definición de la Asociación Europea de Urología (12): pacientes con un 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.

Criterios de exclusión: Litiasis urinaria, incontinencia urinaria moderada o severa, cistocele mayor o igual a grado 2, factores generales de inmunodepresión.

Ámbito de estudio: pacientes que cumplen criterios de inclusión atendidas en el Hospital Universitario de Salamanca, Hospital Virgen del Castañar (Béjar), Hospital Virgen de la Vega (Salamanca), Centro de Especialidades de Ciudad Rodrigo, Centro de Centro de Salud Capuchinos de Salamanca, Centro de Salud de Peñaranda (Salamanca), Centro de Salud San Juan de Salamanca, Centro de Salud Guijuelo (Salamanca), Centro de Salud Miguel Armijo Moreno de Salamanca, Centro de Salud Universidad Centro de Salamanca, Clínica de Atención Primaria del Edificio España de Salamanca y algunas remitidas para segunda opinión desde otras Áreas de Salud (Zamora, Orense, Cáceres).

Para obtener la muestra se revisaron las Historias Clínicas de 845 mujeres con ITU de repetición. De cada Historia Clínica se registraron datos necesarios para conseguir valorar la hipótesis y conseguir los objetivos propuestos. Estos fueron los siguientes: anamnesis (con especial atención a tipo, frecuencia, número y tiempo de evolución del padecimiento de ITU), edad, exploración física general y urológica; exploraciones complementarias: analítica de orina, urocultivos, ecografía urológica. Cistoscopia, estudio urodinámico y UIV si se habían realizado.

2. MATERIAL Y RECURSOS MATERIALES DISPONIBLES.

2.1. Historiales clínicos.

El material de estudio consiste en 845 historiales clínicos de pacientes **del género** mujer tratadas por ITUR entre septiembre de 2009 y enero de 2013. En la recogida de datos de los historiales, marcamos los siguientes puntos:

1. Momento cero o momento inicio: Momento o visita o contacto médico en el que a la paciente se le indica la profilaxis con antibiótico o con vacuna: Es considerado el momento de inicio del control o momento cero.

2. Tiempo de evolución y seguimiento del padecimiento de las ITUR: se expresa en años.

3. Fecha clave: fecha en la que termina la pauta profiláctica con antibiótico o con vacuna.

4. Tiempo libre de enfermedad (TLE): días que transcurren entre la fecha clave y la fecha de la primera ITU.

5. Urocultivos (UC) expresando el germen, sensibilidad y resistencia, registrados a lo largo del seguimiento en los puntos de control (los mismos puntos de control en los que se registra valor del cuestionario de calidad de vida SF-36).

6. Valor del cuestionario de Calidad de Vida relacionada con la Salud SF-36,

Se decide utilizar este cuestionario genérico por sus buenas cualidades métricas como son la validez, la fiabilidad y sensibilidad al cambio. Además, porque es el cuestionario más utilizado a nivel internacional para valorar Calidad de Vida relacionada con la Salud (CVRS) y porque también es el más utilizado a nivel nacional tanto en población general como en distintas poblaciones de pacientes y en intervenciones terapéuticas relacionadas con patologías crónicas cardiovasculares, respiratorias y otras como enfermos de próstata y anémicos. El cuestionario fue autocumplimentado y sus resultados fueron registrados en valor cuantitativo, con valor más bajo para el peor estado de salud y el máximo valor para el mejor estado de salud, con lo que arroja un rango de 36 – 149 en los siguientes puntos de control:

6.1. Inicio.

6.2. Mes 3.

6.3. Mes 9.

- 6.4. Mes 15.
- 6.5. Mes 21.
- 6.6. Mes 27.
- 6.7. Mes 33.
- 6.8. Mes 39.
- 6.9. Mes 45.
- 6.10. Mes 51.

En la figura 20 se muestra el cronograma de los puntos de control. Se elabora un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

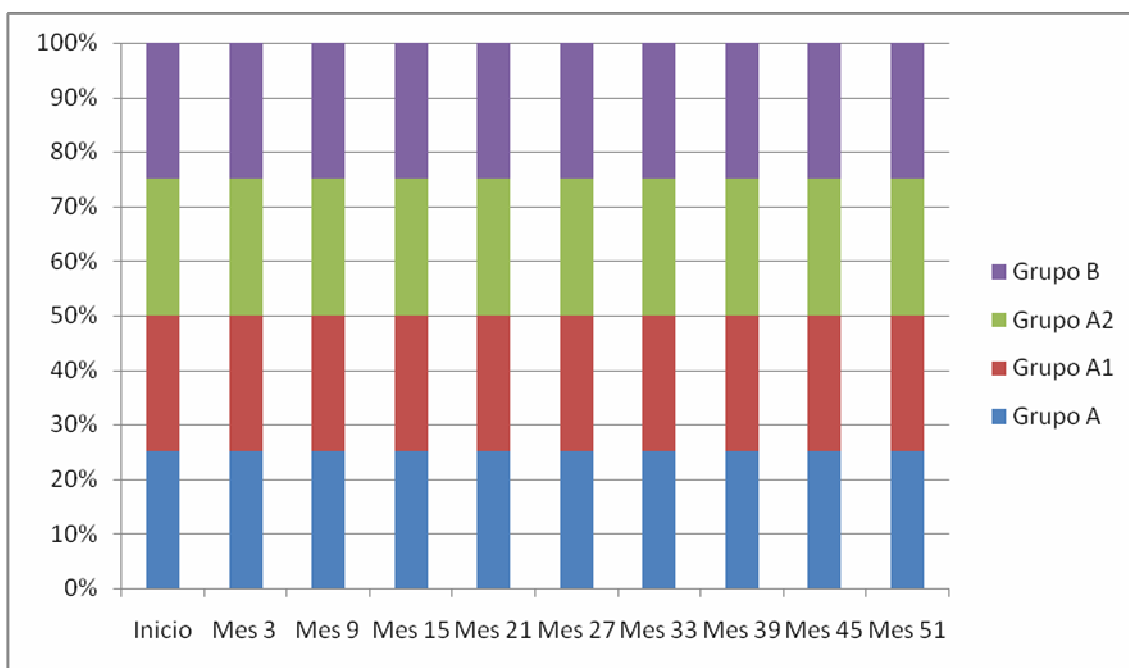


Figura 20

Cronograma de los puntos de control.

2.2. Instalaciones.

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación GRUMUR (Grupo de Investigación Urológico Renal), que es un grupo de investigación clínico asociado del IBSAL (Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca). Tiene sus raíces en la APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) fundada por el Profesor Doctor Don Francisco Javier García Criado en el año 2008, en el seno del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación de Suelo Pelviano, que comienza a ser construida en septiembre de 2002 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

3. MÉTODO.

3.1. Selección muestral.

La selección muestral se obtuvo de las pacientes codificadas como ITUR en las que se ha realizado profilaxis con pauta antibiótica convencional o con vacuna polibacteriana y cumplen los criterios de inclusión. Se fueron seleccionando de las historias de forma sistemática mediante *muestreo no probabilístico consecutivo*, 1 de cada tres para la intervención vacunal, de las dos restantes si no tenían criterios de exclusión eran incluidas en el grupo de intervención antimicrobiana. Se aseguraba así una buena cobertura de la variabilidad clínica de la población sometida a estudio, mujeres con historia clínica de ITUR.

3.2. Diseño del estudio.

Se trata de un **estudio de intervención** en pacientes con ITUR que fueron informadas del carácter benigno y crónico de su padecimiento y, también, del manejo de la enfermedad. Se les informa que los médicos que las estaban atendiendo llevan una larga trayectoria de estudio de esta patología con grupos de investigación multidisciplinares (204, 213, 215).

Se les explican las grandes líneas de tratamiento: médico, fisioterapéutico y preventivo con antibiótico o con vacuna. Se les informa de que todos los datos clínicos de los pacientes tratados en la Unidad de Suelo Pelviano son controlados y utilizados para un posible uso en estudios clínicos cumpliendo la legislación vigente, y se obtiene una vez informadas y comprendido los objetivos del estudio su **consentimiento informado** firmado y fechado sobre la aceptación y permiso para que sean utilizados dichos datos en dicha investigación.

Posteriormente, se indica el tratamiento: si pertenecen al Grupo A, la receta se realiza en Atención Primaria o Especializada, si son del Grupo B, la receta ha de ser indicada desde Atención Especializada. En todos los casos se pautan las visitas de control. Existió *enmascaramiento* en la investigación: el investigador que realizó el análisis de los datos y el estudio estadístico desconocía a qué grupo pertenecían las pacientes que estaba analizando.

Los tratamientos se han indicado en dos ámbitos: asistencia sanitaria pública y privada, Atención Primaria y Atención Especializada, con el mismo protocolo de profilaxis y los mismos productos registrados en similares casas comerciales (Uromune®, Septrim®, Nitrofurantoína®).

3.3. Grupos de estudio.

Grupo A (n=489): Pacientes con ITUR tratadas con antibiótico con pauta supresiva convencional: Subgrupo A1 (n=391) tratadas con trimetoprima/sulfametoxazol. Subgrupo A2 (n=98) tratadas con nitrofurantoína.

Grupo B (n=356): Pacientes con ITUR tratadas con vacuna bacteriana Uromune®.

Se estudian edad, diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, hábitos tóxicos, antecedentes médicos y quirúrgicos, respuesta al tratamiento, respuesta al cuestionario SF-36 QoL Questionnaire Spanish Version (64). Se registran urinoanálisis, urocultivo y ecografía; cistoscopia, estudio urodinámico o CUMS/UIV si fueron realizados. Factores de exclusión: incontinencia urinaria \geq grado 2, cistocele, litiasis urinaria, vejiga neurógena.

Se analizan número de ITU previas al inicio del tratamiento; control a los 3, 9, 15 meses y después anualmente; respuesta a cuestionario de calidad de vida SF-36 en la primera visita y en los controles. Se llamó momento inicio al momento de la indicación de la profilaxis (antibiótica o vacuna). Se llamó fecha clave al momento de terminar la profilaxis bien antibiótica (a los 6 meses del comienzo) o con vacuna (a los 3 meses del inicio). Se llamó tiempo libre de enfermedad (TLE) al tiempo transcurrido entre la fecha clave y la aparición de la primera ITU, confirmada por UC (+), expresado en días. Se utiliza estadística descriptiva, análisis ANOVA, t de Student, test exacto de Fisher, test de correlación de Pearson, $p < 0.05$ se considera significativo.

Profilaxis en el Grupo A:

Subgrupo A1: 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 (12, 203).

Subgrupo A2: Administración profiláctica o también llamada tratamiento supresivo antibiótico, de nitrofurantoína a dosis de 50 mg al día, administrados vía oral, durante 6 meses según las guías vigentes (12, 203).

Profilaxis en el Grupo B:

Administración de vacuna 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. Esta vacuna admite la elección de 32 cepas para elaborar su composición. Por razones de normalización de la profilaxis administrada en este estudio, la vacuna indicada consistió en una mezcla de diferentes cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* y *Enterococcus faecalis*. Se considera que estos microorganismos producen la mayoría de las ITU de repetición en España[117]. La vía de administración es la aplicación de dos “toques” de spray en la mucosa sublingual, cada uno supone 100 μ L, 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.

3.4. Variables a estudiar.

Número de episodios de ITU, urocultivos con antibiograma, sensibilidad y resistencias, TLE, respuestas al cuestionario SF-36 QoL. Se estratifican los grupos de estudio en relación a la edad, diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, hábitos tóxicos, antecedentes médicos y quirúrgicos.

Se analizan las variables cualitativas y cuantitativas con el programa estadístico NCSS277/GESS2007.

Se utiliza estadística descriptiva e inferencial: Análisis con tabulación cruzada, test exacto de Fisher, Chi cuadrado, test de Student, test de correlación de Pearson. Se acepta $p < 0.05$ como significativo estadísticamente.

4. ÉTICA: CONSENTIMIENTOS INFORMADOS DE LAS PACIENTES (Real Decreto 651/93).

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

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

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

Se utiliza el programa Excel spreadsheet (Microsoft, Inc. USA) y el programa SPSS v.11.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) como base de datos para su análisis y procesamiento estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo del número de ITU, UC, con media e intervalo de confianza del 95% (CI). El test t de Student para comparar el número de ITU y UC entre ambos grupos. El test de Anova de medidas repetidas para evaluar la evolución del número de ITU y de UC en cada grupo en los momentos 3, 9 y 15 meses y después anualmente. El valor de p con test exacto de Fisher se utiliza para comparar el número de pacientes que no presentaron ITU ni UC (+) en los momentos 3, 9 y 15 meses y después anualmente. La relación entre el número medio de ITU o de UC (+) 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 ITU o de UC (+) y X es el tiempo (meses de evolución). El análisis de regresión 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.

6. 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.

En consecuencia, su interés fundamental es mejorar la atención a sus pacientes y mejorar su Bienestar y Calidad de Vida medida a través del SF 36.

IV
RESULTADOS

1. EDAD.

No se encontraron diferencias ($p=0.2257$) entre la edad media del GA, que fue de 57.07 años (SD 14.39) y la del GB, que fue de 55.57 años (SD 18.01).

No se observaron diferencias ($p=0.8152$) en la edad media del GA1 (58.01 años (SD 10.03) y en GA2 de 57.00 años (SD 15.02).

Las figuras 21, 22, y 23 muestran la distribución de edades en los grupos GA y GB.

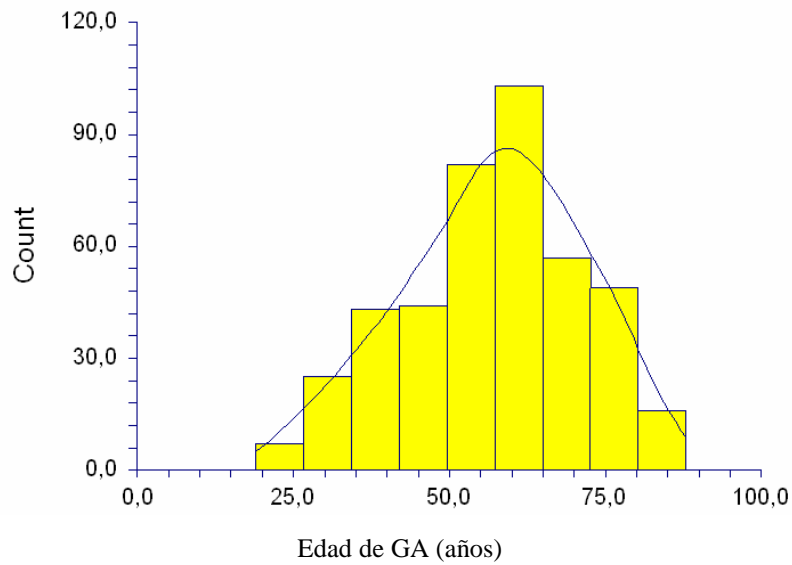


Figura 21

Distribución de edad en GA.

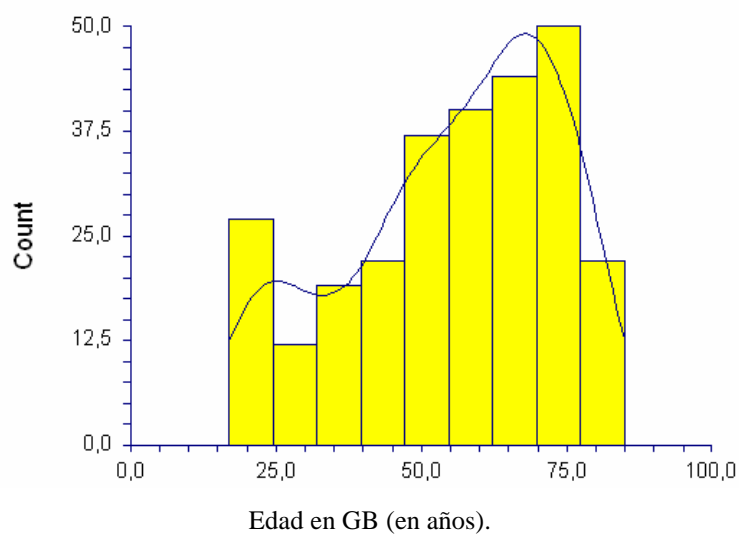


Figura 22

Distribución de edad en GB.

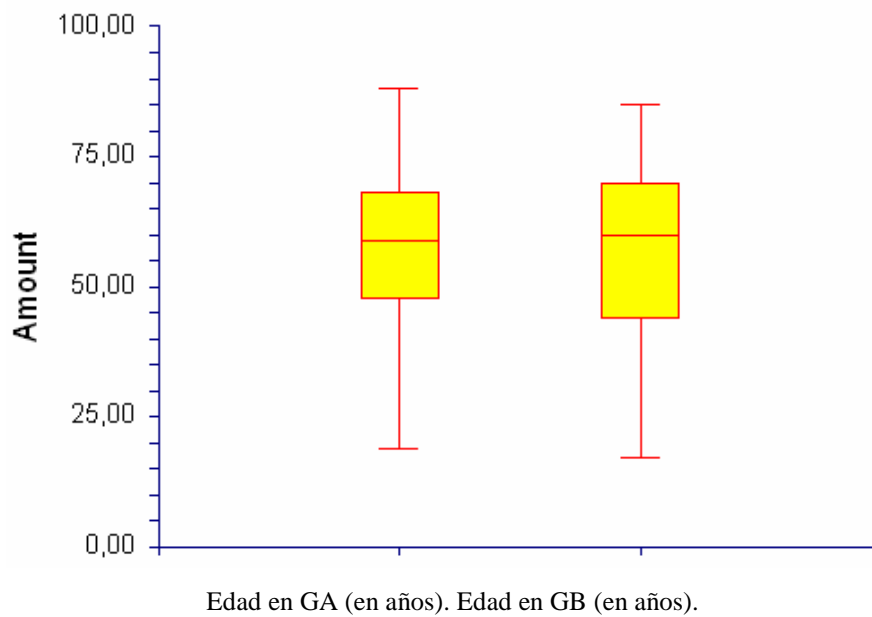


Figura 23

Distribución de edad en GA y en GB.

2. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL PADECIMIENTO ITUR.

No se observaron diferencias ($p=0.1172$) entre el tiempo de padecimiento de las ITUR en GA, que fue de 6.40 años (SD 5.33) y la del GB, que fue de 5.60 años (SD 7.01).

No se hallaron diferencias ($p=0.1201$) en el tiempo de padecimiento de las ITUR entre GA1 (6.04 años, SD 4.65) y GA2 (7.01 años, SD 3.89).

Las figuras 24, 25 y 26 muestran la distribución del tiempo de evolución en años en los grupos GA y GB.

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE
SEGÚN PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA BACTERIANA

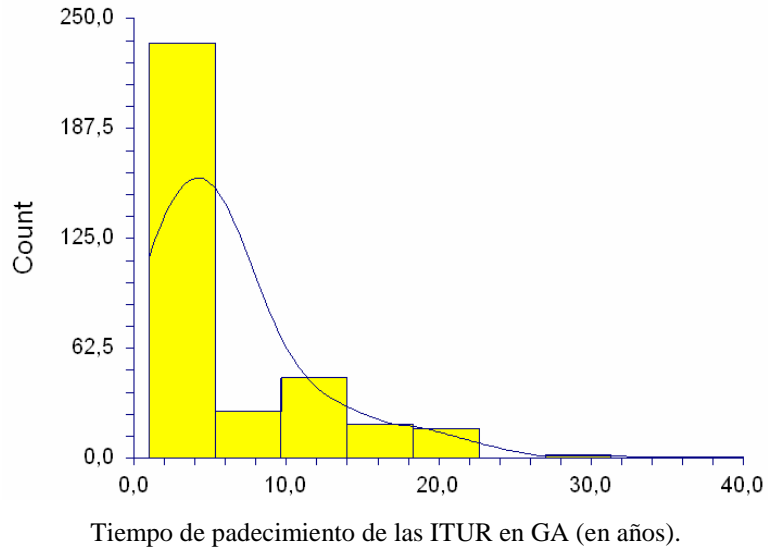


Figura 24

Distribución de los años de padecimiento de ITUR en GA.

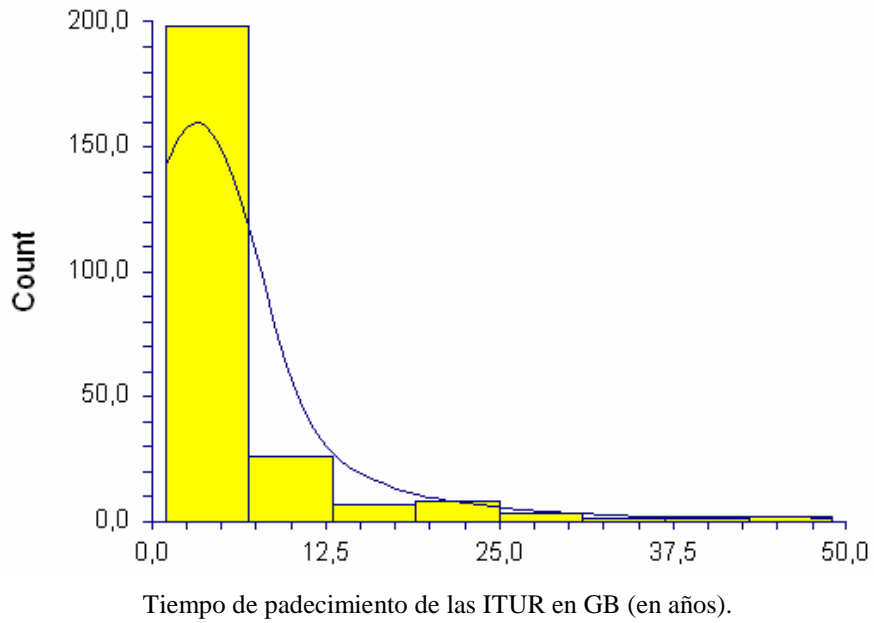


Figura 25

Distribución de los años de padecimiento de ITUR en GB.

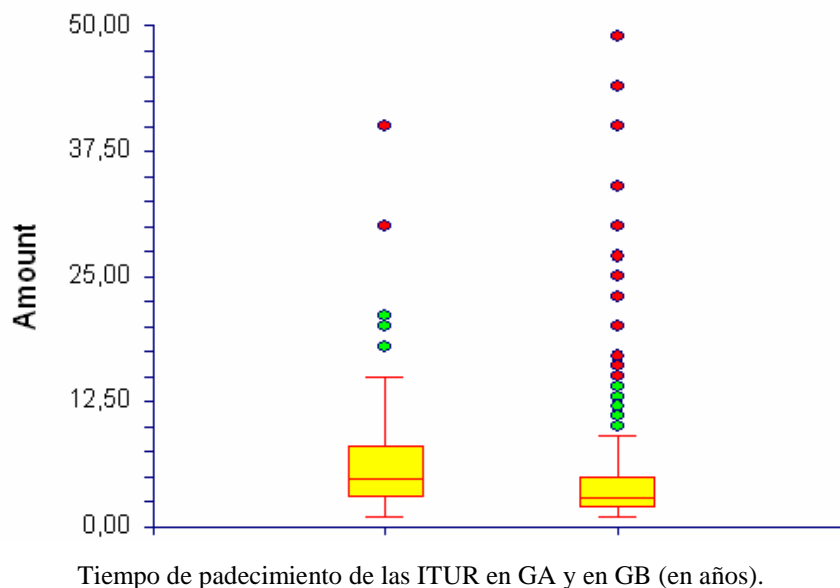


Figura 26

Distribución de los años de padecimiento de ITUR en GA y en GB.

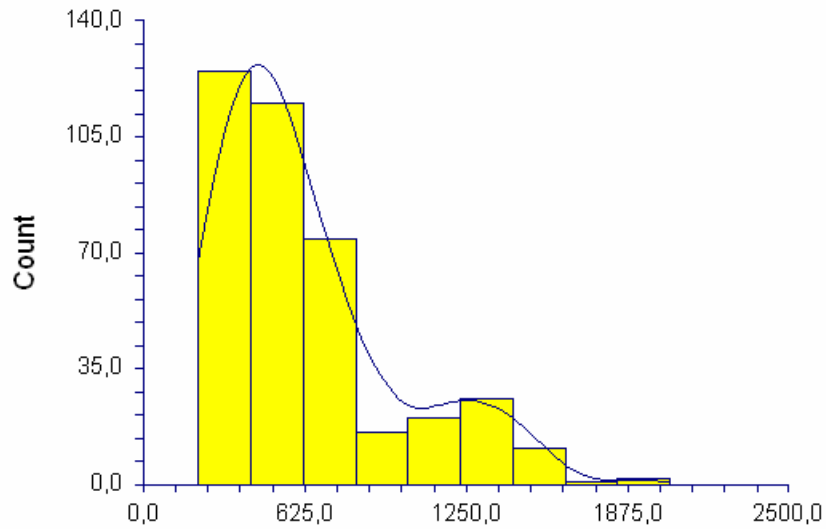
3. TIEMPO DE SEGUIMIENTO DESDE LA FECHA CLAVE O FECHA DE TERMINACIÓN DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA O CON VACUNA Y EL MOMENTO DE ANÁLISIS (DICIEMBRE 2013).

No hubo diferencia ($p=0.5864$) en el tiempo de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica o con vacuna y el momento de análisis (diciembre 2013) en GA, que fue de 628.66 días (SD 344.45) y la del GB, que fue de 614.93 días (SD 247.71).

No hubo diferencia ($p=0.5103$) en el tiempo de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica o con vacuna y el momento de análisis (diciembre 2013) entre GA1 (625.02 días, SD 321.53) y GA2 (630.34 días, SD 341.21).

Las figuras 27, 28 y 29 muestran la distribución del tiempo de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica o con vacuna y el momento de análisis (diciembre 2013) en GA y GB.

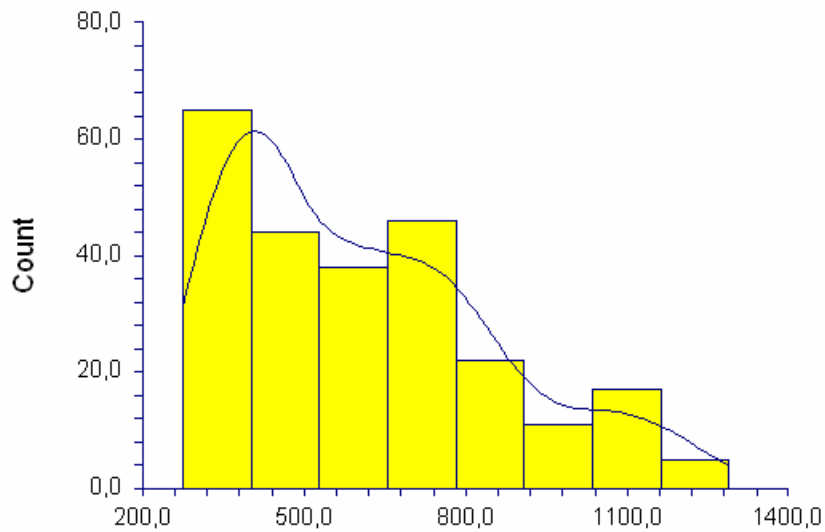
TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE
SEGÚN PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA BACTERIANA



Tiempo de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica y el momento de análisis (diciembre 2013) en GA (en días).

Figura 27

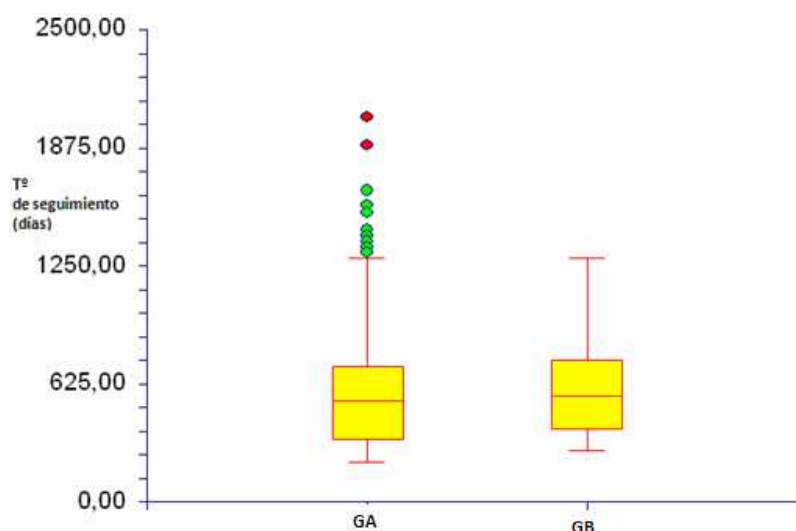
Distribución de los días de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica y el momento de análisis (diciembre 2013) en GA.



Tiempo de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis con vacuna y el momento de análisis (diciembre 2013) en GB (en días).

Figura 28

Distribución de los días de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis con vacuna y el momento de análisis (diciembre 2013) en GB.



Tiempo de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica (C1) o con vacuna (C2) y el momento de análisis (diciembre 2013) en GA y en GB respectivamente (en días).

Figura 29

Distribución de los días de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica (C1) o con vacuna (C2) y el momento de análisis (diciembre 2013) en GA y GB respectivamente.

4. AISLAMIENTOS DE MICROORGANISMOS EN GA PRE – PROFILAXIS

Aislamientos de microorganismos en GA pre – profilaxis: urocultivo y sensibilidad

La tabla 14A muestra los aislamientos de microorganismos en el Grupo A en los urocultivos previos a la profilaxis.

Aislamientos de microorganismos Grupo A pre – profilaxis	N	%
Corynebacterium sp	4	0.79
Enterobacter aerogenes	6	1.19
Enterococcus avium	3	0.59
Enterococcus faecium	4	0.79
Enterococcus faecalis	18	3.57
Escherichia coli	333	66.20
Klebsiella oxytoca	12	2.38
Klebsiella pneumoniae	54	10.73
Morganella morganii	4	0.79
Proteus mirabilis	39	7.75
Staphylococcus saprofiticus	5	0.99
Streptococcus agalactiae	21	4.17

Tabla 14A

Aislamientos de microorganismos em GA pre-profilaxis

Se observaron con mayor frecuencia UC (+) para E coli (66.20%), Klebsiella pneumoniae (10.73%) y Proeus mirabilis (7.75%).

La tabla 14B muestra los aislamientos de microorganismos en GA pre-profilaxis, y la sensibilidad expresada.

Antimicrobianos y sensibilidad expresada en los aislamientos en GA pre – profilaxis (%)	Corynebacterium sp	Enterobacter aerogenes	Enterococcus avium	Enterococcus faecium	Enterococcus faecalis	Escherichia coli	Klebsiella oxytoca	Klebsiella pneumoniae	Morganella morganii	Proteus mirabilis	Staphylococcus saprofiticus	Streptococcus agalactiae
Ciprofloxacino		50		75		34.32	50	44.44	75	13.15	18.75	
Cotrimoxazol		66.66	100	100		46.84	83.33	83.33	100	16.66	25	15
Fosfomicina						66.66	33.33	35.18	75	8.77		20
Amoxicilina			100			7.20				9.64		
Nitrofurantoína					33.33	0.90	58.33				25	
Ampicilina					50							
Penicilina					55.55							65
Levofloxacino						1.20						
Gentamicina		66.66			38.88	20.42	33.33	46.29	100	19.29		
Amoxicilina/clavulánico						12.31	46.66	7.40		11.40		
Cefuroxima				100		3.00		18.51		3.50		
Cefuroxima axetilo						15.61	25	29.62		14.03		
Cefadroxilo						1.20						
Ertapenem						0.90	41.66	7.40				
Cefixima						3.30						
tobramicina						1.20						
Teicoplanina	100											
Vancomicina	100					2.10						
Cefotaxima						1.20						
Piperazilina/tazobactam						0.90						
Cefalotina						15.61						
Cefepima						2.10						
Imipenem						1.20		7.40				
Amikacina						0.90		5.55				
Ac fusídico												
Ceftriaxona										3.50		
Mupirocina											31.25	

Tabla 14B

Aislamientos de microorganismos en Grupo A pre - profilaxis y sensibilidad expresada.

Aislamientos de microorganismos en GA pre – profilaxis: urocultivo y resistencias

La tabla 15 muestra los aislamientos de microorganismos en Grupo A pre-profilaxis y resistencias expresadas.

Aislamiento de microorganismos Grupo A pre - profilaxis	N total (resistentes y no)	%	Resistencias expresadas											
			ciprofloxacino		cotrimoxazol		amoxicilina		gentamicina		Amoxicilina / clavulánico		tobramicina	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Escherichia coli	333		81	24.32	72	21.62	3	0.90	12	3.60	9	2.70	12	3.60
Klebsiella pneumoniae	54		3	5.55	3	5.55								
Proteus mirabilis	39		9	23.07	12	30.76								
Streptococcus agalactiae	21		3	14.28										

Tabla 15

Aislamientos de microorganismos en Grupo A pre - profilaxis y resistencias expresadas. En las pacientes donde los UC pre profilaxis se expresaba resistencia a cotrimoxazol se indicó pauta profiláctica con nitrofurantoína.

5. AISLAMIENTOS DE MICROORGANISMOS EN GA POST – PROFILAXIS

Aislamientos de microorganismos en GA post – profilaxis: urocultivo y sensibilidad

La tabla 16 muestra los aislamientos de microorganismos en Grupo A post-profilaxis y sensibilidad expresada. Llama la atención el número de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE
SEGÚN PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA BACTERIANA

Aislamientos de microorganismos	N	%	%	Sensibilidad expresada																						
				Sobre todo el GA	% sobre UC (+) post-	ciprofloxacino	Cotrimoxazol	fosfomicina	amoxicilina	nitrofurantofa	ampicilina	penicilina	levofloxacino	gentamicina	Amoxicilina/clavulánico	cefuroxima	Cefuroxima axetilo	cefadroxilo	ertapenem	cefixima	oxacilina	teicoplanina	vancomicina	imipenem	amikacina	
Candida	3	0.61	0.87																							
Citrobacter farmeri	4	0.82	1.16	4	4																					
Citrobacter freundii	4	0.82	1.16	4	4																					
Enterobacter aerogenes	5	1.02	1.46	2	3						2															
Enterococcus faecium	4	0.82	1.16	3	2											3										
Enterococcus faecalis	15	3.06	4.38	4			12	3	4	5																
Escherichia coli	220	44.9	64.3	25	92	128	23	104	3		4	36	19	13	24					5						
Klebsiella oxytoca	5	1.02	1.46	3	4							3														
Klebsiella pneumoniae	39	7.97	11.4	13	10	17		5				18	3	8	10	4	3								4	4
Proteus mirabilis	24	4.90	7.01	19	5	6	8					8	7	3	8											
Proteus vulgaris	3	0.61	0.86									4	5													
Staphylococcus saprofiticus	4	0.82	1.16	3	4			3																		
Streptococcus agalactiae	12	2.45	3.50				5			7		4								3	4	3				

Tabla 16
Aislamientos de microorganismos en Grupo A post - profilaxis y sensibilidad expresada.

Aislamientos de microorganismos en GA post – profilaxis: urocultivo y resistencias

La tabla 17 muestra los aislamientos de microorganismos en Grupo A post - profilaxis y resistencias expresadas.

Aislamiento de microorganismos Grupo A post - profilaxis	N	%	Resistencias expresadas												
			ciprofloxacino		cotrimoxazol		fosfomicina		gentamicina		Amoxicilina/ clavulánico		tobramicina		
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Enterococcus faecalis	3/15	20	3	27.27											
Escherichia coli	122/220	55.45	60	15.38	44	20	3	1.36	8	3.63			7	3.18	
Klebsiella pneumoniae	10/39	25.64	6	16.66	4	10.25									
Proteus mirabilis	18/24	75	4		14	58.33									

Tabla 17

Aislamientos de microorganismos en Grupo A post - profilaxis y resistencias expresadas.

6. TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN GA EN DÍAS

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para Cándida

TLE para Candida en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	42.67	6.43	4.	38	50

En la mayoría de las pacientes con ITUR se realizan además UC para micobacterias en búsqueda de cándidas. Se investigó la relación con la menstruación en los casos de mujeres en edad fértil. Algunas pacientes sí relacionan los episodios de ITU con la fase menstrual, experimentando la mayoría una leve mejoría coincidiendo con el periodo postmenstrual. En este sentido, sería adecuado averiguar si el tiempo de replicación del germen se relaciona con factores ambientales y hormonales que condicionan el estado de las mucosas.

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para Citrobacter farmeri

TLE para Citrobacter farmeri en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	15.25	2.22	15	13	18

Citrobacter species son patógenos oportunistas en los humanos que pueden causar ITU, infecciones superficiales de heridas, infecciones respiratorias, bacteriemias,

endocarditis e infecciones intraabdominales (297). Se considera que son responsables de la ITU cuando la clínica es florida y el aislamiento está confirmado (298).

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para *Citrobacter freundii*

TLE para <i>Citrobacter freundii</i> en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	7.50	2.08	7.5	5	10

Las bacteriemias por *Citrobacter freundii* se han descrito en edades extremas de la vida (298, 299). Está demostrado que la puerta de entrada en estas bacteriemias es el tracto urinario entre el 15.3 y el 39% de los casos (299, 300).

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para *Enterobacter aerogenes*

TLE para <i>Enterobacter aerogenes</i> en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	31.80	19.87	23	15	60

En los estudios sobre etiología de las ITU se cita frecuentemente al *Enterobacter aerogenes*, que muestra una prevalencia del 1.1% como agente causal (301).

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para *Enterococcus faecium*

TLE para <i>Enterococcus faecium</i> en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	18.25	4.03	18	14	23

En la actualidad, el *Enterococcus faecium* es la diana de investigaciones en microorganismos resistentes a vancomicina. Parece ser que esta resistencia no llega a ser significativa en las ITU causadas por este germen en estudios realizados en Europa (302).

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para *Enterococcus faecalis*

TLE para <i>Enterococcus faecalis</i> en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	28.33	18.44	30	10	65

Enterococcus faecalis es una bacteria Gram (+) patógena que causa infección en los humanos a través de ITU. Se ha investigado de forma experimental actuar en la enzima SrtA, que utiliza el *Enterococcus faecalis* para formar un biofilm que le confiere virulencia, sin que ello se haya traducido en una estrategia terapéutica clínica (393).

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para *Escherichia coli* (E coli)

TLE para <i>Escherichia coli</i> en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	25.22	27.68	16.5	5	300

E coli sigue siendo en todos los estudios el principal agente etiológico de las ITU. Por este motivo las investigaciones sobre inmunidad innata, como las experimentales realizadas con la molécula pentraxina 3 (PTX3), patrón de reconocimiento soluble, que se ha visto que se correlaciona con la susceptibilidad y severidad de cistitis y pielonefritis, se centran en E coli (394).

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para *Klebsiella oxytoca*

TLE para <i>Klebsiella oxytoca</i> en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	124.80	138.37	34	18	300

Algunos estudios sitúan a *Klebsiella oxytoca* como la segunda causa de ITU adquirida en la comunidad (395). También se han realizado estudios en pacientes ingresados sobre el desarrollo de beta-lactamasas de espectro extendido para los agentes uropatógenos. El desarrollo de esta forma de resistencia se encuentra en el 9.8% de pacientes ingresados, 7.5% de pacientes que adquieren ITU en la comunidad y en el 4.7% de pacientes con ITU atendidos en Urgencias (396). Se encontraron como

productoras de beta-lactamasas de espectro extendido el 74% de E coli, 24% de Klebsiella pneumoniae, 1% de Klebsiella oxytoca y el 1% de Klebsiella ozaenae. Para cada una de estas especies, la susceptibilidad (en %) a la nitrofurantoína, cotrimoxazol y ciprofloxacino fue respectivamente de 86, 36, 12 en E coli, 13, 47, 38 en Klebsiella pneumoniae, 67, 67, 88 en Klebsiella oxytoca, y de 14, 43, 29 en Klebsiella ozaenae (396).

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para Klebsiella pneumoniae

TLE para Klebsiella pneumoniae en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	37.28	54.78	22	12	300

En algunos estudios sitúan la prevalencia del Klebsiella pneumoniae en ITU adquirida en la comunidad en sólo el 1.2% y además predominantemente en mujeres (395). Sin embargo este germen parece tener más importancia etiológica en la ITU hospitalaria, con una prevalencia del 18.2% (397). Además se ha comunicado la importancia de su capacidad de producir beta-lactamasas de espectro extendido (396).

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para Proteus mirabilis

TLE para Proteus mirabilis en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	32.58	50.94	18.5	7	210

Proteus mirabilis se considera responsable del 7.8-8% de las ITU complicadas (307, 308). En nuestra serie aparece en el 4.90% de mujeres después de profilaxis antibiótica.

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para Proteus vulgaris

TLE para Proteus vulgaris en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	29.67	9.02	29	21	39

Proteus vulgaris se ha encontrado responsable de 7.6%, 4.7% y 4.7% de ITU adquirida en la comunidad en niños, adolescentes y adultos respectivamente (309). En nuestra serie aparece en el 0.61% de mujeres después de profilaxis antibiótica.

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para *Staphylococcus saprophyticus*

TLE para <i>Staphylococcus saprophyticus</i> en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	22.75	6.99	23	14	31

Staphylococcus saprophyticus hasta los años 1970 se le consideraba una contaminación de la orina, pero a partir de esos años empezaron a ser reconocidos como causa de ITU, llegándose a considerar el segundo germen en frecuencia tras la *E coli* (310). En nuestra serie aparece en el 0.82% de mujeres después de profilaxis antibiótica.

Tiempo libre de enfermedad en GA en días para *Streptococcus agalactiae*

TLE para <i>Streptococcus agalactiae</i> en GA (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	36.08	41.82	21	7	128

Streptococcus agalactiae es uno de los uropatógenos a tener en cuenta en ITU en niños, mujeres embarazadas y ancianos. Además el *Streptococcus agalactiae* grupo B se ha encontrado en el 1.79% del total de la población y en el 8.92% de mujeres, con una incidencia máxima en mujeres de 48.24+/-18.8 años de edad y una prevalencia máxima en dos grupos: mujeres de 51-60 y de 21-30 años (311). En nuestra serie aparece en el 2.45% de mujeres después de profilaxis antibiótica

7. AISLAMIENTOS DE MICROORGANISMOS EN GB PRE – PROFILAXIS

Aislamientos de microorganismos en GB pre – profilaxis: urocultivo y sensibilidad

La tabla 18 muestra los aislamientos de microorganismos en Grupo B pre - profilaxis y sensibilidad expresada.

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN INFECCIONES URINARIAS RECURRENTES
SEGÚN PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA BACTERIANA

Aislamientos de microorganismos	N	%	Sensibilidad expresada																	
			% sobre el total de	ciprofloxacino	cotrimoxazol	fosfomicina	amoxicilina	nitrofurantóina	ampicilina	penicilina	levofloxacino	gentamicina	Amoxicilina/clavulán	cefuroxima	Cefuroxima axetilo	cefadroxilo	ertapenem	cefixima	ceftazidima	tobramicina
Grupo B pre - profilaxis Total 515																				
Candida	14	2.71																		
Citrobacter freundii	4	0.77	4	4																
Citrobacter koseri	4	0.77			4															
Enterobacter aerogenes	4	0.77		4	4					4										
Enterobacter cloacae	11	2.14	3	3	3															
Enterococcus faecalis	42	8.15	4			24		11	4	8										
Escherichia coli	n= 293	56.89	109	201	261	11	138				49	74	14	39	7	7	4			
	% Sobre sensibilidad de E coli		37.20	68.60	89.07	3.75	47.09				16.72	25.25	4.77	13.31	2.38	2.38	1.36			
Klebsiella oxytoca	21	4.08	7	18	10		7			7	7		4							
Klebsiella pneumoniae	35	6.80	24	32	10		7			10	7		9	4	7					
Morganella morganii	4	0.77	4	4						4										
Proteus mirabilis	35	6.80	21	25	14	3				21	7		7				3			
Pseudomonas aeruginosa	4	0.77	3															4	4	
Routella planticola	8	1.54	4	7			4			4			4							
Salmonella	4	0.77		3							3									3
Staphylococcus saprofiticus	16	3.10	4	8						4	8								4	
Streptococcus agalactiae	16	3.10			7	4	4	4	7											

Tabla 18

Aislamientos de microorganismos en Grupo B pre - profilaxis y sensibilidad expresada.

Los gérmenes más frecuentes son E coli (56.89%), Enterococcus faecalis (8.15%), Klebsiella pneumoniae (6.8%), Proteus mirabilis (6.8%).

La E coli exhibe una proporción de sensibilidad expresada similar a la del GA: para ciprofloxacino 34.32% en GA y 37.20% en GB (p=0.8921).

Sin embargo para el cotrimoxazol, resultaron más sensibles las cepas de GA 68.60% de GA y 46.84% de GB (p=0.0001). La sensibilidad expresada para E coli a nitrofurantoína fue superior en GB (47.09%) respecto a GA (0.90%).

Como se ha dicho más arriba las pacientes que expresaban resistencia a cotrimoxazol fueron sometidas a profilaxis con nitrofurantoína. Lógicamente ninguna paciente de GA se sometió a profilaxis con un antibiótico al que alguna cepa había expresado resistencia. Esta circunstancia no se tiene en cuenta en las pacientes del GB, ya que la inmunidad innata estimulada por la vacuna polibacteriana no está en función de factores de virulencia afectados por los antimicorbianos convencionales.

Aislamientos de microorganismos en GB pre – profilaxis: urocultivo y resistencias

La tabla 19 muestra los aislamientos de microorganismos en Grupo B pre - profilaxis y resistencias expresadas.

Aislamientos de microorganismos Grupo B pre – profilaxis Total 515 Resistencias expresadas	N	%	quinolonas	cotrimoxazol	Amoxicilina/ clavulánico	amoxicilina	ampicilina	piperacilina
Candida	14	2.71						
Citrobacter freundii	4	0.77						
Citrobacter koseri	4	0.77						
Enterobacter aerogenes	4	0.77						
Enterobacter cloacae	11	2.14						
Enterococcus faecalis	42	8.15	4	4				
Escherichia coli	293	56.89	84	77	4	4		
Klebsiella oxytoca	21	4.08	7	4				
Klebsiella pneumoniae	35	6.80						
Morganella morganii	4	0.77						
Proteus mirabilis	35	6.80						
Pseudomonas aeruginosa	4	0.77						
Routella planticola	8	1.54						
Salmonella	4	0.77					4	3
Staphylococcus saprofiticus	16	3.10						
Streptococcus agalactiae	16	3.10						

Tabla 19

Aislamientos de microorganismos en Grupo B pre - profilaxis y resistencias expresadas.

8. AISLAMIENTOS DE MICROORGANISMOS EN GB POST – PROFILAXIS

La tabla 20 muestra los aislamientos de microorganismos en Grupo B post – profilaxis, sensibilidad y resistencias expresadas.

Aislamientos de microorganismos Grupo B post – profilaxis Total	N	%	TLE	Sensibilidad expresada										Resistencia expresada	
				ciprofloxacino	cotrimoxazol	Fosfomicina	amoxicilina	nitrofurantóia	ampicilina	penicilina	gentamicina	Cefuroxima	ertapenem	Quinolonas	
Enterococcus faecalis	6		Media 285.00 SD 105.78					6	6						
Escherichia coli	51		Media 372.49 SD 237.16	6	33	45	3	42			15	9	3	3	
Klebsiella oxytoca	3		Media 233.33 SD 135.77	3	3	3		3							
Staphylococcus aureus	3		Media 584.33 SD64.93	3		3	3		3						
Streptococcus agalactiae	3		Media 180.33 SD53.11	3						3					

Tabla 20

Aislamientos de microorganismos en Grupo B post – profilaxis, sensibilidad y resistencias expresadas.

Se observa como la E coli sigue siendo el germen más frecuente postprofilaxis tanto en GA (44.99%) como en GB (77.27%) aunque el número de aislamientos es menor en GB (51) que en GA (220) en el periodo post - profilaxis.

Además, E coli en periodo post – profilaxis de GB resultó más sensible a cotrimoxazol (64.70%) respecto a GA (41.81%) (p=0.0001).

9. TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN GB EN DÍAS

Tiempo libre de enfermedad en GB en días para *Enterococcus faecalis*

TLE para <i>Enterococcus faecalis</i> en GB (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	285.00	105.78	260	180	450

Observamos una gran diferencia ($p=0.001$) respecto a los valores hallados en GA para este germen (TLE medio 28 días en GA).

Tiempo libre de enfermedad en GB en días para *E coli*

TLE para <i>Escherichia coli</i> en GB (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	372.49	237.16	375	60	840

Se observa gran diferencia ($p=0.0001$) respecto a los tiempos encontrados en GA (media 25.22 días)

Tiempo libre de enfermedad en GB en días para *Klebsiella oxytoca*

TLE para <i>Klebsiella oxytoca</i> en GB (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	233.33	135.77	250	90	360

No se encontró diferencia en el TLE entre GA (124 días) y GB (233 días) para *Klebsiella oxytoca* ($p= 0.3213$). Si bien, el hallazgo de solo 3 casos en el GB hace que la significación se haya de considerar con cautela.

Tiempo libre de enfermedad en GB en días para *Staphylococcus aureus*

TLE para <i>Staphylococcus aureus</i> en GB (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	584.33	64.93	613	510	630

Mientras que en GA se obtienen en el periodo post – profilaxis UC (+) a *Staphylococcus saprophyticus*, después de vacuna bacteriana se observan sólo *Staphylococcus aureus*.

Tiempo libre de enfermedad en GB en días para *Streptococcus agalactiae*

TLE para <i>Streptococcus agalactiae</i> en GB (días)	Media	SD	Mediana	Mínimo	Máximo
	180.33	53.11	201	120	220

El TLE resultó superior en GB (180 días) que en GA (36 días) ($p=0.0002$). Si bien el escaso número de casos en GB ($n=3$) hace reconsiderar la significación.

10. TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD (TLE) EN GA SEGÚN ANTECEDENTES PERSONALES Y SEGUNDOS DIAGNÓSTICOS.

La tabla 21 muestra el TLE expresado en días en GA.

Subgrupo	%	mediana	media	desviación estándar	error estándar	mínimo	máximo	rango	Significación
Sí APD	6.13	16	15	3,6055	2,0816	11	18	7	0.037
No APD	93.87	27	25,57692	8,1984	1,6078	12	40	28	
sí DM	7.36	18	18,6	4,5607	2,0396	14	26	12	0.030
No DM	92.64	24	24	8,6466	1,4615	7	40	33	
Sí TEU	37.61	23	23,4	8,5195	1,7039	7	40	33	0.5778
No TEU	62.39	18	21,375	9,9561	3,5200	12	34	22	
Sí antecedente de partos eutócico		22	23,7368	8,4776	1,9449	7	34	27	
Nulípara	10	22	22	5,6568	4	18	26	8	0.0486
Parto eutócico 1	11	33	33	2,8284	2	31	35	4	
Parto eutócico 1		33	33	2,8284	2	31	35	4	0.0163
Parto eutócico 2		22	21,625	10,2391	3,6200	7	34	27	
Parto eutócico 1		33	33	2,8284	2	31	35	4	0.2929
Parto eutócico 3	23	25.5	25,5	8,2663	4,1331	17	34	17	
Nulípara		22	22	5,6568	4	18	26	8	0.3421
Parto eutócico >3	16	24	24,75	7,7190	3,8595	17	34	17	
Parto eutócico 3	23	25.5	25,5	8,2663	4,1331	17	34	17	0.5505
Parto eutócico >3	16	24	24,75	7,7190	3,8595	17	34	17	
Sí alergias	32.89	26	23,4285	11,0733	4,1853	7	40	33	0.5344
No alergias	67.11	22	23,1071	8,1073	1,5321	11	35	24	
No tabaquismo	84.05	26.50	25,4583	7,6498	1,5615	13	40	27	0.1856
Sí tabaquismo	15.95	21	21	9,2890	3,2841	7	34	27	
No ACUGP	50.10	26	25,0869	8,2236	1,7147	7	40	33	0.2029
Sí ACUGP	49.90	21.46	21,4666	8,7003	2,2464	11	35	24	

APD: antecedente de parto distócico. TEU: tratamiento concomitante con efectos urodinámicos.
ACUGP: antecedentes de cirugía uro- ginecológica pelviana.

Tabla 21
TLE (en días) en GA.

11. TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN GB SEGÚN ANTECEDENTES PERSONALES Y SEGUNDOS DIAGNÓSTICOS.

La tabla 22 muestra el TLE expresado en días en GB.

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN INFECCIONES URINARIAS RECURRENTES
SEGÚN PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA BACTERIANA

Subgrupo	%	mediana	media	desviación estándar	error estándar	mínimo	máximo	rango	Significación
Sí APD	14.28	90	90			90	90	0	0.0273
No APD	85.72	480	434	226,3405	101,2225	120	730	610	
Sí DM	8		No hay casos con UC+						
No DM	92	405	389,75	235,5672	83,2856	90	730	640	
Sí TEU	60.78	120	121	4,2426	3	118	124	6	0.0061
No TEU	39.22	450	410	185,5802	75,7627	90	630	540	
Nulípara	17.24		No hay casos con UC+						
Parto eutócico 1	12.06	91	91	2,8284	2	89	93	4	0.011
Parto eutócico 2	32.75	630	613,3333	125,8306	72,6483	480	730	250	
Parto eutócico 3	24.13	570	570	254.56	180.00	390	750	360	
Parto eutócico >3	13.79	272.5	272.5	130.81	92.50	180	365	185	
Sí alergias	20.83	510	573,3333	136,504	78,8106	480	730	250	0.02907
No alergias	79.17	228	279,6	217,6024	97,3147	90	630	540	
No tabaquismo	73.06	510	420	266,6458	153,948	120	630	510	0.3089
Sí tabaquismo	26.94	330	328	4,24264	3	325	331	6	
No ACUGP	33.05	330	310	180,8314	104,4031	120	480	360	0.01136
Sí ACUGP	66.95	570	490	281,425	140,7125	90	730	640	

APD: antecedente de parto distócico. TEU: tratamiento concomitante con efectos urodinámicos.
ACUGP: antecedentes de cirugía uro- ginecológica pelviana.

Tabla 22
TLE (en días) en GB.

12. TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN GA Y EN GB.

La tabla 23 muestra el TLE expresado en días en GA y en GB.

Subgrupos	% en GA	Media del TLE en GA	% en GB	Media del TLE en GB	p
Sí alergias	32.89	23,4285	20.83	573,3333	0.001
No alergias	67.11	23,1071	79.17	279,6	0.002
No tabaquismo	84.05	25,4583	73.06	420	0.005
Sí tabaquismo	15.95	21	26.94	328	0.002
Sí DM	7.36	18,6	8	No hay casos con UC+	
No DM	92.64	24	92	389,75	0.001
Sí TEU	37.61	23,4	60.78	121	0.003
No TEU	62.39	21,375	39.22	410	0.002
Nulípara	10	22	17.24	No hay casos con UC+	
Parto eutócico 1	11	33	12.06	91	0.003
Parto eutócico 2		21,625	32.75	613,3333	0.003
Parto eutócico 3	23	25,5	24.13	570	0.001
Parto eutócico >3	16	24,75	13.79	272.5	0.002
Sí APD	6.13	15	14.28	90	0.005
No APD	93.87	25,57692	85.72	434	0.004
No ACUGP	50.10	25,0869	33.05	310	0.002
Sí ACUGP	49.90	21,4666	66.95	490	0.005
General		23.1984		359.501167	

Tabla 23
TLE (en días) en GA y en GB.

La tabla 24 muestra el análisis descriptivo en media, SD, mediana y rango del TLE en GA y GB.

Grupo	TLE GA	TLE GB
Media	23.1984894	359.5011067
SD	3.7272584	169.6998604
SEM	0.9039930	43.8163156
Mediana	23.40	389.75
Rango	15-33	90-613.33
Número de grupos estratificados	17	15

Tabla 24

Análisis descriptivo en media, SD, mediana y rango del TLE en GA y GB.

Es mayor el TLE en GB que en GA ($p < 0.0001$) (t de Student para datos no apareados).

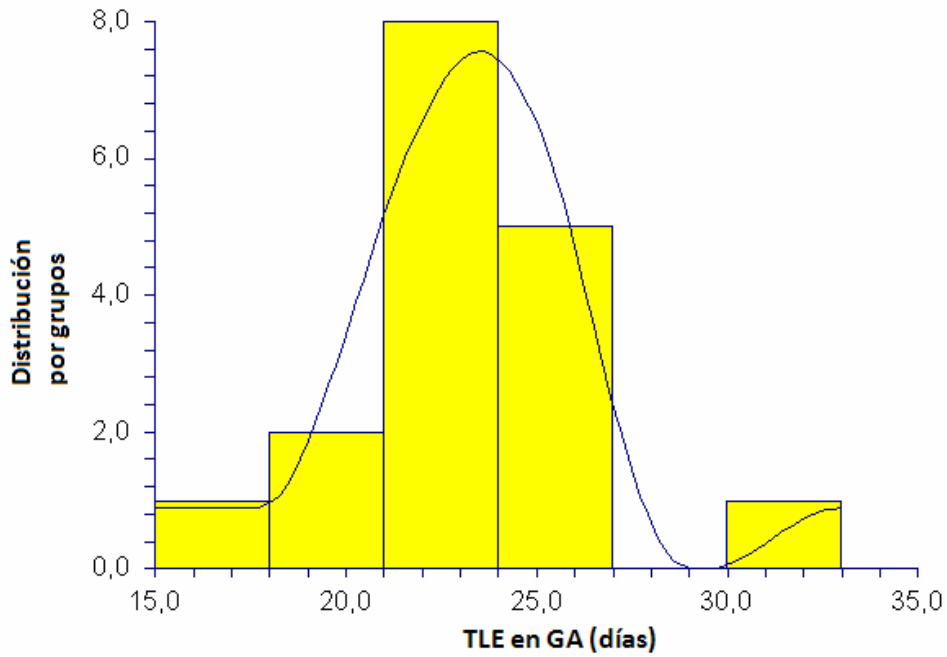


Figura 30

Distribución del TLE en los grupos estratificados por segundos diagnósticos en GA.

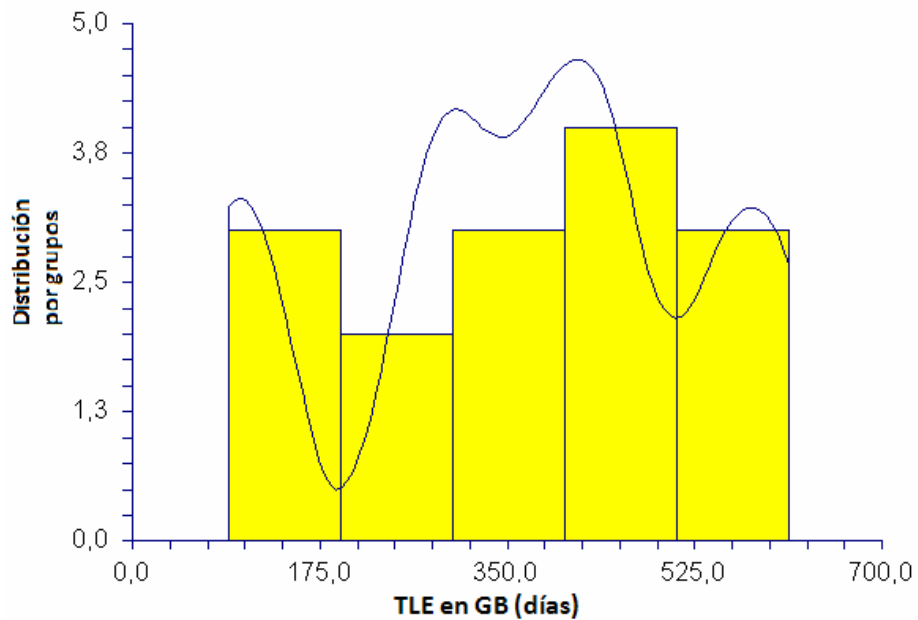


Figura 31

Distribución del TLE en los grupos estratificados por segundos diagnósticos en GB.

13. ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC).

No hubo diferencia ($p=0.4960$) en el IMC en GA (28.55, SD 6.45) y GB (27.80, SD 5.88).

No hubo diferencia ($p=0.6102$) en el IMC entre GA1 (29.01, SD 5.09) y GA2 (27.06, SD 7.01).

Las figuras 32, 33 y 34 muestran la distribución de IMC en GA y GB.

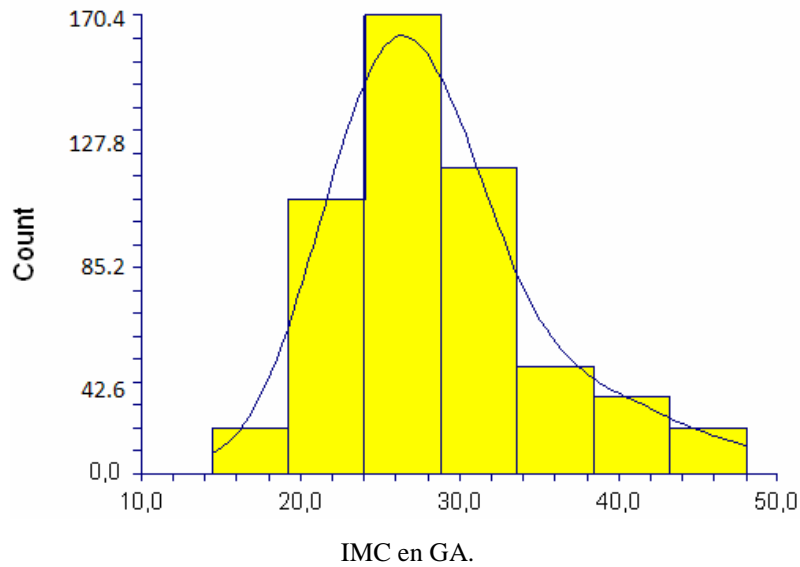


Figura 32
Distribución del IMC en el GA.

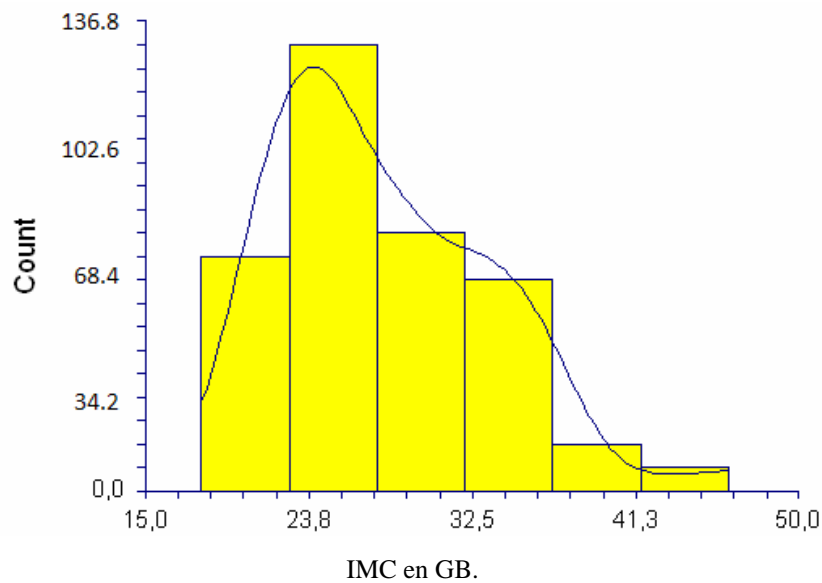


Figura 33
Distribución del IMC en el GB.

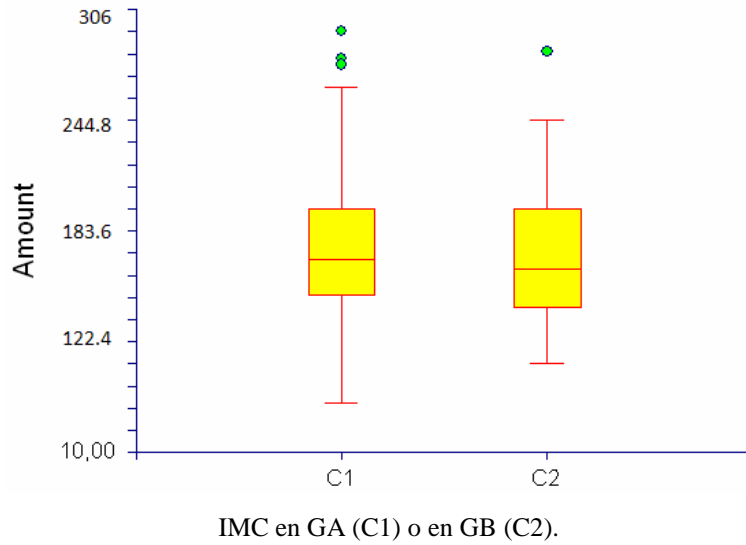


Figura 34
Distribución del IMC en GA (C1) o en GB (C2).

No se encontró correlación entre el IMC y la edad (correlación=0.055) en GA, como se muestra en el gráfico 35.

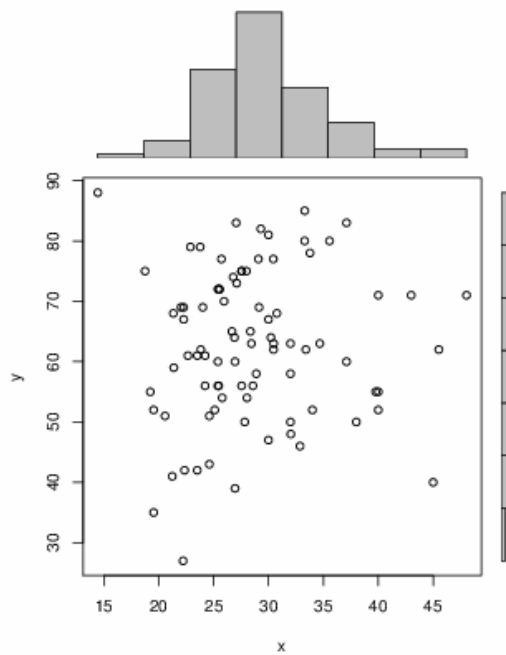


Figura 35

Correlación entre el IMC (en x) y la edad (en y) en GA (Ref: R Server. Gertrude Mary Cox@cox.wessa.net).

Expresándolo en forma de correlación lineal, la línea es ascendente: a más edad, más IMC, pero sin correlación, como lo muestra el gráfico 36.

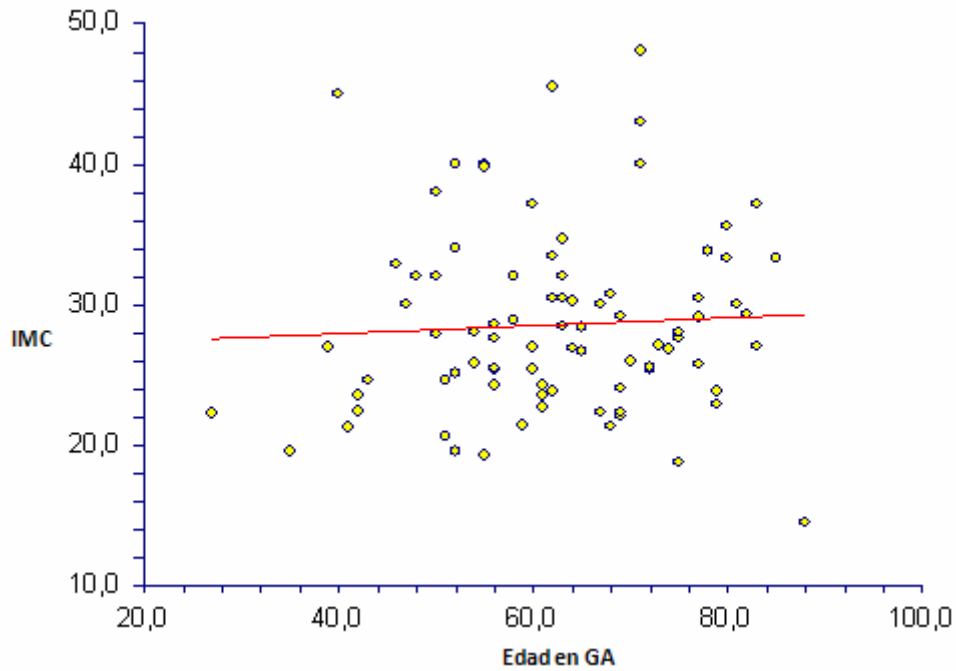


Figura 36
Correlación lineal entre la edad y el IMC en GA.

No se encontró correlación entre IMC y la edad en GB (correlación= 0.08959) como lo muestra la figura 37.

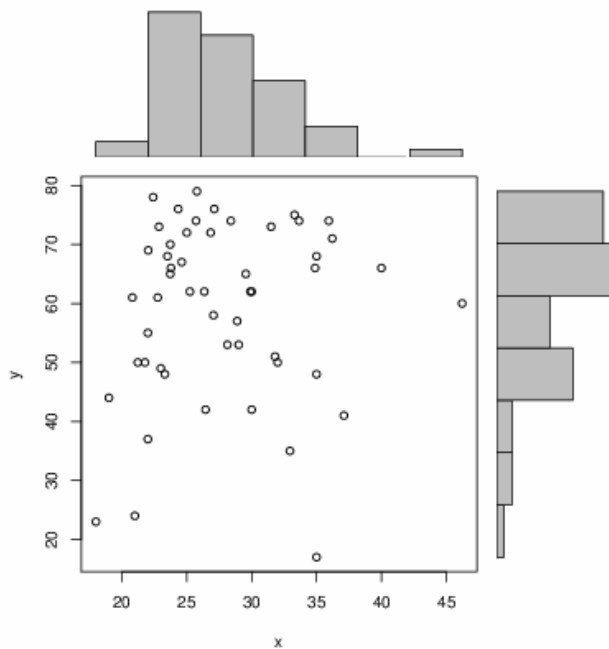


Figura 37
Correlación entre IMC (en x) y la edad (en y) en GB. (Ref: R Server. Gertrude Mary Cox@cox.wessa.net).

Expresándolo en forma de correlación lineal, la línea es ascendente: a más edad, más IMC, pero sin correlación, como lo muestra la figura 38.

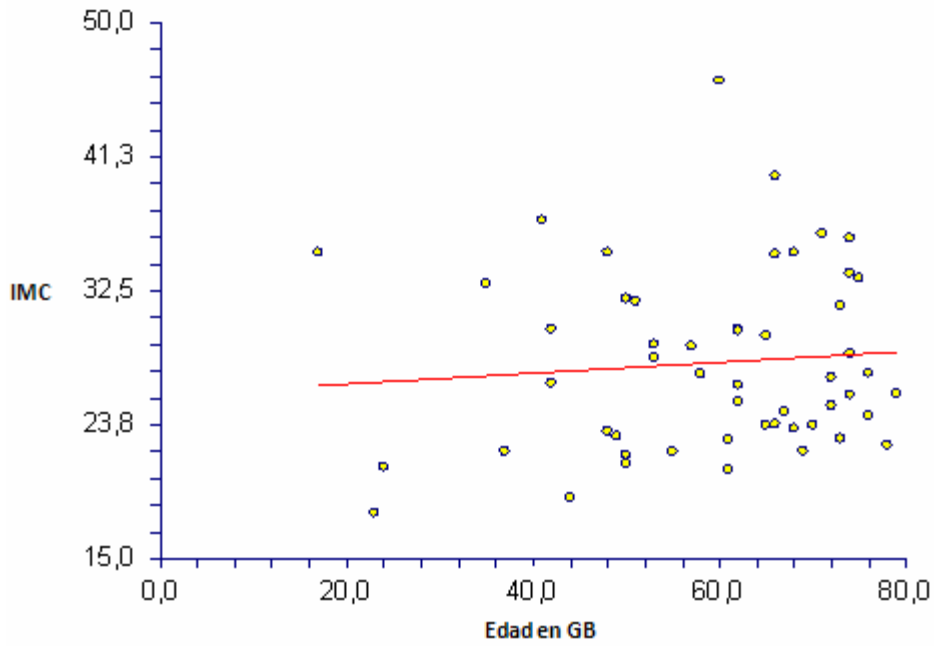


Figura 38

Correlación lineal entre la edad y el IMC en GB.

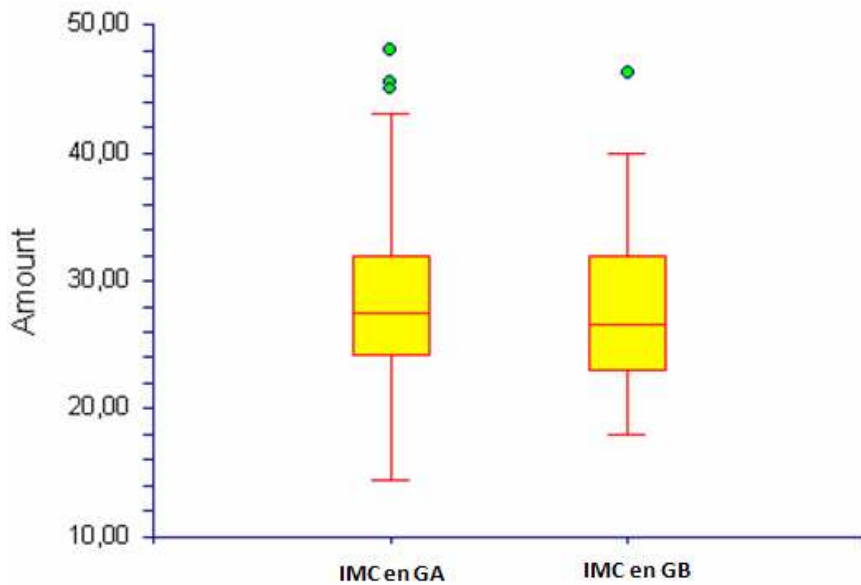


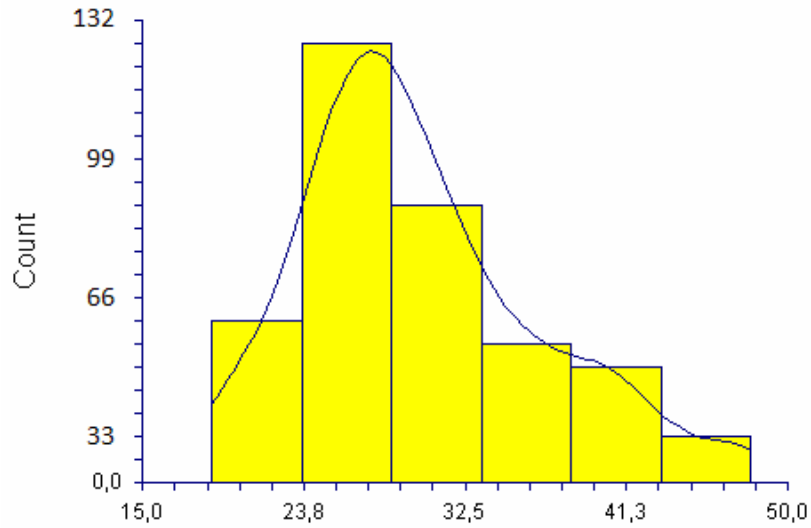
Figura 39

Distribución de IMC en GA y en GB.

Se investigó si había diferencias en el IMC en mujeres que tomaban medicación concomitante con efectos urodinámicos

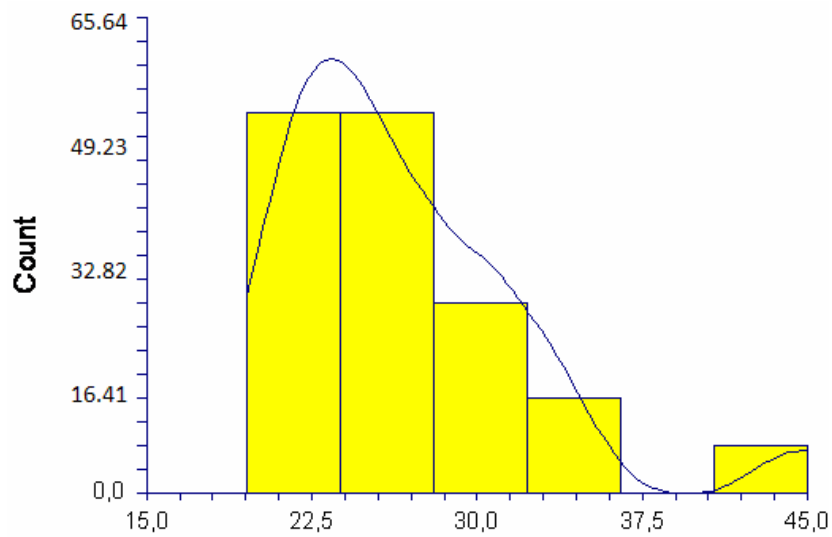
El IMC fue superior ($p=0.0358$) en las mujeres que tenían medicación concomitante con efecto urodinámico (el 68.91%, media de IMC 30.05 SD 6.58) respecto a las que no la tenían (el 31.09%, media de IMC 26.65, SD 5.69) en el GA.

Las figuras 40 y 41 muestran la distribución del IMC en el GA en mujeres con o sin medicación concomitante con efecto urodinámico.



IMC en el GA en mujeres con medicación concomitante con efecto urodinámico.

Figura 40
Distribución del IMC en el GA en mujeres con medicación concomitante con efecto urodinámico.



IMC en el GA en mujeres sin medicación concomitante con efecto urodinámico.

Figura 41
Distribución del IMC en el GA en mujeres sin medicación concomitante con efecto urodinámico.

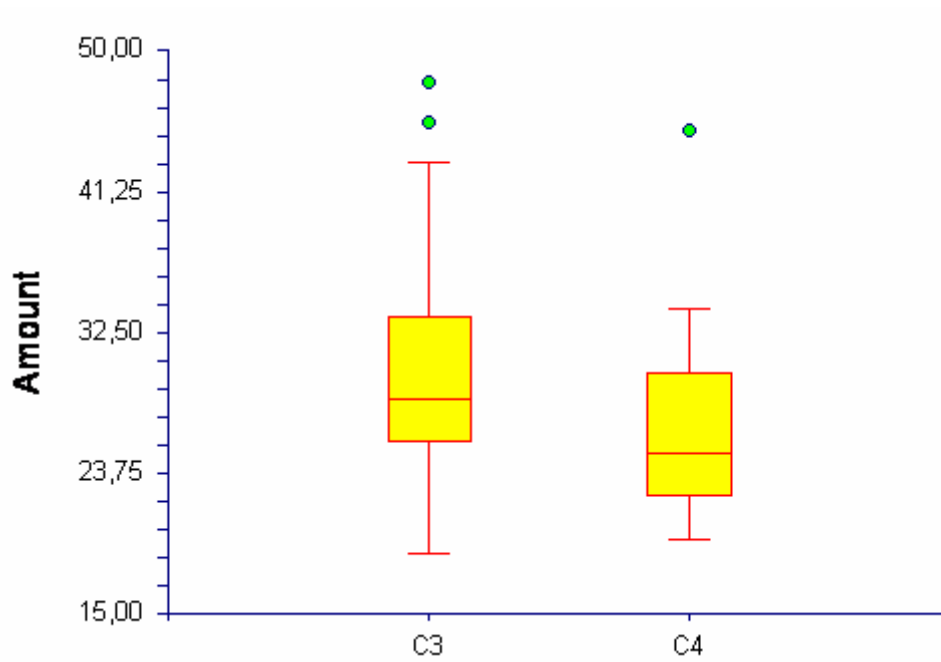
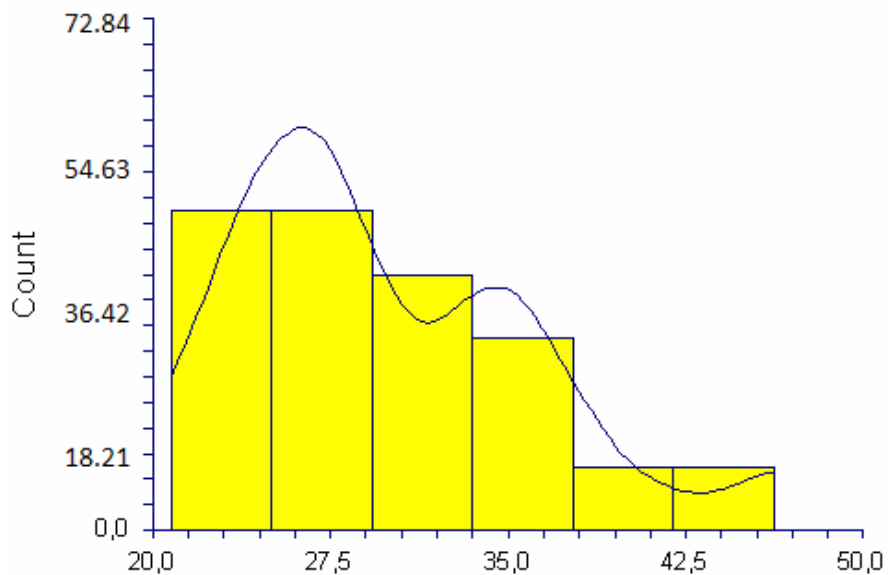


Figura 42

Distribución del IMC en el GA en las mujeres con tratamiento concomitante con efecto urodinámico (C3) y sin tratamiento concomitante con efecto urodinámico (C4).

En el GB no hubo diferencia en el IMC ($p=0.2572$) entre las mujeres con (48.71%, media del IMC 29.94 SD 6.59) o sin (51.29% con media de IMC 27.75 SD 5.23) tratamiento concomitante con efecto urodinámico.

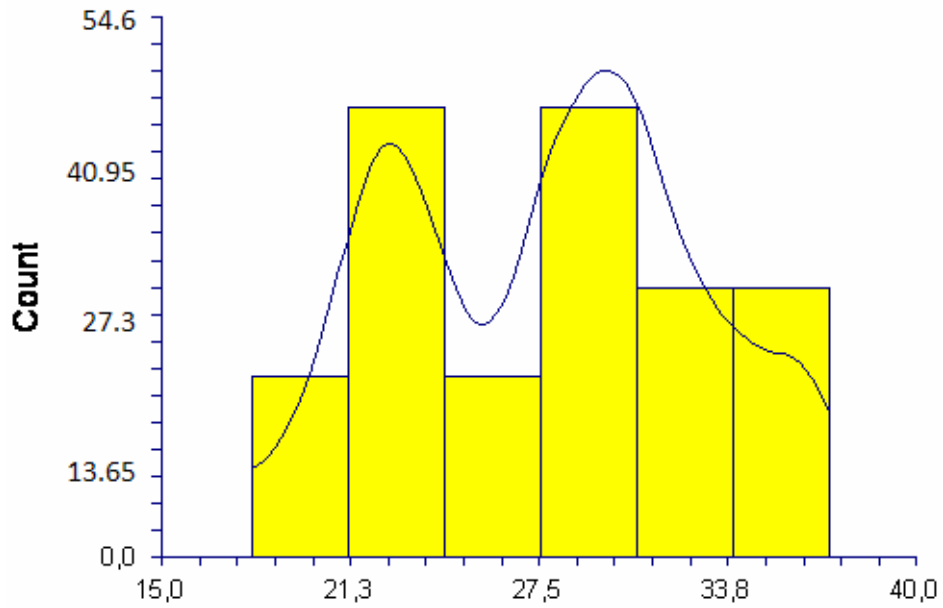
Las figuras 43, 44, y 45 muestran la distribución del IMC en el GB en mujeres con o sin medicación concomitante con efecto urodinámico.



IMC en mujeres del grupo B con tratamiento concomitante con efecto urodinámico.

Figura 43

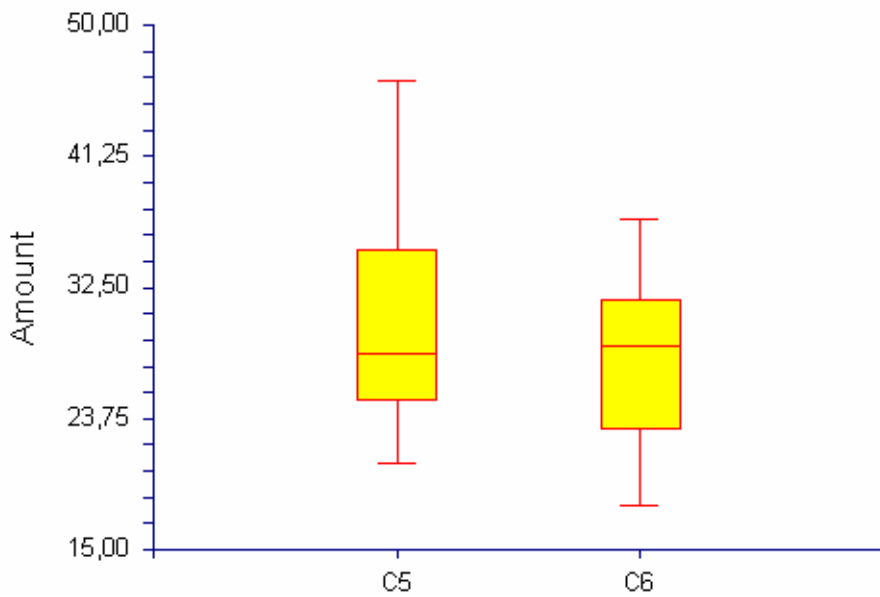
Distribución de IMC en mujeres del grupo B con tratamiento concomitante con efecto urodinámico.



IMC en mujeres del grupo B sin tratamiento concomitante con efecto urodinámico.

Figura 44

Distribución de IMC en mujeres del grupo B sin tratamiento concomitante con efecto urodinámico.



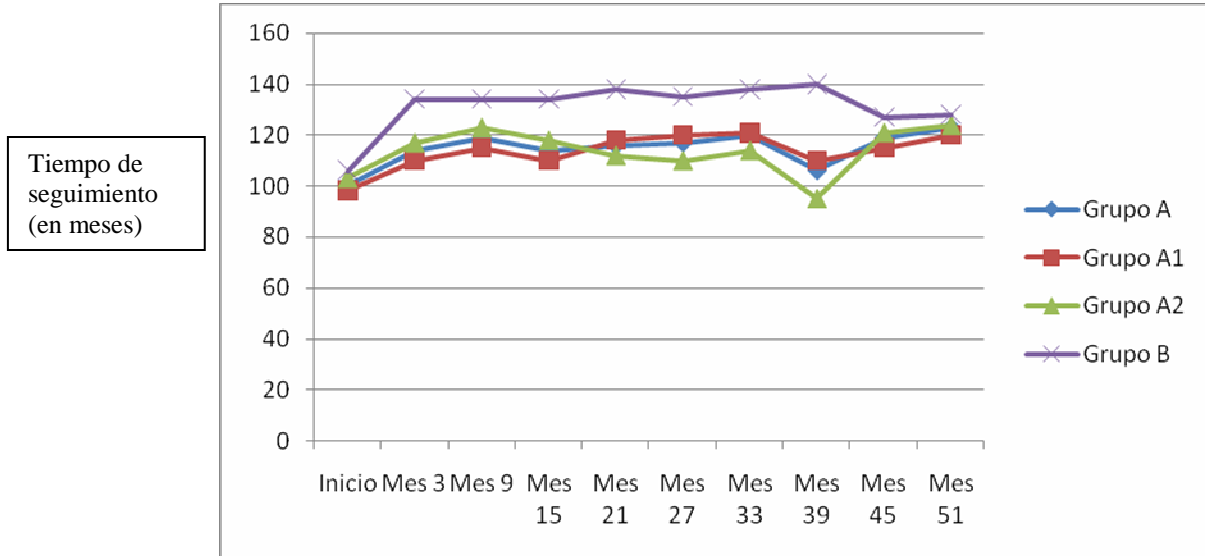
IMC en mujeres del grupo B con tratamiento concomitante con efecto urodinámico (C5) o sin tratamiento concomitante con efecto urodinámico (C6).

Figura 45

Distribución de IMC en mujeres del grupo B con efecto urodinámico (C5) o sin tratamiento concomitante con efecto urodinámico (C6).

14. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA SF-36.

La figura 46 muestra los resultados del cuestionario de calidad de vida SF-36 (rango 36-149), donde 36 es el peor estado y el 149 el mejor estado de salud posible.



Media del cuestionario SF-36.

Figura 46

Resultados del cuestionario de calidad de vida SF-36 en GA, GA1, GA2 y GB.

La tabla 25 expresa los resultados promedios del cuestionario SF-36 y el estudio comparativo entre GA y GB.

	G A	GA SD	GB	GB SD	P
Inicio	100.67	SD 16.02	106.63	20.98	0.4684
Mes 3	114.00	SD 19.01	134.85	11.98	0.0049
Mes 9	119.00	SD 20.62	134.46	12.18	0.0385
Mes 15	114.56	SD 20.68	134.38	12.43	0.0107
Mes 21	116.33	SD 20.35	138.54	11.04	0.0035
Mes 27	117.56	SD 20.46	135.31	10.02	0.0134
Mes 33	120.11	SD 20.28	138.69	11.23	0.0119
Mes 39	106.00	SD 22.75	140.54	12.14	0.0002
Mes 45	119.22	SD 30.42	127.46	14.05	0.4002
Mes 51	123.67	SD 30.14	128.46	15.33	0.6278

Tabla 25

Resultados de cuestionario SF-36 en GA y GB.

En el cuestionario de calidad de vida SF se encontró mejoría significativa de la calidad de vida respecto a la salud por el problema de ITUR a los 3 – 39 meses de control ($p=0.0049$), desapareciendo el beneficio respecto a la pauta antibiótica en el control del mes 45 ($p=0.4002$).

La versión española del Cuestionario de Salud SF-36 consta de 36 ítems que detectan tanto estados positivos como negativos de salud, que conforman 8 dimensiones: Función Física (10 ítems), Función Social (2 ítems), Rol físico (4 ítems), Rol Emocional (3 ítems), Salud mental (5 ítems), Vitalidad (4 ítems), Dolor corporal (2 ítems) y Salud General (6 ítems). Las opciones de respuesta forman escalas de tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia, que oscilan entre 3 y 6 dependiendo del ítem. La puntuación/valor de cada ítem se codifica y transforma en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado para esa dimensión) hasta 100 (mejor estado) (Alonso, 2000).

La tabla 27 muestra los resultados en las subescalas del SF-36 en GA.

Subescalas SF-36 en GA	G A	GA SD	Función física	Rol físico	Dolor corporal	Salud general	Vitalidad	Función social	Rol emocional	Salud mental
Inicio	67	SD 16.02	64	68	67	66	64	65	72	70
Mes 3	76	SD 19.01	73	72	78	76	74	79	77	75
Mes 9	79.86	SD 20.62	76	77	79	78	78	80	78	80
Mes 15	76	SD 20.68	77	74	76	75	75	79	78	75
Mes 21	77.85	SD 20.35	75	74	76	79	75	79	80	79
Mes 27	78	SD 20.46	76	75	76	77	79	74	76	79
Mes 33	80	SD 20.28	82	84	83	78	79	80	78	80
Mes 39	71.14	SD 22.75	70	68	67	69	70	72	72	75
Mes 45	79.86	SD 30.42	75	77	76	79	78	76	80	81
Mes 51	82.55	SD 30.14	76	81	79	80	78	79	83	81

Tabla 27

Resultados en las subescalas del SF-36 en GA.

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN INFECCIONES URINARIAS RECURRENTES
SEGÚN PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICO O CON VACUNA BACTERIANA

La tabla 28 muestra los resultados en las subescalas del SF-36 en GB.

Subescalas SF-36 en GB	GB	GB SD	Función física	Rol físico	Dolor corporal	Salud general	Vitalidad	Función social	Rol emocional	Salud mental
Inicio	71	20.98	65	72	63	70	73	70	69	80
Mes 3	89.93	11.98	85	87	84	92	88	90	93	89
Mes 9	89	12.18	90	88	87	89	88	90	93	89
Mes 15	90	12.43	87	88	89	89	90	91	90	93
Mes 21	91	11.04	90	89	88	93	90	88	92	95
Mes 27	89	10.02	88	87	89	86	90	92	91	93
Mes 33	91.5	11.23	90	88	86	87	89	88	93	94
Mes 39	94	12.14	96	95	93	95	91	92	93	96
Mes 45	86	14.05	85	87	89	88	86	91	90	97
Mes 51	88	15.33	86	89	87	88	89	90	89	93

Tabla 28

Resultados en las subescalas del SF-36 en GB.

V
DISCUSIÓN

1. DEFINICIONES

Definición de ITU

La definición de ITU está claramente establecida en el documento de consenso de la IUGA de 2010, donde se especifican los criterios microbiológicos de la definición de ITU[242]. Sin embargo, existe una amplia variabilidad en los criterios diagnósticos y en la utilización e interpretación de las pruebas complementarias[172].

Existe mayor riesgo de ITU en niños, mujeres embarazadas, ancianos, pacientes con lesiones de médula espinal y/o catéteres, diabéticos, esclerosis múltiple, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y en aquellos pacientes con anomalías urológicas subyacentes, como puede ser incontinencia urinaria, prolapso vesical, cistocele, residuo postevacuación, hipermovilidad del cuello vesical, asociados o no con una disminución de los estrógenos [243].

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, la ITU baja, aún asintomática, 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[164][165].

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[4]. Se ha demostrado que en el 30% de las “cistitis no complicadas” existe afectación silente del parénquima renal, cuando han durado los síntomas de la cistitis más de siete días o ha habido otro episodio de ITU en el mes anterior [7].

En nuestro estudio no se han incluido mujeres embarazadas, niños, cistocele de grado igual o mayor de dos, residuo postmiccional mayor de 100 cc, litiasis urinaria, entre otros.

Nuestros resultados demostraron que no hubo diferencia respecto al antecedente y número de partos eutócicos en relación con ITUR. Sin embargo, en el presente trabajo

se demostró que hay diferencia en el tiempo de padecimiento de ITUR entre las mujeres con antecedente de parto distócico y no antecedente de parto distócico.

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 [9]. 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[177].

Son métodos indirectos de diagnóstico rápido “las pruebas enzimáticas”, que se comercializan en tiras reactivas (Dop-sticks) e incluyen la prueba de Griess (detección de nitritos) y prueba de esterasa leucocitaria (detección de piuria). Son fáciles de realizar, rápidas y baratas. Presentan una sensibilidad muy variable, dependiendo de la población estudiada y del ámbito de atención, en general inferior al 80% y los resultados positivos deben ser confirmados o apoyarse en la historia clínica y/o combinación de otras pruebas. Y a pesar de la poca homogeneidad de los estudios, el resultado negativo de las dos pruebas permite excluir ITU con bastante fiabilidad [19, 244].

En cuanto a la cistitis aguda no complicada, si existe algún síntoma de vaginitis, es conveniente realizar una tira reactiva. Si resulta positiva, la probabilidad de bacteriuria es del 80%. Si es negativa se reduce a un 20%. Una clínica poco clara de ITU con tira reactiva negativa, obliga a replantear el diagnóstico. Ante una clínica clara de cistitis, una tira reactiva negativa no descarta presencia de bacteriuria. Por lo tanto, el análisis con tira reactiva es una alternativa razonable al análisis de orina para diagnosticar una cistitis aguda no complicada [12, 245].

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 ITU 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[178].

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 exploración habitual también pueden emplearse tiras reactivas, incluida una prueba de leucocitesterasa y valoraciones de hemoglobina y nitrito [179].

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 [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.

En nuestro medio, se ha encontrado que la incontinencia urinaria e infección se encuentran asociados con alta prevalencia. Descartando el sesgo asociado al tipo de cinta utilizada, técnica o habilidad del cirujano, la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo favorece la disminución de las infecciones y mejora la calidad de vida[204].

Además, las mujeres intervenidas por incontinencia urinaria de esfuerzo que presentaban ITU asociadas preoperatoriamente, presentan mayor prevalencia en el postoperatorio de detrusor hipoactivo y cistocele subclínico que las que no padecen ITU concomitantes. La prevalencia de infección urinaria encontrada en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo fue del 30%. La corrección quirúrgica de la IUE mediante TOT fue más exitosa en mujeres sin ITU concomitantes (85%) que en las que sí tenían ITU concomitantes (79.36%), aunque esta diferencia no llegó a ser significativa [204].

En el presente estudio, las pacientes incluidas tenían ITU confirmada por UC, habitualmente realizado por su médico de Atención Primaria. No se ha llevado a cabo un screening general en población asintomática, por lo tanto, no se ha investigado el

aspecto de la bacteriuria asintomática previamente a la intervención de la indicación de la profilaxis.

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 [16].

Sin embargo, esta aseveración es difícil cumplirla cuando la paciente reclama estudio ante la recurrencia de las infecciones. Aunque en principio la propia definición de ITUR “exige” que no haya anomalías del aparato urinario subyacentes, morfológicas o funcionales [12], en realidad, no se hace un estudio detallado que descarte las mismas, sobre todo en el caso de hipermovilidad del cuello vesical, presión de cierre esfinteriano uretral disminuída o cistocele subclínico, por ejemplo. Esa investigación precisaría estudio urodinámico o cistouretrografía miccional secuencial de rutina, y esto no es el proceder habitual en nuestro medio.

Bacteriuria significativa en adultos

La etiología de las ITU 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 [11].

ITU recurrentes

Se considera ITU recurrente a aquella en la que se registran 2 episodios de ITU no complicada en los últimos 6 meses ó 3 urocultivos positivos en el año anterior [17].

Según la definición de ITUR por la Guía Europea de Urología[11], los pacientes no deben presentar subyacente ningún trastorno funcional ni estructural, es decir, todas las pacientes diagnosticadas de ITUR de forma rutinaria, incluso en estudios de investigación, no han de presentar ningún trastorno de los siguientes:

- hipermovilidad del cuello vesical
- insuficiencia esfinteriana
- trastorno trófico de mucosa vaginal

- cistocele en grado alguno.

Sin embargo esto es difícil de demostrar en todos los estudios publicados.

Es importante diferenciar una ITUR, que exige por definición, comprobación microbiológica de un germen causal, de un cuadro etiquetado como ITU, tratado empíricamente sin urocultivo.

La cistitis recurrente

Las consecuencias de una cistitis crónica pueden ser graves incluso después de eliminar la infección con un tratamiento antibiótico [214].

Se ha demostrado experimentalmente que el desarrollo de cistitis crónica durante 14 ó 28 días, utilizando el marcador sérico KC como biomarcador de cistitis crónica, previo a un tratamiento antibiótico para eliminar la infección, sensibiliza a los individuos para una ITUR con síntomas agudos severos por una cepa de bacteria uropatógena diferente. Aquellos individuos que resolvieron espontáneamente la infección estaban completamente protegidos del ataque de los uropatógenos. Estos estudios identificaron un punto de control temprano en el huésped que no solo determina el resultado de la infección aguda, sino que también determina la susceptibilidad a una cistitis recurrente. Está por determinar este mecanismo del mencionado punto de control agudo y si un biomarcador similar puede ser identificado en mujeres con ITUR. Sin embargo, sí se ha descrito un modelo experimental de cistitis recurrente que reproduce dos aspectos importantes del problema clínico: la falta de inmunidad protectora y la presencia de síntomas [214].

Se ha demostrado que el polimorfismo TLR4, que se asocia con descenso de señalización TLR4 y de la producción de citocina in vitro, desciende significativamente el riesgo de ITUR en mujeres premenopáusicas [246].

Diagnóstico diferencial de la disuria recurrente

Los diagnósticos diferenciales más comunes de disuria recurrentes se enumeran a continuación[19], describiendo las características asociadas más frecuentes a los sucesivos diagnósticos:

- Pielonefritis aguda: Náuseas, fiebre, dolor en costado/ángulo costovertebral, piuria.
- Vaginitis atrófica: 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 identificables en cistoscopia.
- 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: Irritación externa, dispareunia, secreción vaginal, hidróxido de potasio positiva.

En nuestro estudio, todos los diagnósticos de ITU se realizaron con urocultivo positivo. Las pacientes fueron instruidas para recoger la orina previamente a comenzar un tratamiento antibiótico si fuera preciso de forma empírica. De este modo, se realizaron los urocultivos previos al tratamiento.

A pesar de la recurrente mención en los estudios de investigación en ITU a la relación demostrada de la ITUR y las relaciones sexuales, e incluso especificando que si son frecuentes, como por ejemplo aclara en la Guía Europea, es mejor una pauta

continua de antibiótico profiláctico que una pauta postcoital[28, 247, 248] no está claro cuándo es mejor una profilaxis postcoital antibiótica que una continua.

El estudio de la relación entre la frecuencia de las relaciones sexuales y la ocurrencia de ITUR es un asunto controvertido, empezando por definir qué es una “actividad sexual frecuente” de aquella que no lo es. Hooton especificaba la investigación de ITUR en mujeres de comunidad universitaria con 1, 3 y 5 días con coitos en la semana anterior, y la comparaba con una muestra de mujeres de la comunidad no universitaria (143). En otro estudio más reciente se encontró que no hubo mujeres con ITUR sin antecedentes o relación con la actividad sexual (116).

En nuestra serie encontramos un perfil de actividad sexual femenina muy diferente a estos estudios. Se establecieron diferentes categorías según la actividad sexual: ≥ 2 coitos/semana; 1-2 coitos/mes; 0-1 coito/año. No se encontraron diferencias significativas en la calificación de actividad sexual entre GA, GB al igual que ya se comprobaba en investigaciones de nuestro grupo de estudio[204].

Concuerdan estos hallazgos de la diferencia en el perfil sexual de la mujer en nuestro medio con investigaciones de nuestro entorno sobre la calidad de vida y la afectación sexual en relación a la salud [20].

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 [21].

En nuestra área, se ha encontrado que corregir la incontinencia urinaria disminuye la incidencia de ITU [204].

Infección urinaria complicada

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 [180].

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 [181].

En nuestra serie se ha hecho especial hincapié en el estudio de la influencia de hábitos tóxicos, segundos diagnósticos, antecedentes quirúrgicos obstétrico-ginecológicos y tratamientos concomitantes con potencial efecto en la dinámica miccional.

Es de especial relevancia el hallazgo de la relación de una mayor incidencia de ITUR en mujeres con antecedente de parto distócico, que además presenta una peor respuesta al tratamiento preventivo.

El antecedente de cirugía ginecológica-obstétrica no es obstáculo para un buen resultado en el control de ITUR.

El estatus alérgico no solo no es un inconveniente para la eficacia de la vacuna bacteriana polivalente sino que además resulta más útil en mujeres alérgicas que no alérgicas.

La bacteriuria en mujeres con diabetes mellitus (DM) es 2-4 veces superior a las que no padecen la enfermedad. La glucosuria altera la fagocitosis de los polimorfonucleares (312).

Se investigó la influencia de la DM en la respuesta al tratamiento preventivo de las ITUR, encontrando aparición de E coli resistentes más frecuentemente con el tratamiento preventivo antibiótico que con vacuna bacteriana polivalente.

La resistencia más frecuente encontrada fue contra quinolonas y cotrimoxazol en las mujeres diabéticas tratadas con antibiótico. El estudio de la DM como factor favorecedor de ITU y de las ITU como factor de descompensación de la DM puede explicar estos hallazgos.

Se investigó la influencia del hábito tabáquico en la respuesta al tratamiento preventivo de las ITUR, encontrando que en las mujeres fumadoras con ITUR fue más frecuente la aparición de especies bacteriana resistentes, lo cual podría influir en una peor respuesta a los tratamientos preventivos tanto de antibióticos como con vacuna bacteriana.

Factores predisponentes a la ITU complicada

Lo más frecuente es que las bacterias accedan al tracto urinario vía ascendente. Existen unas pocas excepciones a esta regla, una de ellas es 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 miliarias que comienzan en otro lugar, en otro punto de entrada, y son transportadas por vía hematogena hasta los riñones. Dada la exuberancia de la vascularización renal, entre las secuelas más frecuentes están las renales [182].

En nuestra serie no se incluyó ningún ADVP ni TBC activa ni en GA ni en GB.

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. Habitualmente es necesario valorar el estado general del paciente, a través del perfil hematológico y la bioquímica sérica completa. Además, es imprescindible algún estudio de imagen para descartar otras complicaciones, fundamentalmente en pacientes con malformaciones renales congénitas y en inmunodeprimidos o ancianos [183].

El uso de antibióticos para hacer frente a otros problemas complica la situación al limitar las opciones terapéuticas disponibles [19].

En nuestra serie, algunas pacientes habían presentado infecciones febriles en sus antecedentes, pero ninguna en el año anterior a ser incluidas en el estudio.

Volvemos a señalar, la ortodoxia que requiere la definición de ITUR según la guía europea de Urología vigente: han de ser ITU no complicadas, sin fiebre, sin ninguna alteración funcional o estructural del aparato urinario subyacente [12], lo cual, no siempre está corroborado con precisión.

Sepsis de origen urológico

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 perfil clínico del paciente y sus antecedentes son fundamentales en la búsqueda del foco y la etiología de la sepsis [36].

En la Conferencia de Consenso sobre sepsis celebrada en 2003[34] 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 muchos de los pacientes con sepsis no muestran todas las características y por el contrario, pacientes que no tienen sepsis muestran algunas, indefectiblemente la presencia de estos marcadores debe llevar a una alta sospecha a la búsqueda sistemática de un foco infeccioso [34].

- Variables que definen el concepto de sepsis [40]

Existe un espectro de gravedad en la disfunción de órganos en la sepsis, 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 [45], un sistema sencillo diseñado específicamente para la sepsis y para ser evaluado de forma repetida a lo largo de la evolución del enfermo [184]. 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 ó 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 [48] lo que apoya la clasificación de la sepsis, incluyendo el shock séptico, como estadio independiente y no sólo como un órgano disfuncionante más.

2. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO ECONÓMICO

Las infecciones de tracto urinario son la segunda infección más frecuente, después de las respiratorias. Supone un gasto importante. En Europa los datos de la prevalencia de los distintos tipos de ITU y de su impacto en la calidad de vida recogen resultados similares a los publicados en USA [185].

Alrededor del 53% de todas las mujeres y del 14% de los hombres experimentarán al menos una ITU a lo largo de su vida [249].

Conduciendo a un promedio de 6.8 millones de visitas médicas ambulatorias, 1.3 millones de visitas urgentes ambulatorias y 245,000 hospitalizaciones al año, con un coste anual de alrededor de 2.4 billones de dólares sólo en Estados Unidos [250].

La *Escherichia coli* es el agente infeccioso en más del 80% de ITU no complicadas, las cuales ocurren en pacientes con un tracto urinario anatómicamente normal sin anomalías estructurales o lesiones inflamatorias [251].

3. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LAS INFECCIONES DE ORINA. UN INDICADOR DE SALUD

En Salud Pública y en Planificación Sanitaria los indicadores de Salud de la población son utilizados para poner de manifiesto la magnitud de un problema de salud, para reflejar el cambio en el nivel de salud de una población a lo largo del tiempo y para realizar comparaciones que permitan evaluar las diferencias en el estado de Salud entre diferentes poblaciones y para evaluar hasta qué punto los objetivos de determinados programas han sido alcanzados [186].

El conocimiento del nivel, la tendencia y la distribución de la salud de la población, así como de los factores asociados a la misma, es lo que permite informar la política sanitaria para el establecimiento de prioridades y para la distribución de los recursos que posibilitan la mejora de la salud. Por esta razón, las necesidades de información sanitaria para la toma de esas decisiones se basan no sólo en la evaluación del estado de salud; si no también en la valoración de un conjunto de componentes biológicos o físicos, psíquicos o mentales, sociales y sanitarios que condicionan ese estado de salud [187].

La Comisión Europea se encuentra trabajando en la obtención de información comparable tanto sobre la salud, los hábitos de la población relacionados con la salud y las enfermedades, como sobre la efectividad de los sistemas sanitarios. Entre los indicadores de Salud global se encuentran aquellos que tienen por objetivo valorar la percepción de la mejora de la capacidad funcional de los pacientes de manera global. Es decir, valorando la percepción subjetiva de los pacientes de manera global e integral sobre los componentes físicos, psíquicos y sociales [12].

El concepto de Calidad de Vida ha experimentado un desarrollo tan rápido que se utiliza con mucha frecuencia, hasta tal punto que se ha convertido en una expresión común en los ámbitos profesionales y en la población general. El ámbito de la salud no es ajeno a esta influencia y muchos profesionales recurren a él para intentar acercarse a la realidad psicosocial del enfermo. Este término nace en los EEUU tras finalizar la II Guerra Mundial en el momento histórico del desarrollo del Estado de Bienestar [61].

El primer modelo o esquema que se estableció para medir la Calidad de la Atención fue el descrito y propuesto por *A. Donabedian*. Este experto propuso un esquema, hoy clásico, que permite valorar tres componentes. En primer lugar, **la estructura**, los atributos estables para la asistencia. Es decir, lo que se tiene para la atención, profesionales y recursos materiales, tecnológicos, financieros, etc. Este componente ha sido utilizado para acreditar a los hospitales y centros de Salud para la formación docente y para clasificar a los hospitales. Las plazas docentes que salen al proceso de formación de los médicos internos residentes, lo hacen basadas en este elemento de la calidad. En segundo lugar, se debe valorar y analizar **el proceso**, lo que se hace con los recursos, es decir, lo que los profesionales sanitarios hacen con lo que disponen en sus consultas, servicios, quirófanos, etc. En tercer lugar, se debe valorar el componente de **resultados**, es decir, lo que se obtiene en términos de mejora de la Salud y estilos de vida, Calidad de Vida, Bienestar, satisfacción, autocuidados, etc [61].

Uno de los instrumentos de medida de la CVRS más conocidos y utilizados a nivel internacional es el **SF 36**. Fue desarrollado en los años 90 en los Estados Unidos, para su uso en estudios de resultados médicos. Se desarrolló a partir de una batería de cuestionarios que incluían cuarenta conceptos relacionados con la Salud [61].

El cuestionario SF 36 tiene una buena validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio, lo que hace que este instrumento obtenga una recomendación tipo A. Es decir, cumple 5 o más criterios de calidad métrica. Los expertos y aquellos profesionales que lo han utilizado refieren varias razones para su uso. Primera, que cuenta con varias versiones (36, 12, 8 y 6 items), lo que facilita su generalización y uso en diversos ámbitos y con diferentes objetivos. Además, las distintas versiones han mostrado buenas propiedades métricas en diferentes pacientes, poblaciones y países. Segunda, se muestra como un instrumento efectivo y fiable para medir los resultados clínicos. Tercera, que ha sido validado en España y, por tanto, permite realizar comparaciones entre pacientes,

con diversos problemas de Salud, enfermedades e intervenciones sanitarias, y la población general de referencia [61-64].

El SF 36 es un instrumento completo que permite la evaluación de la CVRS genérica o estado de Salud y se recomienda su uso clínico con el objetivo de valorar los resultados obtenidos por las intervenciones asistenciales o de atención en base a la opinión de los pacientes con un instrumento fiable, valido y con sensibilidad al cambio producido. Sobre todo, cuando las tasas de curación y/o pronóstico de dos tratamientos son iguales; pero pueden existir diferencias por las implicaciones vitales y sociales ligadas a cada uno de los tratamientos (caso de tratamiento con efectos secundarios relevantes o cuando producen limitaciones en la vida del enfermo).

También, debe utilizarse para valorar la satisfacción de los pacientes con el servicio prestado y para valorar la reintegración a la vida normal con una enfermedad o problema incapacitante y en caso de las ITUR [65].

Los instrumentos de medida de la Salud y la CVRS en el campo de la Urología son varios y se asocian a los problemas más frecuentes que presentan los pacientes urológicos.

El cuestionario genérico que se recomienda utilizar en relación con la valoración de la CVRS, satisfacción y reintegración a la vida habitual de los pacientes que padecen ITUR, el más utilizado internacionalmente, el SF 36, por criterios de calidad y porque al ser el más utilizado a nivel internacional permitirá comparaciones dando mayor consistencia a la resultados obtenidos en diferentes centros asistenciales y países [66].

En el cuestionario SF-36, a las respuestas no les está asignada una valoración numérica. El orden de la respuesta, ascendente o descendente, puede ir de mejor a peor o viceversa. Por lo tanto, se hizo una calificación de mejor a peor a posteriori, repasando todos los test respondidos para dar un sentido numérico a la respuesta y en la misma dirección. Se optó por asignar la puntuación más baja a estar peor y la más alta a estar mejor.

Cuando empezamos a utilizar este test, nos parecía a nosotros, médicos de especializada y de Atención Primaria, así como al equipo de Enfermería, farragoso. Fue una sorpresa observar cómo los pacientes estaban muy satisfechos con este interés en calificar su calidad de vida en relación a su problema de ITUR.

“Pasar” el test de calidad de vida SF-36 es rutinario en nuestro grupo de trabajo multidisciplinar, desde el año 2009. Llama la atención que en general son valores altos de calidad de vida para el padecimiento ITUR en comparación con cistopatía intersticial o dolor pelviano crónico. Son datos de análisis que están fuera del alcance de esta investigación.

Se observa diferencia significativa a favor del uso de la vacuna Uromune® desde el primer control una vez establecida la profilaxis en el mes 3. Y esta superioridad de la mejora en la calidad de vida sobre los antibióticos se mantiene hasta el mes 45 (3.75 años).

Esto está en concordancia con las pacientes que en la revisión de los 2 años “piden” que les sea recetada de nuevo la vacuna, como refuerzo o prevención.

4. PATOGENIA DE LAS INFECCIONES DE ORINA

Fisiopatología general de las ITU

En condiciones normales, la orina y las vías urinarias son estériles, mientras que la uretra distal está 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 [67].

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 [61].

Factores predisponentes del huésped

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 hematógena 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 [61].

En nuestro grupo de investigación, en el origen de la formación de la Unidad de Suelo Pelviano, por parte de Urología se incluyó la indicación de ITUR para la realización de biofeedback perineal sin electroestimulación con electrodos de superficie, con objeto de mejorar la dinámica miccional y prevenir ITU por vía ascendente [252].

Aunque “tradicionalmente” se ha considerado que el sistema inmune humoral y celular tiene en el tracto urinario inferior un papel de importancia menor, ya hace tiempo que algunos estudios describían varios factores asociados a la infección urinaria [19].

La prevalencia más elevada de las ITU en mujeres es presumiblemente por su uretra corta [11].

En la bibliografía científica, es habitual que se mencione la relación positiva entre ITUR y la menor longitud de la uretra en la mujer respecto al varón [188].

Sin embargo, no hay estudios que demuestren directamente la relación entre la longitud de la uretra de mujeres que sí tienen ITUR y que no tienen ITUR.

Se invocan como factores del huésped que previenen la ITU el pH ácido, la flora vaginal normal y anticuerpos específicos cervico-vaginales [188].

La uretra y la unión ureterovesical son barreras mecánicas que previenen el ascenso de la infección. En la vejiga, los microorganismos se multiplican, colonizan la mucosa vesical e invaden la superficie. Aunque la orina apoya el crecimiento de la mayoría de los uropatógenos, la vejiga tiene varios mecanismos para prevenir la bacteriuria:

1. Una capa de mucopolisacáridos que recubre el epitelio vesical y previene la colonización.
2. La proteína de Tamm-Horsfall, la cual es un uromucoide que se adhiere a las fimbrias P y previene la colonización.
3. El flujo urinario y la contracción vesical que previene el estasis y la colonización.

La infección vesical supone un paso para una subsecuente migración a los riñones, donde los organismos tales como las E coli fimbrias-P se adhieren a las células de los túbulos renales. Salvo los casos de uropatía obstructiva, estas cepas de E coli son la causa más frecuente de pielonefritis. Cuando hay obstrucción urinaria, la adherencia bacteriana no tiene importancia. Otros factores del huésped que previenen la infección renal son la alta osmolaridad, alta concentración de amonio, los fagocitos y un flujo urinario alto [70].

Cualquier factor que contribuya al flujo retrógrado de la orina facilita el desarrollo de pielonefritis, como el reflujo de orina de vejiga a los uréteres por cierre incompleto de válvulas urétero-vesicales. Otras alteraciones neurológicas como vaciamiento incompleto de la vejiga, los efectos secundarios 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 un 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 por estímulos quimiotácticos y entonces liberan radicales libres de oxígeno (O_2 , OH y H_2O_2) y enzimas lisosómicas dentro de su ambiente [189].

Aunque estos productos son esenciales para eliminar a las 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 β , 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 [190].

La micción normal y el urotelio

Previamente a colonizar la mucosa vesical, los uropatógenos han de ascender por la uretra contra el flujo de orina, Los defectos funcionales o anatómicos que comprometan la micción normal, como la incontinencia urinaria, predisponen a las mujeres sanas postmenopáusicas a cistitis recurrentes [130].

- **El urotelio**

Aunque la orina esté depositada en la vejiga durante mucho tiempo, para que los microbios se adhieran a la mucosa, han de evitar ser eliminados durante una micción intermitente, que esté debilitada [191].

El epitelio mucoso del tracto urinario inferior, conocido como urotelio, es una barrera crítica contra las ITU.

Se extiende desde la uretra proximal hasta la pelvis renal y consiste en una capa única epitelial pseudostratificada comprendiendo una capa de células basales y de células transicionales cubierta por una capa de células superficiales en paraguas facetadas, las cuales son grandes, planas, las células epiteliales con diferenciación completa [192].

- Las células epiteliales pueden eliminar a las bacterias uropatógenas.

Se ha demostrado que después de la internalización, las bacterias uropatógenas pueden residir en vesículas fusiformes llamadas Rab27b/CD63/Caveolin-1 positivas, que semejan a los lisosomas secretorios y que están también involucrados en la regulación del área de superficie de la membrana plasmática apical, sólo para ser expulsados por un mecanismo que requiere a los Toll like receptor 4 (TLR4), AMP cíclico, Rab27b, y caveolin-1 [193] [194]]][195]).

Defensa inmune innata vesical

La señalización de la defensa inmune innata juega un papel importante en la defensa del huésped contra patógenos Gram-negativos [196].

Por ejemplo, factores inducibles, como el complemento [197] y péptidos antimicrobianos como las catelicidinas [198] son secretados por el huésped en la orina con efectos antimicrobianos.

Entre las más conocidas respuestas innatas a los uropatógenos es el receptor de patrón de reconocimiento LPS, Toll-like receptor 4 (TLR4). Los mecanismos por los que la señal vía TLR4 controla las infecciones vesicales es complejo [214, 253, 254, 255].

Svanborg y cols demostraron que los niños con bacteriuria asintomática, que no desarrollaban infecciones ascendentes graves, presentaban con más frecuencia ciertos polimorfismos del promotor Tlr4 que se asociaban con una expresión reducida de TLR4 mientras que mantenían una señalización TLR4 normal [256, 257].

Factores dependientes del patógeno

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 [199].

5. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN URINARIA

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...) [200].

6. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA

Recomendaciones generales según el espectro bacteriano

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. [201] [19].

Las ITU se tratan clásicamente con trimetoprim/sulfametoxazol o ciprofloxacino para erradicar la cepa infectantes. Se ha documentado el aumento de resistencias a estos antibióticos [258].

Después de un tratamiento primero exitoso, sucede con frecuencia una infección recurrente. Se estima que el 27% experimentarán una recurrencia dentro de los 6 meses siguientes a la infección original y el 2.7% experimentarán una tercera infección durante este tiempo [259].

Continuamos sin conocer cuál es el reservorio de las reinfecciones, teniendo en cuenta que es la misma cepa la que se encuentra en el 25–100% de los casos de ITU recurrentes [260].

Por lo tanto, supone un reto en el manejo de las ITU el encontrar una vacuna para prevenir las ITU y aliviar esta fuente de morbilidad y gasto económico.

Tratamiento de ITU aguda no complicada

En un estudio de Mc Kinnell et al. realizan un análisis exhaustivo y complejo de coste y sensibilidad microbiológica para determinar el nivel de resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol 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) [118]. En él se observa que la nitrofurantoína tiene un coste inferior cuando la prevalencia de resistencias de los uropatógenos a las fluoroquinolonas es superior al 12% o al TMP/SMX es superior al 17% [20].

7. PROFILAXIS EN INFECCIONES URINARIAS DE REPETICIÓN NO COMPLICADAS

7.1. Profilaxis antimicrobiana

En la prevención de las ITUR no complicadas en mujeres, en la guía europea de Urología se recomienda la opción de profilaxis antimicrobiana siempre después de que hayan fracasado la modificación del comportamiento y medidas que no sean un tratamiento antibiótico [79].

Se ha de confirmar la erradicación previa de una ITU mediante un urocultivo negativo 1 ó 2 semanas después de finalizado el tratamiento [202].

La elección del antibiótico se ha de basar en la identificación y el patrón de susceptibilidad del microorganismo causante de la ITU y los antecedentes de las alergias del paciente [202].

Los regímenes de drogas más recomendados son la profilaxis continua con trimetoprim-sulfametoxazol 40/200 mg diarios, trimetoprim-sulfametoxazol 40/200 mg 3 veces por semana, ó nitrofurantoína 50 mg diaria [12].

La elección del antimicrobiano ha de hacerse según la política de antibióticos local. En nuestro medio, tanto el TMP/SMX como la nitrofurantoína 50 mg en dosis nocturna es una buena opción [12]. Se ha de tener en cuenta que la nitrofurantoína 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 [12].

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 [92, 203].

En nuestro medio, la profilaxis postcoital se utiliza habitualmente. En nuestra serie sólo se incluyeron mujeres con profilaxis continua.

El tratamiento antibiótico iniciado por la propia paciente puede aconsejarse en mujeres con ITU poco frecuentes (≤ 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 [22, 92].

En la guía vigente conjunta de la Sociedad Castellano Leonesa de Medicina Familiar y Comunitaria y la Asociación Castellano Leonesa de Urología se especifica como primera opción para la profilaxis antibiótica continua el cotrimoxazol 40/200 mg/día [22].

Se nos planteó un gran problema metodológico al introducir en nuestro estudio 98 pacientes tratadas con nitrofurantoína.

En estudios anteriores ya se había demostrado una gran superioridad de la vacuna bacteriana polivalente frente a la profilaxis continua con cotrimoxazol [92]. En foros científicos se criticó la elevada proporción de resistencias a este último, aunque es

el antibiótico recomendado en nuestro medio como primera opción [22, 203]. Por otra parte, en nuestro grupo de trabajo multidisciplinar se indica frecuentemente la nitrofurantoína. Por lo tanto, en las pacientes que cumplieron criterios de inclusión, se añadieron a la muestra antibiótico. Esto nos obligó a un estudio detallado entre grupos de antibiótico entre sí y entre los dos grupos de antibiótico y la vacuna.

No se hallaron diferencias en la eficacia, complicaciones o resistencias entre los grupos antibiótico entre sí.

No se encontraron diferencias entre los dos subgrupos antibiótico y el grupo vacuna, resultando la eficacia de esta superior en ambos casos.

Trimetoprim/sulfametoxazol o cotrimoxazol

En la ITU no complicada, se ha usado de rutina trimetoprim-sulfametoxazol. Algunos estudios comunicaron que su susceptibilidad era baja, por tanto, recomendaban usar macrodantina, cefalosporinas de primera y segunda generaciones, amoxicilina-ácido clavulánico y, a veces, quinolonas [204].

Tanto en la Guía Europea vigente como en la regional, es el primer fármaco recomendado para profilaxis antimicrobiana en ITUR [12, 203].

Cotrimoxazol 160/80 mg dos veces al día durante 3 días o trimetoprim 200 mg durante 5 días sólo deben considerarse fármacos de primera elección en las regiones con unas tasas conocidas de resistencia de *E.coli* < 20% [12, 205].

La combinación trimetoprim-sulfametoxazol es habitualmente activa frente a los siguientes microorganismo: *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus*; *Streptococcus pneumoniae* y *S. viridans*; numerosas enterobacteriaceas; *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, y *Stenotrophomonas maltophilia*. Los enterococos, la *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, y anaerobios suelen ser resistentes o son menos susceptibles [203]. El TMP-SMX es también efectivo frente a *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocystogenes*, muchas especies de *Nocardia*, la *Yersinia enterocolitica* y la *Legionella pneumophila* [130, 206, 207].

Nitrofurantoína

La nitrofurantoína se asocia con un grado muy bajo de resistencia bacteriana en la flora fecal, cercano al 2% [124]. Este fármaco tiene la ventaja de ser eliminado en altas concentraciones por el tracto urinario durante períodos breves, lo cual lleva a

erradicar las infecciones que se están iniciando, pero no disminuyen las enterobacterias en la vagina ni en la flora fecal [208].

La única indicación de nitrofurantoína es la infección urinaria, pero actualmente se usa poco. Puede emplearse para la profilaxis de infecciones urinarias cuando se realiza cateterismo o instrumentación del tracto urinario inferior, sin embargo estudios recientes demostraron que la profilaxis diaria con nitrofurantoína cuando se realiza cateterización no reduce el riesgo de ITU posoperatoria tras reconstrucción pélvica. [209].

Son sensibles a nitrofurantoína, *E.coli*, *S. Aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria* y *S. Epidermidis*. Los *Enterobacter* and *Klebsiella* requieren dosis más altas y algunas cepas pueden ser resistentes. Se consideran susceptibles a la nitrofurantoína aquellos gérmenes que son inhibidos por concentraciones de hasta 25 µg/ml, mientras que son considerados como resistentes aquellos que requieren concentraciones de 100 µg/ml o más [210].

Resistencia antimicrobiana de los patógenos urinarios

Se ha publicado 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 [210]. Sin embargo en nuestro medio es habitual realizar un UC a las 1-2 semanas después de haber terminado el tratamiento antibiótico.

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 [211].

Se han descrito como factores de riesgo asociados a las infecciones comunitarias por enterobacterias productoras de BLEE: la hospitalización previa, el tratamiento antibiótico en los meses previos (incluyendo cefalosporinas de tercera y de segunda

generación, penicilina y quinolonas), la infección urinaria recurrente, la edad avanzada, la diabetes y el sexo masculino [19, 127].

- El aumento de cepas resistentes a antibióticos

El aumento de bacterias Gram-negativas patógenas con multirresistencias a antibióticos representa una amenaza para la salud humana.

Se está produciendo un incremento sin precedentes de aparición de cepas resistentes y hay solo unos pocos nuevos antibióticos activos contra algunas bacterias Gram-negativas [261].

El aumento de las resistencias de las bacterias Gram-negativas se debe primeramente a los genes de resistencia a antibióticos transportados en plásmidos que se pueden diseminar eficientemente entre las poblaciones bacterianas. Las cepas bacterianas y los plásmidos pueden ser también rápidamente transportados por todo el mundo por las migraciones y viajes de los humanos. A gran escala esta diseminación no se detecta, siendo las cepas resistentes transportadas en la flora humana normal y solo son evidentes cuando son la causa de una infección endógena como una ITU [262].

7.2. Profilaxis no antimicrobiana

Medidas higiénico-dietéticas

En nuestro grupo de trabajo y dentro del Grupo de Suelo Pelviano de nuestra área de salud, desde el año 2003 se estableció un protocolo de tratamiento profiláctico de las ITUR que incluía biofeedback de suelo pelviano con electrodos de superficie sin electroestimulación, en principio para las mujeres con ITUR y algún grado de incontinencia urinaria con o sin hipermovilidad del cuello vesical [19].

Años después, se ha seguido en esta línea de investigación, de la relación de las ITUR y la corrección de la incontinencia urinaria [147, 252]

Profilaxis inmunoactiva frente a las infecciones urinarias

En el contexto de la necesidad de pautas profilácticas, por la propia naturaleza de la enfermedad, dependiente de características del huésped y del patógeno, variables geográficas y temporales, la carestía del manejo de las ITU, y el gran problema de salud pública que supone la aparición de resistencias, se abren líneas de investigación para encontrar una vía profiláctica que excluya la administración de antibióticos en las pacientes con ITUR [148].

Se han propuesto numerosas vacunas frente a las ITU durante los últimos 20 años. Incluyen vacunas sistémicas y mucosas, utilizando E.coli uropatógenas muertas por calor o proteínas recombinantes, incluyendo adhesinas de las fimbrias y proteínas de la membrana externa [263-272].

A pesar de todos los esfuerzos, solo dos vacunas dirigidas contra un amplio array de cepas de E.coli uropatógena, una usando una mezcla de 10 cepas de E.coli uropatógena muertas por calor y otra utilizando fimbrias H recombinantes, demostraron una protección significativa en animales contra la cistitis después de un ataque por E.coli, la cual supone el 90% de las ITU [263-265, 269].

Aunque las vacunas elaboradas con bacterias muertas por calor mostraron resultados prometedores en la reducción de la frecuencia de las ITUR con la aplicación vaginal en mujeres sexualmente activas de edades entre 20 - 50 años en ensayos clínicos fase II [269], estas vacunas no fueron aprobadas [212].

Mobley y cols propusieron la utilización de los receptores de la adquisición de hierro que se encuentran en la membrana externa de la E coli uropatógena como antígenos para una vacuna mucosa [270].

Uno de estos antígenos, el IutA, induce protección contra la infección vesical. Alteri describió la utilización de datos genómicos y proteómicos previamente establecidos para identificar seis receptores de hierro de la membrana externa asociados a patógenos: ChuA, Hma, Iha, IreA, Iron and IutA, como potenciales dianas para vacunas contra E coli uropatógena. De este modo, una vacuna que incluya receptores de la adquisición del hierro múltiples puede mejorar la protección [270].

- Terapia inmunoactiva

Aunque no es una vacuna en el sentido tradicional del término, Uro-Vaxom®, aprobado en algunos países, demostró ser efectivo en la profilaxis de ITU en humanos con historia de ITUR crónica, en numerosos estudios doble ciego controlados, de forma similar a la profilaxis antibiótica [223, 224, 273].

Uro-Vaxom® está compuesto por extractos bacterianos de 18 cepas de E. coli. Se toma una vez al día vía oral durante 3 meses. Después necesita “asistencia o refuerzo” con regímenes adicionales cada 6 - 12 meses [274, 275].

Se considera que actúa como un agente inmunoactivo.

Un estudio demostró que los ratones tratados oralmente con Uro-Vaxom® durante 10 días presentaban un aumento de la IL-6 y el interferón gamma en la vejiga urinaria, y tras la estimulación de la vejiga con lipopolisacárido, exhibían una marcada reducción de la inflamación [276].

Los estudios sugieren que el efecto antiinflamatorio no está mediado por el sistema inmune adaptativo, si no que apuntan a la hipótesis de que el Uro-Vaxom® induce tolerancia al lipopolisacárido como mecanismo de protección de los pacientes contra las ITUR [277, 278].

Vacunas bacterianas polivalentes

- Efectos en humanos. Mecanismo de acción

Para aumentar las 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 [213] [149].

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. (figura 47).

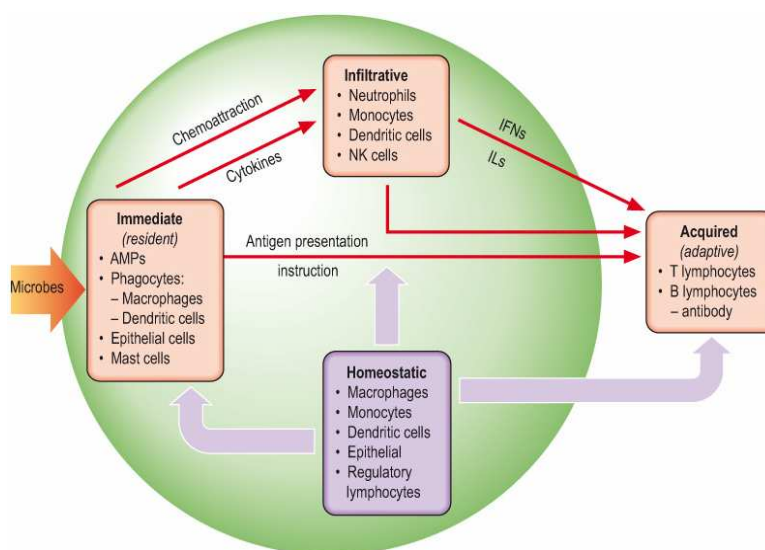


Figura 47
Espectro de la respuesta inmune innata [214].

Como puede apreciarse en la figura 47, 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 responsables de la inmunidad innata, desregulan la respuesta inflamatoria y la antimicrobiana cuando ya no se necesitan para optimizar la utilización de recursos y el bienestar del huésped.

- Experiencia durante la comercialización.

Desde el año 2010 se han comercializado más de 6000 vacunas de Uromune®.

Desde el momento de su comercialización no se había recibido ninguna notificación de reacción adversa moderada/grave en un primer estudio realizado por nuestro grupo [204].

En el último año, se han comunicado 4 casos de reacción adversa. En los 4 casos se ha tratado de reacciones cutáneas autolimitadas. Dos pacientes presentaron erupción en cara y cara anterior de tórax y ambas extremidades superiores durante aproximadamente 3 horas. Otras dos pacientes refirieron sólo sensación de prurito en la cara y parte anterior del cuello. En las 4 pacientes se suspendió la profilaxis. Ninguna de estas 4 pacientes presentaba historial de alergias a medicamentos o a otras sustancias.

7.3. Seguimiento de los pacientes con ITUR.

La definición de ITU no complicada en adultos de la guía europea de Urología incluye la cistitis aguda y la pielonefritis en individuos por otra parte sanos. Estas ITU ocurren con más frecuencia en mujeres sin anomalías estructurales o funcionales, trastornos renales o comorbilidades que pudieran conducir a resultados de gravedad y que precisan más atención [116].

En la muestra investigada se encuentran múltiples diagnósticos secundarios que han sido analizados, en relación a la distribución similar en ambos grupos de estudio, bacterias cultivadas y resistencias desarrolladas.

No hubo diferencia en la distribución de alergias a antibióticos u otras sustancias, diabetes mellitus o tabaquismo entre ambos grupos.

En las mujeres con estatus alérgico se consiguió un buen control de la infección con vacuna bacteriana polivalente, siendo el tiempo libre de enfermedad significativamente superior incluso al encontrado en mujeres no alérgicas. La compleja interrelación inmunidad innata-adquirida en la ITUR podría dar explicación a estos hallazgos.

La aparición de E.coli resistentes fue más frecuente con la profilaxis antibiótica que con vacuna bacteriana polivalente. La resistencia más frecuente encontrada fue contra quinolonas y cotrimoxazol en las mujeres diabéticas con profilaxis antibiótica. La DM como factor favorecedor de ITU y de las ITU como factor de descompensación de la DM podría explicar estos hallazgos.

Diagnóstico clínico

El diagnóstico de cistitis aguda no complicada se puede realizar con alta probabilidad basándose en la historia clínica de síntomas irritativos urinarios: disuria, frecuencia y urgencia, y la ausencia de secreción vaginal o irritación, en las mujeres que no tienen otros factores de riesgo para padecer ITU complicada [77].

Sin embargo, para ser ortodoxos con los criterios de inclusión de las pacientes seleccionadas, sólo se incluyeron pacientes con ITU demostrada mediante urocultivo.

El tiempo de evolución del padecimiento alcanza 40 años en algunas pacientes, y ello nos obligó a seleccionar un periodo de tiempo corto relativamente (3 meses) para analizar los urocultivos y ver la distribución de cepas en ambos grupos estudiados.

Diagnóstico de laboratorio

El test urinario dipstick está muy extendido en nuestro medio en Atención Primaria. Es una alternativa razonable y aceptada tanto en la guía europea en los casos de cistitis aguda no complicada [279, 280] como en la guía Atención Primaria –

Urología vigente a nivel regional [165]. Sin embargo, este proceder no ha sido utilizado en el presente estudio como medio diagnóstico de ITU.

Por otra parte, el urocultivo es obligatorio en los casos de sospecha de pielonefritis, síntomas que no se resuelven en 2-4 semanas después de completar el tratamiento y en las mujeres con síntomas atípicos [128,281].

Un recuento $> 10^3$ cfu/mL de uropatógenos es un diagnóstico microbiológico en mujeres que presentan síntomas de cistitis aguda complicada [282].

Las mujeres que presentan síntomas atípicos bien en el caso de cistitis aguda no complicada, bien en el caso de pielonefritis aguda no complicada, así como aquellas en las que fracasa el tratamiento antibiótico apropiado, han de ser investigadas en mayor profundidad [164].

Seguimiento

Un urinoanálisis o urocultivo de rutina a pacientes asintomáticas no está indicado según la guía europea [33, 117].

Sin embargo, en nuestro medio, es un proceder habitual el realizar un urocultivo de control pasados al menos 7 días tras la finalización del ciclo antibiótico de tratamiento.

Por otra parte, y aunque la presentación de este estudio es como retrospectivo, desde la constitución del grupo interdisciplinar Atención Primaria – Urología – Medicina Preventiva y Salud Pública, en septiembre de 2009, se decidieron controles evolutivos a las pacientes con ITUR al mes, 3, 6 y anualmente mediante urocultivos con antibiograma.

En mujeres cuyos síntomas no se resuelven al final del tratamiento, y aquellas en las que sí se resuelven los síntomas pero vuelven a aparecer en 2 semanas, se han de realizar urocultivos con antibiograma según la guía europea de Urología. Para indicar el tratamiento en estas situaciones, se debe suponer que el microorganismo infectante no es sensible al antibiótico utilizado en primer lugar, y se ha de indicar un nuevo tratamiento de 7 días de duración con otro antibiótico distinto [167].

8. AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE LAS VACUNAS

En el acto de la autorización quedan reflejadas en la ficha técnica aprobada las características más importantes de la vacuna para conocimiento de los profesionales sanitarios y en el prospecto la información más relevante para el paciente [225].

8.1. Antecedentes históricos de la autorización

En España, se ha modificado el procedimiento para la autorización de las vacunas, que han pasado de estar ligadas a salud pública a utilizar los procedimientos usuales para el resto de los medicamentos [226, 228]. Ello hace que la situación Española se armonice con la existente en la Unión Europea [227] por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos y que consagra a las vacunas como medicamentos especiales en la Unión Europea.

8.2. La autorización de las vacunas en el momento actual

Los incidentes graves no sólo han ocurrido en el campo de los medicamentos convencionales, sino también en el campo de las vacunas. Uno de los más graves y significativos fue el incidente Cutter (260 casos de poliomiélitis en vacunados y contactos familiares y comunitarios, como consecuencia de fallos en la inactivación de una vacuna antipoliomelítica inactivada en USA) [283]. Otro muy preocupante fue el episodio del SV-40 (virus del mono que se transmitió a seres humanos por vacunas atenuadas e inactivadas antipoliomelíticas como consecuencia del uso de cultivos primarios de mono) pero que finalmente no dio origen aparentemente a ninguna consecuencia grave [284].

Convendría diferenciar entre la decisión de la autorización de comercialización de las vacunas, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y Agencia Europea del Medicamento (EMA), de las decisiones de su utilización en forma de campañas de vacunación (Autoridades de Salud Pública/Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud) y de la decisión sobre financiación y precios que corresponde a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Es por ello que hay que centrar el tema en los procesos de autorización y mantenimiento de la vacuna en el mercado (que son los propios de las instituciones regulatorias: AEMPS y EMA).

8.3. Los procedimientos de autorización de comercialización

El procedimiento centralizado

El procedimiento es también obligado para medicamentos huérfanos y para productos cuya indicación terapéutica sea el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el cáncer, los trastornos neurodegenerativos o la diabetes. Desde el 20 de mayo de 2008, dicho procedimiento es también obligatorio para los medicamentos de uso humano que contienen una sustancia activa nueva y cuya indicación terapéutica sea el tratamiento de enfermedades autoinmunes y otras disfunciones inmunes o enfermedades víricas. El término obligado significa que los estados miembros de la Unión no pueden autorizar este tipo de productos por procedimientos propios. Además, el procedimiento centralizado puede utilizarse en el caso de cualquier nuevo medicamento, en especial si no existe una autorización del mismo en ningún estado de la Unión y en el caso de que exista una innovación terapéutica. También podrían autorizarse genéricos por esta vía [231].

Aunque la autorización y la coordinación es realizada por la EMEA, la evaluación científica de las solicitudes es realizada por los estados miembros, especialmente por el ponente y el coponente asignados a cada producto [231].

El procedimiento nacional

Cuando una vacuna era sometida anteriormente a autorización en varios países, podía haber discrepancias en la resolución de las solicitudes dando origen a discrepancias en la autorización (autorizarla o no autorizarla) o a otras divergencias, por ejemplo en las especificaciones del producto, en las indicaciones autorizadas o incluso en el periodo de validez y en la temperatura de almacenamiento [226].

El procedimiento de reconocimiento mutuo y el descentralizado

El estado de referencia evalúa la solicitud y realiza un informe de evaluación que puede o no ser compartido por los estados concernidos. En el caso de que existan discrepancias entre los estados, puede haber diversas soluciones, que incluyen la retirada de la solicitud en un estado e incluso el desencadenamiento de un arbitraje que afecta a todos los estados y puede generar la desaparición de la autorización preexistente. Un comité de la EMEA, CMDh (Coordination Group For Mutual

Recognition and Decentralised Procedures (human)) procura la aproximación de posturas.

8.4. La solicitud

El módulo 5

Un aspecto esencial en el mantenimiento de una vacuna en el mercado es la valoración de los riesgos durante su uso. En definitiva se trata de valorar las reacciones adversas en relación con la utilización y por tanto, la aceptabilidad de las mismas. Este tipo de análisis puede dar lugar, en situaciones extremas, a la retirada del producto o a modificaciones de la información proporcionada en la ficha técnica y en el prospecto. El sistema Español de farmacovigilancia agrupa las acciones que las administraciones públicas realizan para obtener y valorar las reacciones adversas a los medicamentos. Las obligaciones de declarar las reacciones adversas alcanzan a los profesionales sanitarios y a los titulares de las autorizaciones de comercialización [236].

9. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS/FARMACODINÁMICOS

Los requerimientos para los estudios farmacocinéticos y su diseño se consideran caso por caso y se recomendará que los solicitantes obtengan asesoramiento científico de las autoridades competentes de la UE [233].

9.1. Inmunogenicidad

Consideraciones generales del método

Si se dispone de un modelo de enfermedad animal deberían realizarse los estudios farmacodinámicos iniciales para determinar la inmunogenicidad (y seguridad) para dicha vacuna, indicando la dosis, posología y vías de administración para ser evaluados en estudios clínicos [235].

Las primeras investigaciones para desarrollar un estímulo protector contra la *E coli* uropatógena utilizaron diversos antígenos núcleo capsulares, el lipopolisacárido (LPS) y bacterias muertas por calor para provocar una respuesta inmune protectora [285, 286].

Se ha demostrado que células enteras o preparaciones de extractos celulares proporcionan una modesta protección a corto plazo en algunos individuos [287, 288].

Por su gran abundancia en la superficie celular y su demostrado papel en la patogénesis en las E.coli uropatógenas [289].

Las fimbrias han sido consideradas Diana para desarrollar vacunas con sus componentes proteicos. Por ejemplo, la inmunización con la adhesina de las fimbrias tipo 1: FimH, conjugada con “*chaperone* ≈ carabina, acompañante, caperuza” periplásmica, la FimC, reduce la colonización en la vejiga murina en un 99.9%, así como también proporciona protección en un modelo en primate [264, 265].

Las vacunas realizadas con subunidades basadas en diversas moléculas expuestas en la superficie como las fimbrias P (PapDG complex), alpha hemolisina, fimbrias Dr, el receptor IroN de la salmonela, y la conjugación del polisacárido K13 capsular con el toxoide de la difteria se ha demostrado que induce al menos alguna respuesta inmune en animales inmunizados [290-294].

Caracterización de la respuesta inmune

- Requerimientos mínimos para pruebas inmunológicas

Los protocolos deberán especificar y detallar la metodología que se utilizará para evaluar la respuesta inmune a la vacunación. Estos deben ser consistentes durante todo el estudio, validados (incluyendo el uso de estándares internacionales tales como los de la OMS, siempre que estén disponibles) y reproducibles. Si se producen cambios en las metodologías que sean inevitables se deben realizar validaciones cruzadas adecuadas [238].

- Inmunogenicidad en función de los posibles receptores de las vacunas

La extrapolación de los datos de una población a otra requiere de una justificación científica que no puede ser posible sin la aportación de datos específicos. Para algunos tipos de vacunas se aceptará que algunos de estos aspectos se investiguen después de la autorización inicial. Sin embargo, si la vacuna tiene potencial de utilidad en poblaciones específicas, dichos estudios deben realizarse lo antes posible dentro del programa de desarrollo clínico [238].

- Correlaciones inmunológicas de protección

Cuando no hay establecida una correlación inmunológica de protección de la vacuna, todos los esfuerzos irán encaminados en describir la correlación entre la respuesta inmune para un antígeno y la eficacia protectora de la vacuna. En última

instancia, es deseable que se definan una o más relaciones inmunológicas de protección para protección a corto y largo plazo. En la mayoría de los casos se prevé que la relación inmunológica esté basada en la medida de anticuerpos funcionales, pero sería aceptable definir un nivel de anticuerpo no funcional medido por inmunoensayo siempre que la relación con el anticuerpo funcional esté bien descrita [229].

Idealmente, la confirmación de una relación inmunológica de protección (al menos a corto plazo) debe estar basada sobre el estudio de respuestas inmunes en al menos un subgrupo de vacunas, durante los estudios clínicos realizados de eficacia protectora. Los protocolos de los estudios de eficacia protectora deben también predefinir el cuándo y el cómo, en caso de fallo de la vacuna, la evaluación inmunológica del paciente y el tipo de microorganismo infeccioso. Sin embargo, los estudios de eficacia no siempre serán factibles. Para algunos antígenos una posible alternativa podría ser la estimación de la efectividad con estudios prospectivos llevados a cabo durante las campañas de vacunación post autorización, con el fin de establecer relación de protección a corto y/o largo plazo [238].

Diferencias clínicamente importantes en la respuesta inmune

El objetivo principal de la mayoría de estos estudios será demostrar la no inferioridad entre grupos de tratamiento con respecto a la respuesta inmune para cada antígeno de interés. No obstante, en algunos casos (por ejemplo comparaciones de fórmula con y sin un adyuvante) el objetivo será demostrar la superioridad de la respuesta inmune para al menos un antígeno de la fórmula. En ambos casos, es necesario establecer objetivos y se presentarán en el protocolo del estudio para juzgar la no inferioridad o superioridad de la respuesta inmune para cada antígeno de interés [295].

La dificultad habitual encontrada en dichos estudios, está en la selección del criterio primario más importante y la definición de lo que debería constituir una diferencia clínicamente significativa en la respuesta inmune para un antígeno (si el objetivo es demostrar no inferioridad o superioridad) entre grupos de vacunas. Si se han establecido las relaciones inmunológicas de protección correspondiente a uno o más antígenos en una vacuna, el objetivo principal debería ser por lo general una comparación entre tasas de seroprotección. Si no se han establecido las relaciones

inmunológicas de protección con respecto a un antígeno, el parámetro deberá ser seleccionado y justificado [295].

De momento, solo podemos hablar de comparación entre grupos de tratamiento o profilaxis [203]. El criterio primario seleccionado ha sido hasta ahora el número de urocultivos positivos para bacterias uropatógenas. Estamos trabajando en la elaboración de protocolos que permitan medir en un número adecuado de pacientes variables inmunológicas.

Estudios de inmunogenicidad esenciales

- Estudios de búsqueda de dosis

Debe estudiarse la cantidad más baja de antígeno que provoca una respuesta inmune protectora (si se conoce) y estos resultados se tendrán en cuenta para determinar una especificación adecuada de vida útil de la vacuna. Si no se conoce lo que sería una respuesta inmune adecuada se tendrá que determinar los niveles de antígeno por encima de los cuales no habría incremento apreciable de respuesta [238]. El régimen estándar de aplicación de Uromune® son dos “toque de spray” sublinguales una vez al día. En algunas pacientes, a lo largo de los últimos 4 años, se ha indicado el doble de dosis.

Estas pacientes no se han incluido en el presente estudio, y son objeto, igual que aquellas a las que se les administra una “dosis de recuerdo” a los dos años de haber tenido la primera administración, de estudio aparte.

- Determinación de la pauta primaria de vacunación

La capacidad de una serie primaria para obtener memoria inmune puede demostrarse mediante la administración de una dosis de refuerzo al menos a los 6-12 meses después de completar la serie primaria.

El régimen estándar de aplicación de Uromune® son dos “toque de spray” sublinguales una vez al día. En algunas pacientes, a lo largo de los últimos 4 años, se ha indicado el doble de dosis.

Estas pacientes no se han incluido en el presente estudio, y son objeto, igual que aquellas a las que se les administra una “dosis de recuerdo” a los dos años de haber tenido la primera administración, de estudio aparte.

La planificación de los estudios para determinar las pautas apropiadas necesita tener en cuenta la naturaleza del antígeno, tipo de población (niños, viajeros, ancianos), el perfil cinético de respuesta de anticuerpo que indujo la vacuna y las recomendaciones oficiales aplicables para las pautas. Si la vacuna está destinada a pacientes con alteración de la función inmune (bebés prematuros, inmunodeprimidos y pacientes hemodializados) será necesario determinar las pautas específicas para estos grupos. Las variaciones geográficas que afecten a la epidemiología de la infección y a la prevalencia de diferentes géneros/serotipos serán tenidas en cuenta por si requiriesen cambios en las pautas de inmunización [229, 238].

A mujeres tratadas con inmunosupresores bien por trasplante renal, bien por enfermedades reumatológicas, les hemos administrado la vacuna Uromune® bajo estrecha vigilancia. Dado que no contiene componentes activos patógenos parecía una opción razonable. Los resultados son objeto de estudio aparte.

- Duración de la protección y la necesidad de un calendario de dosis de refuerzo

Por lo tanto, la recomendación para el refuerzo puede estar basada en un seguimiento inmunológico a largo plazo (anticuerpo humoral y cuando sea posible inmunidad mediada por células) y/o datos sobre la eficacia de la vacuna obtenidos durante el periodo de post autorización. Además, puede ser necesaria más de una dosis de refuerzo para proporcionar una protección de por vida. Por lo tanto, independientemente de los datos disponibles en el momento de la autorización inicial, se deben planificar estudios posteriores a la comercialización para determinar la necesidad de dosis de refuerzo y deben ser incluidos en el expediente de solicitud [237].

Algunas mujeres han reclamado en visitas de control pautadas anualmente “recuerdo de la vacuna” por si vuelven a padecer ITU. Se les ha vuelto a recetar. Estamos monitorizando las recaídas del cuadro ITUR en mujeres sometidas a profilaxis con vacuna o con antibiótico.

Otras pacientes, tras un periodo de 1-2 años sin ITU han presentado una ITU y reclaman vacuna, pues ha supuesto “el mayor periodo que recuerdan sin ITU”.

9.2. Eficacia y efectividad

Estudios controlados aleatorios

En caso de que haya algún problema para inyectar soluciones inactivas o no existiera ninguna vacuna que pudiera ser administrada al grupo control con la misma pauta que el grupo activo, se aceptaría que el grupo control no reciba tratamiento alguno. Esta situación es menos deseable que un diseño doble ciego, en cuyo caso sería muy importante que las personas involucradas en la administración de la vacuna no participen en el seguimiento del estudio (especialmente en la evaluación de la eficacia) [229].

Si la vacuna a administrar al grupo control fuera rechazada por los participantes, se diseñaría un estudio controlado aleatorio, para estimar la eficacia protectora relativa de una vacuna candidata, comparada con una vacuna autorizada, que proteja frente a la misma infección. El hecho de que al menos una vacuna ya esté aprobada para la prevención de la enfermedad, puede hacer que sea difícil identificar una población de estudio que todavía tenga una incidencia de la enfermedad, que permita que se hagan estimaciones fiables de eficacia [229].

Se ha escrito, presentado y proyectado un estudio doble ciego con Uromune®. Algunos factores han retrasado el proyecto varios años:

- La eficacia y seguridad demostrada en un ámbito tan reducido como lo es un Área de Salud de 330,000 habitantes: el “boca a boca” hace que las pacientes demanden la vacuna y resulte más difícil solicitar permiso para autorizar una posibilidad del empleo ciego de un placebo.
- Motivos económicos.
- Motivos administrativos y de tiempo.

Población de análisis.

En los estudios que comparan tasas de enfermedad entre los vacunados y los grupos control que no reciben producto que les confiera protección, el propósito es demostrar la superioridad del grupo vacunado. En este caso puede ser apropiado, con la oportuna justificación, que el análisis primario se base en vacunas con fracaso, por ejemplo casos de enfermedad en individuos que recibieron todas las dosis de la medicación del estudio y fueron infectados por el microorganismo incluido en la vacuna. Sin embargo, es muy importante que sean presentados los análisis adicionales.

Estos tienen que incluir análisis de las tasas de enfermedad para todos los tipos de microorganismos y todos los participantes que han recibido al menos una dosis de medicación [240].

En nuestro caso, solo tenemos oportunidad de comparar la tasa de urocultivos positivos en el grupo con profilaxis antibiótica y el grupo con vacuna Uromune®.

Nuestro análisis primario se basa en el fracaso o resultados encontrados en las pacientes con profilaxis antibiótica.

Criterios de valoración clínicos

En la mayoría de los casos la evaluación de la eficacia protectora se centrará en la capacidad de la vacuna para prevenir las infecciones clínicamente aparentes. Si un microorganismo es capaz de causar una serie de infecciones, la variable principal en cualquier estudio debe ser cuidadosamente seleccionada de acuerdo con la indicación propuesta [240].

Una vacuna candidata puede contener antígenos derivados de uno o varios tipos de la misma especie para los cuales hay un potencial de protección cruzada contra los tipos no incluidos en la vacuna (por ejemplo para las vacunas neumocócicas, vacunas contra el rotavirus y las vacunas de virus de papiloma humano. Por lo tanto, el criterio principal de valoración por lo general, se define como la eficacia protectora de cualquier tipo de vacuna justificado en base a análisis primarios de todas las infecciones causadas por ese microorganismo y en análisis secundarios centrados en los distintos tipos de vacunas. En cualquier caso los estudios con vacunas candidatas con potencial para conferir protección cruzada, deben tener un plan para realizar análisis secundarios de tasas de infección para tipos no incluidos en la vacuna [240].

En nuestro caso, la vacuna “estándar” evaluada contiene 4 tipos distintos en una proporción de 25% de *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*. En un primer estudio piloto tuvimos en consideración la proporción de urocultivos positivos para cada especie [12]. Posteriormente, y en aras de estandarizar el estudio, se decidió esta proporción, sin encontrar reducción de la eficacia. La respuesta favorable y espectacular en la mayoría de las pacientes la podemos explicar en la base del fundamento de la estimulación del sistema inmune innato, lo cual simplifica y apoya esta profilaxis.

Definición del caso

En el supuesto de que se confirme un caso de infección (o un marcador alternativo apropiado de progresión) en un vacunado, debemos considerar si el caso constituye un fracaso verdadero de la vacuna. Por ejemplo, basándonos en el conocimiento de la cinética de la respuesta inmune puede ser apropiado que los fracasos estén limitados a individuos que ya han completado la serie de inmunización primaria y definir el fracaso cuando hayan pasado un número especificado de días después de la última dosis. Aún así, el solicitante siempre debe proporcionar datos de todos los casos de infección o progresión y también debe informar del número de casos que ocurran después de dosis consecutivas de una pauta. Todos los fracasos (tal como se han definido) o cualquier otro caso excepcional, deben ser investigados al detalle para determinar si lo que ha fallado ha sido debido a factores relacionados con el huésped [240].

Los tiempos de control pautados sirven para recoger los casos. Además, siguiendo la guía vigente regional [12], las pacientes son instruidas para recoger su orina y entregarla pre-tratamiento antibiótico, si ocurre la incidencia de una ITU intercurrente.

La detección de casos

La determinación del periodo apropiado para la estimación de casos proactivos durante un estudio, requiere especial atención y se determina principalmente por las características de la enfermedad a prevenir y el objetivo de protección pretendido en la autorización inicial. Estos planes deberán determinar la duración de la protección y la necesidad de refuerzo o dosis adicionales [240].

Las pacientes incluidas en este estudio reconocen los síntomas de ITU. Sin embargo, en algunos casos, la edad o condiciones como la DM pueden alterar la detección de casos en el seguimiento. Una limitación de este estudio es que la práctica habitual en nuestro medio es de una revisión anual previo urocultivo y sistemático de orina. ¿Han existido bacteriurias significativas en el periodo? Desconocemos la respuesta.

9.3. Efectividad de las vacunas

Puede que no sea posible o conveniente para los solicitantes llevar a cabo estudios que evalúen la efectividad de la vacuna ya que puede ser necesario coordinar

redes regionales o nacionales para asegurar la detección de los casos de manera fiable. Por lo tanto los solicitantes deben coordinar todos los aspectos en la vigilancia de la enfermedad en curso y las posibilidades de estimación de la efectividad con las autoridades de salud pública apropiadas, en países donde el producto vaya a ser usado y donde estén incorporados los sistemas de vigilancia. Es posible que sólo se puedan obtener estimaciones fiables de eficacia en algunos países en los que se han iniciado campañas de vacunación adecuadas y en los que ya existe una infraestructura adecuada para identificar casos. Por ello, probablemente, sea inadecuado extrapolar las estimaciones de eficacia que han sido obtenidas para otros usos (como el uso de la misma vacuna a diferentes o algunos sectores seleccionados de población) [229].

En Europa es bien conocido el problema de salud pública que suponen las ITU. Sin embargo los sistemas de vigilancia de este padecimiento no están implantados desde el mismo momento en que no es una enfermedad contagiosa o cree una alarma o peligro social.

Así mismo, en colaboración con las autoridades de salud pública, los solicitantes deben tratar de asegurar que los datos obtenidos sobre la duración de la protección, necesidad de refuerzo, interferencias inmunológicas y la designación u otras confirmaciones de supuestas relaciones inmunológicas de protección, sean difundidos a todas las partes interesadas, incluidas las autoridades competentes de la UE y que la información aportada se actualice. El potencial de prevención a largo plazo de la vacuna debe ser tenido en cuenta en el periodo de post autorización cuando sea apropiado en el modo de uso previsto para la vacuna [229].

En nuestro medio, estamos al inicio del estudio del análisis de la duración de la protección.

9.4. Consideraciones especiales para el desarrollo de vacunas

Interferencia inmune

- Vacunas que contienen más de un antígeno

El diseño de los estudios para evaluar la interferencia dependerá de la naturaleza de los antígenos que han sido combinados. Por ejemplo, si dos antígenos no han sido formulados juntos antes, se debe comparar la respuesta inmune cuando se administran individualmente frente a la respuesta producida por el producto combinado. Sin embargo, puede haber circunstancias en las que podría no ser necesario o incluso no

factible dar todos o algún antígeno en una nueva combinación. Por lo tanto la consideración de la necesidad y el alcance de los estudios de interferencia inmune deben decidirse caso por caso. Se recomienda a los solicitantes consultar con las autoridades competentes de la UE en caso de que la situación no esté clara y/o el solicitante plantee omitir los estudios de interferencia inmune [229].

Pocos casos del estudio piloto fueron formulados con proporciones variables de, por ejemplo 80% de *Escherichia coli*, 5% *Proteus vulgaris*, 10% *Klebsiella pneumoniae* y 5% *Enterococcus faecalis*, u otras combinaciones según los urocultivos de los últimos años [204]. La proporción estandarizada de ejemplo 25% de *Escherichia coli*, 25% *Proteus vulgaris*, 25% *Klebsiella pneumoniae* y 25% *Enterococcus faecalis* arrojó resultados de protección favorables que simplificaba la indicación de la profilaxis.

- **Administración conjunta de vacunas**

En muchos casos, sería suficiente tener resultados satisfactorios, para dar una información general sobre la administración conjunta con determinados tipos de antígenos, sin tener que hacer referencia a los nombres de las marcas. En ocasiones, por los problemas relacionados con el producto, puede ser necesario dar a conocer las marcas en la información de la prescripción. Por ejemplo, se han observado variables de mejora o pérdida de respuesta inmune a sacáridos conjugados cuando las proteínas transportadoras para productos co-administrados son los mismos o diferentes, por lo que las generalizaciones no se pueden hacer más allá de las vacunas estudiadas [229].

Reacciones cruzadas en respuesta inmune

Una reacción cruzada beneficiosa ocurre cuando el anticuerpo frente a un antígeno de un microorganismo muestra afinidad frente al antígeno de una o más especies o serotipos de microorganismos diferentes. En algunos casos, puede ser posible acumular evidencias suficientes de estudios de eficacia protectora y/o de estudios de respuesta inmunofuncional para protección contra especies o subtipos no incluidos en la vacuna [229].

Aprobación basada en datos muy limitados

En principio, hay varias vías para abordar esta situación. En algunos casos, se pueden obtener datos relevantes sobre eficacia protectora a través de modelos de estudio de desafío en animales. Puede haber relaciones inmunológicas de protección

establecidas para antígenos muy similares pero no idénticos que podrían ser utilizados, mientras tanto, como guía probable de eficacia. Si es posible, los estudios inmunológicos deben centrarse en la medición de las respuestas inmunes funcionales. Tomando conjuntamente estos estudios y otras investigaciones relevantes, se pueden obtener datos razonables de eficacia; con estos se puede generar una relación de presunción riesgo-beneficio que pueda dar soporte a la autorización. Todo lo anterior debe quedar reflejado en el informe de prescripción [229].

9.5. Seguridad clínica y requisitos en farmacovigilancia

Pre-autorización

Las diferencias en el perfil de seguridad pueden ser observadas entre ciertas poblaciones y también con dosis consecutivas durante el calendario de vacunación. En estos casos, puede ser necesario obtener suficientes datos para detectar al menos efectos adversos no comunes en varias subpoblaciones antes de la autorización de comercialización y/o el solicitante aborde estos asuntos a través de estudios posteriores a la comercialización [233].

Post-autorización

Las consideraciones generales para la farmacovigilancia y para el desarrollo de un plan son las mismas que para otros tipos de productos medicinales. Sin embargo, las vacunas son casi siempre administradas a personas sanas. Este hecho tiene implicaciones para la re-evaluación constante de la relación global beneficio-riesgo de la vacuna [233].

9.6. Calidad de Vida relacionada con la Salud (CVRS)

Los resultados percibidos por las pacientes en esta investigación clínica a través del cuestionario de CVRS SF 36 ponen de manifiesto que mejora en su Calidad de Vida y en el bienestar de los pacientes dado que éstos han tenido la capacidad de informar con exactitud, cuantitativamente, sobre los 8 dominios o componentes de los que consta este cuestionario. La mejora desde el punto de vista global lo hace de manera significativa, es decir, su percepción de mejoría se debe a la intervención profesional con el tratamiento de las IUR y esta se manifiesta hasta casi los cuatro años post-intervención, 45 meses.

En el GA (*tratamiento profiláctico con antimicrobianos*), la percepción de la mejoría en todo el período de seguimiento está en niveles por debajo del 80, dicha mejoría se produce además en todos los dominios o componentes hasta el mes 39 post-intervención, en que vuelven a sus niveles el Rol Físico 68, el Dolor Corporal 67 y el rol Emocional 72. Los demás componentes siguen mejorando has 6 meses después.

En el GB (profilaxis con vacuna bacteriana), la percepción de la mejoría por parte de los pacientes está en el nivel 90 y dicha mejoría se produce en todos los dominios o componentes hasta el mes 51 post-intervención, es decir, hasta los 4 años post- tratamiento con vacuna. Lo que indica unos buenos resultados percibidos por los pacientes durante mas de 4 años de seguimiento clínico.

Por otra parte, al comparar estos resultados con los valores de referencia de la población general española en mujeres delos mismos grupo estéreos, se puede afirmar que ambas intervenciones mejoran la percepción de la Calidad de Vida de las mujeres y sus valores están en general por encima de los valores de referencia o estándar. La única excepción es el componente que valora la Función Social y esto ocurre fundamentalmente en el grupo de tratamiento antibiótico (313).

Por último, hay que tener presente en la interpretación de estos resultados que según experiencias previas en estudios con el SF 36, éste cuestionario obtine peores puntuaciones en mujeres y en todas las escalas. También que sus valores de refencia en la población española son siempre menores en mujeres y en todas las escalas o componentes. Lo que supone una mejoría de las evidencias observadas dada mayor validez y consistencia de los resultados obtenidos en esta investigación de mujeres.

9.7. Limitaciones del Estudio

Como en todo trabajo de investigación clínica se producen una serie de segos y/o errores que los investigadores deben de tratar de evitar y controlar para mejorarla validez de las observaciones y de los resultados. Es decir, obtener evidencias científicas para la toima de decisiones profesionales asistenciales.

En este trabajo los directores y el doctorando son conscientes de que se han producido algunos; pero éstos no debilitan los buenos resultados obtenidos.

Estos son los siguientes:

-. No ha existido una *muestreo aleatorio simple* de la muestra; pero la asignación de la intervención, ya fuera el tratamiento profiláctico antimicrobiano o la vacuna polibacteriana, se asignó por *muestreo no probabilístico consecutivo* que consiste en seleccionar pacientes que cumplen los criterios de selección especificados en el protocolo de estudio sin que intervenga el azar, pero asegura una cobertura adecuada de la variabilidad clínica al seleccionar 1 de cada tres mujeres con Historia Clínica de ITUR. Este tipo de muestreo es el más utilizado en los Ensayos Clínicos

-. No ha existido *enmascaramiento* por parte de los pacientes, los pacientes sabían el tratamiento profiláctico que recibían; pero se estima que esto no ha sesgado los resultados clínicos ni la percepción de las pacientes en relación con su Calidad de Vida percibida y estimada a través de la autocumplimentación del cuestionario SF 36.

-. Por otra parte ha existido *enmascaramiento* en la valoración de los resultados clínicos dado que el doctorando y los evaluadores desconocían a que pacientes pertenecían los datos y los resultados obtenidos.

VI
CONCLUSIONES

1ª. En pacientes con infecciones urinarias de repetición, la mejor prevención de la infección se consigue con *vacuna bacteriana polivalente* en comparación con antibiótico en pauta supresiva.

2ª. El tiempo libre de enfermedad de infección urinaria es significativamente superior utilizando *vacuna bacteriana polivalente* frente a profilaxis antibiótica.

3ª. El tiempo libre de enfermedad o tiempo que transcurre desde el momento de terminar la profilaxis con pauta supresiva antibiótica vía oral convencional y la aparición de una ITU se observa un promedio es de 23.19 días.

4ª. El tiempo libre de enfermedad o tiempo que transcurre desde que termina la profilaxis con vacuna bacteriana de administración sublingual contra las infecciones de orina y la aparición de una ITU se observa un promedio es de 359.50 días.

5ª. Cuando las pacientes se estratificando por diagnósticos secundarios, la protección que proporciona la *vacuna bacteriana polivalente* frente a las infecciones urinarias es superior a pautas supresivas antibióticas.

6ª. Se detecta un repunte de la aparición de infecciones en el grupo de profilaxis con vacuna a partir del decimo segundo mes de seguimiento, lo cual podría indicar la necesidad de buscar en estudios futuros el tiempo adecuado para introducir la dosis de recuerdo.

7ª. La Calidad de Vida relacionada con la Salud percibida por las pacientes es superior utilizando profilaxis con *vacuna bacteriana polivalente* que con pauta supresiva antibiótica. Esta mejoría se muestra también en los distintos componentes del SF 36 y también es superior a la población femenina de referencia.

VII

BIBLIOGRAFÍA

1. Howes, D. and S. Henry, Urinary Tract Infection. Female. 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): 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): 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: 2097.
7. Foxman, B., Epidemiología de las infecciones del tracto urinario: incidencia, la morbilidad y costos económicos. *Am J Med*, 2002. 113(1): 5-13.
8. Sedor, J. and S.G. Mulholland, Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *Urol Clin North Am*, 1999. 26(4): 821-8.
9. 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): 625-663.
10. Tolkoff-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. 1203-1238.
11. Grabe, M., et al., Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology Guidelines., 2010: 162.
12. Grabe, M., et al., Guidelines on Urological Infections., in European Association of Urology Guidelines. 2013: ArnHem, The Netherlands. 110.
13. Bjerklund-Johansen, T., et al., Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an ESU/ESIU classification system. . *Internat J Antimicrob Agents*, 2011. 385: 64-70.
14. Nicolle, L., Update in Adult Urinary Tract Infection. *Curr Infect Dis Rep*, 2011. 13(6): 552-560.
15. Maki, D. and P. Tambyah, Engineering out the risk of infection with urinary catheters. *Emerging Infectious disease*, 2001. 7(2).
16. Members-of-the-Medical-Research-Council-Bacteriuria-Committee., Recommended terminology of urinary-tract infection. *Br Med J*, 1979. 2: 717-719.
17. 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. 521-526.
18. Newcastle-Asymptomatic-Bacteriuria-Research-Group, Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne. *Arch Dis Child*, 1975. 50: 90-102.
19. Andreu-Domingo, A., et al., Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2011. 29(1): 52-57.

20. 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): 481-6.
21. Foster, R., Uncomplicated urinary tract infections in women. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2008. 35: 235-48.
22. 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)): 1082-1090.
23. Bioquell. *Escherichia coli*. Life Sciences.
24. Foxman, B. and A. Schaeffer, *Urinary Tract Infections in Adults*, ed. National-Kidney-and-Urologic-Diseases-Information-Clearinghouse. Vol. 12. 2011, Betesda: National Institutes of Health Publication. 2097.
25. Stapleton, A.E., et al., The globoseries glycosphingolipid sialosyl galactosyl globoside is found in urinary tract tissues and is a preferred binding receptor *In vitro* for uropathogenic *Escherichia coli* expressing pap-encoded adhesins. *Infect Immun*, 1998. 66(8): 3856-61.
26. 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. *J Clin Invest*, 1992. 90(3): 965-72.
27. Lorenzo-Gomez, M., *Úlcera de Hunner en cistopatía intersticial*. Colección privada. 2012.
28. Hooton, T., Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Agentes Antimicrob*, 2001. 17(4): 259-268.
29. Scholes, D., et al., Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*, 2000. 182(4): 1177-1182.
30. Raz, R., et al., Recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis*, 2000. 30(1): 152-156.
31. Bent, S., et al., Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*, 2002. 287(20): 2701-10.
32. Medical-Research-Council-Bacteriuria-Committee., Recommended terminology of urinary tract infectious. *Br Med J*, 1979. 2: 717-719.
33. Nicolle, L., La infección urinaria complicada en adultos. *J Infect Dis Med Microbiol*, 2005. 16(6): 349-360.
34. Neal-Jr, D., Infecciones del tracto urinario complicadas. *Urol Clin N Am*, 2008. 35(1): 13-22.
35. Kallenius, G., et al., Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet*, 1981. 2: 1369-1372.
36. Neal, D., et al., Experimental prostatitis in nonhuman primates: II. Ascending acute prostatitis. *Prostate*, 1990. 17: 233-239.
37. Suarez-Carrillo, E. Aparato genital femenino. Proyecto Coeducación 2006; Proyecto Biosfera.
38. Bisono, N. Aparato genital masculino. *Semiología Quirúrgica* 2012.

39. Neal, D., Host defense mechanisms in urinary tract infections. *Urol Clin North Am*, 1999. 26(4): 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: 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): 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): 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): 617-24.
44. Centers-for-Disease-Control., Current trends increase in hospital discharge survey rates for septicaemia: United States, 1979-1987. *MMWR*, 1990. 39: 31-34.
45. Levy, M., et al., SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003. 31(4): 1250-6.
46. Vincent, J. and H. Korkut, Defining Sepsis. *Clinics in Chest Medicine*, Volume 29, Issue 4, December 2008, Pages). 2008. 29(4): 585-590.
47. Bernard, G., et al., Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001. 344: 699-709.
48. Dellinger, R. and M. Levy, Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2008. 36(1): 296-327.
49. Nguyen, B., et al., Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*, 2006. 48: 28-54.
50. Len-Abad, O., Sepsis y shock séptico. *Medicine*, 2006. 9: 3211-8.
51. Mensa, J. and J. Gatell, Sepsis, Sepsis Grave y Shock séptico., in *Infecciones en Urgencias*, J. Mensa and J. Gatell, Editors. 2005, Antares: Madrid. 476-479.
52. 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): S513-S526.
53. Silva-Abuín, J., et al., Nefrectomía parcial por absceso en mujer diabética. *Archivo Privado*. 2011.
54. 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): 1054-1065.
55. Gómez-Rodríguez, J., Actualización del marco conceptual y manejo de la sepsis, sepsis severa y shock séptico. *Revista Med*, 2009. 17(1): 116-129.
56. Chenoweth, C. and S. Saint, Urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*, 2010. 25(1): 103-115.

57. Foxman, B., Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*, 2002. 113 Suppl 1A: 5S-13S.
58. Mazzulli, T., Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol*, 2002. 168: 1720-2.
59. Maki, D.G. and P.A. Tambyah, Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis*, 2001. 7(2): 342-7.
60. Patton, J., D. Nash, and E. Abrutyn, Urinary tract infection: economic considerations. *Med Clin North Am*, 1991. 75(2): 495-513.
61. Mirón-Canelo, J., Calidad de vida relacionada con la salud: un indicador de resultados y efectividad clínica., in Suelo Pelviano, M. Lorenzo-Gómez, Editor. 2013, Ratio Legis: Salamanca. 259-269.
62. Lorenzo, S., Comentario: Estructura, proceso y resultado de la atención sanitaria. *Rev Calidad Asistencial*, 2001. 16(Supl 1): 1.
63. Donabedian, A., Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund Q*, 1966. 44: 166-203.
64. Alonso, J., L. Prieto, and J. Antó, La versión española de SF 36 Health Survey: Cuestionario de Salud SF 36: in instrumento para la medida de resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*, 1995. 104: 771-76.
65. Badia, J. and J. Alonso, La medida de la salud. Guías de escalas en español. 4ª ed. Ed. J. Badía. 2007, Barcelona: Edittec.
66. Mirón-Canelo, J. and M. Alonso-Sardón, Medidas de frecuencia, asociación e impacto. *Rev Medicina y Seguridad en el Trabajo.*, 2008. 54: 93-102.
67. Vilagut, G., et al. [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. *Gac Sanit*, 2005. 19(2): 135-50.
68. <http://healthcaredir.com/2011/11/07/cystitis/>. 2011.
69. Course-Syllabus. Transitional epithelium. Medical Microscopic Anatomy.CBNS602 2000.
70. Wofgang, K., D. Joklik, and H. Willett, *Zinsser Microbiology*. 1994, Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana.
71. Brock, T. and M. Madigan, *Microbiology*. 6ª ed. 1993, Mexico: Hispanoamericana.
72. Lorenzo-Gómez, M., *Sondaje uretral tras resección transuretral*. Colección privada. 2012.
73. Chenoweth, C.E. and S. Saint, Urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*, 2011. 25(1): 103-15.
74. Creative-Commons. *KLebsiella pneumoniae*. Open Educational Resources (OER) 2010.
75. Harold, Y. Acute and Chronic Cystitis. *Harrisons Principles of Internal Medicine* 1994; 13th.
76. McIsaac, 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: 2201-6.

77. Stamm, W. and T. Hooton, Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*, 1993. 329: 1328-1334.
78. García-Álvarez, S., A. Caamaño-Troitiño, and C. Sánchez-Hernández, Estudio de resistencias en atención primaria de las infecciones del tracto urinario. *Cad Aten Primaria*, 2011. 18: 181-187.
79. Horcajada, J., L. Sorlí, and M. Montero, Tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas del tracto urinario inferior. *Tratamiento de la Pielonefritis Aguda, in Infecciones del tracto urinario.*, C. Pigrau, Editor. 2013, ERGON: Madrid. 57-72.
80. DOWSETT, A. *Proteus mirabilis*. *Science and Technology* 2012. b220/0486.
81. 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: c2096.
82. 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): 568-74.
83. 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): 19819.
84. Sanchez-Artola, B., Factores de riesgo de *E. coli* resistente a quinolonas en infección urinaria comunitaria. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva*, 2011(Abril 2011): 1626.
85. Milo, G., et al., Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005. 2: p. CD004682.
86. Canadian-Task-Force, The periodic health examination. *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Can Med Assoc J*, 1979. 121(9): 1193-254.
87. 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): 103-120.
88. 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): 745-58.
89. 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: 69-76.
90. 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: 468-75.
91. 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.

92. Llor, C. and A. Moragas, Tratamiento y prevención de las infecciones urinarias de repetición. *Form Med Contin Aten Prim*, 2011. 18(3): 146-55.
93. Hooton, T. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *UpToDate* 2012.
94. 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): 66-70.
95. Foxman, B., et al., Urinary tract infection: self reported incidence and associated costs. *Annals of Epidemiology*, 2000. 10(8): 509-15.
96. Iosif, C.S., et al., Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol*, 1981. 141(7): 817-20.
97. Robinson, D. and L.D. Cardozo, The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*, 2003. 62(4 Suppl 1): 45-51.
98. Suckling, J., A. Lethaby, and R. Kennedy, Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): CD001500.
99. Moehrer, B., A. Hextall, and S. Jackson, Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): CD001405.
100. Conway, P., A. Cnaan, and T. Zaoutis, Recurrent urinary tract infections in children. *JAMA*, 2007. 298: 179-186.
101. 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. 2007.
102. Kassir, K., et al., Cytokine profiles of pediatric patients treated with antibiotics for pyelonephritis: potential therapeutic impact. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001. 8(6): 1060-3.
103. Steven, L., et al., Pediatric Urinary Tract Infections. *Pediatr Clin N Am*, 2006. 53: 379-400.
104. 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.
105. García-Nieto, V., et al., Sensivity and specificity of four procedures for estimating the renal function to detect morphological anomalies in paediatric patients. *Pediatr Nephrol*, 2005. 20: C104.
106. 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: 981-983.
107. Walker, R.D., 3rd, et al., Renal growth and scarring in kidneys with reflux and a concentrating defect. *J Urol*, 1983. 129(4): 784-6.
108. 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: 167-172.

109. Kaitz, A., Urinary concentrating ability in pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *J Clin Invest*, 1961. 40: 1331-1338.
110. Wettergren, B., et al., Six year follow up of infants with bacteriuria on screening. *BMJ*, 1990. 301: 845-848.
111. Garcia Nieto, V.M., et al., Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate. *Acta Paediatr*, 2008. 97(1): 96-9.
112. Laborde, K., et al., Glomerular function and microalbuminuria in children with insulin-dependent diabetes. *Pediatr Nephrol*, 1990. 4: 39-43.
113. Valles, P. and M. Cruzado, Renal functional reserve and microalbuminuria excretion in vesicoureteral reflux after surgery correction. *Medicina (B Aires)*, 1993. 53(6): 507-13.
114. García-Nieto, V., et al., Bacteriuria asintomática. *Boletín de Pediatría*, 2011. 51: 3-10.
115. Fernández-González, L., et al., Bacteriuria asintomática. Revisión de nuestra casuística. *An Esp Pediatr*, 2000. 52(4): 151-152.
116. Hooton, T.M. and W.E. Stamm, Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*, 1997. 11(3): 551-81.
117. 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): 643-54.
118. Hooton, T. Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. *UpToDate* 2011.
119. 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: S216-27.
120. Matsumoto, T. and J. Kumazawa, Urinary tract infection in geriatric patients. *Int J Antimicrob Agents*, 1999. 11(3-4): 269-73.
121. Kumazawa, J. and T. Matsumoto, Complicated Urinary Tract Infections., in *Infectiology*, T. Bergan, Editor. 1997, Karger: Switzerland. 19-26.
122. 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): 189-96; discussion 213-6.
123. Fox, B.C., et al., A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med*, 1990. 89(3): 255-74.
124. Bozzette, S.A., et al., A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*, 1995. 332(11): 693-9.
125. Lashev, L.D. and R. Mihailov, Pharmacokinetics of sulphamethoxazole and trimethoprim administered intravenously and orally to Japanese quails. *J Vet Pharmacol Ther*, 1994. 17(5): 327-30.

126. Sullins, A.K. and S.M. Abdel-Rahman, Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Paediatr Drugs*, 2013. 15(2): 93-117.
127. Mandell, G. and W. Petri, *Fármacos antimicrobianos: sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos contra infecciones de vías urinarias*. . 9th ed. Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman A, eds. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 1996, México DF: McGraw-Hill Interamericana.
128. Fihn, S.D., Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med*, 2003. 349(3): 259-66.
129. Zinner, S. and K. Mayer, *Sulfonamides and trimethoprim*. 6th ed. Mandell, Douglas and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Disease*. 2005, New York: Churchill Livingstone.
130. Stamm, W.E. and T.M. Hooton, Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*, 1993. 329(18): 1328-34.
131. Abarzua, C. and C. Zajer, Reevaluación de la sensibilidad antimicrobiana de patógenos urinarios en el embarazo. . *Rev Chil Obstet Ginecol*, 2002. 67: 226-23.
132. Faro, S. and D.E. Fenner, Urinary tract infections. *Clin Obstet Gynecol*, 1998. 41(3): 744-54.
133. Kunin, C.M., Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis*, 1994. 18(1): 1-10; quiz 11-2.
134. Naber, K.G., Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents*, 2001. 17(4): 331-41.
135. Frimodt-Moller, N., Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19(6): 546-53.
136. Wagenlehner, F.M. and K.G. Naber, Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect*, 2006. 12 Suppl 3: 67-80.
137. Orenstein, R. and E.S. Wong, Urinary tract infections in adults. *Am Fam Physician*, 1999. 59(5): 1225-34, 1237.
138. Keating, G.M., Fosfomicin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*, 2013. 73(17): 1951-66.
139. Bitsori, M., S. Maraki, and E. Galanakis, Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol*, 2013.
140. Gupta, K., et al., Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med*, 2007. 167(20): 2207-12.
141. Nickel, J.C., Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: Part 2--Modern management. *J Urol*, 2005. 173(1): 27-32.
142. Geerts, A.F., et al., Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013. 69(9): 1701-7.

143. Hooton, T.M., et al., Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA*, 1995. 273(1): 41-5.
144. Pelletier, L.J., et al., A comparison of macrobid (nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals) and macrodantin (nitrofurantoin macrocrystals) in the treatment of acute episodes of uncomplicated urinary tract infections. *Adv Ther*, 1992. 9: 32-45.
145. Iravani, A., et al., A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*, 1999. 43 Suppl A: 67-75.
146. Sangrador, C.O., Manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia. *Rev Pediatr Aten Primaria*, 2008. 10(2): 39-64.
147. Horcajada, J. and M. Fariñas, Implicaciones de las resistencias bacterianas en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2005. 23(1): 1-3.
148. Angel Diaz, M., et al., [Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2009. 27(9): 503-10.
149. Gonzalez-Chamorro, F., et al., [Urinary tract infections and their prevention]. *Actas Urol Esp*, 2012. 36(1): 48-53.
150. Anukam, K.C., et al., Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus GR-1* and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect*, 2006. 8(12-13): 2772-6.
151. Karlsson, M., et al., *Lactobacillus rhamnosus GR-1* enhances NF-kappaB activation in *Escherichia coli*-stimulated urinary bladder cells through TLR4. *BMC Microbiol*, 2012. 12: 15.
152. Beerepoot, M.A., et al., *Lactobacilli* vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*, 2012. 172(9): 704-12.
153. McMillan, A., et al., Disruption of urogenital biofilms by *lactobacilli*. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011. 86(1): 58-64.
154. Gupta, K., et al., Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol*, 2007. 177(6): 2357-60.
155. Foo, L.Y., et al., A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod*, 2000. 63(9): 1225-8.
156. Allan, G.M. and L. Nicolle, Cranberry for preventing urinary tract infection. *Can Fam Physician*, 2013. 59(4): 367.
157. Wang, C.H., et al., Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012. 172(13): 988-96.

158. Stapleton, A.E., Cranberry-containing products are associated with a protective effect against urinary tract infections. *Evid Based Med*, 2013. 18(3): 110-1.
159. Stapleton, A.E., et al., Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 2012. 87(2): 143-50.
160. Grischke, E.M. and H. Ruttgers, Treatment of bacterial infections of the female urinary tract by immunization of the patients. *Urol Int*, 1987. 42(5): 338-41.
161. Nayir, A., et al., The effects of vaccination with inactivated uropathogenic bacteria in recurrent urinary tract infections of children. *Vaccine*, 1995. 13(11): 987-90.
162. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Note for guidance on the clinical evaluation of vaccines., CHMP/VWP/164653/2005, Editor. 2005.
163. 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.
164. Turvey, S. and D. Broide, Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125: S24-32.
165. Turvey, S.E. and D.H. Broide, Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125(2 Suppl 2): S24-32.
166. Janeway, C.A., Jr. and R. Medzhitov, Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 2002. 20: 197-216.
167. Liu, A., M. Zasloff, and R. Johnston, Innate immunity, in *Middleton's Allergy: Principles and Practice.*, N. Franklin-Adkinson, et al., Editors. 2010, Mosby: Philadelphia. Pa. Edinburgh. 19-35.
168. Oettgen, H. and D. Broide, Introduction to mechanisms of allergy disease., in *Allergy*, T. Holgate, et al., Editors. 2011, Saunders Ltd: Tucson AZ, USA. 2.
169. Lavelle, E.C., et al., The role of TLRs, NLRs, and RLRs in mucosal innate immunity and homeostasis. *Mucosal Immunol*, 2010. 3(1): 17-28.
170. 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): 17-25.
171. Schlöndorff, D. Toll-Like receptors of *Drosophila*.
172. Mantecón, M., et al., Variaciones e interpretación del urocultivo tras una refrigeración de las muestras de orina superior a 24 horas. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed*, 2008. 2: 19-26.
173. Kabelitz, D. and R. Medzhitov, Innate immunity--cross-talk with adaptive immunity through pattern recognition receptors and cytokines. *Curr Opin Immunol*, 2007. 19(1): 1-3.
174. Pancer, Z. and M.D. Cooper, The evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Immunol*, 2006. 24: 497-518.
175. Beutler, B., Innate immunity: an overview. *Mol Immunol*, 2004. 40(12): 845-59.

176. Bianchi, M.E., DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*, 2007. 81(1): 1-5.
177. 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): 845-851.
178. Andreu, A., et al., *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, ed. E. Cercenado and R. Cantón. Vol. 1. 2010, Madrid: SEIMC.
179. Kass, E., Asymptomatic Infections of the Urinary Tract. *Trans Assoc Amer Physicians*, 1956. 69: 59-63.
180. 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: 450-6.
181. Royo, F.C., *Función Sexual Femenina en Castilla y León: Rangos de Normalidad*, in DEPARTAMENTO Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia. 2010, Universidad de Valladolid: Valladolid. p. 330.
182. 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): 768-770.
183. Conrad, S., R. Busch, and H. Huland, Complicated Urinary Tract Infections. *Eur Urol*, 1991. 19(Suppl 1): 16-22.
184. 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): 1538-48.
185. 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: 1793-1800.
186. Ferreira, F., et al., Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA*, 2001. 286: 1754-1758.
187. 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): 686-96.
188. Koneman, E. *Diagnóstico microbiológico*. 5ª ed. 2000, Buenos Aires-Argentina: Editorial Medica Panamericana.
189. Najjar, M.S., C.L. Saldanha, and K.A. Banday, Approach to urinary tract infections. *Indian J Nephrol*, 2009. 19(4): 129-39.
190. Stamey, T.A., *Pathogenesis and treatment of urinary tract infections*. 1980.
191. Lagomarsino-Ferrari, E. *Infección del tracto urinario*. Manual de Pediatría. 2008.
192. Davis, D., et al., *Tratado de Microbiología*. 3ª ed. 1994, Buenos Aires: Salvat.

193. Raz, R., et al., Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis*, 2000. 30(1): 152-6.
194. Thomas, W.E., et al., Bacterial adhesion to target cells enhanced by shear force. *Cell*, 2002. 109(7): 913-23.
195. Wu, X.R., et al., Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int*, 2009. 75(11): 1153-65.
196. Mulvey, M.A., J.D. Schilling, and S.J. Hultgren, Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun*, 2001. 69(7): 4572-9.
197. Bishop, B.L., et al., Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nat Med*, 2007. 13(5): 625-30.
198. Song, J., et al., TLR4-mediated expulsion of bacteria from infected bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(35): 14966-71.
199. Ragnarsdottir, B., et al., Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nat Rev Urol*, 2011. 8(8): 449-68.
200. Springall, T., et al., Epithelial secretion of C3 promotes colonization of the upper urinary tract by *Escherichia coli*. *Nat Med*, 2001. 7(7): 801-6.
201. Chromek, M., et al., The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med*, 2006. 12(6): 636-41.
202. 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): 480-8.
203. Gutierrez-Perez, M. and M. Lorenzo-Gomez, Infecciones urinarias., in *Manejo de la patología urológica en Atención Primaria*. MI Gutiérrez-Pérez and JH Amón-Sesmero, Editors. 2013, MI Gutiérrez-Pérez: Valladolid. 47-105.
204. Lorenzo-Gomez, M.F., et al., Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J*, 2012.
205. Bachman, J., et al., A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA*, 1993. 270(16): 1971-4.
206. Gupta, K. and W.E. Stamm, Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19(6): 554-6.
207. Markowitz, N., E.L. Quinn, and L.D. Saravolatz, Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med*, 1992. 117(5): 390-8.
208. Dagan, R., et al., Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*, 1992. 11(3): 198-203.
209. Williams, J.W., Jr., et al., Randomized controlled trial of 3 vs 10 days of trimethoprim/sulfamethoxazole for acute maxillary sinusitis. *JAMA*, 1995. 273(13): 1015-21.

210. Schaeffer, A., Catheter-associated bacteriuria. *Urol Clin North Am*, 1986. 13: 735-747.
211. Dieter, A.A., et al., Oral antibiotics to prevent postoperative urinary tract infection: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2014. 123(1): 96-103.
212. Lorenzo-Gómez, MF, et al. Aplicación y aprendizaje del biofeedback perineal y de la electroestimulación vaginal en la incontinencia urinaria de esfuerzo. in VI Jornadas Nacionales de Fisioterapia. 2004. Salamanca: Universidad de Salamanca.
213. Lorenzo-Gómez, MF, et al., Relación entre la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo y la infección del tracto urinario. . Asociación Española de Urología. Libro de abstracts, 2012. LXXVII Congreso Nacional de Urología. Vigo. 13-16 Junio 2012): P-306.
214. Hannan, T., et al., Early Severe Inflammatory Responses to Uropathogenic *E. coli* Predispose to Chronic and Recurrent Urinary Tract Infection. *PLoS Pathog*, 2010. 6: e1001042.
215. Lorenzo-Gómez, MF, et al. Recurrent Urinary Infection: Effectiveness of Bacterial Individualized Vaccine. in International Conference on Global Health and Public Health Education. 2011. Hong Kong. China.: School of Public Health and Primary Care. The Chinese University of Hong Kong. China.
216. Rock, F., Hardiman, G., Timans, J., Kastelein, R., Bazan, J. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(2): 588-93.
217. Gay, N., Keith, F. *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature*, 1991. 351(6325): 355-6.
218. Sabroe, I., Read, R., Whyte M., Dockrell D., Vogel, S., Dower, S. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. *J Immunol*, 2003. 171(4): 1630-35.
219. Tlaskalova-Hogenova, H., Tuckova, L., et al., Mucosal immunity: its role in defense and allergy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002. 128(2): p.77-89.
220. Holmgren, J., Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med*, 2005. 11(Suppl 4): S45-53.
221. Brandtzaeg, P., Kiyono, H., et al., Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunol*, 2008. 1(1): 31-7.
222. Rossi, R., et al., Overview on cranberry and urinary tract infections in females. *J Clin Gastroenterol*, 2010. 44(Suppl 1): S61-2.
223. Bauer, H., Rahlfs, V., 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): 451-6.
224. Naber, K., Cho, Y., et al., Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*, 2009. 33(2): 111-9.
225. Sanmarti, L. Vacunaciones preventivas, principio y aplicaciones. 2003. Masson: Barcelona.

226. Boletín Oficial del Estado. Procedimiento de autorización de registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. 2007. 267: 45652.
227. Parlamento Europeo. Código comunitario sobre medicamentos para uso humano. 2010. 348: 74.
228. Boletín Oficial del Estado. Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 2013. 1: 54488.
229. European Medicines Agency. Explanatory note on Immunomodulators for the guideline on adjuvants in vaccines for human use. 2006. 244894: p.1-2.
230. Pharmacopoeia, E. Dirección Europea de la Calidad del Medicamento & Cuidado de la Salud. 7.
231. Parlamento Europeo (2004). Procedimiento comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. 136: 1-33.
232. European Medicines Agency (2003). Scientific data requirements for a Vaccine Antigen Master File (VAMF). 3734: 1-5.
233. European Medicines Agency (2005). Note for guidance on the clinical evaluation of vaccines. 1-23.
234. European Medicines Agency (2001). Development of a CPMP Points to Consider on Stability and Traceability Requirements for Vaccine Intermediates. 1-2.
235. European Medicines Agency (1997). Pre-clinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. 1-7.
236. European Medicines Agency (2009). Guideline on adjuvants in vaccines for human use. 1-14.
237. European Medicines Agency (1995). Clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting. 1-10.
238. European Medicines Agency (1998). General consideration for clinical trials. 1-14.
239. Thellin, O., Heinen, E. Pregnancy and the immune system: between tolerance and rejection. *Toxicology*, 2003. 185(3): 179-184.
240. European Medicines Agency (1996). Note for guidance on structure and content of clinical study report. 1-48.
241. European Medicines Agency (2002). Points to consider on multiplicity issues in clinical trials. 1-11.
242. Haylen, B., et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29(1): 4-20.
243. Perrotta, C., et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 2008. 112(3): 689-690.
244. Deville, W. L., et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol*, 2004. 4: 4.

245. Bombardó, D., Palma A. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systemic review and meta-analysis. *BMC Family Practice*, 2011. 12: 111.
246. Hawn, T., et al. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS One*, 2009. 4(e5990).
247. Albert, X., et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004. (3): CD001209.
248. Pfau, A., Sacks, T. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis*, 1992 14(4): 810-814.
249. Griebing, T. Urologic diseases in america project: trends in resource use for urinary tract infections in men. *J Urol*, 2005. 173: 1288-1294.
250. Litwin, M., et al. Urologic diseases in America Project: analytical methods and principal findings. *J Urol*, 2005. 173: 933-937.
251. Warren, J. *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*. Washington, D.C.: ASM Press, 1996. 439.
252. Padilla-Fernández, B., et al. Complicaciones graves y fracasos de la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante cinta suburetral transobturatriz. Aportación de nuestra serie de 523 casos. . XII Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Neurología y Uroginecología. , Cádiz, España, Sociedad Iberoamericana de Neurourología y Uro-Ginecología, 2012.
253. Hagberg, L., et al. Difference in susceptibility to gram-negative urinary tract infection between C3H/HeJ and C3H/HeN mice. *Infect Immun*, 1984. 46: 839-844.
254. Hopkins, W., et al. Lipopolysaccharide responder and nonresponder C3H mouse strains are equally susceptible to an induced *Escherichia coli* urinary tract infection. *Infect Immun*, 1996. 64: 1369-1372.
255. Hopkins, W., et al. Time course and host responses to *Escherichia coli* urinary tract infection in genetically distinct mouse strains. *Infect Immun*, 1998. 66: 2798-2802.
256. Ragnarsdottir, B., et al. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis*, 2007. 196: 475-484.
257. Ragnarsdottir, B., et al. Toll-like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection. *PLoS One*, 2010. 5 (e10734).
258. Gupta, K., et al. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med*, 2001. 135: 41-50.
259. Foxman, B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health*, 1990. 80: 331-333.
260. Johnson, J. Reinfection versus relapse in urinary tract infection. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(3): 495; author reply 495-496.
261. Livermore, D. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother*, 2009. 64(Suppl 1): 29-36.
262. Hannan, T., et al. Host-Pathogen Checkpoints and Population Bottlenecks in

- Persistent and Intracellular Uropathogenic *E. coli* Bladder Infection. *FEMS Microbiol Rev*, 2012. 36(3): 616-648.
263. Uehling, D., et al. Vaginal immunization of monkeys against urinary tract infection with a multi-strain vaccine. *J Urol*, 1994. 151(214-216).
 264. Langermann, S., et al. Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. *Science*, 1997. 276: 607-611.
 265. Langermann, S., et al. Vaccination with FimH adhesin protects cynomolgus monkeys from colonization and infection by uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis*, 2000. 181: 774-778.
 266. Schmidhammer, S., et al. An *Escherichia coli*-based oral vaccine against urinary tract infections potently activates human dendritic cells. *Urology*, 2002. 60(521-526).
 267. Poggio, T., et al. Intranasal immunization with a recombinant truncated FimH adhesin adjuvanted with CpG oligodeoxynucleotides protects mice against uropathogenic *Escherichia coli* challenge. *Can J Microbiol*, 2006. 52: 1093-1102.
 268. Durant, L., et al. Identification of candidates for a subunit vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*, 2007. 75: 1916-1925.
 269. Hopkins, W., et al. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol*, 2007. 177: 1349-1353.
 270. Alteri, C., et al. Mucosal immunization with iron receptor antigens protects against urinary tract infection. *PLoS Pathog*, 2009. 5 (e1000586).
 271. Wieser, A., et al. A multi-epitope subunit vaccine conveys protection against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in mice. *Infect Immun*, 2010. 78: 3432-3442.
 272. Wieser, A., et al. First multi-epitope subunit vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* delivered by a bacterial type-3 secretion system (T3SS). *Int J Med Microbiol*, 2011.
 273. Tammen, H. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. The German Urinary Tract Infection Study Group. *Br J Urol*, 1990. 65: 6-9.
 274. Birder, L., et al. Is the urothelium intelligent? *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 598-602.
 275. Benevolo-de-Andrade, T., et al. BCG Moreau Rio de Janeiro: an oral vaccine against tuberculosis—review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2005. 100: 459-465.
 276. Lee, S., et al. Anti-inflammatory effect of an *Escherichia coli* extract in a mouse model of lipopolysaccharide-induced cystitis. *World J Urol*, 2006. 24: 33-38.
 277. Beeson, P. Development of tolerance to typhoid bacterial pyrogen and its abolition by reticuloendothelial blockade. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1946. 61: 248-250.
 278. Hawn, T. R., et al. Genetic variation of the human urinary tract innate immune response and asymptomatic bacteriuria in women. *PLoS One*, 2009. 4(12): e8300.
 279. Bradbury, S. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract*, 1988. 38(313): 363-365.

280. Lifshitz, E., Kramer, L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med*, 2000. 160(16): 2537-2540.
281. Foxman, B., Brown, P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am*, 2003. 17(2): 227-241.
282. Kunin, C. (1997). *Detection, prevention and management*. Philadelphia, USA, Lea & Febiger.
283. Nathanson, N., Langmuir, A. The Cutter incident. Poliomyelitis following formaldehyde-inactivated poliovirus vaccination in the United States during the Spring of 1955. II. Relationship of poliomyelitis to Cutter vaccine. 1963. *Am J Epidemiol*, 1995 142(2): 109-140; discussion 107-108.
284. Butel, J., Lednicky, J. Cell and molecular biology of simian virus 40: implications for human infections and disease. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91(2): 119-134.
285. Kruze, D., et al. Protection by a polyvalent vaccine against challenge infection and pyelonephritis. *Urol Res*, 1992. 20: 177-181.
286. Straube, E., et al. Effect of immunization with K1-antigen of *Escherichia coli* on the course of experimental urinary tract infection in the rat. *Z Urol Nephrol*, 1986. 79: 335-346.
287. Uehling, D., et al. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol*, 2003. 170: 867-869.
288. Bauer, H., et al. A longterm, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol*, 2005. 47: 542-548.
289. Connell, I., et al. Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996. 93: 9827-9832.
290. Goluszko, P., et al. Vaccination with purified Dr Fimbriae reduces mortality associated with chronic urinary tract infection due to *Escherichia coli* bearing Dr adhesin. *Infect Immun*, 2005. 73(1): 627-631.
291. Russo, T., et al. The Siderophore receptor IroN of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* is a potential vaccine candidate. *Infect Immun*, 2003. 71: 7164-7169.
292. Roberts, J., et al. Antibody responses and protection from pyelonephritis following vaccination with purified *Escherichia coli* PapDG protein. *J Urol*, 2004. 171: 1682-1685.
293. O'Hanley, P., et al. Alpha-hemolysin contributes to the pathogenicity of piliated digalactoside-binding *Escherichia coli* in the kidney: efficacy of an alpha-hemolysin vaccine in preventing renal injury in the BALB/c mouse model of pyelonephritis. *Infect Immun*, 1991. 59(3): 1153-1161.
294. Kumar, V., et al. Protective efficacy and immunogenicity of *Escherichia coli* K13 diphtheria toxoid conjugate against experimental ascending pyelonephritis. *Med Microbiol Immunol (Berl)*, 2005. 194: 211-217.
295. European Medicines Agency (2000). Points to consider on switching between superiority and Non-Inferiority. 1-11.

296. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/rd223-2004.html.
297. Tan, C.K., et al., Fatal *Citrobacter farmeri* meningitis in a patient with nasopharyngeal cancer. *J Clin Microbiol*, 2010. 48(4): 1499-500.
298. Castelo–Branco, C. Nuevas estrategias en salud vaginal. in 11ª Jornada sobre controversias en Ginecología. 2014. Barcelona: Consell Catalá de la Formació Continuada de les Professions Sanitàries.
299. Drelichman, V. and J.D. Band, Bacteremias due to *Citrobacter diversus* and *Citrobacter freundii*. Incidence, risk factors, and clinical outcome. *Arch Intern Med*, 1985. 145(10): 1808-10.
300. Gupta, N., et al., *Citrobacter* bacteremia in a tertiary care hospital. *Scand J Infect Dis*, 2003. 35(10): 765-8.
301. Zhanel, G.G., et al., Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*, 2005. 26(5): 380-8.
302. Gastmeier, P., et al., Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *J Antimicrob Chemother*, 2014.
303. Selvaraj, C., et al., Structural elucidation of SrtA enzyme in *Enterococcus faecalis*: an emphasis on screening of potential inhibitors against the biofilm formation. *Mol Biosyst*, 2014.
304. Jaillon, S., et al., The Humoral Pattern Recognition Molecule PTX3 Is a Key Component of Innate Immunity against Urinary Tract Infection. *Immunity*, 2014. 40(4): 621-32.
305. Akoachere, J.F., et al., Etiologic profile and antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection in two Cameroonian towns. *BMC Res Notes*, 2012. 5: 219.
306. Kim, L.S., G. Wang, and M. Kline, Local Prevalence of Extended Spectrum beta-Lactamase-Producing Bacteria in Urine Cultures. *Obstet Gynecol*, 2014. 123 Suppl 1: 34s-5s.
307. Qian, L., et al., Microbial uropathogens and their antibiotic resistance profile from hospitalized patients in Central Alabama. *Clin Lab Sci*, 2012. 25(4): 206-11.
308. Koningstein, M., et al., Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands. *PLoS One*, 2014. 9(1): e86634.
309. Linhares, I., et al., Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infect Dis*, 2013. 13: 19.
310. Hovelius, B. and P.A. Mardh, *Staphylococcus saprophyticus* as a common cause of urinary tract infections. *Rev Infect Dis*, 1984. 6(3): 328-37.
311. Shayanfar, N., et al., Group B streptococci urine isolates and their antimicrobial susceptibility profiles in a group of Iranian females: prevalence and seasonal variations. *Acta Clin Croat*, 2012. 51(4): 623-6.

312. Bautista-Cruz, F., M. Escalier-Palmer, and J. Frías-Salcedo, Infección urinaria en el paciente diabético. *Rev Sanid Milit Mex*, 1996. 50(6): 231-233.
- 313.-López-García E, Banegas JR, Graciani Pérez-Regadera A, Gutierrez-Fisac JL, Alonso J, Rodríguez-Artalejo F. Valores de referencia de la versión española del Cuestionario de salud SF 36 en población adulta de más de 60 años. *Med Clin (Barc)* 2003; 120 (15): 568-73.

VIII
ANEXOS

ANEXO 1

Cuestionario de calidad de vida SF-36 [215]



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

Esta encuesta tiene por objetivo conocer y valorar el Estado de Salud y Calidad de Vida Relacionada con la Salud, en concreto en este estudio, se evalúa la calidad de vida en relación a su padecimiento de infecciones urinarias de repetición.

El cuestionario es anónimo. Los datos e información contenidos son confidenciales y secretos y su tratamiento/proceso será únicamente estadístico. Su uso se destina exclusivamente a los objetivos de esta investigación.

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Gracias por su colaboración.

NºHC: _____

Sexo: Varón Mujer

Edad: _____ años

PROFESIÓN/OCUPACIÓN: _____

ESTILO DE VIDA:

Consumo de tabaco:paquetes/año.

Exposición a anilinas

Exposición a fenacetina, clornafazina.....

Exposición a ciclofosfamida

Exposición a radiación

Otros

Nivel de estudios:

Ninguno

Estudios 1^{os}

Estudios medios (Bachillerato, Formación Profesional)

Estudios superiores o universitarios

Comorbilidad: ¿padecen algún tipo de enfermedad o dolencia?

No

Sí. Indicar: Enfermedades del corazón
Tensión arterial alta
Asma o enfermedad pulmonar
Diabetes
Úlcera o enfermedad estomacal
Enfermedad intestinal
Enfermedad de los riñones
Enfermedad del SNC
Anemia u otra enfermedad de la sangre
Cáncer
Depresión
Enfermedad locomotora o articular
Otro problema médico: _

CVRS

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- 5 Excelente
- 4 Muy buena
- 3 Buena
- 2 Regular
- 1 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 5 Mucho mejor ahora que hace un año
- 4 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 2 Algo peor ahora que hace un año
- 1 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

- 1 Sí
- 2 No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

- 1 Sí
- 2 No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

- 1 Sí
- 2 No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 5 Nada
- 4 Un poco
- 3 Regular
- 2 Bastante
- 1 Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 6 No, ninguno
- 5 Sí, muy poco
- 4 Sí, un poco
- 3 Sí, moderado
- 2 Sí, mucho
- 1 Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 5 Nada
- 4 Un poco
- 3 Regular
- 2 Bastante
- 1 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS **4 ÚLTIMAS SEMANAS**. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 6 Siempre
- 5 Casi siempre
- 4 Muchas veces
- 3 Algunas veces
- 2 Sólo alguna vez
- 1 Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 6 Siempre
- 5 Casi siempre
- 4 Muchas veces
- 3 Algunas veces
- 2 Sólo alguna vez
- 1 Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 6 Siempre
- 5 Casi siempre
- 4 Muchas veces
- 3 Algunas veces
- 2 Sólo alguna vez
- 1 Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- 6 Siempre
- 5 Casi siempre
- 4 Muchas veces
- 3 Algunas veces
- 2 Sólo alguna vez
- 1 Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Algunas veces
- 4 Sólo alguna vez
- 5 Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 5 Totalmente cierta
- 4 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 2 Bastante falsa
- 1 Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

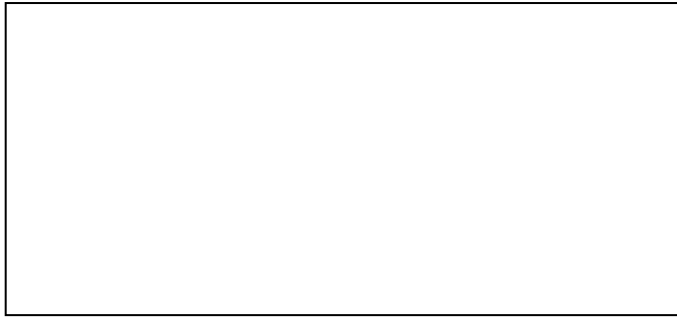
- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 5 Totalmente cierta
- 4 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 2 Bastante falsa
- 1 Totalmente falsa

Fecha: _____

Observaciones:



Referencia:

Cuestionario de calidad de vida por síntomas urinarios (Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española de SF 36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF 36): in instrumento para la medida de resultados clínicos. Med Clin (Barc) 1995; 104: 771-76.): Adaptación del Prof Dr D José Antonio Mirón Canelo. Departamento de Medicina y Salud Pública de la Facultad de Medicina de Salamanca.

CUANTIFICACIÓN:

ESTAR BIEN = TENER MUCHOS PUNTOS

ESTAR MAL= TENER POCOS PUNTOS

ANEXO 2

Abreviaturas utilizadas en el texto

APFIEQ-CyL	Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas de Castilla y León.
BA	Bacteriuria asintomática
CMF	Comité de Evaluación de Medicamentos de uso Humano
CTD≈DTC	Documento Técnico Común
CUMS	Cistouretrografía miccional secuencial
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud.
DAMP	Daño-Asociado a Patrones Moleculares
DM	Diabetes mellitus.
DGS	Disialosil-galactosil-globósido.
EAU	European Association of Urology.
E coli	Escherichia coli
EMA	European Medicines Agency: acrónimo hasta diciembre de 2009 → EMA European Medicines Agency: desde diciembre de 2009, vigente actualmente.
EPINE	Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España.
ExPEC	Escherichia coli patógenos extraintestinales
FDA	Food and Drug Administration
GMC ó GMT	Media geométrica de la concentración o media geométrica del título de anticuerpos.
GRUMUR	Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico y Renal
IBL	Inhibidor de beta-lactamasas.
IBSAL	Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca..
ICH	International Conference on Harmonisation
ICUD	International Consultation on Urological Diseases
ITU	Infección del tracto urinario.
ITUAC	Infección del tracto urinario asociadas a catéter.
ITUR	Infecciones del tracto urinario de repetición.
IU	Incontinencia urinaria.
LCR	Líquido cefalorraquídeo.
NHSN	National Healthcare Safety Network
NKT	Natural killer T cells
NLR	nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat receptors

PABA	ácido p-aminobutírico
PAI	Islas de patogenicidad.
PAM	Presión arterial media.
PAMP	Patrones Asociados a Patógenos
PAS	Presión arterial sistólica.
PRR	Receptores de Reconocimiento de Patógenos
RIR	retinoic acid-inducible gene-I (RIG-)-like receptors
SD	Standart desviation.
SGG	Sialosil-galactosil-globósido
SMX	sulfametoxazol.
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
TAS	Tensión arterial sistólica.
THF	ácido tetrahidrofólico
TLR	Toll like receptor
TMP	trimetoprim
TNF	Factor de necrosis tumoral
UFC	Unidad formadora de colonias
UIV	Urografía intravenosa.
VHS	Virus del herpes simple
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.
WBC	White blood cell

ANEXO 3

Leyenda de figuras

- Figura 1 Clasificación sumatoria de distintos parámetros de las ITU.
- Figura 2 *Escherichia coli*.
- Figura 3 Úlcera de Hunner en cistopatía intersticial.
- Figura 4 Uretra y aparato genital femeninos.
- Figura 5 Uretra y genitales masculinos.
- Figura 6 Nefrectomía parcial por absceso en mujer con DM, IU y BA.
- Figura 7 Algoritmo de terapia temprana dirigida por metas.
- Figura 8 Mecanismo ascendente en la fisiopatología de las ITU.
- Figura 9 Epitelio transicional.
- Figura 10 Sondaje uretral en el Servicio de Urología.
- Figura 11 *Klebsiella pneumoniae*.
- Figura 12 Imagen anatomopatológica de cistitis.
- Figura 13 *Proteus mirabilis*.
- Figura 14 Sistema inmune humano integrado
- Figura 15 *Drosophila*.
- Figura 16 Inmunidad innata y adquirida.
- Figura 17 Representación del sistema inmunitario de las mucosas en humanos.
- Figura 18 Producción de IgA según la mucosa que se estimule.
- Figura 19 Resumen del CTD (Documento Técnico Común).
- Figura 20 Cronograma de los puntos de control.
- Figura 21 Distribución de edad en GA.
- Figura 22 Distribución de edad en GB.
- Figura 23 Distribución de edad en GA y en GB.
- Figura 24 Distribución de los años de padecimiento de ITUR en GA.
- Figura 25 Distribución de los años de padecimiento de ITUR en GB.
- Figura 26 Distribución de los años de padecimiento de ITUR en GA y en GB.
- Figura 27 Distribución de los días de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica y el momento de análisis en GA.
- Figura 28 Distribución de los días de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis con vacuna y el momento de análisis en GB.
- Figura 29 Distribución de los días de seguimiento desde la fecha clave o fecha de terminación de la profilaxis antibiótica (C1) o con vacuna (C2) y el momento de análisis en GA y en GB.

- Figura 30 Distribución del TLE en los grupos estratificados por segundos diagnósticos en GA.
- Figura 31 Distribución del TLE en los grupos estratificados por segundos diagnósticos en GB.
- Figura 31 Distribución del IMC en GA.
- Figura 32 Distribución del IMC en GB.
- Figura 33 Distribución del IMC en GA y en GB.
- Figura 35 Correlación entre el IMC y la edad en GA.
- Figura 36 Correlación lineal entre la edad y el IMC en GA.
- Figura 37 Correlación entre IMC y la edad en GB.
- Figura 38 Correlación lineal entre la edad y el IMC en GB.
- Figura 39 Distribución de IMC en GA y en GB.
- Figura 40 Distribución de IMC en el GA en mujeres que toman medicación concomitante con efecto urodinámico.
- Figura 41 Distribución de IMC en el GA en mujeres sin medicación concomitante con efecto urodinámico.
- Figura 42 Distribución del IMC en el GA en las mujeres con tratamiento concomitante con efecto urodinámico y sin tratamiento concomitante con efecto urodinámico.
- Figura 43 Distribución de IMC en mujeres del grupo B con tratamiento concomitante con efecto urodinámico.
- Figura 44 Distribución de IMC en mujeres del grupo B sin tratamiento concomitante con efecto urodinámico.
- Figura 45 Distribución de IMC en mujeres del grupo B con efecto urodinámico o sin tratamiento concomitante con efecto urodinámico.
- Figura 46 Resultados del test de calidad de vida SF-36 en GA, GA1, GA2 y GB.
- Figura 47 Espectro de la respuesta inmune innata.

ANEXO 4

Leyenda de tablas

Tabla 1	Agentes etiológicos de las ITU en un estudio monocéntrico.
Tabla 2	Agentes etiológicos de ITU en un estudio multicéntrico en España.
Tabla 3	Patógenos asociados con diversas condiciones clínicas.
Tabla 4	Factores de riesgo para sufrir ITU recurrentes.
Tabla 5	Factores de virulencia de E coli.
Tabla 6	Relación entre los cuadros clínicos de ITU y patógenos.
Tabla 7	Recomendaciones terapéuticas según la AEU.
Tabla 8	Recomendaciones de la EAU en ITUs recidivantes no complicadas.
Tabla 9	Resistencia de <i>E. coli</i> a tratamientos antimicrobianos.
Tabla 10	Principales PRRs en humanos.
Tabla 11	Principales características de la inmunidad innata y de la adquirida.
Tabla 12	Estrategias de reconocimiento del sistema inmune innato
Tabla 13	TLR en humanos y agonistas.
Tabla 14	Aislamientos de microorganismos en Grupo A pre - profilaxis y sensibilidad expresada.
Tabla 15	Aislamientos de microorganismos en Grupo A pre - profilaxis y resistencias expresadas.
Tabla 16	Aislamientos de microorganismos en Grupo A post - profilaxis y sensibilidad expresada.
Tabla 17	Aislamientos de microorganismos en Grupo A post - profilaxis y resistencias expresadas.
Tabla 18	Aislamientos de microorganismos en Grupo B pre - profilaxis y sensibilidad expresada.
Tabla 19	Aislamientos de microorganismos en Grupo B pre - profilaxis y resistencias expresadas.
Tabla 20	Aislamientos de microorganismos en Grupo B post - profilaxis, sensibilidad y resistencias expresadas.
Tabla 21	TLE (en días) en GA.
Tabla 22	TLE (en días) en GB.
Tabla 23	TLE (en días) en GA y en GB.
Tabla 24	Análisis descriptivo en media, SD, mediana y rango del TLE en GA y GB.
Tabla 25	Resultados de test SF-36 en GA y GB.
Tabla 26	Resultados en las subescalas del SF-36 en GA.
Tabla 27	Resultados en las subescalas del SF-36 en GB.

