

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**RENTABILIDAD DE LA PROFILAXIS NO  
ANTIBIÓTICA EN LAS INFECCIONES DEL  
TRACTO URINARIO DE REPETICIÓN**

**D. José Emilio Hernández Sánchez**

**TESIS DOCTORAL**

Diciembre de 2019



PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Rentabilidad de la profilaxis no antibiótica en las infecciones del tracto urinario de repetición”, realizada por D. José Emilio Hernández Sánchez, 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 20 de diciembre de 2019

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.



COMO DIRECTORA:

DRA. D<sup>a</sup>. CARMEN GONZÁLEZ ENGUITA, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.

COMO TUTORA:

PROFA. DRA. D<sup>a</sup>. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, PROFESORA CONTRATADO DOCTOR DE UROLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, MÉDICO ESPECIALISTA EN UROLOGÍA.

CERTIFICAN:

Que D. José Emilio Hernández Sánchez ha realizado bajo su dirección y tutorización el trabajo titulado “Rentabilidad de la profilaxis no antibiótica en las infecciones del tracto urinario de repetición”, 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 20 de diciembre de 2019

Fdo. Dra. Carmen González Enguita    Fdo. Profa. Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez.



A mis padres, a los que todo debo





## AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mi Directora, la Dra. D<sup>a</sup>. Carmen González Enguita, por su apoyo ante las dificultades del día a día y todos los conocimientos que me ha inculcado.

A mi Tutora, la Profesora Dra. D<sup>a</sup>. María Fernanda Lorenzo Gómez por su gran dedicación y cariño en todo aquello que trabaja, por hacer que un gran esfuerzo parezca un camino de rosas.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director, el Profesor Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por facilitarme el acceso a la investigación haciendo que me ilusione y forme parte de mi ser como especialista. Por transmitirme el rigor científico y la profesionalidad.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar por su ardua labor y rigor científico.

A mis padres, sin su ejemplo diario, educación en valores, y sacrificio personal no habría llegado a ser lo que soy.

A Carmen, por su cariño, comprensión y paciencia, especialmente en esta etapa vital.

A todos aquellos que durante los momentos de oscuridad me ofrecieron su luz desinteresadamente.



# ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	31
1.1.Infección del tracto urinario	33
1.1.1.Definición	33
1.1.2.Epidemiología	35
1.1.3.Importancia en la calidad de vida e impacto económico	37
1.1.4.Etiología	38
1.1.5.Patogenia	43
1.1.5.1.Factores dependientes del patógeno: Factores de virulencia bacteriana	44
1.1.5.1.1.Inherente al propio microorganismo	44
1.1.5.1.2.Resistencia bacteriana al suero	45
1.1.5.1.3.Resistencia microbiana	46
1.1.5.2.Factores dependientes del huésped: Mecanismos defensivos del huésped	48
1.1.5.3.Mecanismos de invasión bacteriana.	50
1.1.6.Clasificación	52
1.1.7.Síndromes clínicos	59
1.1.7.1.ITU no complicadas en adultos	59
1.1.7.1.1.Cistitis	59
1.1.7.1.2.Pielonefritis aguda	62
1.1.7.1.3.Bacteriuria asintomática	65
1.1.7.2.ITU complicada debido a trastornos urológicos	67

1.1.7.3.ITU complicada en el varón	70
1.1.8.Tratamiento de las ITU	71
1.1.8.1.Tratamiento de la infección del tracto urinario no complicada	73
1.1.8.2.Tratamiento de la infección del tracto urinario complicada	77
1.1.8.3.Elección del tratamiento	78
1.1.8.4.Duración del tratamiento	81
1.1.8.5.Seguimiento después del tratamiento	81
1.1.8.6.Resistencia a antibióticos	82
1.2.Infección del tracto urinario de repetición	85
1.2.1.Definición y epidemiología	85
1.2.2.Clasificación	85
1.2.3.Factores de riesgo	86
1.2.4.Etiología	87
1.2.5.Patogenia	88
1.2.6.Tratamiento	89
1.2.7.Profilaxis	89
1.2.7.1.Antimicrobianos	89
1.2.7.2.Profilaxis inmunoactiva	93
1.2.7.3.Estrógenos locales	95
1.2.7.4.Probióticos	95
1.2.7.5.Proantocianidinas	96
1.2.7.6.D-Manosa	97
1.2.7.7.Instilaciones vesicales	97
1.2.7.8.Otros productos	98

1.3.Farmacoeconomía	99
1.3.1.Definición e importancia de la farmacoeconomía	99
1.3.2.Objetivo de la evaluación farmacoeconómica	104
1.3.3.Perspectiva del análisis farmacoeconómico	104
1.3.4.Umbral de aceptabilidad de eficiencia	105
1.3.5.Análisis del impacto presupuestario	106
1.3.6.Horizonte temporal de la evaluación farmacoeconómica	106
1.3.7.Comparadores de alternativas terapéuticas en farmacoeconomía	107
1.3.8.Costes en farmacoeconomía	107
1.3.9.Recursos en farmacoeconomía	109
1.3.10.Resultados en el análisis farmacoeconómico	110
1.3.11.Estudios farmacoeconomía	111
1.3.11.1.Estudios retrospectivos	112
1.3.11.2.Estudios prospectivos	113
1.3.11.3.Modelos predictivos	113
1.3.11.4.Análisis de minimización de costes	114
1.3.11.5.Análisis de coste-consecuencias	114
1.3.11.6.Análisis de coste-efectividad	115
1.3.11.7.Análisis de coste-utilidad	116
1.3.11.8.Análisis de coste-beneficio	117
1.3.12.Incertidumbre: Análisis de sensibilidad	118
1.3.13.Descuento en análisis farmacoeconómico	119
1.3.14.Medicina basada en el valor	119
1.3.15.Equidad en evaluación farmacoeconómica	120
1.3.16.Limitaciones de los análisis farmacoeconómicos	120
1.3.17.Utilidad de los estudios farmacoeconómicos	121

1.4. Impacto económico de la infección urinaria	121
1.4.1. Impacto económico general e importancia epidemiológica	121
1.4.1.1. Impacto económico general e importancia epidemiológica: Evolución temporal	122
1.4.1.2. Impacto económico general e importancia epidemiológica: Factores de riesgo	124
1.4.1.3. Impacto económico general e importancia epidemiológica: Limitada evidencia	125
1.4.2. Costes directos de la infección urinaria	126
1.4.2.1. Costes directos de visita médica por infección urinaria	130
1.4.2.2. Costes directos de pruebas complementarias por infección urinaria	133
1.4.2.3. Costes directos por prescripción farmacológica de la infección urinaria	137
1.4.2.4. Costes directos de hospitalización por infección urinaria	142
1.4.3. Costes indirectos de la infección urinaria	147
1.4.4. Costes totales de la infección urinaria	148
1.4.5. Impacto económico de la resistencia a antibióticos	158
1.4.6. Impacto económico de la Diabetes Mellitus en la infección urinaria	165
1.4.7. Impacto económico de las infecciones urinarias recurrentes	166
1.4.8. Impacto en la calidad de vida de las infecciones urinarias recurrentes	173
1.4.9. Impacto económico de la pielonefritis aguda	177
1.5. Costes indirectos	180
1.5.1. Importancia y definición de costes indirectos	180
1.5.2. Exclusión de costes de productividad	181
1.5.3. Cálculo de coste de productividad	182
1.5.3.1. Identificación de pérdidas de productividad	182
1.5.3.2. Trabajo no remunerado	183
1.5.3.3. Multiplicadores y compensación	183
1.5.3.4. Problemas de medición en los cambios de productividad	184

1.5.3.5.Valoración de los cambios de productividad según el enfoque	185
1.5.3.5.1.Valoración de los cambios de productividad según el enfoque: Trabajo remunerado	185
1.5.3.5.2.Valoración de los cambios de productividad según el enfoque: Trabajo no remunerado	186
1.5.3.6.Instrumentos de medida de costes de productividad	187
1.5.3.6.1.Health and Labor Questionnaire (HLQ) (y su forma breve HLQ (SF-HLQ)	187
1.5.3.6.2.Health and Work Performance Questionnaire (HPQ)	188
1.5.3.6.3.Health-Related Productivity Questionnaire Diary (HRPQ-D)	188
1.5.3.6.4.Productivity and Disease Questionnaire (PRODISQ)	189
1.5.3.6.5.Quantity and Quality method (QQ)	189
1.5.3.6.6.Stanford Presenteeism Scale 13 (SPS-13)	189
1.5.3.6.7.Valuation of Lost Productivity (VOLP)	190
1.5.3.6.8.Work and Health Interview	190
1.5.3.6.9.Work Limitations Questionnaire (WLQ)	190
1.5.3.6.10.Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)	191
1.5.3.6.11.Work Productivity Short Inventory (WPSI)	191
1.5.3.6.12.iMTA Cuestionario de coste de productividad (iPCQ)	192
1.5.3.7.Frecuencia de medición y período de recuperación	192
1.5.3.8.Estimación práctica de costes indirectos	193
1.5.3.8.1.Estimación práctica de costes de ausentismo	193
1.5.3.8.2.Estimación práctica de costes de presentismo	194
1.5.3.8.3.Estimación práctica de costes de trabajo no remunerado	194
1.5.4.Absentismo laboral: Informe Adecco	195
1.5.5.Costes indirectos de patologías inherentemente femeninas	197
1.5.5.1.Costes indirectos de la vejiga hiperactiva	198
1.5.5.2.Costes indirectos de la endometriosis	199

1.5.6.Encuesta anual del coste laboral 2018	203
1.5.6.1.Coste laboral anual por trabajador	203
1.5.6.2.Coste laboral por actividad económica	203
1.5.6.3.Coste laboral por el tamaño de la empresa	204
1.5.6.4.Coste laboral por comunidades autonomas	204
1.5.6.5.Regulación de las relaciones laborales	204
1.6.Costes directos sanitarios	205
1.6.1.Gasto sanitario en España según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE)	205
1.6.2.Gasto sanitario en España según la Fundación de Estudios de Economía Aplicada (FEDEA)	206
1.6.3.Precios de venta al público de antibióticos registrados en la guía farmacológica Vademecum España	208
1.6.4.Costes directos de prestaciones asistenciales de ámbito nacional	209
1.6.4.1.Costes directos de prestaciones asistenciales y antibióticos registrados en La Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha	209
1.6.4.2.Costes directos de prestaciones asistenciales registrados en La Comunidad Autónoma de Castilla y León	211
1.6.4.3.Costes directos de prestaciones asistenciales registrados en el Ente Público Osakidetza	212
1.6.4.4.Costes directos prestaciones asistenciales registrados en la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid	214
1.6.5.Costes directos D-manosa	216
1.6.6.Costes directos estrógenos vaginales	216
1.6.7.Costes directos autovacuna oral	216
1.6.8.Costes directos ácido hialurónico/chondroitin sulfato intravesical	216
1.7.Medidas preventivas de la infección urinaria recurrente: Perspectiva economica	217
1.7.1.Importancia económica de la infección urinaria recurrente	217
1.7.2.Profilaxis antibiótica en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	220
1.7.3.Autotratamiento antibiótico en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	230



1.7.4.Estrógenos en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	231
1.7.5.Arándanos en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	233
1.7.6.Acupuntura en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	237
1.7.7.Ingesta de líquidos en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	238
1.7.8.Probióticos en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	240
1.7.9.Vacuna bacteriana atenuada en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	240
1.7.10.D-manosa en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	245
1.7.11.Biofeedback en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	245
1.7.12.Inyección vesical de toxina botulínica en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	247
1.7.13.Instilación vesical de ácido hialurónico/condroitin sulfato en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	248
II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	251
III.MATERIAL Y MÉTODOS	255
3.1.Generalidades	257
3.2.Material	258
3.2.1.Historiales clínicos	258
3.2.2.Instalaciones	258
3.3.Método	258
3.3.1.Diseño del estudio	258
3.3.2.Selección muestral	258
3.3.3.Grupos de estudio	259
3.3.4.Tamaño de la muestra	260
3.3.5.VARIABLES A ESTUDIAR	260
3.3.6.Análisis estadístico	261

3.3.7.Conflicto de intereses	261
3.3.8.Consentimientos informados (Real Decreto 651/93)	262
IV.RESULTADOS	265
4.1.Análisis de la muestra general y grupos GA, GB y GC	267
4.1.1.Edad en la muestra general y grupos GA,GB y GC	267
4.1.2.Índice de masa corporal en la muestra general y grupos GA,GB y GC	269
4.1.3.Gastos en tratamiento de la infección urinaria en la muestra general y grupos GA,GB y GC	270
4.1.4.Gasto por dosis de profilaxis de la infección urinaria en la muestra general y grupos GA,GB y GC	272
4.1.5.Días de duración de cada pauta de profilaxis en la muestra general y grupos GA,GB y GC	274
4.1.6.Tiempo de evolución del padecimiento de las ITUr en la muestra general y grupos GA,GB y GC	275
4.1.7.Número de primeras consultas de la muestra general y grupos GA,GB y GC	277
4.1.8.Gastos en primeras consultas en la muestra general y grupos GA,GB y GC	279
4.1.9.Número de consultas sucesivas en Urología pautadas en la muestra general y grupos GA,GB y GC	283
4.1.10.Gasto total en consulta sucesivas en Urología en la muestra general y grupos GA,GB y GC	286
4.1.11.Número de ITUS a los 3 meses de revisión en la muestra general y grupos GA,GB y GC	288
4.1.12.Número de ITUS a los 12 meses de revisión en la muestra general y grupos GA,GB y GC	289
4.1.13.Gasto total en tira reactiva en la muestra general y grupos GA, GB y GC	291
4.1.14.Gasto total en uroanálisis en la muestra general y grupos GA,GB y GC	293
4.1.15.Gasto total en urocultivo en la muestra general y grupos GA,GB y GC	295
4.1.16.Gasto total en otras pruebas complementarias en la muestra general y grupos GA,GB y GC	297
4.1.17.Baja laboral en la muestra general y grupos GA,GB y GC	299

4.1.18.Gastos en otras pruebas de imágenes evaluadas en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC	301
4.1.19.Clasificación de ASA en la muestra general y grupos GA,GB y GC	304
4.1.20.Resultado del urocultivo en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC	305
4.1.21.Resultado de la citología de orina en la muestra general y grupos GA,GB,GC	309
4.1.22.Diagnósticos secundarios en la muestra general y grupos GA,GB y GC	311
4.1.23.Antecedentes obstétricos en la muestra general y grupos GA,GB y GC	317
4.1.24.Antecedentes quirúrgicos en la muestra general y grupos GA,GB y GC	319
4.1.25.Alergias en la muestra general y grupos GA,GB y GC	321
4.1.26.Hábito tabáquico en la muestra general y grupos GA,GB y GC	322
4.1.27.Tratamiento concomitante en la muestra general y grupos GA,GB y GC	324
4.1.28.Uso de analgésicos en la muestra general y grupos GA, GB y GC	327
4.1.29.Gasto en analgésicos en la muestra general y grupos GA, GB y GC	329
4.1.30.Uso de protector gástrico en la muestra general y grupos GA, GB y GC	332
4.1.31.Gasto en protector gástrico en la muestra general y grupos GA, GB y GC	334
4.1.32.Realización de pruebas de imagen registradas en el historial clínico en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC	336
4.1.33.Gasto en pruebas de imagen en la muestra general y grupos GA,GB y GC	338
4.2.Análisis del grupo A	340
4.2.1.Edad en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	340
4.2.2.Índice de masa corporal en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	342
4.2.3.Clasificación de ASA en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	344
4.2.4.Resultado del urocultivo en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	346

4.2.4.1.Resultado del urocultivo por gérmenes en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	346
4.2.4.2.Resultado del urocultivo por positivo/negativo en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	351
4.2.5.Resultado de la citología de orina en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	354
4.2.6.Gasto en citología de orina en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	357
4.2.7.Diagnósticos secundarios en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	359
4.2.8.Antecedentes obstétricos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	367
4.2.9.Antecedentes quirúrgicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	372
4.2.10.Alergias en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	376
4.2.11.Hábito tabáquico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	378
4.2.12.Tratamiento concomitante en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	381
4.2.13.Uso de analgésicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	387
4.2.14.Gasto en analgésicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	391
4.2.15.Uso de protector gástrico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	394
4.2.16.Gasto en protector gástrico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	396
4.2.17.Realización de pruebas de imagen en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	397
4.3.Análisis del grupo C	402
4.3.1.Edad en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	402
4.3.2.Índice de masa corporal en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	403
4.3.3.Gastos en tratamiento en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	405
4.3.4.Días de tratamiento en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	407

4.3.5. Tiempo de evolución de padecimiento de la ITU en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	410
4.3.6. Primeras consultas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	413
4.3.7. Gasto en primeras consultas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	415
4.3.8. Consultas sucesivas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	416
4.3.9. Gasto en consultas sucesivas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	419
4.3.10. Gasto en pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	421
4.3.11. Clasificación de ASA en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	423
4.3.12. Resultado del urocultivo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	425
4.3.12.1. Resultado del urocultivo por gérmenes en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	425
4.3.12.2. Resultado del urocultivo por positivo/negativo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	427
4.3.13. Distribución del gasto según resultado del urocultivo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	429
4.3.14. Resultado de la citología de orina en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	431
4.3.15. Gasto en citología de orina en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	434
4.3.16. Diagnósticos secundarios en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	436
4.3.17. Antecedentes obstétricos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	441
4.3.18. Antecedentes quirúrgicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	445
4.3.19. Alergias en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	448
4.3.20. Hábito tabáquico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	450
4.3.21. Tratamiento concomitante en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	452
4.3.22. Uso analgésicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	456

4.3.23.Gasto en analgésicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	459
4.3.24.Uso protector gástrico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	462
4.3.25.Gasto en protector gástrico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	464
4.3.26.Realización de pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	465
4.3.27.Gasto en pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	469
4.4.Análisis multivariante	472
4.4.1.Análisis multivariante del grupo general	472
4.4.2.Análisis multivariante del grupo A	474
4.4.3.Análisis multivariante del grupo B	476
4.4.4.Análisis multivariante del grupo C	476
V.DISCUSIÓN	479
5.1.Análisis de la muestra general y grupos GA, GB y GC	481
5.1.1.Edad en la muestra general y grupos GA, GB y GC	481
5.1.2.Índice de masa corporal en la muestra general y grupos GA, GB y GC	485
5.1.3.Gastos en tratamiento de la infección urinaria en la muestra general y grupos GA,GB y GC	488
5.1.4.Gasto por dosis de profilaxis de la infección urinaria en la muestra general y grupos GA,GB y GC	489
5.1.5.Días de duración de cada pauta de profilaxis en la muestra general y grupos GA,GB y GC	489
5.1.6.Tiempo de evolución del padecimiento de las ITUr en la muestra general y grupos GA,GB y GC	489
5.1.7.Número de primeras consultas en Urología de la muestra general y grupos GA,GB y GC	493

5.1.8.Gastos en primeras consultas en la muestra general y grupos GA,GB y GC	494
5.1.9.Número de consultas sucesivas en Urología pautadas en la muestra general y grupos GA,GB y GC	495
5.1.10.Gasto total en consulta sucesivas en Urología en la muestra general y grupos GA,GB y GC	496
5.1.10.1.Costes directos de visita médica por infección urinaria.	496
5.1.10.2.Costes directos de visita médica en los medios de comunicación.	501
5.1.11.Número de ITUS a los 3 meses de revisión en la muestra general y grupos GA,GB y GC	503
5.1.12.Número de ITUS a los 12 meses de revisión en la muestra general y grupos GA,GB y GC	503
5.1.13.Gasto total en tira reactiva en la muestra general y grupos GA, GB y GC	509
5.1.14.Gasto total en uroanálisis en la muestra general y grupos GA,GB y GC	511
5.1.15.Gasto total en urocultivo en la muestra general y grupos GA,GB y GC	514
5.1.16.Gasto total en otras pruebas complementarias en la muestra general y grupos GA,GB y GC	519
5.1.17.Baja laboral en la muestra general y grupos GA,GB y GC	524
5.1.17.1.Baja laboral debido a cistitis	524
5.1.17.2.Informe Adecco de absentismo laboral	526
5.1.17.3.Costes indirectos de la infección urinaria	527
5.1.17.4.Costes indirectos de patologías inherentemente femeninas	529
5.1.17.4.1.Costes indirectos de la vejiga hiperactiva	530

5.1.17.4.2.Costes indirectos de la endometriosis	531
5.1.18.Gastos en otras pruebas de imágenes evaluadas en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC	532
5.1.19.Clasificación de ASA en la muestra general y grupos GA,GB y GC	532
5.1.20.Resultado del urocultivo en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC	535
5.1.21.Resultado de la citología de orina en la muestra general y grupos GA,GB,GC	542
5.1.22.Diagnósticos secundarios en la muestra general y grupos GA,GB y GC	543
5.1.22.1.Hipertensión arterial e ITU	544
5.1.22.2.Arritmias e ITU	546
5.1.22.3.Diabetes Mellitus e ITU	549
5.1.22.4.Hiperlipidemia e ITU	552
5.1.22.5.Obesidad e ITU	554
5.1.22.6.Depresión e ITU	555
5.1.22.7.Insomnio e ITU	559
5.1.22.8.Trastornos tiroideos e ITU	561
5.1.22.9.Trastornos traumatológicos e ITU	564
5.1.22.10.Estreñimiento e ITU	567
5.1.23.Antecedentes obstétricos en la muestra general y grupos GA,GB y GC	569
5.1.23.1.Histrectomía e ITU	569
5.1.23.2.Parto eutócico e ITU	573



5.1.24.Antecedentes quirúrgicos en la muestra general y grupos GA,GB y GC	576
5.1.24.1.Antecedentes quirúrgicos e ITU	576
5.1.24.2.Antecedentes quirúrgicos otorrinolaringológicos e ITU	577
5.1.24.3.Antecedentes quirúrgicos traumatológicos e ITU	578
5.1.25.Alergias en la muestra general y grupos GA,GB y GC	579
5.1.26.Hábito tabáquico en la muestra general y grupos GA,GB y GC	582
5.1.27.Tratamiento concomitante en la muestra general y grupos GA,GB y GC	586
5.1.27.1.ARA-II e ITU	586
5.1.27.2.IECA e ITU	587
5.1.27.3.Metformina e ITU	587
5.1.27.4.Levotiroxina e ITU	599
5.1.27.5.Estatinas e ITU	591
5.1.28.Realización de pruebas de imagen registradas en el historial clínico en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC	593
5.1.29.Gasto en pruebas de imagen en la muestra general y grupos GA,GB y GC	595
5.2.Análisis del grupo A	598
5.2.1.Edad en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	598
5.2.2.Índice de masa corporal en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	599
5.2.3.Clasificación de ASA en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	599

5.2.4.Resultado del urocultivo en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	599
5.2.5.Resultado de la citología de orina en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	603
5.2.6.Diagnósticos secundarios en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	604
5.2.7.Antecedentes obstétricos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	604
5.2.8.Antecedentes quirúrgicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	604
5.2.9.Alergias en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	605
5.2.10.Hábito tabáquico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	605
5.2.11.Tratamiento concomitante en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	605
5.2.12.Uso de analgésicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	606
5.2.13.Gasto en analgésicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	611
5.2.14.Uso y gasto en protector gástrico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	613
5.2.15.Realización de pruebas de imagen en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe	614
5.3.Análisis del grupo C	614
5.3.1.Edad en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	615
5.3.2.Índice de masa corporal en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	615

5.3.3.Gastos en tratamiento en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	615
5.3.3.1.Biofeedback e ITU	616
5.3.3.2.D-manosa e ITU	618
5.3.3.3.Glicosaminoglicanos endovesicales e ITU	619
5.3.3.4.Toxina botulínica endovesical e ITU	620
5.3.3.5.Estrógenos tópicos e ITU	621
5.3.4.Días de tratamiento en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	623
5.3.5.Tiempo de evolución de padecimiento de la ITU en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	624
5.3.6.Primeras consultas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	624
5.3.7.Gasto en primeras consultas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	624
5.3.8.Consultas sucesivas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	624
5.3.9.Gasto en consultas sucesivas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	625
5.3.10.Gasto en pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	625
5.3.11.Clasificación de ASA en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	625
5.3.12.Resultado del urocultivo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	626
5.3.13.Resultado de la citología de orina en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	626

5.3.14.Gasto en citología de orina en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	627
5.3.15.Diagnósticos secundarios en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	627
5.3.16.Antecedentes obstétricos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	627
5.3.17.Antecedentes quirúrgicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	628
5.3.18.Alergias en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	628
5.3.19.Hábito tabáquico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	628
5.3.20.Tratamiento concomitante en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	629
5.3.21.Uso analgésicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	629
5.3.22.Gasto en analgésicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	629
5.3.23.Uso protector gástrico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	630
5.3.24.Gasto en protector gástrico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	630
5.3.25.Realización de pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	632
5.3.26.Gasto en pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd	632
5.4.Análisis multivariante	633
5.4.1.Análisis multivariante del grupo general	633
5.4.2.Análisis multivariante del grupo A	637

5.4.2.1.Impacto económico de la Diabetes Mellitus en ITU	638
5.4.2.2.Profilaxis antibiótica en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	642
5.4.2.3.Autotratamiento antibiótico en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica	652
5.4.3.Análisis multivariante del grupo B	653
5.4.4.Análisis multivariante del grupo C	662
5.4.4.1.Biofeedback y Diabetes Mellitus	662
5.4.4.2.D-Manosa y Diabetes Mellitus	663
5.4.4.3.Glicosaminoglicanos y Diabetes Mellitus	664
5.4.4.4.Toxina Botulínica y Diabetes Mellitus	665
5.4.4.5.Estrógenos y Diabetes Mellitus	666
VI.CONCLUSIONES	669
VII. BIBLIOGRAFÍA	675
VIII.ANEXOS	705
Anexo 1.Cuaderno de recogida de datos del estudio	707
Anexo 2.Hoja de información al paciente	709
Anexo 3.Consentimiento informado del paciente	711
Anexo 4.Abreviaturas utilizadas en el texto	713
Anexo 5.Leyenda de figuras	721
Anexo 6.Leyenda de tablas	727



## **I.INTRODUCCIÓN**





## **1.1.INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO**

### **1.1.1.Definición**

La infección del tracto urinario (ITU) está definida como la presencia de un número significativo de bacterias en el tracto urinario que ocasiona una respuesta inflamatoria del urotelio, asociada a síntomas, bacteriuria y piuria. Esta presencia de bacterias en la vía urinaria puede o no producir síntomas.

En el antiguo Egipto, a través de información obtenida del papiro de Ebers, se recomendaba la mirra y otras hierbas para el tratamiento de los síntomas urinarios. Hipócrates creía que las enfermedades provenían del desequilibrio en los 4 humores. Rufus de Éfeso, en la antigua Roma, escribió el primer libro de Urología donde hacía mención a la nefritis, causada por las excesivas relaciones sexuales, el montar a caballo y “humores” inapropiados; en el absceso renal, se recomendaba el uso de agentes caústicos pero no el drenaje quirúrgico. Posteriormente, Galeno consideró la etiología del absceso renal dependiente de la litiasis y su drenaje era un signo de buena evolución. En la Edad media se inició el estudio de la orina con sus características como el olor, claridad, color, etc. Avicena describió la historia natural de las enfermedades renales como la nefritis, pielitis, tuberculosis, abscesos y cálculos. La teoría de las bacterias cambió de forma radical los conceptos en cuanto a ITU. En torno al año 1880, la inflamación vesical era tratada con medidas conservadoras como el reposo en cama, compresas tibias de hierbas, baños de asiento, etc. El ácido tánico y gálico se utilizaron en el tratamiento de la inflamación vesical y, cuando no podían ser ingeridos, se inyectaban directamente en la vejiga. William P. Osler describió los esquemas de tratamiento conservador y activo para la fiebre urinaria. Antes de la teoría de las bacterias de Koch a finales del siglo XIX, la fisiopatología de las ITU era poco conocida y estudiada y las discusiones se basaban en los síntomas.

El siglo XX representó un cambio importante en esta patología con el desarrollo de los antisépticos urinarios, fármacos de uso vía oral e intravenosa. Más adelante, el desarrollo de nuevos antibióticos, de esquemas de tratamiento y de pruebas diagnósticas, etc; fueron determinantes para el control de esta patología (1).

La bacteriuria es la presencia de bacterias en la orina. Será significativa de acuerdo a un contexto clínico, dependiendo de la presencia de síntomas, tipo de bacteria, número

de unidades formadoras de colonias (UFC) detectadas, así como el método de recogida de la muestra y el género del paciente (2).

La bacteriuria significativa y los síntomas pueden no siempre presentarse de forma conjunta. Puede haber pacientes con síntomas de ITU y urocultivos negativos hasta en un 20% de los casos; también puede darse la condición a la inversa, ausencia de síntomas con bacteriuria significativa: Bacteriuria Asintomática (BA) (3).

La piuria es la presencia de leucocitos en orina y es indicativa, en general, de la presencia de una respuesta inflamatoria del epitelio urinario a una agresión. La bacteriuria sin piuria refleja colonización bacteriana; la piuria sin bacteriuria obliga a descartar patologías como la tuberculosis, litiasis o enfermedades malignas (4).

Según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la Red Nacional de Seguridad Sanitaria (NHSN) una infección sintomática del tracto urinario debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios:

1. El paciente tiene al menos 1 de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida: fiebre, urgencia, frecuencia, disuria o sensibilidad suprapúbica; y un cultivo de orina positivo con al menos  $10^5$  microorganismos por mililitro de orina con no más de 2 especies de microorganismos.

2. El paciente tiene al menos 2 de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida: fiebre, urgencia, frecuencia, disuria o sensibilidad suprapúbica; y al menos 1 de los siguientes criterios:

- A. Tira reactiva positiva para leucocito esterasa y/o nitrato.

- B. Piuria (muestra de orina con al menos 10 glóbulos blancos por  $\text{mm}^3$  o al menos 3 glóbulos blancos por campo de alta potencia de orina no centrifugada.

- C. Microorganismos en la tinción de Gram de orina no centrifugada.

- D. Al menos 2 cultivos de orina con aislamiento repetido del mismo patógeno urinario (bacterias Gram-negativas o *Staphylococcus saprophyticus*) con al menos  $10^2$  colonias por ml en especímenes no vaciados.

- E. Menos o igual a  $10^5$  colonias por ml de un único patógeno urinario (bacterias Gram-negativas o *S.saprophyticus*) en un paciente que está siendo tratado con un antimicrobiano eficaz para una infección del tracto urinario.

F. Diagnóstico médico de una infección del tracto urinario.

G. El médico lleva a cabo la terapia apropiada para una infección del tracto urinario.

La bacteriuria asintomática debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios:

1. El paciente ha tenido un catéter urinario permanente en los 7 días previos al cultivo, tiene un cultivo de orina positivo ( $10^5$  microorganismos por cc de orina con no más de 2 especies de microorganismos) y no tiene síntomas.

2. No ha tenido cateterismo urinario permanente en los 7 días previos al cultivo positivo, pero ha tenido al menos 2 cultivos de orina positivos.

Estas organizaciones establecen que un cultivo positivo de una punta de catéter urinario no es una prueba de laboratorio aceptable para diagnosticar una infección del tracto urinario (5, 6).

### **1.1.2.Epidemiología**

La ITU es la segunda causa más frecuente de infección en la población general después de la respiratoria. Se calcula que afecta a más de 7 millones de personas en Estados Unidos por año (7) y causa hasta un 40% de las sepsis por infecciones nosocomiales, relacionadas generalmente con la presencia de catéteres (8). Debido a su elevada frecuencia, representa un problema sanitario importante. En Estados Unidos representan aproximadamente 100.000 ingresos hospitalarios al año, principalmente por pielonefritis (9).

La vía de contaminación más común ocurre por el ascenso de bacterias procedentes del tracto gastrointestinal (*Escherichia coli*) a través de la uretra. Debido a las características anatómicas de la región genital, este mecanismo de infección hace más susceptibles a las mujeres de padecer ITU (9).

Durante el primer año de vida son más frecuentes en el varón, generalmente secundarias a anomalías congénitas en el tracto urinario, principalmente uretrales. La presencia de bacteriuria en la niñez se relaciona con un mayor riesgo de ITU sintomática en el adulto. En los adultos, hasta los 60 años son más frecuentes en mujeres que en hombres por sus características anatómicas. Las mujeres entre los 15 y 29 años presentan la más alta incidencia (aproximadamente un 20%) en periodos de actividad sexual y

durante los embarazos (3). En el hombre son más frecuentes la prostatitis y uretritis; mientras que en la mujer es más frecuente la cistitis aguda.

La prevalencia de la bacteriuria en la población general tiene una distribución epidemiológica en forma de “J”, con elevada frecuencia en las mujeres muy jóvenes y posteriormente un incremento progresivo a medida que aumenta la edad, tanto en hombres como en mujeres. La distribución de acuerdo al tipo de ITU tiene un patrón diferente. La incidencia estimada en mujeres mayores de 18 años es del 12,6%, siendo sólo del 3% en hombres del mismo grupo de edad (3).

Para las mujeres, el riesgo de padecer ITU en relación con cistitis, a lo largo de su vida, es superior al 50% (Griebing 2007). Las mujeres son entre 8 y 30 veces más propensas a padecer una ITU que los hombres (10). Las dos poblaciones de mayor riesgo para padecer ITU son las mujeres sexualmente activas entre los 20 a 40 años y las mujeres postmenopáusicas; la incidencia aumenta con la edad siendo el pico principal a los 20 años. A los 24 años, aproximadamente un tercio de las pacientes han recibido tratamiento para un episodio de ITU (2, 11).

La pielonefritis es el tipo de ITU menos común con una tasa de 12 a 13 pacientes por 100.000 habitantes y año (2). En las mujeres sexualmente activas se estima una incidencia de pielonefritis aguda de 18 casos por 10.000 mujeres, de las que el 7% precisarán hospitalización (12).

La prevalencia de bacteriuria asintomática en general es de un 3,5% (1-5%). En mujeres sanas se calcula que es de un 1%, sin embargo, esta se incrementa hasta el 10% en las mujeres a los 60 años y hasta un 20% en mujeres de 80 años. En pacientes institucionalizados la prevalencia es mayor pudiendo alcanzar hasta un 50% en mujeres y un 35% en hombres. Su incidencia también se ve aumentada en mujeres embarazadas (2-10%) y en ciertas enfermedades crónicas concomitantes, como la diabetes (0,7-27%) y los lesionados medulares (23-89%) (2, 9, 13).

La prevalencia de ITU está aumentada bajo ciertos factores de riesgo como la diabetes mellitus. Otros factores de riesgo están en relación con alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario y las enfermedades sistémicas que puedan afectarlo. En el caso de enfermedades que comprometen la inmunidad no está del todo establecido. La bacteriuria aumenta en aquellos casos en los que los linfocitos CD4 se encuentran por debajo de 200 células por mililitro (9).

En el varón tanto la BA como la ITU sintomática son poco comunes, estimándose una incidencia anual de 5 a 8 episodios por 10.000 varones con edad menor a 65 años. En el varón joven y de mediana edad los episodios de ITU casi siempre están en relación con una anomalía urológica o con una prostatitis crónica subyacente. Sin embargo, existe un mayor número de episodios en hombres asociado a factores de riesgo como la homosexualidad, la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y la ausencia de circuncisión. A partir de los 50 años la prevalencia aumenta progresivamente en relación a la disfunción de vaciado causada generalmente por la patología prostática y/o las manipulaciones urológicas como la inserción de catéteres (12) La BA es muy frecuente en pacientes portadores de sonda vesical (14).

La ITU es la primera causa de infección nosocomial y en un 80% de los casos está asociada al uso de catéteres. Representa el 40% de las infecciones adquiridas en el hospital. En los pacientes hospitalizados que requieren cateterización uretral se reporta colonización bacteriana hasta en un 25% aumentando el riesgo de desarrollar ITU en un 5% a partir de la primera semana (3, 15).

### **1.1.3.Importancia en la calidad de vida e impacto económico**

Las ITU representan un problema importante para el Sistema de Salud debido a su alta incidencia. Los recursos invertidos en el diagnóstico y tratamiento, así como el impacto en la calidad de vida y la productividad, deben ser considerados.

Las ITU ocasionan un gasto importante. En Estados Unidos las ITU suponen 7 millones de visitas médicas anuales, incluidas dentro de éstas 2 millones a causa de cistitis (16).

Se deben considerar los costes directos relacionados con el número de visitas médicas, el tratamiento farmacológico (antimicrobianos y otros), gastos hospitalarios y costes no médicos relacionados con los días de enfermedad. Los costes indirectos a nivel laboral y de actividades de la vida diaria deben ser cuantificados (2).

Se ha informado que el 15% de los antibióticos que se prescriben ambulatoriamente son para el tratamiento de las ITU, suponiendo un coste anual de más de un billón de dólares (17). En Europa, los pocos estudios publicados arrojan unas cifras similares (18). A estos recursos deben añadirse los de los pacientes automedicados que no consultan al médico y que pueden representar hasta un 11%. En estos casos la elección del antibiótico fue por la propia persona en un 48% (generalmente con base a experiencia

en tratamientos previos), por recomendación del farmacéutico en un 38% y por consejo de un familiar o persona relacionada en el 14% (19).

Los costes directos e indirectos asociados con las ITU adquiridas en comunidad exceden los 1,6 billones de dólares. Las ITU suponen 100.000 hospitalizaciones al año, sobre todo en relación con cuadros de pielonefritis. Cada episodio de ITU en mujeres premenopausicas está asociado a 6,1 días de alteración de la capacidad laboral; 2,4 días de ausentismo escolar en promedio y 0,4 días de reposo en cama (20).

Las ITU figuran entre las primeras causas de ingreso y morbilidad en los Servicios de Medicina Interna siendo responsables del incremento en los días de hospitalización, costes y mortalidad (21). El desarrollo de una ITU nosocomial incrementa los días de hospitalización y los costes del ingreso en 842 dólares (año 2010) (3).

La Comisión Europea estima que la población europea mayor de 65 años aumentará 1,5 veces entre 2000 y 2030. La Oficina del Censo de los Estados Unidos estima que las mujeres mayores de 65 años serán el doble. Dada la prevalencia de las ITU en esta población, esta situación hace prever un número importante de ITU a los que tendrán que hacer frente los Sistemas de Salud con los costes que supondría, tanto directos como indirectos (22).

El aspecto psicológico de las ITU, incrementado en aquellos casos de ITU de repetición (ITUr), también es importante. La sensación de invalidez, las molestias continuas por los síntomas y el sentimiento de frustración en cada episodio de ITU altera el estado de ánimo. La comprensión por parte de su entorno es importante. Así mismo, esta enfermedad no suele generar baja laboral a pesar de la repercusión que pueden tener los síntomas en la actividad diaria.

#### **1.1.4.Etiología**

En condiciones normales la orina es estéril. La uretra distal está colonizada por flora cutánea o vaginal en el sexo femenino. La orina es un medio excelente para el crecimiento bacteriano, es por esto que no debe sorprender el hecho de que múltiples bacterias puedan crecer en orina. Los mecanismos de defensa del huésped son los que no permiten la colonización por estas bacterias. Las bacterias que causan ITU son aquellas que desarrollan o tienen mecanismos específicos que les permiten sobrevivir en el ambiente del tracto urinario (23).

En la gran mayoría de los casos de ITU el agente etiológico son las bacterias, sin embargo, virus y hongos también pueden ser responsables de las ITU. La etiología será diferente si la ITU se desarrolla en el contexto ambulatorio (en la comunidad) o nosocomial (en el hospital). Hay que diferenciar la etiología de las ITU causadas en la comunidad, en las que predominan *E. coli* (80-90%) o *Staphylococcus saprophyticus* (5-10%); de las que se observan a nivel hospitalario donde predominan las especies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* o *Enterococcus*, así como *Candida spp* (2).

La etiología varía de acuerdo al tipo de infección, el ámbito de adquisición y la presencia de factores predisponentes (21).

La infección es dependiente de un único germen en el 95% de los casos, sin embargo, en pacientes con ciertas patologías o condiciones como los portadores de sonda vesical permanente, sometidos a manipulación urológica, con vejiga neurógena o en presencia de fistulas; suele ser polimicrobiana. En aquellos pacientes sin los factores de riesgo descritos, el aislamiento de distintas cepas en los urocultivos suele corresponder a contaminación (24).

La gran mayoría de episodios de ITU están producidos por microorganismos que provienen del colon y por tanto, la flora fecal del paciente condiciona en gran medida su etiología. En un estudio nacional multicéntrico realizado entre febrero y junio del 2006 con datos procedentes de 15 laboratorios de microbiología de hospitales de 9 comunidades autónomas, se estudiaron orinas procedentes de pacientes de ambos sexos y de cualquier edad con infección urinaria baja adquirida en la comunidad, con sospecha clínica y confirmación microbiológica. Se encontraron (figura 1): *Escherichia coli* 71%, *Klebsiella spp.* 6,8%, *Proteus spp.* 6,6% y *Enterococcus spp.* 5,5% (12).

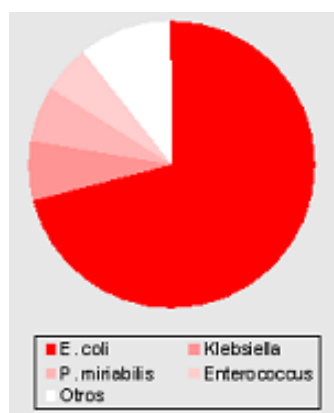


Figura 1. Etiología de la ITU (12).

En todos los grupos analizados *E. coli* fue el germen aislado con mayor frecuencia aunque en varones lo fue menos que en mujeres como se puede ver en la figura 2.

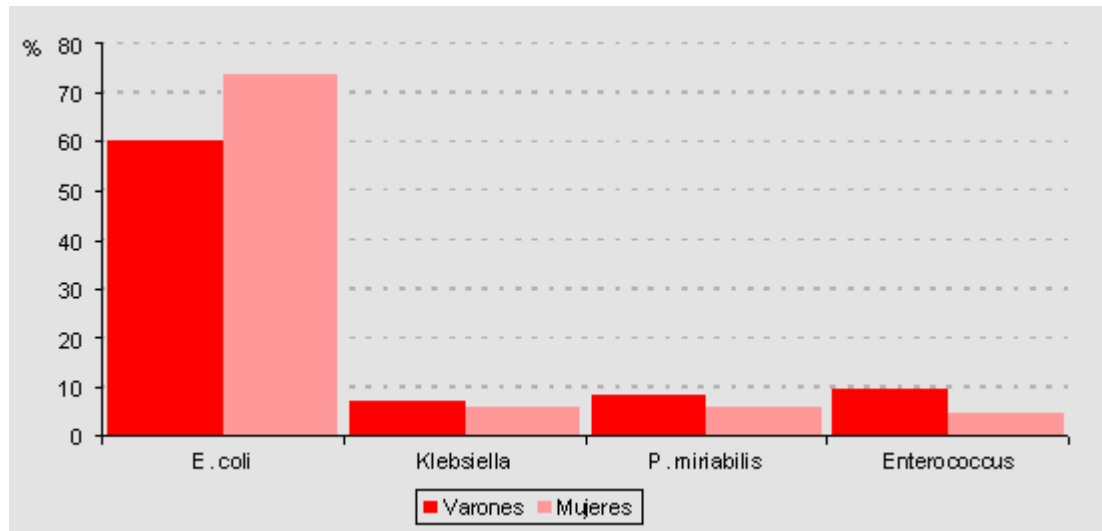


Figura 2. Gérmenes causantes de ITU. Distribución por sexos (12).

*E. Coli* constituye un grupo heterogéneo de microorganismos que se puede clasificar en 3 grupos: *E. coli* comensal, presente en la barrera mucosa del intestino, es generalmente benigna y producirá sólo infección a través de la disrupción de los mecanismos de defensa de la integridad intestinal; *E. coli* patogénica intestinal, existen diferentes variedades con diferente patogenia y relacionadas con distintas enfermedades, como la enterotoxigénica, enteroinvasiva, enteropatógena, enterohemorrágica, etc; y *E. coli* patogénica extraintestinal, causante de las ITU entre otras infecciones por presentar características diferenciadoras capaces de evadir la respuesta inmune del huésped. La clasificación tradicional de *E. coli* productora de ITU se realiza en base a sus diferentes antígenos: O (somático, del que existen alrededor de 180 serotipos distintos), K (polisacárido capsular) y H (flagelar)(2).

Los estudios más recientes sobre bacterias se basan en las secuencias de ácido ribonucleico (ARN) de las bacterias, a través de éstos se han entendido múltiples aspectos de las ITU en cuanto a la adherencia, colonización, adaptación al medio ambiente intravesical, evasión de la respuesta inmune y persistencia de los uropatógenos en el medio (25).



*E. coli* puede ser considerada desde el punto de vista de su estructura genética clonal. Existen 4 grupos filogenéticos bien reconocidos: A, B1, B2 y D. *E. coli* comensal está asociada con los grupos filogenéticos A o B1; *E. coli* patogénica intestinal con los A, B1 o D; y *E. coli* patogénica extraintestinal principalmente con el grupo B2 y en menor grado con el D (2).

Estos genes codifican en las bacterias factores extraintestinales de virulencia, siendo tanto más virulentas cuantos más factores concurren en ellas. *E. coli* de los grupos B2 y D producen más del 83% de las cistitis, pielonefritis y sepsis urinarias. La mayor parte de los factores de virulencia están relacionados con el grupo B2 (2, 26).

*E. coli* comensal, con los grupos filogenéticos A y B1 posee pocos factores de virulencia; y sólo causan infección urinaria cuando existen factores favorecedores generalmente relacionados con alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped. La dinámica de las poblaciones de *E. coli* en la flora fecal parece jugar un papel importante en la producción de la infección. La proporción de mujeres que albergan un clon *E. coli* B2 en heces, se incrementa desde un 36% en mujeres sanas hasta un 71% en mujeres con ITU y este clon B2 se asocia a la abundancia, dominancia, pauciclinalidad y gran virulencia de la bacteria, además de contribuir a las posteriores etapas del desarrollo de la ITU (26). El grupo A está más relacionado con la resistencia antimicrobiana (2).

El aislamiento de estreptococos del Grupo B en gestantes indica una colonización vaginal. *Corynebacterium urealyticum* (grupo D2 del Centro para el Control de las Enfermedades, CDC) causa cistitis incrustantes por cristales de estruvita en pacientes sometidos a cirugía urológica. Adenovirus, especialmente el tipo 11, y el virus BK pueden causar cistitis hemorrágica en niños y en pacientes hematológicos, respectivamente (12).

Los anaerobios raramente son patógenos urinarios, su aislamiento podría indicar la presencia de una fistula enterovesical. La patogenicidad de *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y *Gardnerella vaginalis* es discutible, por lo que su aislamiento debe ser valorado minuciosamente. En mujeres jóvenes sexualmente activas con síndrome uretral agudo, piuria y orina estéril debe investigarse *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y Virus Herpes Simple. Asimismo, en pacientes adultos con piuria y orina estéril debe investigarse *Mycobacterium tuberculosis* (12).

La ITU por *Proteus spp* indica con frecuencia afectación renal, lo cual se debe a la presencia de flagelos que le permiten ascender a contracorriente y alcanzar la pelvis

renal; además, la producción de ureasa que alcaliniza la orina está involucrada en el desarrollo de litiasis. *Staphylococcus saprophyticus* produce un 10% de las cistitis no complicadas en mujeres jóvenes. *Staphylococcus aureus* puede causar infección por vía ascendente en pacientes con sonda vesical permanente; sin embargo, la vía más habitual de infección para este patógeno es la hematogena. *Enterococcus spp* es común en ancianos con obstrucción del tracto de salida urinario y portadores de sonda urinaria (21).

En un estudio se encontraron tasas de resistencia para cepas de *E.coli* (figura 3) por encima del 30% a amoxicilina y cotrimoxazol; inferiores al 10% a amoxicilina-ácido clavulánico y cefalosporinas de segunda y tercera generación; del 3,8% a nitrofurantoína y del 1,7% a fosfomicina. La resistencia a ciprofloxacino fue del 23,9%, con importantes diferencias dependiendo de la edad (6,7% en menores de 40 años frente al 33,9% en mayores de 60) y de las zonas geográficas (desde el 12,5 hasta el 37,3%) (12).

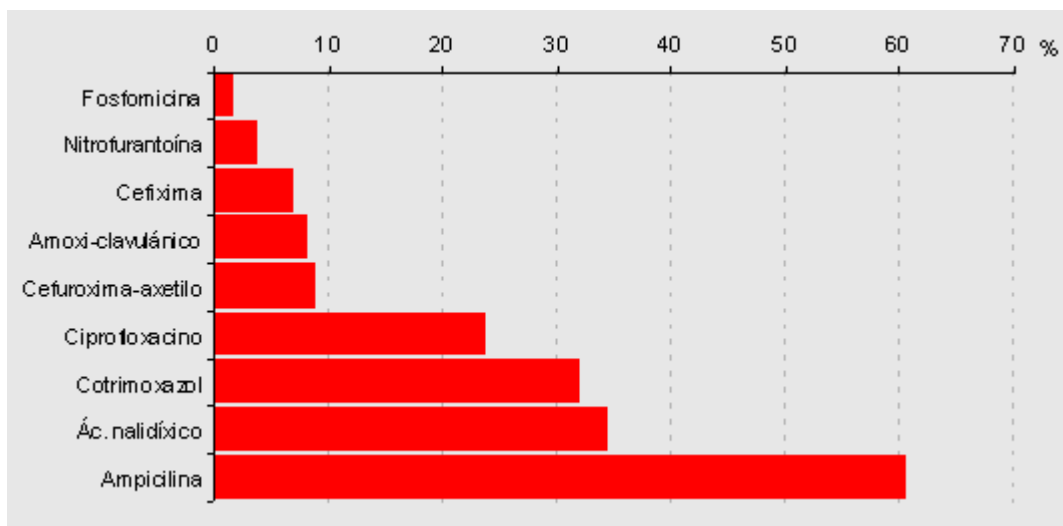


Figura 3. Tasas de resistencia para cepas de *E coli* (12).

Con respecto a amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima se reportan estudios con tasas de resistencia de hasta el 25% en algunas comunidades autónomas. Las tasas de resistencia más bajas corresponden a fosfomicina (menos del 3%), nitrofurantoina y a cefalosporinas de tercera generación (24).

En los últimos años se ha observado un aumento progresivo de las ITU adquiridas en la comunidad producidas por cepas de *E. coli* portadoras de betalactamasas de espectro extendido, representando hasta el 5% de lo reportado a nivel nacional. Estas se observan de forma más frecuente en pacientes ancianos, institucionalizados, con antecedentes de

diabetes mellitus o hepatopatía, ITU de repetición, alteraciones anatómicas subyacentes, hospitalización previa y tratamiento antibiótico reciente (especialmente cefalosporinas y quinolonas). Las betalactamasas de espectro extendido son enzimas que hidrolizan las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, la cefuroxima y el aztreonam. La resistencia a betalactámicos genera una resistencia cruzada a quinolonas y clotrimoxazol. En casos de ITU por estas bacterias estaría indicado el tratamiento con fosfomicina como primera elección (21).

Las ITU causadas por anaerobios han sido documentadas pero son muy raras, su presencia debe sospecharse en pacientes con bacterias Gram-negativas en la orina, sintomáticos y con cultivos habituales negativos; en estos casos deben obtenerse muestras en medios especiales para estas bacterias. Estos gérmenes se encuentran en infecciones supuradas del aparato urinario. La infección por *Mycobacterium tuberculosis* y otras Micobacterais debe sospecharse ante la presencia de piuria estéril (4).

La infección por otros patógenos como *Candida spp* suele ocurrir por vía hematógena y presentarse en pacientes con neutropenia prolongada, aquellos que reciben nutrición parenteral, tratamiento con corticoides y/o antibióticos de amplio espectro (21).

### **1.1.5. Patogenia**

La principal vía de acceso de los microorganismos al tracto urinario inferior es ascendente, a través de la uretra, aunque también pueden llegar al mismo por vía hematógena o linfática (menos frecuente). Dadas las diferencias anatómicas de la uretra femenina se explica una incidencia más elevada de esta patología en la mujer. La uretra distal está colonizada por bacterias con origen en la piel, vagina y tracto gastrointestinal. También explicándose así la relación entre esta patología y la inserción de catéteres (9). Las bacterias que ascienden por la uretra son eliminadas por arrastre con el flujo miccional de salida y las propiedades antimicrobianas de la orina (Inmunoglobulina A secretora y leucocitos polimorfonucleares) presentes en la mucosa uretrovesical (14).

En el origen y desarrollo de una bacteriuria influyen múltiples factores, tales como: la edad del paciente, la pluripatología o la instrumentación de la vía urinaria. Sin embargo, sobre todas ellas se consideran dos factores básicos: los ligados a la propia virulencia del microorganismo y los dependientes del huésped (27). Otros autores consideran básicos 3 factores en relación con las ITU: huésped, patógeno y ambiente (28).

Existe un equilibrio entre los factores de ataque de las bacterias y los mecanismos de defensa del huésped, en el momento en que se rompe este equilibrio ocurre el sobrecrecimiento y la colonización bacteriana. Esta relación bacteria/huésped provocará que la colonización se resuelva espontáneamente sin producir sintomatología, con síntomas escasos o se produzca una ITU.

#### **1.1.5.1. Factores dependientes del patógeno: Factores de virulencia bacteriana**

La capacidad infectiva de un microorganismo depende de su virulencia, así como del número y densidad del inóculo que debe superar la resistencia (mecanismos defensivos) del huésped.

La virulencia es la capacidad relativa de un patógeno de causar enfermedad. Los factores de virulencia son las propiedades del organismo de superar los mecanismos de defensa del huésped. Dentro de los factores de virulencia se encuentran adhesinas, toxinas, proteínas, etc; siendo codificados por genes o plásmidos.

##### **1.1.5.1.1. Inherente al propio microorganismo**

*E. coli* ha desarrollado mecanismos para sobrevivir en el tracto urinario evadiendo los mecanismos de defensa del huésped. Los mecanismos principales que contribuyen a esto son la formación de *biofilm* y la invasión de las células uroteliales (23).

*E. coli* ha sido siempre considerado como un patógeno extracelular, sin embargo, estudios recientes han demostrado la capacidad de esta bacteria de convertirse en un patógeno intracelular. En modelos animales, se ha demostrado la existencia de comunidades bacterianas intracelulares (IBC) con múltiples fases en las que termina formando un “nicho” responsable de la patogenia de la enfermedad y que puede explicar una de las teorías de las ITUr. Esta vía también se ha sugerido como mecanismo patogénico para *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus* del grupo A, por lo que no es una vía exclusiva de *E. coli* (2).

El fenómeno de la adherencia bacteriana es uno de los aspectos más importantes en la etiopatogenia de la ITU, es el evento que inicia la ITU. Por adhesión entendemos la capacidad de una bacteria para unirse al epitelio del huésped mediante unas sustancias de naturaleza proteica denominadas genéricamente adhesinas. Las adhesinas reconocen los receptores del urotelio. Se han descrito en un gran número de bacterias, especialmente en

la familia *Enterobacteriaceae*, siendo *E. coli* el microorganismo en el que mejor se conocen. Hay dos tipos:

– *Adhesinas fimbriadas*. Se encuentran en el extremo de un apéndice filiforme que emerge de la superficie de la bacteria en número variable (pili o fimbria). Una bacteria puede tener entre 100 y 400 pili. *E. coli* puede tener desde el punto de vista antigénico y funcional un único pili; o múltiples y diferentes en la misma bacteria. De acuerdo con el tipo de receptor se han descrito diversos tipos de adhesinas fimbriadas. Las fimbrias tipo I o manosa-sensibles (MS), presentes en la mayor parte de cepas de *E. coli* serotipo O, se unen específicamente al epitelio vesical y al moco urinario rico en proteína de Tamm-Horsfall con un alto contenido en residuos de manosa. El tipo I es importante en los mecanismos de colonización, invasión y persistencia de *E. coli* en el tracto urinario. Las fimbrias tipo II o tipo P por su adherencia a eritrocitos fenotipo P, son manosa-resistentes (MR) y tienen un receptor específico glicoesfingolípido. Son las que alcanzan la pelvis y el parénquima renal. Existen tres clases de adhesinas P, cada una de las cuales reconoce tres diferentes isoreceptores en el urotelio. La mayoría de *E. coli* productores de pielonefritis expresan pili tipo P con adhesinas tipo II que reconocen mejor los receptores existentes en riñón. *E. coli* responsables de cistitis expresan a su vez las adhesinas tipo III (25, 29).

- *Adhesinas no fimbriadas o ligandinas (adhesinas Dr)* son sustancias localizadas en la superficie bacteriana como polímeros de carbohidratos, polisacáridos, ácidos grasos o proteínas de alto peso molecular. El antígeno O contenido en una endotoxina bacteriana se asocia a mayor capacidad de adherencia bacteriana porque disminuye la motilidad del músculo liso. En el uréter ocasiona una reducción o pérdida de la peristalsis facilitando su ascenso y producción de infección en las vías urinarias altas (30).

#### **1.1.5.1.2. Resistencia bacteriana al suero**

El ambiente del urotelio es muy limitado en cuanto a nutrientes. Las bacterias han desarrollado mecanismos para la agresión y lograr la liberación de nutrientes, así como permitir la invasión y su diseminación. La resistencia a la actividad bactericida del suero y la producción de alfa-hemolisina, factor necrotizante nefrotóxico, colicina V y ureasa incrementan la virulencia bacteriana causando alteraciones en la morfología y función de la célula huésped que conlleva a la lisis celular (2, 25, 31).

Experimentalmente, Mostafavi y colaboradores han demostrado que *E. coli* produce un factor soluble que se une a la capa de glucosaminoglicanos produciendo un daño estructural y, en consecuencia, incrementando la adherencia bacteriana (32).

El ambiente urinario es muy bajo en hierro por lo que numerosas bacterias han desarrollado mecanismos para atrapar este mineral a través de la producción de sustancias como la arebactina y yersiniabactina (25).

*Proteus mirabilis* produce 2 toxinas: Hemolisina y aglutinina tóxica que están implicadas en el daño tisular y su diseminación hacia el riñón produciendo pielonefritis. *Pseudomonas aeruginosa* produce elastasas, isoenzima S y fosfolipasa C; también involucradas en la producción de pielonefritis (25).

La ureasa es producida por varias bacterias (*Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*) y tiene un papel importante en la colonización y persistencia de ITU. Esta enzima es responsable de la producción de amonio y CO<sub>2</sub> a partir de urea, resultando en una elevación del pH urinario y la producción de cristales de calcio y estruvita (fosfato amónico magnésico) en orina y en catéteres (25).

#### **1.1.5.1.3. Resistencia microbiana**

*E. coli* presenta una serie de mecanismos de defensa que le permiten luchar contra los sistemas antibacterianos del huésped. Los principales son los polisacáridos de cápsula que interfieren con la fagocitosis y protegen de la opsonización y lisis del complemento. Los polisacáridos de cápsula de los grupos 2 y 3 están muy relacionados con la patogenia de las ITU. Adicionalmente las proteínas de membrana TraT e Iss le confieren resistencia al suero al interferir con los mediadores del complemento (2).

Algunos de los antimicrobianos que se utilizan en el tratamiento de las ITU promueven la aparición de resistencias. Este hecho constituye uno de los mayores problemas en las enfermedades infecciosas por la gran capacidad de los microorganismos para modificar su información genética y desarrollar defensas frente a las moléculas de los antimicrobianos. Básicamente se produce por alteración de la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear por mutación propia o por transferencia genética de la información mediante diversos mecanismos de transformación, traducción o resistencia plasmídica. *E. coli*, como máximo exponente de los agentes causales de ITU se hace resistente mediante la producción de betalactamasas. Entre los factores

fundamentales en la inducción de resistencias se encuentran las dosis y las pautas antimicrobianas inadecuadas, así como, la falta de uso de aquellos fármacos cuya actividad se ajusta más al espectro de sensibilidad del microorganismo, es decir, “selectivos” con actividad limitada a determinados microorganismos, en lugar de antimicrobianos de “amplio espectro” que se ofrecen como una panacea para el tratamiento de las infecciones debidas a cualquier agente microbiano. Al hablar del tratamiento analizaremos con más detenimiento sus implicaciones terapéuticas (33).

En resumen, en la patogénesis de *Escherichia coli* uropatogénica están implicados:

A. Las fibras de adhesión (fimbrias, pili tipo 1 y P) y sus adhesinas (FimH y glicoproteínas manosiladas y PapG y Gal- $\alpha$ -1,4-Gal).

B. El factor necrotizante citotóxico tipo 1 (CNF1) que activa GTPasas Rho *in vitro*.

C. La invasión de células en paraguas (escapando de la muerte fagolisosomal y formando comunidades bacterianas intracelulares clonales) originando un *biofilm* que produce antígeno 43 y matriz rica en polisacáridos.

D. Los genes de síntesis capsular (K1 y 2 mutante deficiente).

E. Las fibras amiloides secretadas (curly) y otras proteínas autotransportadoras (UpaC,G y H).

F. Las vías metabólicas (ciclo del ácido tricarbóxico) y la adquisición de hierro.

G. Los componentes del sistema central (encoded quorum-sensing system o Qse, la quinasa sensor de membrana interna y el regulador de respuesta citoplásmica) y el ensamblaje de pili mediante sortasas.

H. Los pacientes no secretores de antígenos ABO tienen mayor cantidad de sialil-galactosil-globósidos (receptor de pili tipo P) en la superficie de las células uroteliales del riñón y el tracto urinario inferior comparado con los secretores y por ello tienen mayor riesgo de ITUr.

Prácticamente de todos los componentes de la patogénesis se han desarrollado dianas terapéuticas: antagonistas de FimH (manósidos), antagonistas de PapG, pilicidas, curlicidas (ensamblaje de las chaperonas) o terapia intravesical con cepas que han perdido la capacidad de expresar pili. También se ha desarrollado *Lactobacillus* probiótico vaginal

con un mecanismo poco aclarado (ayudaría a limpiar el reservorio de *E.coli* intracelular y produciría surfactante y moléculas antiadhesivas). Los productos de arándanos tienen evidencia limitada, su mecanismo se basaría en la fructosa que bloquearía débilmente la unión de pili tipo 1 y las proantocianidinas tipo A que bloquearían la unión de pili tipo P. En pacientes con infecciones urinarias asociadas al cateterismo (por *biofilm*) se han desarrollado catéteres impregnados en plata y antibióticos, así como fármacos antisépticos como manósidos e inhibidores de la sortasa. Los últimos estudios en vacunas están investigando la adquisición del hierro (34).

### **1.1.5.2. Factores dependientes del huésped: Mecanismos defensivos del huésped**

Las células del sistema inmune innato expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) para detectar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Una categoría importante de PRRs son los receptores tipo Toll (TLRs) que pueden detectar patrones moleculares de bacterias, virus, hongos y parásitos. Los receptores para dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos (NLRs) y lectinas tipo C son importantes receptores de detección también. La señalización de PRRs en las células del sistema inmune innato puede provocar una respuesta inmune adaptativa que difiere de la del PRR y el subtipo de células dendríticas (34).

*Escherichia coli* con fimbria tipo P podría causar infección del tracto urinario por disminuir la expresión del receptor polimérico de las inmunoglobulinas asociado a un descenso de la inmunoglobulina A transportada al tracto urinario (35).

Se están desarrollando biomarcadores de ITU para un mejor diagnóstico basados en la respuesta del huésped: leucocito esterasa, proteína C reactiva, procalcitonina, interleuquinas, inhibidores de la elastasa alfa 1 proteínasa, lactoferrina, inmunoglobulina A, proteína que une heparina, xantina oxidasa, mieloperoxidasa, etc (36).

Los factores de dependientes del huésped asociados a la infección del tracto urinario son cambiantes dependiendo fundamentalmente de la edad, el sexo, los hábitos sexuales y las condiciones fisiológicas y anatómicas del mismo. El fenotipo no secretor genéticamente determina que la mucosa urinaria sea más susceptible a la adherencia de las enterobacterias (37). De forma estratificada (38):

1. En mujeres entre los 15 y los 50 años los principales factores de riesgo son el coito, el uso de diafragma y/o espermicida; la antibioticoterapia y la ITU previa, los



antecedentes familiares de ITU en la madre o un primer episodio de ITU antes de los 15 años.

2. En mujeres 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, la diabetes, las enfermedades neurológicas y la historia previa de ITU.

3. En varones los factores a tener en cuenta incluyen las anomalías anatómicas y la disminución de la actividad bactericida prostática (inmunoglobulinas). En varones jóvenes podrían estar implicados la homosexualidad, la conservación del prepucio, las relaciones sexuales con mujeres colonizadas por uropatógenos y la inmunodepresión.

4. 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 implicados más frecuentemente.

5. En mujeres y hombres con sondaje vesical se debe tener en cuenta la duración del sondaje, la diabetes, la colonización uretral y los fallos en el cuidado de la sonda (desconexiones del circuito cerrado).

Con la excepción de la mucosa uretral, el tracto urinario resiste habitualmente la colonización bacteriana y elimina con eficacia los microorganismos patógenos y no patógenos que acceden a la vejiga. La orina (gracias al pH bajo, la elevada osmolaridad, los ácidos orgánicos y la urea) y el urotelio constituyen una barrera impermeable contra la agresión bacteriana y la adherencia. Los factores solubles en la orina como lactoferrina, lipocalina, Inmunoglobulina A secretora, la proteína de Tamm-Horsfall, el complemento (fagocitosis) y los péptidos antimicrobianos tienen un importante papel en la defensa contra la infección, principalmente a través de la inhibición de la capacidad de adherencia bacteriana (2, 39). Los factores vesicales implicados incluyen las antiadhesinas, las inmunoglobulinas, la proteína de Tamm-Horsfall y la actividad antimicrobiana de la mucosa.

Los principales mecanismos de defensa del huésped están en relación con la propia orina y el proceso de la micción. El flujo urinario evita la ascensión de las bacterias. Los factores hidrodinámicos preventivos frente a las ITU son un correcto flujo urinario junto con una dilución de gérmenes y una micción con vaciamiento adecuado sin residuo postmiccional (33, 40, 41).

Otro factor que se encuentra involucrado en los mecanismos de defensa del huésped tiene que ver con las hormonas femeninas. Los estrógenos tienen gran importancia en la patogenia de las ITU. El déficit estrogénico favorece la adhesión bacteriana al urotelio. Así mismo, se han demostrado cambios cíclicos y repetitivos en relación al ciclo menstrual en mujeres fértiles que explicarían procesos de ITU de repetición (4). Por otro lado, las secreciones vaginales de mujeres no colonizadas por bacterias inhiben la adherencia bacteriana a través de la Ig A secretora, una glucoproteína primaria responsable de la receptividad de la secreción vaginal (4). También está implicado el pH vaginal.

#### **1.1.5.3.Mecanismos de invasión bacteriana**

Existen cuatro vías de acceso de los microorganismos al aparato urinario, que por orden de frecuencia son: la vía ascendente, la vía directa, la hematógena y la linfática (42).

En la infección urinaria habitual, la vía canalicular ascendente es el mecanismo más común. Los microorganismos de la flora microbiana rectal, especialmente *E. coli* y otras *Enterobacteriaceae*, alcanzan la vía urinaria por vecindad al periné y el introito vaginal de la mujer; si fallan los mecanismos defensivos, se adhieren y multiplican. De esta forma, alcanzan la uretra y por simple ascenso (motilidad) o por factores favorecedores (coito, flujo turbulento, etc.) alcanzan la vejiga. En el varón se coloniza la uretra distal (meato y uretra penéana). En varones y en mujeres sanos es relativamente frecuente el aislamiento en esas localizaciones anatómicas de bacterias Gram-negativas y Gram-positivas. Una vez en la vejiga deben superar los factores hidrodinámicos y los mecanismos defensivos urinarios y vesicales. Las bacterias con fimbrias tipo I se adhieren a los receptores D-manosa de naturaleza glucoproteica, proliferando y dando lugar a bacteriuria. Los patógenos con fimbrias tipo II o P tienen mayor facilidad para ascender por el uréter. La producción de endotoxinas, ligadas al antígeno O, disminuye la peristalsis ureteral creando una situación más favorecedora para el ascenso. Las bacterias móviles tienen capacidad de ascender en contra del flujo urinario siempre que éste sea menor de 25 mililitros por segundo (ml/s).

En infecciones por hongos, la vía ascendente es menos frecuente y presentan un curso subagudo. Son más frecuentes en pacientes con factores de riesgo como diabéticos y aquellos con alteraciones anatómicas de la vía urinaria (21).

La vía directa es la segunda en frecuencia y está relacionada con todo tipo de instrumentación genitourinaria como el cateterismo uretral, punción renal o la cirugía endoscópica, que actualmente representa más del 50% de la cirugía urológica (33).

La sola inserción de un catéter en la vejiga urinaria resulta en ITU en un 1 a un 2 % de los casos (42), el riesgo de infección se incrementa por 4 veces (23).

Cada día que el catéter permanece colocado, se incrementa el riesgo de bacteriuria entre un 3 y un 10% (23). Los catéteres permanentes colocados con sistemas de drenaje abierto resultan en bacteriuria en casi el 100% de los casos en los primeros 3 a 4 días. Hasta un 5% por día de los pacientes sondados presentan bacteriuria significativa (42). El ascenso de bacterias por esta vía podría dificultarse y retrasarse con la colocación de sistemas cerrados y válvulas antirreflujo; sin embargo, finalmente la infección se produce por paso de las bacterias entre el catéter y la mucosa uretral, resultando en bacteriuria casi en el 100% de los pacientes a las 4 semanas (9).

Una característica que mantiene la ITU en el paciente sondado es que los microorganismos construyen en la propia sonda un *biofilm* intra y/o extraluminal, en el que quedan secuestrados (43). La ITU secundaria a cateterismos es la infección nosocomial más frecuente. La bacteriuria asociada a catéter no requiere tratamiento antibiótico (23).

La vía hematógena no es común y generalmente es secundaria a un proceso infeccioso que provoca bacteriemia (generalmente está involucrado *Staphylococcus aureus*) o fungemia (*Candida spp*) con la que los patógenos alcanzan el tracto urinario. También es una vía de infección en pacientes inmunodeprimidos y adictos a drogas intravenosas. Otros microorganismos involucrados en esta vía son *Salmonella* y *Micobacterias*. En general, *Candida albicans* produce infección por esta vía aunque en un número escaso de casos puede también infectar a través de ascenso por catéteres, sobretodo en pacientes tratados previamente con antibióticos (9). La entrada al tracto urinario se produce a nivel de la corteza renal, situación que se ve favorecida por la presencia de obstrucción o litiasis. También la próstata, el testículo y el epidídimo pueden ser infectados por esta vía (2, 33).

Cuando la infección se produce por vía hematógena suele ser afectar al riñón de forma bilateral con formación de microabscesos en corteza y médula. En el caso de hongos como *Candida* puede presentarse necrosis papilar con desprendimiento de células

y formación de “bolas fúngicas”. Los pacientes diabéticos o con alteraciones anatómicas en la vía urinaria son más susceptibles a desarrollar estas complicaciones (21).

La infección renal de microorganismos por vía linfática desde colon o vejiga no ha sido claramente demostrada, ni clínica, ni experimentalmente. Se describe como mecanismo la infección por contigüidad a través de un foco anexo, como por ejemplo un absceso del psoas o una infección intestinal grave. Hay poca evidencia que soporte que esta vía tenga un papel importante en el desarrollo de las ITU. Para algunos autores esta no es considerada una vía de infección (4).

En el caso de la pielonefritis la vía ascendente es la más común (95% de los casos). Una vez en el tejido renal, la bacteria actúa y estimula una respuesta a la infección mediante un doble mecanismo: inmunitario y de fagocitosis (los fenómenos de quimiotaxis, opsonización y liberación de radicales entre otros; aunque tienen como finalidad la neutralización de los patógenos, inducirán la muerte de la célula tubular con posterior esclerosis, retracción renal y formación de cicatriz). Así pues, la lesión renal ligada a pielonefritis es dependiente de una cascada de eventos. Las bacterias producen endotoxinas estimulando la secreción de citoquinas que inducen una respuesta inflamatoria con quimiotaxis ocasionando la extravasación de polimorfonucleares que a su vez liberan productos tóxicos, como radicales de oxígeno libre y lisozimas, los cuales finalmente producen la lesión tisular renal irreversible. El riñón aumenta de tamaño y se produce hiperemia. La prevención de estas lesiones de carácter irreversible requiere el bloqueo de estos mecanismos, ya sea a través de la acción precoz de los antimicrobianos o mediante interferencias con la liberación o actividad de las citocinas (44). Por el momento, la capacidad preventiva reside únicamente en un diagnóstico y tratamiento lo más rápido y eficaz posible.

La ITU es la causa más frecuente de bacteriemia por *E. coli*. El riesgo de bacteriemia se incrementa con la edad siendo muy significativo después de los 80 años. Es mayor en hombres que en mujeres y, en especial, en pacientes portadores de catéteres, con una mortalidad cercana al 5% (23).

### **1.1.6. Clasificación**

Las ITU se clasifican según su localización anatómica, en bajas que incluyen uretritis, cistitis y prostatitis; y en altas o pielonefritis aguda (PNA) que incluye el absceso renal.

Otra clasificación las divide en complicadas y no complicadas. Una ITU se considera complicada cuando coexiste con alguna de las siguientes condiciones: anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, instrumentación del mismo, portadores de sonda vesical o de nefrostomía, insuficiencia renal crónica (IRC), trasplantados renales, diabetes mellitus (DM), inmunodepresión, embarazo, síntomas de más de 7 días de evolución, obstrucción del tracto urinario o presencia de microorganismos multirresistentes (11). Estos factores condicionan la gravedad de la infección, una mayor incidencia de complicaciones y/o una mayor dificultad en el tratamiento (37). La ITU no complicada ocurre en personas sin las anomalías descritas anteriormente.

La ITU aislada es aquella que ocurre como primera infección o bien separada al menos 6 meses de una infección, suelen ser adquiridas en la comunidad y más frecuentes en las mujeres (4).

La obstrucción del tracto urinario puede complicarse con shock séptico, pionefrosis, absceso renal o perinefrítico. La infección urinaria en el varón, en la infancia y en el paciente sondado posee unas características especiales que deben tenerse en cuenta en su diagnóstico microbiológico (45).

La infección oportunista es la que ocurre en un huésped inmunosuprimido con mecanismos de defensa deteriorados, de manera que un organismo habitualmente no patógeno se convierte en un verdadero patógeno (46).

La bacteriuria asintomática (BA) se define como la presencia de más de 100.000 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml) en dos muestras de orina en ausencia de sintomatología clínica.

La nomenclatura estandarizada de las ITU de la Guía Europea de infecciones urológicas del 2012 para clínicos e investigadores las clasifica según el nivel anatómico de la infección, el grado de severidad, los factores de riesgo subyacentes y los hallazgos microbiológicos (9).

La tabla 1 muestra la clasificación tradicional y actualizada de ITU según lo propuesto por la Sección de Infecciones en Urología de la Asociación Europea de Urología (ESIU) (9).

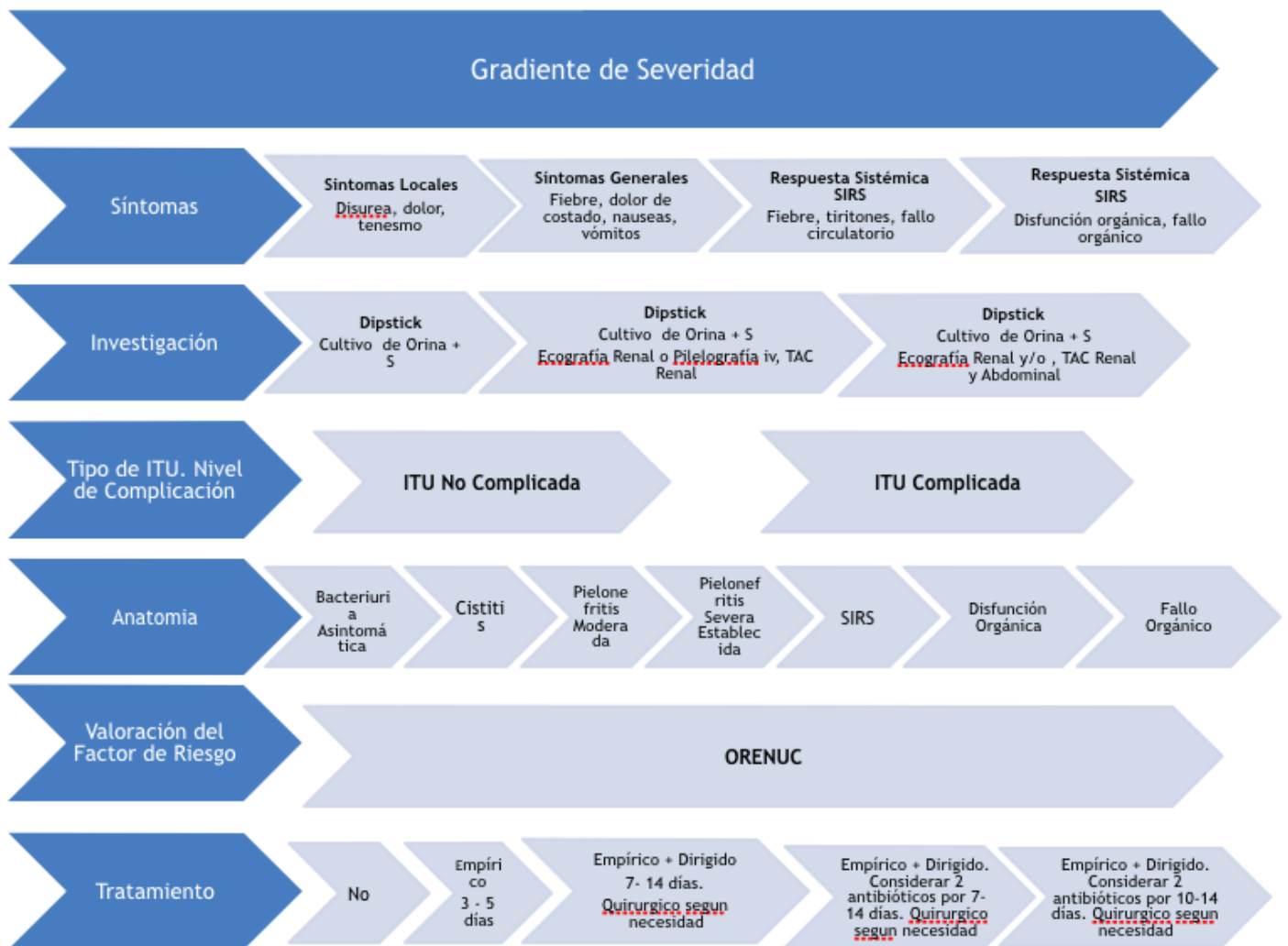


Tabla 1. Clasificación tradicional y mejorada de ITU según lo propuesto por la ESIU (9). \*ORENUC: Siglas que representan los factores de riesgo del huésped en las ITU.

La ESIU ha sugerido un marco teórico para el fenotipo de los factores de riesgo de la infección del tracto urinario (ITU) que se recoge en la clasificación ORENUC (O: no hay factores de riesgo conocido; R: riesgo de ITU de repetición pero no de resultado severo; E: factores de riesgo extraurogenital con riesgo de resultados más severos; N: enfermedad nefropática con riesgo de resultados más severos; U: factores de riesgo urológicos con riesgo de resultados más severos que pueden ser resueltos durante el tratamiento; C: catéter urinario permanente y factores de riesgo no resolubles con riesgo

de resultados más severos) (47). La tabla 2 muestra los factores de riesgo ORENUC del huésped para las ITU según la ESIU.

Tipo de riesgo	Categoría del factor de riesgo	Ejemplos de factor de riesgo
O	No asocia o no conoce factor de riesgo	-Mujer sana premenopáusica
R	Factores de riesgo para ITU recurrente pero sin riesgo de resultado grave	-Comportamiento sexual y mecanismos contraceptivos -Deficiencia hormonal en postmenopáusica -Tipo secretor de ciertos grupos sanguíneos -DM controlada
E	Factores de riesgo extraurogenital con riesgo de resultado más grave	-Embarazo -Varón -DM mal controlada -Inmunosupresión relevante -Trastornos del tejido conectivo -Prematuridad
N	Nefropatía con riesgo de resultado grave	-Insuficiencia renal relevante -Nefropatía poliquística
U	Factores de riesgo urológico con riesgo de resultado grave que se puede resolver con tratamiento	-Obstrucción ureteral (estenosis, litiasis, etc.) -Catéter urinario temporal -Bacteriuria asintomática en combinación con otro factor de riesgo: embarazo, intervención urológica, etc. -Disfunción vesical neurogénica controlada -Cirugía urológica
C	Catéter urinario permanente y factor de riesgo urológico irresoluble, con riesgo de resultado más grave	-Cateterismo urinario prolongado -Obstrucción urinaria no resuelta -Disfunción vesical neurogénica mal controlada

Tabla 2. Factores de riesgo del huésped para las ITU según la ESIU (9).

La ITU puede presentarse una como uretritis, cistitis, pielonefritis, urosepsis o infección de glándulas genitales masculinas. La cistitis se considera de grado bajo de severidad, la pielonefritis de moderado o severo; y grave la urosepsis. Puede haber factores de riesgo para infecciones de orina recurrentes. Los microorganismos patógenos pueden ser considerados susceptibles, con susceptibilidad reducida o multirresistentes (9, 48).

La tabla 3 muestra los parámetros para clasificar las ITU y evaluar su severidad (9, 48).

Presentación clínica	Grado de severidad	Factores de riesgo ORENUC	Patógenos, especies: Grado de susceptibilidad
Uretritis	1.Bajo: Cistitis	O:No factor de riesgo	Susceptible
Cistitis	2.Pielonefritis moderada	R:Factor de riesgo de ITU recurrente	Susceptibilidad reducida
Pielonefritis	3.Pielonefritis establecida severa	E: Factor de riesgo extraurogenital	Multirresistente
Urosepsis	4.Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	N: Factor de riesgo nefropático	
Infección de glándulas genitales masculinas	5.Disfunción orgánica	U: Factor de riesgo urológico	
	6.Fallo orgánico	C: Factor de riesgo: Catéter	

Tabla 3.Parámetros para clasificar las ITU y evaluar su severidad (9, 48).

La tabla 4 muestra los criterios para el diagnóstico de ITU, modificado de acuerdo con la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* y las guías de la *European Society of Clinical Microbiology e Infectious Diseases* (9, 42).



Categoría	Descripción	Hallazgos clínicos	Hallazgos de laboratorio
1	ITU aguda no complicada en mujer; cistitis aguda no complicada en mujer	Disuria, urgencia, frecuencia, dolor suprapúbico, no síntomas urinarios en la 4 semanas previas al episodio	>10WBC/mm <sup>3</sup> >10 <sup>3</sup> cfu/mL*
2	Pielonefritis aguda no complicada	Fiebre, escalofríos, dolor en el flanco; otros diagnósticos excluidos; no historia o evidencia clínica de anomalías urológicas (ecografía, radiografía)	>10WBC/mm <sup>3</sup> >10 <sup>4</sup> cfu/mL*
3	ITU complicada	Cualquier combinación de síntomas de las cate 1 ó 2 de arriba, uno o más factores asociados con ITU complicada	>10WBC/mm <sup>3</sup> >10 <sup>5</sup> cfu/mL*en mujer >10 <sup>4</sup> cfu/mL*en hombre o en orina recogida por cateterismo en mujer
4	Bacteriuria asintomática	No síntomas urinarios	>10WBC/mm <sup>3</sup> >10 <sup>5</sup> cfu/mL*en dos cultivos consecutivos de orina del chorro medio separados más de 24 horas
5	ITU de repetición (profilaxis antimicrobiana)	Al menos 3 episodios de ITU no complicada documentado por cultivo en los últimos 12 meses: Solo mujeres sin anomalías estructurales o funcionales.	<10 <sup>3</sup> cfu/mL*

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de ITU, modificado de acuerdo con IDSA y *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines* (9). Todos los recuentos de piuria se refieren a orina no centrifugada. **WBC**: recuento de leucocitos. **CFU**: unidades formadoras de colonias. \*Uropatógenos en cultivo del chorro medio de la orina.

En relación al punto número 5 de la tabla 4 la definición de ITU de repetición es aquella en la que existen al menos tres episodios de ITU no complicada documentada por cultivo en los últimos 12 meses en mujeres sin anomalías estructurales ni funcionales subyacentes (9).

Otra clasificación hace referencia al ambiente en el que se ha producido la ITU, identificando las ITU domiciliarias o ambulatorias en aquellos pacientes que no están hospitalizados o institucionalizados al momento de la infección; y las ITU nosocomiales o asociadas a la atención de salud en aquellos pacientes ingresados (4).

El número de bacterias presentes en una muestra de orina es relevante para el diagnóstico de ITU, sin embargo, existen variaciones de acuerdo al tipo de infección y características del paciente. Los siguientes recuentos bacterianos son clínicamente relevantes:

- $>10^3$  UFC/ml de bacterias en cistitis no complicada en la mujer.
- $>10^4$  UFC/ml de bacterias en pielonefritis no complicada en la mujer.
- $>10^5$  UFC/ml de bacterias en mujeres o  $>10^4$  UFC/ml en hombres o muestra de cateterismo directo en ITU complicada.
- Cualquier número de bacterias en muestras obtenidas por punción suprapúbica.
- $>10^5$  UFC/ml de bacterias en 2 cultivos separados al menos 24 horas con similar patógeno en la bacteriuria asintomática.

Existen variaciones que deben ser tomadas en cuenta en el contexto clínico de estas mediciones, tales como: la presencia de fiebre, el tiempo que la orina permanece almacenada en vejiga antes de obtener la muestra, los pacientes inmunocomprometidos, etc. Por este motivo, para una adecuada aproximación diagnóstica y terapéutica deben tenerse en cuenta, no sólo los datos de laboratorio de orina, sino también los síntomas y resultados de otros análisis (sangre) (9).

La cifra de  $10^5$  UFC/ml que se utiliza habitualmente en el diagnóstico de ITU tiene dos limitaciones. La primera es que entre un 20 y un 40% de las mujeres con ITU sintomática presentan recuentos bacterianos entre  $10^2$  y  $10^4$  UFC/ml debido en ocasiones al elevado tiempo de duplicación de las bacterias en orina y a la escasa carga bacteriana

en la muestra, dependiente de un vaciado frecuente producto de los síntomas de la ITU. La segunda limitación es el sobrediagnóstico que puede presentarse en algunos casos por la gran carga bacteriana que tienen los pacientes con ITU frecuentes en el periné (4).

### **1.1.7.Síndromes clínicos**

#### **1.1.7.1.ITU no complicadas en adultos**

Las ITU agudas no complicadas en adultos incluyen episodios de cistitis aguda y pielonefritis aguda en individuos por lo demás sanos (42).

Estas ITU se observan en las mujeres sin alteraciones estructurales y funcionales en el tracto urinario, ni enfermedades renales o comorbilidades que podrían conducir a resultados más graves y por lo tanto requerir de una atención adicional (49).

##### **1.1.7.1.1.Cistitis**

Es una infección urinaria localizada en la vejiga. La cistitis no complicada se caracteriza por la presencia de disuria, poliaquiuria y micción imperiosa (síndrome miccional), a menudo acompañados de dolor suprapúbico, orina maloliente y hematuria, en ausencia de fiebre. En la mujer y, especialmente en los ancianos, es relativamente frecuente la incontinencia urinaria. La sintomatología es producto de la inflamación del urotelio. En mujeres ancianas estos síntomas pueden no estar en relación con la presencia de ITU (9). La presencia de fiebre, dolor lumbar o puño-percusión positiva indican pielonefritis. También se considera cistitis no complicada aquellas ITU de pacientes diabéticos en ausencia de alteraciones estructurales y/o funcionales de esta enfermedad (lo que convertiría el episodio en complicado), como en el caso de pacientes con insuficiencia renal (9).

La cistitis supone el 90% de todas las infecciones urinarias. Entre un 20 y un 30% de las mujeres con cistitis presentan ITU de repetición en 3 ó 4 meses. *Escherichia coli* uropatógeno causa aproximadamente el 85% de las ITU no complicadas (34).

El síndrome uretral agudo en mujeres fue un término descrito en 1980, se caracteriza por la presencia de síndrome miccional con cultivos cuantitativos de chorro medio de orina menor a  $10^5$ UFC/ml y piuria. No se trata exclusivamente de la infección de la uretra anterior, ya que en estas mujeres la bacteria está también presente en la vejiga urinaria en muestras obtenidas por punción suprapúbica (37).

Los cambios histopatológicos de las cistitis son los esperados para la inflamación. El infiltrado inflamatorio inespecífico suele estar limitado a la túnica propia de la mucosa que, en aquellos casos de cronicidad, desarrollará engrosamiento fibroso y rigidez de la pared vesical (50).

La mayoría de los síntomas no tienen una duración mayor de 3 días, siendo la hematuria la de menor duración con unos 1,88 días y la poliaquiuria la de mayor con 3,14 días. El riesgo de progresión en la bacteriuria a pielonefritis es muy bajo (1%), sin embargo, la presencia de ITU incrementa el riesgo de pielonefritis en 4,4 veces (3).

Un 30% de los pacientes con cistitis padecen infección del parénquima renal, ocurriendo principalmente en varones, en mujeres embarazadas, menores de 5 años, pacientes con ITU durante el último mes, clínica de más de una semana de evolución, inmunodepresión, diabetes, insuficiencia renal, anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria; o infección urinaria por *Proteus spp* (37).

El diagnóstico de cistitis es clínico. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la BA, condición que no representa infección y que no requiere tratamiento salvo en situaciones concretas que se detallarán en el apartado correspondiente. El diagnóstico diferencial se plantea con la presencia de disuria como único síntoma. En el varón se debe incluir en el diagnóstico diferencial la uretritis y la prostatitis, donde aparecerá secreción uretral. En la mujer la disuria puede ser debida a uretritis, cervicitis o vaginitis, existiendo la presencia de flujo o descarga vaginal. También el diagnóstico diferencial debe tener en cuenta otras patologías que provocan síntomas generales pero en ausencia de infección: el síndrome de dolor vesical, la cistopatía intersticial, la endometriosis, etc. Deben ser considerados en caso de recurrencia de síntomas o cronicidad.

Los análisis de tira reactiva en orina, en comparación con la microscopía urinaria, son una alternativa razonable para el análisis de orina en el diagnóstico de la cistitis aguda no complicada (51, 52). La presencia de nitritos y leucocitos son importantes para el diagnóstico de ITU. La prueba de la esterasa leucocitaria en tira de orina tiene una sensibilidad del 75-96% y una especificidad del 94-98%; los falsos positivos se producen por contaminación por flujo vaginal e infección por *Trichomonas vaginalis*; los falsos negativos, en casos de glucosuria, proteinuria o presencia de ácido ascórbico u oxálico. Es indicativo de piuria la presencia de más de 10 leucocitos por microLitro de orina (21).

Los nitritos positivos indican la presencia de infección por bacterias Gram-negativas que transforman los nitratos en nitritos por lo que su capacidad de indicar ITU

está limitada a las enterobacterias, como *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter*. Las bacterias Gram-positivas como *Staphylococcus* o *Streptococcus* no determinan presencia de nitritos al igual que *Pseudomona spp*, *Acinetobacter spp* y *Candida spp*. Por estos motivos esta determinación es altamente específica (>90%) pero poco sensible (50%), los falsos positivos se presentan en casos de escasa cantidad de gérmenes o poco tiempo de permanencia de la orina en la vejiga (11, 53).

El análisis del sedimento de orina incrementa la sensibilidad y especificidad de la tira de orina. Un sedimento urinario que demuestra nitritos, leucocitos (más de 5 por campo) y bacterias es altamente sugestivo de ITU. Si la muestra contiene un número mayor de 15 a 20 células epiteliales por campo de alta resolución se debe considerar contaminada y repetir el análisis (11).

La leucocituria no es específica de ITU, puede estar presente de forma habitual en población anciana hasta en un 30 a un 50% de los pacientes y en otras patologías del tracto urinario (litiasis, nefritis intersticial, uretritis y enfermedades malignas); también puede estar ausente en caso de obstrucción, neutropenia o pH alcalino (generalmente en relación con infección por *Proteus spp* o *Corynebacterium urealyticum*) (24).

La bacteriuria puede ser detectada utilizando la tinción de Gram y permite una adecuada aproximación para el tratamiento empírico; sin embargo, su sensibilidad es escasa para concentraciones de bacterias por debajo de  $10^5$  UFC/ml por lo que su uso es, en ocasiones, limitado a los casos de ITU complicada donde los recuentos bacterianos suelen ser mayores (21).

Los cultivos de orina no están recomendados en el caso de cistitis no complicada de la mujer con síntomas menores a una semana. Se recomienda para los pacientes con: sospecha de pielonefritis aguda, síntomas que no se resuelven o que recurren dentro de las 2 a 4 semanas después de la finalización del tratamiento; y aquellas mujeres que presentan síntomas atípicos, así como mujeres embarazadas y hombres con sospecha de ITU (9, 20, 54).

La adecuada recolección de la muestra para cultivo es determinante para el diagnóstico. La muestra debe obtenerse preferiblemente de la primera orina de la mañana y no se debe exagerar la ingesta de líquidos para evitar la dilución de esta y que el contaje de bacterias disminuya. Por otra parte, no se debe diferir su obtención al día siguiente cuando se inicie un tratamiento antibiótico empírico. Las muestras se recogen por micción espontánea obteniendo la orina de la mitad de la micción para reducir la contaminación

por la flora uretral. En la medida de lo posible, se debe evitar su obtención en los días de menstruación. Tras su recolección debe procesarse en las primeras 2 horas y, si no es posible, deberá mantenerse a una temperatura de 4 °C. La obtención por sondaje está indicada cuando no se logra micción espontánea, en niños y pacientes con vejiga neurógena entre otros. Se deben desechar los primeros 15 a 30 ml, la técnica debe ser cuidadosa para evitar la contaminación (21).

Otra vía para la obtención de muestras para urocultivo es la aspiración suprapúbica, muy útil en recién nacidos y en pacientes con paraplejía. Cualquier recuento bacteriano en la orina obtenida por esta vía es diagnóstico de ITU (4).

Un recuento de más de  $10^3$ UFC/ml de uropatógenos en una muestra del chorro medio de orina sería microbiológicamente diagnóstico de ITU en mujeres que presentan síntomas de cistitis aguda no complicada (55).

Los urocultivos pueden ser negativos en las siguientes condiciones: tratamiento antibiótico empírico previo, micción reciente, obstrucción de la vía urinaria o infecciones que no comunican con la vía; pH urinario muy bajo o infecciones que requieren otros medios de cultivo no habituales o de crecimiento lento (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y *Mycobacterium*) (24).

La práctica sistemática de estudios de imagen no se recomienda de rutina. Los pacientes que presentan síntomas atípicos de cualquier cistitis aguda no complicada o pielonefritis aguda no complicada, así como aquellos que no responden adecuadamente a la terapia antimicrobiana deben ser considerados para realizar estudios diagnósticos adicionales (42).

#### **1.1.7.1.2. Pielonefritis aguda**

Es una infección que afecta al tracto urinario superior. Cursa con fiebre elevada, escalofríos, dolor lumbar y puño-percusión positiva (hipersensibilidad en el ángulo costovertebral); asociados habitualmente a síndrome miccional y con menor frecuencia a náuseas y vómitos. En el recién nacido y en el anciano los síntomas no son tan característicos y el motivo de consulta puede ser deterioro del estado general, confusión, síntomas abdominales o respiratorios, o bien descompensación de una diabetes. En los ancianos pueden presentarse como fiebre sin ningún foco aparente con deterioro del estado general. Es más frecuente en las mujeres. Suele cursar con leucocitosis con aumento del porcentaje de los glóbulos blancos polimorfonucleares y bacteriemia en el

20 al 30% de los pacientes. Aproximadamente, una tercera parte de los casos con bacteriemia presentarán shock séptico (37). En mujeres embarazadas se requiere especial atención ya que puede ser causa de parto prematuro. Los pacientes diabéticos presentan un riesgo incrementado de complicaciones por las alteraciones metabólicas (hiperglucemia, coma hiperosmolar, cetoacidosis, etc.) y la progresión de la infección en el parénquima renal que, dependiendo del microorganismo, puede producir abscesos y producción de gas (pielonefritis enfisematosa) con posibilidad de daño renal y alta tasa de mortalidad (9).

La infección alcanza al riñón principalmente por vía ascendente, aunque en otros casos la vía hematogena es la responsable. Puede haber afectación de uno o ambos riñones cuyo tamaño puede ser normal o estar agrandado. Histológicamente existe inflamación tubular e intersticial aguda del parénquima y pelvis renal. Se presenta como una necrosis supurativa o con la formación de pequeños abscesos en la sustancia renal por destrucción tisular. En las primeras etapas se limitan al intersticio, pero posteriormente se dirigen hacia los túbulos. El glomérulo suele resistir la infección que terminará circundándolo. El proceso puede ser focal o difuso. Si la infección persiste conducirá a la formación de un absceso renal o perirrenal, pionefrosis o pielonefritis enfisematosa (50).

El riesgo de daño renal e IRC es bajo en el transcurso de una pielonefritis; sin embargo, bajo ciertas condiciones como el reflujo vesicoureteral, historia de abuso de analgésicos, litiasis renal y obstrucción de la vía urinaria se puede producir dicho daño o bien empeorar la evolución de la enfermedad incrementándose en el caso de afectación renal previa (9). El deterioro de la función renal obliga a descartar otras causas que pueden ser el origen de la pielonefritis.

La pielonefritis es uno de los procesos infecciosos más frecuentes en urgencias, pudiendo ser el origen de sepsis e incluso producir la muerte (14).

El diagnóstico debe ser precoz dada las posibles complicaciones que pueden presentarse. En cuanto al diagnóstico de laboratorio, el análisis de orina (por ejemplo, utilizando el método de tira reactiva) con la evaluación de los glóbulos blancos, rojos y nitritos; es recomendable para el diagnóstico rutinario (56). Sin embargo, en aquellos casos de origen obstructivo pueden no evidenciarse cambios en las características de la orina por lo que la aproximación clínica de síntomas y signos debe prevalecer.

Los hallazgos de laboratorio son similares a los de la cistitis, sin embargo, la presencia de cilindros leucocitarios es característica y obedece al paso de neutrófilos hacia

los conductos colectores que son posteriormente excretados en la orina. Se recomienda realizar un Gram de la muestra de orina para orientar el inicio del tratamiento (11).

Los datos del urocultivo son similares a los descritos para la cistitis. Los recuentos de colonias superiores a  $10^4$ UFC/ml de uropatógenos se consideran indicativos de bacteriuria clínicamente relevante (57).

Aproximadamente, un 20 a un 30% de los pacientes con pielonefritis presentan bacteriemia, pudiendo llegar hasta el 50% en los casos de pielonefritis grave complicada, por lo que los hemocultivos son importantes. Éstos pueden ser muy útiles cuando no se obtengan resultados de urocultivos o los mismos estén contaminados (21).

La evaluación del tracto urinario superior con la ecografía debe realizarse para descartar una obstrucción urinaria o litiasis renal. Las investigaciones adicionales, tales como una tomografía axial computarizada (TAC), la urografía excretora o la gammagrafía renal se deben considerar en casos de fiebre persistente después de 72 horas de tratamiento, sospecha clínica de complicación local, signos de shock o insuficiencia renal aguda (IRA) (42).

La radiografía simple tiene un papel limitado pero debe indicarse en casos de sospecha de litiasis urinaria o pielonefritis enfisematosa. La ecografía tiene una alta sensibilidad en la detección de patologías del tracto urinario y permite una aproximación diagnóstica rápida y sin radiación. En la ecografía podrá observarse aumento del tamaño renal secundario al edema inflamatorio, microabscesos y obstrucción tubular por contenido purulento con zonas hipo e hiperecogénicas; el seno renal puede estar desplazado. La TAC con contraste es más sensible que la ecografía para el diagnóstico de áreas de nefritis focal y abscesos de pequeño tamaño también permite observar modificaciones en el tamaño renal y zonas de baja atenuación en aquellas áreas de mayor inflamación. En la gammagrafía la captación de tecnecio-99-ácido dimercaptosuccínico (DMSA) por las células tubulares en las zonas afectadas disminuye de forma significativa (21).

La pielonefritis crónica se caracteriza por la inflamación crónica del intersticio, túbulos y vías urinarias superiores que provoca fibrosis focal y asimétrica secundaria; y destrucción del parénquima. Puede ser de causa infecciosa o no infecciosa. El riñón se presenta disminuido de tamaño y con cicatrices que se localizan con frecuencia en los polos. En el caso de la etiología infecciosa, existe una migración de las bacterias a los túbulos renales con la producción de una respuesta inflamatoria que produce destrucción



tisular y fibrosis con daño renal. La sintomatología está ausente o es poco específica. Puede producir alteraciones de las cifras de función renal. En muchas ocasiones puede ser un hallazgo radiológico que se relaciona con los antecedentes de ITU del paciente (58).

#### **1.1.7.1.3. Bacteriuria asintomática**

El crecimiento bacteriano en pacientes asintomáticos es común y corresponde a una colonización comensal. El problema surge cuando esta colonización se transforma en infección. La BA se define por la presencia de al menos 2 urocultivos positivos con más de  $10^5$  UFC/ml del mismo microorganismo, en ausencia de síntomas o signos que sugieran ITU (11, 13).

Fue descrita inicialmente por Kass en 1955 con el nombre de Bacteriuria no significativa (59).

Se acompaña de piuria en el 30% de mujeres jóvenes sanas, el 25 al 50% de las embarazadas, el 78% de las diabéticas y en el 90% de los ancianos. El significado clínico de la presencia de leucocituria asociado a BA es desconocido. Recuentos muy elevados pueden persistir durante años sin que el paciente desarrolle síntomas urinarios (37).

Su presentación en hombres jóvenes es infrecuente, pero puede detectarse en el contexto de cuadros de prostatitis crónica.

La BA no causa daño renal ni alteración de su función.

La tabla 5 muestra los criterios diagnósticos de bacteriuria asintomática, el grado de evidencia científica (LE: *level of evidence*) y los grados de recomendación (GR).

	LE	GR
En mujeres un conteo $\geq 10^5$ UFC/ml de microorganismos en una muestra de orina por micción es diagnóstico de bacteriuria.	2b	B
En varones un conteo $\geq 10^3$ UFC/ml de microorganismos en una muestra de orina por micción es diagnóstico de bacteriuria.	2a	B
En varones recogiendo la muestra de orina con catéter condón un recuento de $\geq 10^5$ UFC/ml es un criterio diagnóstico cuantitativo apropiado.	2a	B
En pacientes portadores de catéteres, un conteo de $\geq 10^5$ UFC/ml es diagnóstico de bacteriuria.	2b	B
En una muestra de orina recogida por catéter usado sólo para esa recogida, un recuento $\geq 100$ UFC/ml es diagnóstico de bacteriuria.	2a	B
Piuria en ausencia de síntomas o signos en una persona con bacteriuria no ha de ser interpretado como una infección sintomática o una indicación para terapia antimicrobiana.	2b	B

Tabla 5. Criterios de diagnóstico de bacteriuria asintomática (42).

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

- Mujeres embarazadas (60).
- Antes de un procedimiento genitourinario invasivo en el que exista un riesgo de sangrado de la mucosa (61).

El *screening* para el tratamiento de la bacteriuria asintomática no se recomienda en:

- Mujeres premenopausicas no embarazadas y mujeres postmenopausicas.
- Residentes de centros de atención a largo plazo y pacientes con catéter vesical permanente (61).
- Mujeres con diabetes (62).
- Varones saludables (63).
- Pacientes con lesión medular(64).
- Los pacientes con candiduria (65).
- En pacientes trasplantados renales después de los primeros 6 meses postrasplante (42).

La presencia de bacteriuria asintomática y una inadecuada aproximación conlleva a un sobrediagnóstico de ITU y sobretratamiento (23).

Un 50% de las BA tratadas con antibiótico recurren en los primeros 6 meses, esto condiciona múltiples regímenes de tratamientos consecutivos y un aumento de resistencias bacterianas (66).

El tratamiento de la BA no ha demostrado su eficacia en el caso de hombres y mujeres jóvenes sin factores de riesgo, en pacientes postmenopausicas, institucionalizados o con antecedentes de diabetes mellitus. En el caso de mujeres con ITU de repetición sin factores de riesgo asociados tampoco ha demostrado su eficacia, salvo el tratamiento de la colonia responsable de la ITU. En mujeres embarazadas con BA se produce pielonefritis en un 20 a un 40% de los casos, existe una asociación débil con parto prematuro por lo que deben seguirse las recomendaciones específicas de las guías en estos casos (9).

Las opciones de tratamiento son similares, en cuanto al tipo y duración del mismo, a las de la ITU con o sin factores de riesgo; no debe administrarse un tratamiento empírico sino basado en los resultados del urocultivo si está disponible. La respuesta al tratamiento se valora con la realización de un urocultivo posterior (9).

#### **1.1.7.2. ITU complicada debido a trastornos urológicos**

Una ITU complicada es una infección urinaria asociada a una condición, tal como anomalías estructurales o funcionales del tracto genitourinario; o la presencia de una enfermedad subyacente que interfiere con los mecanismos de defensa del huésped, lo que incrementa los riesgos de complicaciones de la infección o el fallo del tratamiento (42).

Una amplia variedad de bacterias puede causar una ITU complicada. El espectro bacteriano es mucho mayor que en las ITU no complicadas, y los patógenos suelen tener una mayor resistencia a los agentes antimicrobianos. *Enterobacteriaceae* son los patógenos predominantes, siendo *E. coli* el más común. Sin embargo, otras bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y cocos Gram-positivos (estafilococos y enterococos) también pueden presentarse, dependiendo de las condiciones subyacentes.

En las litiasis de la vía urinaria se observan con mayor frecuencia infecciones por *Pseudomonas spp* y *Proteus*, y con una menor frecuencia *E. coli* y *Enterococo*. En el caso de los pacientes portadores de catéteres urinarios la etiología es similar pero debe

considerarse la presencia de *biofilms* por lo que el tratamiento será solo efectivo en las fases iniciales, antes de la formación del mismo (42).

En los pacientes con vejiga neurógena la ITU representa la segunda causa de muerte después de las cardiorrespiratorias, así como la principal causa de ingreso. En este grupo de pacientes los factores de riesgo son la sobredistensión vesical, el vaciado vesical incompleto, la baja acomodación, presencia de litiasis, obstrucción del tracto de salida e instrumentación de la vía urinaria. Está demostrado que el cateterismo vesical intermitente tiene ventajas considerables con respecto a la sonda vesical permanente siendo la disminución de las ITU una de ellas. Los síntomas y signos en este grupo de pacientes son distintos a los habituales e incluyen cambios en las características de la orina, aumento de la frecuencia miccional, mayor espasticidad, disreflexia autonómica, etc. (67).

La antibioticoterapia reciente, la infección nosocomial u hospitalización; y la ITU previa en el último mes son algunas de las causas que originan una amplia variedad de bacterias y su espectro de resistencia (68).

La infección nosocomial asociada a la inserción de catéteres debe evitarse con medidas como la adecuada manipulación e inserción de los mismos de acuerdo a las buenas prácticas médicas, la utilización de sistemas cerrados y la duración mínima de colocación de acuerdo a la patología del paciente. Cuando se realiza una manipulación urológica, el riesgo de bacteriuria es del 5 al 6% dentro del hospital mientras que disminuye al 1% cuando se hace en ambiente ambulatorio (69).

Dos criterios son obligatorios para definir una ITU complicada: cultivo de orina positivo y uno o más de los factores siguientes (42):

- La presencia de un catéter permanente o *stent* (uretral, ureteral o renal); o el uso de cateterismo vesical intermitente.
- Residuo postmiccional mayor de 100 ml.
- Uropatía obstructiva de cualquier etiología, por ejemplo, obstrucción de la salida vesical (incluida vejiga neurogénica), cálculos y tumores.
- Reflujo vesicoureteral u otras anomalías funcionales.
- Modificaciones del tracto urinario, tales como derivaciones: asa ileal o neovejiga.
- Cistitis rádica o química.
- ITU en los periodos peri y postoperatorio.
- Insuficiencia renal, trasplante, diabetes mellitus e inmunodeficiencia.

La edad o el sexo del paciente no son criterios para el diagnóstico de ITU complicada (9).

La ITU complicada debido a trastornos urológicos puede ser dividida en 2 grupos:

- Pacientes en los que los factores de complicación pueden ser eliminados con tratamiento: litiasis susceptible de extracción, retirada de catéteres, etc.
- Pacientes en los que el factor de complicación no puede ser eliminado de forma satisfactoria con el tratamiento: catéteres permanentes, vejiga neurógena, etc.

La ITU complicada puede estar o no asociada con síntomas clínicos, como pueden ser disuria, urgencia, frecuencia, dolor de costado, dolor en el ángulo costovertebral, dolor suprapúbico y fiebre. La presentación clínica puede variar desde una grave pielonefritis aguda obstructiva con urosepsis a una ITU postoperatoria asociada a catéter, la cual podría desaparecer espontáneamente tan pronto como se retira el catéter. La ITU complicada implica el riesgo de colonización asintomática del riñón, cuyos factores de riesgo son: varón, mayor de 65 años, gestación, clínica de más de 1 semana de evolución e infección por *Proteus spp.* (70). La presentación clínica a nivel renal puede ocurrir como una nefritis focal bacteriana, absceso renal, absceso perinefrítico, pielonefritis enfisematosa o pielonefritis xantogranulomatosa. Los síntomas, especialmente los síntomas del tracto urinario, no sólo son causados por infecciones urinarias, sino también por otros aspectos urológicos, tales como la hiperplasia prostática benigna (HBP) o la resección transuretral de la próstata (42).

Aparte de las alteraciones urológicas, las condiciones médicas concomitantes como diabetes mellitus e insuficiencia renal pueden estar relacionadas con alteraciones urológicas que están a menudo presentes en una ITU complicada (71).

La bacteriuria significativa en ITU complicada se define por la presencia de más de  $10^5$  UFC/ml en mujeres y de  $10^4$  UFC/ml en hombres de orina de la mitad de la micción (42).

Si se toma directamente del catéter una muestra de orina, la presencia de  $10^4$  UFC/ml puede considerarse relevante. Para un paciente asintomático se requieren la presencia de más de  $10^5$  UFC/ml del mismo microorganismo y de dos cultivos de orina consecutivos (separados al menos 24 horas). El requisito de piuria es de más de 10

leucocitos por campo de alta potencia (x400) en el sedimento resuspendido de una alícuota centrifugada de orina. El método de varilla también se puede utilizar para la evaluación de rutina, incluyendo las pruebas de leucocito esterasa, la hemoglobina y, probablemente, la reacción de nitritos (42).

En pacientes sondados la muestra no debe ser obtenida de la bolsa recolectora. En pacientes portadores de nefrostomía debe incluirse un medio de transporte para anaerobios. En pacientes con reservorio ileal debe introducirse una sonda más allá de la fascia, previa retirada completa del dispositivo externo y adecuada limpieza del estoma (53).

El cultivo de litiasis provenientes de la vía urinaria en ITU complicada puede ayudar a documentar las bacterias presentes en el intersticio (72).

### **1.1.7.3. ITU complicada en el varón**

La prostatitis cursa con molestias urogenitales y perineales; y/o eyaculatorias o disfunción sexual. La prostatitis bacteriana aguda se presenta con fiebre y escalofríos acompañados de síntomas urinarios como disuria, frecuencia y dolor perineal.

La prostatitis bacteriana crónica tiene un curso más prolongado, de al menos 3 meses. Suele estar relacionada o es el resultado de una infección urinaria recurrente, o puede ser una complicación de la prostatitis aguda que no se cura adecuadamente, la uretritis o la epididimitis. Los síntomas son más leves que en la prostatitis aguda y algunas veces imperceptibles. Los síntomas más comunes son dolor perineal o pélvico, lumbalgia, dolor testicular e incomodidad al orinar o eyacular. La clasificación de pacientes con prostatitis depende del estudio bacteriológico del tracto urinario inferior teniendo en cuenta los cultivos de orina secuenciales (inicial, mitad de micción, secreciones de masaje prostático y orina posterior al masaje) (73)

La vesiculitis seminal es poco frecuente y puede originarse por una prostatitis o epididimitis. Se pueden presentar como abscesos en las vesículas seminales.

La orquitis aislada también es una patología poco frecuente que suele ser de origen viral adquirida por vía hematogena. En la orquitis bacteriana el origen suele proceder de una epididimitis. Las causas subyacentes por descartar tanto en la orquitis como en la epididimitis son las ITU, las enfermedades de transmisión sexual, otras causas infecciosas (micótica, parasitaria, rickettsias, etc.) y las causas no infecciosas (idiopática, traumática,

autoinmunitaria, etc.). Dado que la orquitis cursa con dolor testicular es muy importante realizar un diagnóstico diferencial con la torsión testicular (74).

La mayoría de los casos de uretritis infecciosa en los hombres son causados por enfermedades de transmisión sexual, que pueden ser gonocócicas (gonorrea) o no gonocócicas (clamidia). Estas enfermedades se caracterizan por inflamación uretral en forma de secreción, disuria y ardor al orinar. Pocos días después, puede haber secreción purulenta y con sangre. Muchas complicaciones que incluyen prostatitis, epididimitis, proctitis e infertilidad han sido informadas previamente. Sin embargo, puede cursar de forma asintomática y, en algunos casos, llevar a un estado de portador. La bacteriemia generalmente causa infección gonocócica diseminada que aparece en forma de fiebre, oligoartritis y poliartalgia. El agente causante de la gonorrea es *Neisseria gonorrhoeae*, el cual requiere incubación en presencia de CO<sub>2</sub>. La estimulación de una gran cantidad de neutrófilos puede conducir a microabscesos. Para el diagnóstico rápido de *N. gonorrhoeae*, se realiza el examen microscópico de frotis uretral teñido con azul de Gram o metileno, pero el cultivo sigue siendo de gran importancia para realizar una prueba de susceptibilidad (75)

#### **1.1.8. Tratamiento de las ITU**

El objetivo del tratamiento es la resolución de los síntomas y, en la mayoría de los casos, la esterilización de la orina. Si se utiliza un antibiótico adecuado esto puede lograrse en pocas horas.

La tasa de curación espontánea de las ITU está alrededor del 25% a los 5 a 7 días. Se ha demostrado que hasta un 80% de las ITU bajas no complicadas presentan una curación espontánea a los 5 meses si no reciben tratamiento. Sin embargo, los antibióticos son superiores a placebo en el tratamiento de las ITU (76).

El desarrollo de los antibióticos ha sido el mayor avance en el tratamiento de las ITU. La hexamina y el mercuriocromo utilizados a principios del siglo XX demostraron un valor limitado en el tratamiento. La Penicilina, descubierta en 1928, carecía de efectos sustanciales sobre las ITU. En 1937 se desarrolló la sulfonilamida con muy buenos efectos en los casos de ITU. La nitrofurantoina se describió en 1953. Hacia 1970 aparecieron los derivados de la penicilina, más efectivos para ITU y el trimetropim-sulfametoxazol (77).

El antibiótico de elección para el tratamiento empírico debe ser activo frente a los patógenos más frecuentes (*E. coli*) y ha de alcanzar una concentración elevada en la orina. Para el tratamiento empírico, la elección del medicamento y su duración dependerá de múltiples factores que deben ser considerados, sobretodo en relación con la historia del paciente y al tipo de bacteria causante de la infección. Deben considerarse la historia personal de alergias, el espectro antimicrobiano de la comunidad o el hospital; la disponibilidad, el patrón de resistencias de la zona, la farmacocinética de la droga así como su excreción en orina y su actividad teniendo en cuenta el pH urinario; el efecto del tratamiento en la flora vaginal e intestinal; la tolerabilidad, los efectos secundarios, costes y las recomendaciones de los Sistema de Salud (76). El test de sensibilidad tiene 48 horas para completarse y es especialmente útil para ayudar al médico a seleccionar el antibiótico que, con mayor probabilidad, será el más eficaz en el tratamiento de la infección. Un tratamiento distinto y más prolongado puede ser necesario si el primer antibiótico recibido no ha sido efectivo (78).

De acuerdo con estos principios y los patrones de susceptibilidad disponibles en Europa, fosfomicina trometamol 3 gramos en dosis única, pivmecilinam 400 miligramos durante 3 días y nitrofurantoína 100 mg dos veces al día durante 5 días, se consideran fármacos de primera elección en muchos países, cuando estén disponibles (79-81).

Cotrimoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 3 días ó 200 mg de Trimetoprim durante 5 días solamente deben ser considerados como fármacos de primera elección en las zonas con tasas de resistencia conocidas para *E. coli* de más del 20% (82, 83).

Las aminopenicilinas no deben ser utilizadas debido al alto porcentaje de resistencia a nivel mundial. Las aminopenicilinas en combinación con betalactamasas (ampicilina/sulbactam o amoxicilina/ácido clavulánico) son poco eficaces en régimen de tratamiento corto por lo que no deben ser indicadas en el tratamiento empírico inicial (9). A pesar de las resistencias reportadas en algunas zonas, las fluorquinolonas no deben ser de primera elección en el tratamiento debido a sus efectos adversos y a la producción de resistencias. Este tratamiento se podría realizar con ciprofloxacino 500 mg dos veces al día, levofloxacino 250 mg dos veces al día, norfloxacino 400 mg dos veces al día y ofloxacino 200 mg dos veces al día, cada uno con un curso de 3 días. Sin embargo, los efectos adversos tienen que ser considerados (84).



En casos de mujeres embarazadas deberán utilizarse los antibióticos recomendados: penicilinas, cefalosporinas, fosfomicina o nitrofurantoina. En hombres el tratamiento no debe durar menos de 7 días y preferiblemente con Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) o fluoroquinolonas. En el caso de pacientes con IRC la dosis no debe ser ajustada salvo en caso de presentar una tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 20 ml/min o con los antibióticos nefrotóxicos como los aminoglicósidos, nitrofurantoina y tetraciclinas (9).

#### **1.1.8.1. Tratamiento de la infección del tracto urinario no complicada.**

Se recomienda el tratamiento empírico en cistitis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas con diferentes pautas posibles. Las recomendaciones actuales para la cistitis no complicada consideran como primera línea de tratamiento: Furantoina, Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP/SMX) y Fosfomicina. Como tratamientos de segunda línea: las quinolonas como Ciprofloxacino o Levofloxacino. En tercera línea de tratamiento: Amoxicilina-clavulánico y Cefdinir (11).

En caso de pielonefritis el tratamiento debe iniciarse de forma rápida para evitar complicaciones. Antes del inicio de este deben obtenerse muestras para urocultivo. El tratamiento de inicio recomendado es Ciprofloxacino; en poblaciones con un índice de resistencia a Ciprofloxacino mayor del 10%, cuando la medicación oral no es tolerada o en caso de alergia, se recomienda el uso de Ceftriaxona o aminoglicósidos. También estarían contraindicadas las fluoroquinolonas en el caso de mujeres embarazadas (11). Debe evitarse el uso de fosfomicina y nitrofurantoina debido a que no alcanzan altos niveles en el tejido renal (53).

Las cefalosporinas de tercera generación pueden ser una alternativa al tratamiento. Cotrimoxazol no está indicado como primera línea por la alta tasa de resistencia (superior al 10%), sin embargo, si se identifica susceptibilidad en el antibiograma puede ser utilizado con adecuada respuesta clínica. Amoxicilina-ácido clavulánico no está recomendada como primera línea de tratamiento en la pielonefritis aguda, salvo en aquellos casos en los que bacterias Gram-positivas hayan sido demostradas (9).

En pacientes jóvenes sin factores de riesgo puede tratarse la pielonefritis de forma ambulatoria siempre que no existan dudas en el diagnóstico y se asegure un adecuado cumplimiento terapéutico. En general, se recomienda administrar una dosis inicial de antibiótico parenteral y vigilar la respuesta en las siguientes 6 a 24 horas; si el paciente

se mantiene estable y el estado general es bueno completará el tratamiento de forma ambulatoria. Los criterios de ingreso hospitalario son: sepsis grave, dolor intenso, hematuria franca, insuficiencia renal aguda (IRA), factores de riesgo de resistencia microbiana, comorbilidades (anciano, diabético, hepatópata o trasplantado), embarazo, imposibilidad para cumplir el tratamiento por intolerancia a la vía oral o problemas sociales; o signos de empeoramiento durante la observación tras la dosis inicial de antibiótico parenteral (53).

En casos graves de pielonefritis y en aquellos en los que el tratamiento vía oral no puede administrarse debido a la presencia de náuseas y vómitos, se debe instaurar el tratamiento por vía parenteral y el ingreso hospitalario debe ser considerado. Al mejorar el cuadro clínico puede cambiarse el tratamiento a vía oral y mantenerse hasta completar 2 semanas (9).

En la tabla 6 se muestran las diferentes opciones de tratamiento empírico en cistitis aguda no complicada.

<b>Antibiótico</b>	<b>Dosis diaria</b>	<b>Duración de la terapia</b>
Fosfomicina trometamol	3 g una dosis	1 día
Nitrofurantoína macrocristalina	100 mg cada 12 horas	5 días
Pivmecilina*	400 mg cada 8 horas	3-5 días
<b>ALTERNATIVAS</b>		
Cefalosporinas (cefadroxil)	500 mg cada 12 horas	3 días
<b>En varones</b>		
Trimetoprim - sulfametoxazol	160/800mg cada 12 horas	7 días
<b>Si el patrón de resistencia local de <i>E. coli</i> es &lt; 20%</b>		
Trimetoprim - sulfametoxazol	160/800mg cada 12 horas	3 días
Trimetoprim	200 mg cada 12 horas	5 días

Tabla 6. Tratamiento empírico de cistitis aguda no complicada (85). \*Disponible solo en Escandinavia, Holanda, Austria y Canadá.

Se recogen las recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en la pielonefritis aguda no complicada en casos leves en la tabla 7 y en casos graves en la tabla 8.

<b>I. Tratamiento oral en casos leves y moderados</b>			
Antibiótico	Dosis diaria	Duración de la terapia	Comentarios
Ciprofloxacino	500–750 mg bid	7–10 días	La tasa de resistencia a fluorquinolonas debe ser <10%
Levofloxacino	750 mg qd	5 días	La tasa de resistencia a fluorquinolonas debe ser <10%
Cefpodoxima	200 mg bid	10 días	Empíricamente requiere una dosis inicial IV de ATB de larga duración (ceftriaxona)
Ceftibuten	400 mg qd	10 días	Empíricamente requiere una dosis inicial IV de ATB de larga duración (ceftriaxona)
Trimetoprim–sulfametoxazol	160/800 mg bid	7-14 días	Empíricamente requiere una dosis inicial IV de ATB de larga duración (ceftriaxona)

Tabla 7.Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en casos leves (85).**bid**: Dos veces al día. **qd**: Cuatro veces al día. **tid**: Tres veces al día. **IV**: intravenoso. **ATB**: antibiótico.

**II. Tratamiento parenteral inicial en casos graves.** Después de la mejoría, el paciente puede cambiar a un régimen oral con uno de los antimicrobianos mencionados hasta completar 1-2 semanas de terapia.

Antibiótico	Dosis Diaria	Comentarios
Ciprofloxacino	400 mg bid	
Levofloxacino	750 mg qd	
Cefotaxima	2 g tid	No estudiado en monoterapia para la pielonefritis aguda no complicada
Ceftriaxona	1–2 g qd	Dosis baja estudiada, pero los expertos recomiendan dosis altas. Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada
Ceftazidima	1–2 g tid	No estudiado en monoterapia para la pielonefritis aguda no complicada
Cefepima	1–2 g bid	Dosis baja estudiada, pero los expertos recomiendan dosis altas. Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada
Co-amoxiclav	1.5 g tid	No estudiado en monoterapia para la pielonefritis aguda no complicada. Principalmente para patógenos Gram-positivos
Piperacilina/tazobactam	2.5–4.5 g tid	Dosis baja estudiada, pero los expertos recomiendan dosis altas. Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada
Ceftolozane/tazobactam	1.5 g tid	
Ceftazidima/avibactam	2.5 g tid	
Gentamicina	5 mg/kg qd	No se ha estudiado como monoterapia para la pielonefritis aguda no complicada

Amikacina	15 mg/kg qd	No se ha estudiado como monoterapia para la pielonefritis aguda no complicada
Ertapenem	1 g qd	Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada
Imipenem/cilastatina	0.5/0.5 g tid	Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada
Meropenem	1 g tid	Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada
Doripenem	0.5 g tid	Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada

Tabla 8.Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en casos graves (85). **bid**: Dos veces al día. **qd**: Cuatro veces al día. **tid**: Tres veces al día.

### 1.1.8.2.Tratamiento de la infección del tracto urinario complicada

La planificación del tratamiento en este tipo de ITU dependerá de la severidad del cuadro clínico y tiene 3 objetivos: tratamiento o control de la anomalía urológica, tratamiento antimicrobiano y tratamiento de soporte cuando sea necesario (9).

Un aspecto importante es la prevención de este tipo de infección, sobretodo de origen nosocomial y las relacionadas con inserción de catéteres. Se debe atender de forma estricta a la técnica de colocación: preparación antiséptica del área con una correcta manipulación del catéter para evitar el arrastre de bacterias al tracto urinario inferior. Disminuir el riesgo de bacteriemia a través de una adecuada lubricación que disminuya las posibilidades de lesión uretral.

La elección del antibiótico para el inicio del tratamiento empírico se basa en el conocimiento previo de los posibles patógenos del centro y de sus resistencias, así como de la condición y severidad de la complicación del tracto urinario. La elección del

antibiótico deberá tener en cuenta los patógenos más relevantes. Generalmente no es posible esperar al reporte del urocultivo para el inicio del tratamiento empírico. El tratamiento deberá ajustarse al tener los resultados de dichas pruebas para lograr una mejor evolución clínica y disminuir el índice de resistencias. Fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y aminoglicósidos son los más utilizados. En casos de insuficiencia renal deberá ajustarse la dosis de tratamiento (9).

Los pacientes pueden ser tratados en régimen ambulatorio, sin embargo, en casos más severos deberán ser ingresados. Cuando mejore la condición clínica puede cambiarse la vía de tratamiento de parenteral a oral y completar el tiempo recomendado. La severidad de la infección dependerá de la causa subyacente y establecerá el pronóstico (9).

La realización de urocultivos de control entre la primera y segunda semana después del tratamiento, la corrección de la patología urológica y el tratamiento de la condición médica subyacente son recomendables (9).

### **1.1.8.3. Elección del tratamiento**

El uso intensivo de cualquier antimicrobiano, especialmente cuando se utiliza en de forma empírica o con una alta probabilidad de infección recurrente, dará lugar a la aparición de microorganismos resistentes en infecciones posteriores. Siempre que sea posible, la terapia empírica debe ser sustituida por una terapia ajustada por los organismos infecciosos específicos identificados en el cultivo de orina. Por lo tanto, una muestra de orina para el cultivo debe ser obtenida antes de la iniciación de la terapia y la selección de un agente antimicrobiano debe ser re-evaluada una vez obtenidos los resultados de los cultivos (86).

Si el tratamiento empírico es necesario las fluorquinolonas con excreción principalmente renal se recomiendan, debido a que tienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana que cubre la mayor parte de los patógenos esperados y porque alcanzan niveles de concentración elevados en la orina y los tejidos urogenitales. Las fluorquinolonas se pueden utilizar por vía oral, así como parenteral. La comodidad de uso y perfil de seguridad de este grupo terapéutico ha originado un abuso en su prescripción y el desarrollo de cepas resistentes. Son alternativas la aminopenicilina junto con un inhibidor de la betalactamasa, cefalosporina de segunda o tercera generación o, en el caso

de la terapia parenteral, un aminoglucósido. Ertapenem, en un ensayo aleatorio prospectivo, ha demostrado ser tan eficaz como la ceftriaxona (87).

Por tanto, los antibióticos recomendados para el tratamiento inicial empírico son (42):

- Fluorquinolonas.
- Aminopenicilina y un inhibidor de betalactamasas.
- Cefalosporinas de 2<sup>a</sup> ó 3<sup>a</sup> generación.
- Aminoglucósido.

Los antibióticos recomendados para el tratamiento empírico en caso de que falle el tratamiento inicial son:

- Fluorquinolonas si no se usaron inicialmente.
- Ureidopenicilina (piperacilina) y un inhibidor de betalactamasas.
- Cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación.
- Carbapenem.
- Tratamiento combinado: Aminoglucósido y un inhibidor de betalactamasas, o Aminoglucósido y Fluoroquinolona.

Los antibióticos no recomendados para el tratamiento empírico son:

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

En la tabla 9 se recogen las recomendaciones para la terapia antimicrobiana en Urología.

Diagnóstico	Patógenos	Tratamiento empírico inicial	Duración del tratamiento
Cistitis aguda no complicada	E coli Klebsiella Proteus Staphilococci	TMP-SMX <sup>1</sup> Nitrofurantoína Fosfomicina trometamol Pivmecillinam Alternativa: Fluorquinolonas <sup>2,3</sup>	3 días 5-7 días 1 día 3-5 días 1-3 días
Pielonefritis aguda no complicada	E coli Klebsiella Otras enterobacterias Staphilococci	Fluorquinolona <sup>2</sup> Cefalosporina de 3 <sup>a</sup> generación Alternativa: Aminopenicilina Aminoglucósido	7-10 días
ITU con factores de riesgo	E coli Enterococo Pseudomonas Staphilococci	Fluorquinolona <sup>2</sup> Aminopenicilina Cefalosporina de 2 <sup>a</sup> generación Cefalosporina de 3 <sup>a</sup> generación	3-5 días tras la defervescencia, control o eliminación del factor de riesgo
ITU nosocomial	Klebsiella Proteus	Aminoglucósido	
Pielonefritis aguda grave complicada	Enterobacter Otras enterobacterias Candida	En caso de fallo del tratamiento inicial en 1-3 días o según el caso: antipseudomonas: fluorquinolona Acilaminopenicilina Cefalosporina 3 <sup>a</sup> generación Carbapenem Aminoglucósido En caso de Cándida: Fluconazol Anfotericina B	
Prostatitis aguda, crónica	E coli Otras enterobacterias Pseudomonas	Fluorquinolona <sup>2</sup> Alternativa en prostatitis aguda: Cefalosporina de 3 <sup>a</sup> generación	Aguda: 2-4 semanas Crónica: 4-6 semanas 3-5 días tras la defervescencia, control o eliminación del factor de riesgo
Epididimitis, Uretritis aguda	Enterococci Crónicas: Staphilococci	Si Clamidia o Ureaplasma: Doxiciclina Macrólido	
Urosepsis	Chamidia Ureaplasma E coli Otras enterobacterias Después de intervenciones quirúrgicas: Patógenos multirresistentes: Pseudomonas Proteus Serratia Enterobacter	Cefalosporina 3 <sup>a</sup> generación Fluorquinolona <sup>2</sup> Antipseudomonas; Acilaminopenicilina Carbapenem Aminoglucósido	

Tabla 9.Recomendaciones para la terapia antimicrobiana en Urología (42). <sup>1</sup>Sólo en áreas donde la proporción de resistencia a *E. coli* sea < 20%. <sup>2</sup>Fluorquinolona con excreción



renal principalmente. <sup>3</sup>Evitar fluorquinolonas en cistitis no complicada siempre que sea posible.

Si no existe mejoría clínica o existe persistencia de fiebre más de 72 horas puede deberse a la presencia de bacterias resistentes o a complicaciones locales (abscesos, pionefrosis, etc). En estos casos deberá obtenerse nuevamente cultivos y realizar estudios de imagen específicos. El tratamiento será parenteral hasta la mejoría del paciente y se valorará el tratamiento quirúrgico (53).

#### **1.1.8.4. Duración del tratamiento**

Los regímenes de tratamiento pueden ser:

1. En monodosis, el cual ha demostrado ser tan efectivo como los tratamientos de más días y con las ventajas de bajo coste, menos efectos adversos y fácil cumplimiento. No está indicado en casos de ITU complicada, ITU con síntomas de más de una semana de duración ni sospecha de infección de vías urinarias altas donde puede ser subóptima.
2. Régimen de tratamiento corto, con una duración de no más de 3 días en el caso de cistitis no complicada.
3. En el caso de la pielonefritis el tratamiento debe indicarse durante 10 a 14 días. No todos los antibióticos son adecuados para regímenes cortos. En pielonefritis no complicada se puede acortar el tiempo de tratamiento si este tratamiento está basado en una quinolona (7 a 10 días) o una cefalosporina (10 días) (53). En las ITU complicadas el tratamiento recomendado es de 7 a 14 días generalmente, pero la duración debe estar estrechamente relacionada con el tratamiento de la anomalía subyacente (57). A veces es necesario una prolongación de hasta 21 días de tratamiento, de acuerdo con la situación clínica (88).

#### **1.1.8.5. Seguimiento después del tratamiento**

La respuesta al tratamiento puede ser: curación, persistencia de la infección (no resuelta) o infección de repetición.

No se recomiendan visitas de control tras el tratamiento en el caso de las ITU no complicadas en mujeres jóvenes con resolución completa de síntomas. La indicación de realizar urocultivos posteriores al tratamiento de las ITU no complicadas no está indicado, excepto en mujeres embarazadas tanto en el caso de las cistitis como para las pielonefritis.

Los síntomas persistentes al finalizar el tratamiento o la presencia de un nuevo episodio de ITU en las 2 semanas siguientes son indicaciones para realizar urocultivo y antibiograma, asumiendo que la susceptibilidad de la bacteria es diferente al tratamiento indicado. Una nueva pauta de tratamiento durante 7 días debe ser considerada (9).

La mayor probabilidad de la participación de microorganismos resistentes en las ITU complicadas es otra característica de estas enfermedades infecciosas. Esto no se relaciona a priori con la anormalidad urinaria, se relaciona más con el hecho de que los pacientes con una infección urinaria complicada tienden a presentar infecciones recurrentes (86). Por estas razones, antes y después de la finalización del tratamiento antimicrobiano, se deben obtener cultivos de orina para la identificación de los microorganismos y la evaluación de las pruebas de sensibilidad (42).

En pacientes tratados de pielonefritis con una recaída en las primeras 2 semanas, si se identifica el mismo patógeno, el diagnóstico de pielonefritis no complicada debe ser reconsiderado (9).

#### **1.1.8.6. Resistencia a antibióticos**

Es de especial importancia el conocimiento de los mecanismos y las tasas de resistencia de *E. coli*, responsable de una amplia mayoría de ITU. En España, en un estudio realizado en el año 2006, se encontraron tasas de resistencia por encima del 30% a amoxicilina y cotrimoxazol, inferiores al 10% a amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas de segunda y tercera generación; del 3,8% a nitrofurantoína y del 1,7% a fosfomicina. La resistencia a ciprofloxacino fue del 23,9%, con importantes diferencias dependiendo de la edad (6,7% en menores de 40 años frente al 33,9% en mayores de 60) y de las zonas geográficas (desde el 12,5 hasta el 37,3%). En un estudio multicéntrico realizado en Brasil y varios estados europeos, incluido España, entre los años 2003 y 2006 en mujeres con cistitis no complicadas, se encontraron pocos problemas de resistencia en *Staphylococcus saprophyticus*; presentando una resistencia natural a fosfomicina, y adquirida únicamente a ampicilina en un 36% y a cotrimoxazol en el 10% de las cepas. En cuanto a otras enterobacterias, comparado con los datos de *E. coli*, las cepas de *Klebsiella pneumoniae* (intrínsecamente resistentes a amoxicilina) presentaban porcentajes de resistencia superiores a nitrofurantoína, fosfomicina y cefalosporinas; y *Proteus mirabilis* presentaron niveles de resistencia inferiores a betalactámicos y superiores a otras familias antibióticas (37).

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 *E. coli* aislados resistentes a fluorquinolonas es muy elevada, del 31,5% en 2009, siendo esta tasa la tercera más frecuente de Europa tras Chipre e Italia (89).

El informe del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) del año 2012 a 2015 destaca una situación preocupante en el área económica europea: aumento de las tasas de resistencia de bacterias Gram-negativas y aumento de resistencia a cefalosporinas de tercera generación tanto en *Escherichia coli* como en *Klebsiella pneumoniae* (asociado a un aumento de betalactamasas de amplio espectro y aumento de la combinación de resistencia a fluoroquinolona y aminoglucósidos). El aumento de la resistencia combinada a múltiples grupos antimicrobianos, así como la alta proporción de cepas productoras de betalactamasa de amplio espectro (BLEE) deja pocas alternativas de tratamiento y puede conducir a un mayor uso de carbapenemas, favoreciendo el aumento de resistencia al mismo. La media ponderada de resistencia al carbapenem fue de 8,1% para *K. pneumoniae* (en aumento) y 0,1% para *E. coli* (estable), con variaciones entre países de entre cero y 61,9%. La resistencia a los carbapenemas y la resistencia a múltiples grupos antimicrobianos también fueron comunes en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* Para *Acinetobacter spp.* se observaron porcentajes de resistencia a carbapenem en algunos países de más del 80% en 2015. Las alternativas de tratamiento para los pacientes infectados con bacterias resistentes se limitan a menudo a la terapia de combinación y a los agentes antimicrobianos más antiguos con menor eficacia como las polimixinas (colistina). Algunos países, especialmente países con altos porcentajes de resistencia a carbapenem, informaron de un gran número de aislamientos de cepas con resistencia a polimixina con la consecuente pérdida de opciones eficaces de tratamiento antimicrobiano para infecciones bacterianas Gram-negativas. Para *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), el porcentaje medio ponderado siguió disminuyendo pasando de 18,8% en 2012 a 16,8% en 2015. Para *Streptococcus pneumoniae* los porcentajes de resistencia fueron generalmente estables durante el período de 2012 a 2015, pero con amplias variaciones entre países. La ausencia de susceptibilidad a los macrólidos en *S. pneumoniae* fue, en la mayoría de los países, superior a la ausencia de susceptibilidad a la penicilina. En el caso de los enterococos, en casi la mitad de los países que presentaron informes entre 2012 y 2015, se observó una

tendencia significativamente creciente de *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina. Aunque la tendencia global no fue significativa en los países de la Unión Europea (90).

La resistencia a los antibióticos se presenta incluso tras tratamientos de corta duración. La flora vaginal y del tracto gastrointestinal se modifican de forma significativa. Después de 5 días de tratamiento con Ciprofloxacino en voluntarios sanos, se determinó que la flora microbiana no regresa a la normalidad hasta pasados casi 6 meses (37).

La respuesta bacteriana inicial al antibiótico genera pequeños cambios, por ejemplo una velocidad más lenta de crecimiento, esto sugiere que la bacteria volvería a su estado inicial posteriormente. Sin embargo, esta reversión raramente ocurre, la bacteria genera mecanismos para corregir la deficiencia (de crecimiento, por ejemplo).

La resistencia bacteriana al inicio del tratamiento, que ocasiona una falta de respuesta, puede deberse a los siguientes motivos: presencia de bacterias resistentes al antibiótico indicado en relación al uso previo de antibióticos en los 3 meses previos, desarrollo de mecanismos de resistencia durante el curso de la antibioterapia por la propia bacteria, coinfección por un segundo patógeno resistente o reinfección al disminuir la población dominante inicialmente (53). Otras causas que producen “fallo” del tratamiento son: uremia por una concentración inadecuada de antibiótico, necrosis papilar por abuso de analgésicos, cálculos coraliformes con una gran cantidad de inóculo bacteriano o el no cumplimiento del régimen de antibiótico indicado (72).

La resistencia bacteriana puede transmitirse de forma horizontal a través de plásmidos, especialmente en el caso de enterobacterias como *E. coli*, responsables de las actuales resistencias a cefalosporinas de tercera generación así como a otros antibióticos. Otras bacterias producen betalactamasas responsables de resistencias a cefamicina, cefalosporinas de tercera generación, carbapenem, etc (23, 25).

## **1.2.INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO DE REPETICIÓN**

### **1.2.1.Definición y epidemiología**

Las infecciones del tracto urinario de repetición (ITUr) son muy comunes en la práctica clínica habitual, sobre todo en mujeres jóvenes, sanas y sin patología estructural del tracto urinario. De forma habitual cursan en brotes con periodos de calma entre éstos. Padecer 2 ó más episodios de ITU en 6 meses; ó 3 ó más en 1 año, define a las ITUr. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, un segundo episodio de ITU es considerado una recurrencia y requiere una aproximación diagnóstica y orientación de tratamiento diferente (91).

La tasa de recurrencia de las ITU en estudios de cohortes es de entre 0,3 y 7,6 episodios por paciente y año, con un promedio de 2,6 infecciones por año. Entre un 30 a un 44% de los episodios de ITU tendrán una recurrencia (91). En mujeres sanas el riesgo de recurrencia de una ITU es del 24% a los 6 meses y en aquellas con ITU de repetición el riesgo de un segundo episodio se incrementa hasta el 70% en 1 año (23).

Al igual que los episodios de ITU esporádicos, las ITUr influyen negativamente en la calidad de vida del paciente y sus costes (directos e indirectos) son muy elevados, más de 5 billones de dólares en USA (39).

### **1.2.2.Clasificación**

La recurrencia de ITU puede presentarse de 2 formas: recidiva o reinfección. La recurrencia se establece por la determinación de un urocultivo negativo entre episodios; la ausencia de este indicaría persistencia.

Las recidivas (10-20% de los casos) suelen producirse en el curso de las 2 a 4 semanas siguientes a la aparente curación del cuadro infeccioso. Se producen por microorganismos que no son erradicados con el tratamiento, se produce la persistencia de la cepa original en el foco de infección. En general, es debida a un tratamiento antibiótico inadecuado o demasiado corto, a la existencia de una anomalía genitourinaria o al acantonamiento de las bacterias en un lugar inaccesible para el antibiótico (litiasis renal o prostatitis crónica).

Las reinfecciones (80-90% de los casos) pueden producirse por la misma cepa o por un nuevo microorganismo. Son más frecuentes en la mujer y se identifican más fácilmente si el patógeno es distinto al inicial. Todos los factores que complican la ITU

predisponen a la reinfección. En la mayoría de los casos no se demuestran alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario. Por ello son especialmente frecuentes en mujeres postmenopáusicas, portadores de sonda permanente, varones con adenoma de próstata, etc. Además, padecen reinfecciones aproximadamente un 20% de las mujeres jóvenes que presentan un primer episodio de cistitis (92, 93).

### **1.2.3. Factores de riesgo**

Estudios recientes con patrones filogenéticos intentan demostrar una presentación diferente siendo más frecuentes las recaídas que las reinfecciones. Estas variaciones dependerán de los diferentes grupos de edad. Las recaídas están relacionadas con el grupo B2, mientras que las reinfecciones con el grupo D. Las recidivas y reinfecciones están relacionadas con una mayor cantidad de factores de virulencia de la bacteria y hemolisinas (76, 94).

La susceptibilidad de las ITUr es el resultado de la combinación de múltiples factores de riesgo, entre ellos: la exposición y colonización bacteriana uretral; la virulencia bacteriana (*E.coli*), la historia previa de ITU y la genética del huésped (28, 39).

En mujeres premenopáusicas los principales factores de riesgo para ITUr son: ser sexualmente activas, los productos espermicidas y tener una nueva pareja sexual. Otros factores considerados habitualmente como de riesgo no se han podido correlacionar con las ITUr, tales como: el vaciado vesical postcoital, una historia anterior de enfermedades de transmisión sexual, el índice de masa corporal (obesidad), utilizar ropa íntima de algodón y los baños prolongados (91).

Otros factores de riesgo relacionados incluyen la incontinencia urinaria, la historia de ITUr premenopáusica, el elevado volumen residual y la diabetes mellitus (91).(28) (95).

Se ha demostrado que la colonización bacteriana vaginal por organismos Gram-negativos es mayor y más prolongada en mujeres con ITUr, con una respuesta inmune aberrante y una alteración de la microfauna con una pérdida del número de lactobacilos (76). En mujeres posmenopáusicas, la falta de estrógenos predispone a las ITUr. Se ha demostrado que 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 (45).

Menos del 5% de las mujeres con ITUr presentan alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario (96). Las causas urológicas de ITUr son: litiasis infecciosas, riñón atrófico unilateral infectado, duplicación ureteral, uréter ectópico, cuerpos extraños en la vía urinaria, divertículo uretral, glándulas periuretrales infectadas, muñón uretral infectado posterior a nefrectomía, quiste de uraco infectado, quistes de cálices renales comunicantes infectados y absceso perivesical fistulizado a vejiga (97).

Existen factores genéticos relacionados con las ITUr, como el padecer el primer episodio de ITU antes de los 15 años y la historia de ITU en la madre. Estos factores están relacionados con polimorfismos en los receptores del urotelio encargados de reconocer los uropatógenos, con factores de citoquinas con baja expresión, así como con receptores encargados de la activación y migración de neutrófilos. Los genes que están asociados con una mayor susceptibilidad a padecer ITUr son: HSPA1B, CXCR1 y 2; TLR1,2,4,5; SIGIRR, TRIF, TRAM MyD88, TIRAP, VEGF y TGF-1B (91). Como en cualquier infección de mucosa, los receptores tipo Toll (TRL) son los receptores más implicados en el inicio de la infección. El reconocimiento de la bacteria por estos receptores genera una respuesta de citoquinas que favorece el reclutamiento de células inflamatorias. TLR 1 y 2 reconocen lipopéptidos; TLR4 lipopolisacáridos y TLR5 flagelinas (98). Respecto a los factores genéticos, también se ha demostrado una predisposición mayor para ITUr en pacientes con antígenos sanguíneos de histocompatibilidad no secretores que en secretores debido a una susceptibilidad mayor de colonización por *E. coli* con fimbrias P (76).

#### **1.2.4. Etiología**

La etiología de las ITUr es similar a las ITU esporádicas. *E. coli* es responsable del 68 al 77% de los episodios. En el estudio de las ITUr es primordial el urocultivo (particularmente si no se ha realizado con anterioridad), aún más cuando se presenta un nuevo episodio en las 2 semanas posteriores a haber terminado el tratamiento. Las pruebas de imagen y la cistoscopia tienen un valor limitado, en la mayoría de los casos no aportarán información adicional, pero permiten descartar factores de riesgo que pueden predisponer a nuevos episodios. Existen condiciones clínicas en las que se debe realizar un estudio urológico: historia de cirugía del tracto urinario, anomalías anatómicas conocidas o sospecha de las mismas, pacientes inmunocomprometidos, litiasis,

alteraciones del flujo urinario, volumen residual postmiccional elevado, neumatría y/o fecaluria; microhematuria persistente o hematuria (91).

### **1.2.5. Patogenia**

En la patogenia de las ITUr se ha demostrado que, tras la invasión bacteriana del urotelio y su rápida replicación en el citosol de las células huésped, ocurre la formación de “comunidades bacterianas intracelulares” (IBC) de bacterias que quedan protegidas de la acción de los macrófagos y de la actuación de los antibióticos formando una especie de reservorio bacteriano. Este mecanismo fue discutido anteriormente en la patogenia de las ITU en general. También se ha demostrado que, en el caso de *E. coli*, puede permanecer acantonado en el intestino del paciente (39, 76). Estudios experimentales demuestran que estas IBC pueden permanecer inactivas durante años con ausencia de síntomas y urocultivos negativos. En momentos en que existe un cambio, como la reorganización de su estructura, puede reiniciarse la replicación bacteriana y la reaparición de síntomas (99).

Otro mecanismo en la contaminación periódica de bacterias provenientes del tracto gastrointestinal y la vagina.

La creación de *biofilms* también está muy relacionada con la patogenia de las ITUr. Los *biofilms* son estructuras tridimensionales con una matriz bacteriana heterogénea pero funcional con diferentes expresiones de antígenos en su superficie, diferentes tipos de resistencia bacteriana, de utilización de nutrientes y de factores de virulencia. Los *biofilms* permiten a la comunidad bacteriana una tolerancia mayor a la agresión por los mecanismos del huésped, antimicrobianos y respuesta inmune. En la creación de los *biofilms* participan las fimbrias, los antígenos bacterianos, etc. Los *biofilms* están más relacionados con la recaída que con la reinfección en la ITUr (76).

El diagnóstico de las ITUr debe contar con urocultivos positivos. Otras exploraciones como la cistoscopia o imágenes del tracto urinario superior no están indicadas de rutina, pero deben considerarse en casos atípicos. La medición del residuo postmiccional es importante (9).



### **1.2.6.Tratamiento**

Se recomienda excluir causas anatómicas que puedan predisponer a ITUr en hombres y mujeres postmenopausicas. Existen 4 patrones de respuesta al tratamiento: curación, persistencia bacteriológica (persistencia del mismo microorganismo a las 48 horas de tratamiento), recaída y reinfección; las cuales pueden estar en relación con un tratamiento inadecuado (100).

La mayoría de las recurrencias pueden ser tratadas de la misma forma que las ITUr esporádicas. La duración del tratamiento es variable pero 3 a 7 días se considera razonable, salvo que existan factores de riesgo que puedan predisponer a complicaciones (como diabetes). El consejo terapéutico en cuanto a la modificación de hábitos higiénico-dietéticos es primordial (91).

La resistencia a antibióticos de los uropatógenos es cada vez mayor, lo cual dificulta en muchos casos el tratamiento de las ITUr. Además de los antibióticos se deben considerar otras opciones terapéuticas (39).

La prevención de las ITUr incluye: cambio en los hábitos de comportamiento evitando factores de riesgo, medidas no farmacológicas (no antimicrobianos) y la profilaxis antimicrobiana. En el caso de altos residuos postmicciones se deben iniciar autocateterismos (9).

La primera consideración en las ITUr es el cambio en los hábitos o patrones de comportamiento en relación con la ingesta hídrica, el vaciado vesical de forma habitual y postcoital, adecuada limpieza de la zona anal tras evacuación, duchas vaginales y evitar prendas íntimas ajustadas (9).

### **1.2.7.Profilaxis**

#### **1.2.7.1. Antimicrobianos**

La profilaxis antibiótica puede administrarse de diferentes formas. El antibiótico postcoital a bajas dosis 3 veces por semana, a diario (ajustándose a la actividad sexual de la paciente si se considera éste como factor de riesgo) o de forma continua por un período de tiempo. Para la prevención de la ITUr cuyo origen es postcoital debe indicarse profilaxis antimicrobiana cuando otras medidas (cambios de hábitos, recomendaciones generales, etc.) no hayan sido efectivas (9, 91, 100).

Habitualmente la profilaxis antibiótica se utiliza por períodos de entre 3 a 6 meses, pudiendo llegar hasta los 12 meses. La elección del antibiótico se realiza en base a la historia de resistencia bacteriana de la paciente, alergias, tolerancia, costes, etc.(91). En pacientes en los que se han completado los 6 meses de profilaxis y presentan nuevos episodios de ITU, ésta puede reiniciarse y mantenerse por períodos de hasta 2 a 3 años (94). La profilaxis postcoital ha demostrado ser efectiva y disminuye la utilización a diario de profilaxis antimicrobiana. Su uso dependerá del patrón de actividad sexual de la pareja (94).

La profilaxis antimicrobiana ha demostrado una reducción de los episodios de ITU hasta en un 95% en diferentes estudios y poblaciones. En una revisión de más de 19 publicaciones se demostró una reducción de episodios de ITU entre un cero y un 0,9 por persona y año comparado con un 0,8 a 3,6 por persona y año en el grupo placebo. El riesgo relativo de recurrencia comparado con placebo fue de 0,21 a favor de la profilaxis antimicrobiana (94).

La tabla 10 muestra algunos regímenes de profilaxis antimicrobiana continua para las mujeres con ITU recurrentes (42) y la tabla 11 la profilaxis antimicrobiana postcoital para las mujeres con ITU recurrentes (101).

Profilaxis	ITU esperadas por año
TMP-SMX* 40/200 mg diario	0–0,2
TMP-SMX 40/200 mg 3 veces/semana	0,1
Trimetoprim 100 mg diario	0–1,5**
Nitrofurantoina 50 mg diario	0–0,6
Nitrofurantoina 100 mg diario	0–0,7
Cefaclor 250 mg diario	0
Cefalexina 125 mg diario	0,1
Cefalexina 250 mg diario	0,2
Norfloxacino 200 mg diario	0
Ciprofloxacino 125 mg diario	0
Fosfomicina 3 g cada 10 días	0,14

Tabla 10. Profilaxis antimicrobiana continua para las mujeres con ITU recurrentes (101).

*\*Trimetoprim–sulfametoxazol. \*\*Alta proporción de recurrencia por resistencia a trimetoprim.*

Profilaxis	ITU esperadas por año
TMP-SMX* 40/200 mg	0,30
TMP-SMX 80/400 mg	0
Nitrofurantoina 50 or 100 mg	0,10
Cefalexina 250 mg	0,03
Ciprofloxacino 125 mg	0
Norfloxacino 200 mg	0
Ofloxacino 100 mg	0,06

Tabla 11. Profilaxis antimicrobiana postcoital para las mujeres con ITU recurrentes (101).

*\*Trimetoprim-sulfametoxazol.*

Existe una nueva alerta del 22 de julio de 2016 de la La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para nitrofurantoína debido a los riesgos pulmonares, hepáticos, alérgicos y neurológicos; quedando restringida la duración del tratamiento a un máximo de 7 días. Se limita el uso de nitrofurantoína al tratamiento de la cistitis aguda, no estando indicado en varones ni en infecciones del tracto urinario de vías altas, bacteriemia o sepsis. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o edad avanzada con un aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min; pudiendo utilizarse entre 30 y 44 ml/min en casos de antecedentes o sospecha de infección por microorganismos multirresistentes con la vigilancia adecuada (102).

El autodiagnóstico y el autotratamiento con un régimen acortado de un antimicrobiano se debe considerar en la ITUr no complicada, en algunos pacientes (103). Este planteamiento tiene su base para aquellos pacientes en los que la ITUr es infrecuente o bien ocurre en ciertos períodos, en los que la profilaxis continua pudiese ser innecesaria. Varios estudios prospectivos han demostrado esta opción como segura y adecuada en este grupo de pacientes (100). Esta forma de tratamiento debe limitarse para aquellos pacientes en los que hayan sido documentados los episodios de infección previos y estén

motivados y concienciados con esta forma terapéutica; comprendan adecuadamente las instrucciones y tengan una adecuada comunicación con su médico. Deben tener precaución en caso de sintomatología compatible con pielonefritis o bien si los síntomas no desaparecen a las 48 horas de tratamiento (94).

#### **1.2.7.2. Profilaxis inmunoactiva**

Las vacunas o inmunomoduladores bacterianos contienen bacterias inactivadas, lisadas o componentes celulares de la bacteria. Se produce una estimulación inespecífica del sistema inmune con una respuesta tanto celular como humoral. Estos preparados producen una estimulación de la fagocitosis, síntesis de inmunoglobulina IgA secretora, interferón y citoquinas aumentando las defensas del huésped. Su uso conllevaría a una disminución del uso de antibióticos.

El desarrollo de vacunas ha aumentado en los últimos años. Muchas se encuentran todavía en fase de experimentación animal. Se han desarrollado vacunas con diferentes objetivos: (a) bloqueo de la interacción huésped-patógeno evitando la adherencia bacteriana, son vacunas dirigidas a diferentes moléculas de adhesinas pero no han demostrado efecto sobre los pili; (b) inactivación de toxinas (hemolisinas) y proteasas; (c) adquisición bacteriana de hierro: bloquean el receptor para la captación y transporte del mismo (25).

En 1909 se realizó la vacunación de una mujer embarazada con pielonefritis mediante *E.coli* aislado de su propio tracto urinario. Durante los años 20 la vacunación fue considerada inefectiva y resurgió en los años 50, realizándose inoculación en animales de bacterias atenuadas, inactivadas, conjugadas y de subunidades y toxoides. En 1957 Weyrauch y col. encontraron que *Escherichia coli* muerta por calor inyectada de forma intramuscular protegía frente a pielonefritis en conejos. La vía de administración mucosa o sistémica ha sido efectiva en modelos animales. En general, la inoculación de los antígenos es más segura que la bacteria entera, como las bacterias Gram-negativas que podrían ocasionar endotoxemia. Sin embargo, los antígenos no originan respuestas inmunes robustas y deben administrarse con adyuvantes (sales de aluminio, lipopolisacáridos y liposomas), por lo que, la mayoría de las vacunas desarrolladas en humanos se han realizado con bacterias enteras. Aun actualmente no se conoce bien el mecanismo que produce la protección inmunitaria. La respuesta del sistema inmune

innato podría predecir la inmunogenicidad de las vacunas. La primera web basada en la vacunología inversa, Vaxign, fue usada para predecir proteínas de membrana de *E.coli* uropatógeno y dianas potenciales de vacunas (104).

El uso de profilaxis inmunoactiva está avalado por las guías europeas desde hace años. En 1996 Lettgen demostró la eficacia de preparados de bacterias (*E coli*) lisadas en comparación al tratamiento con nitrofurantoina. Estudios posteriores prospectivos, doble ciego y en comparación con placebo han demostrado una disminución de episodios de ITU hasta de un 35% (105).

OM-89 (Uro-Vaxom<sup>®</sup>) es un inmunoestimulante oral compuesto por un extracto de 18 serotipos diferentes de *E. coli*. Este producto está lo suficientemente bien documentado y ha demostrado ser más eficaz que el placebo en varios ensayos clínicos aleatorizados reduciendo a la mitad el número de ITU siendo los efectos secundarios similares a placebo (106). Por lo tanto, puede ser recomendado para la inmunoprofilaxis en mujeres con ITU recurrente sin complicaciones (107). Su eficacia en profilaxis antimicrobiana en otros grupos de pacientes no está establecida. OM-89 en ratones activa macrófagos, induce una respuesta inmune tipo Th1 determinada por el aumento de Inmunoglobulina (Ig) G2a en suero e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) en células esplénicas flotantes y aumenta los niveles de InterLeuquina-(IL)6 en la vejiga de ratones. También aumenta los niveles de IgG, IgA e IgM. Sin embargo, no se observaron diferencias en orina y fluido vaginal de IgG e IgA anti *E.coli* entre los pacientes tratados con OM-89 y los del grupo placebo, por lo que la eficacia podría no ser mediada por anticuerpos. Así mismo, se produce una tolerancia inducida por lipopolisacáridos con una reducción de la señalización inflamatoria. Ha sido recomendada por la Asociación Europea de Urología. Uromune<sup>®</sup> es una preparación de *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.vulgaris* y *E.faecalis*; y es efectiva durante 15 meses (104).

La vacuna vaginal Urovac<sup>®</sup> contiene 6 serotipos de *E coli* así como bacterias muertas de *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonie*, *Morganella morganii* y *Enterococcus faecalis*. Este producto administrado en óvulos vaginales estimula la producción de Ig G e Ig A en el tracto urogenital. Los primeros estudios no demostraron mayor eficacia al comparar con placebo; sin embargo, la introducción de ciclos de refuerzo adicionales en el esquema inicial de vacunación demostró una discreta disminución del número de ITUr (107)

La administración de ciclos de refuerzo adicionales también ha demostrado eficacia en estudios fase II con otros productos como StroVac® y Solco-Urovac®. Para otros productos de inmunoterapia, como Urostim® y Urvakol®, no hay estudios controlados disponibles (42).

### **1.2.7.3.Estrógenos locales**

Uno de los principales factores de riesgo para ITUr en mujeres postmenopáusicas es el déficit estrogénico que provoca atrofia de mucosa y elevación de pH. Está demostrado que la administración de estrógenos locales incrementa la colonización por lactobacilos que mantienen “controlada” la población de posibles uropatógenos. Su uso intravaginal disminuye de forma significativa los episodios de ITU pero está relacionado con irritación y discomfort; lo cual puede afectar a la adherencia del tratamiento. La administración de estrógenos orales no ha demostrado reducción en el número de episodios de ITU. Se debe tener en cuenta la irritación vaginal que se produce entre el 6 y el 20% de las pacientes con este tratamiento y que podría inducir cambios en el equilibrio del medio vaginal (9, 100, 106).

### **1.2.7.4.Probióticos**

Ciertos lactobacilos pueden interferir con la capacidad de adherencia, crecimiento y colonización por uropatógenos a través del bloqueo de sus receptores por la producción de una serie de productos como el peróxido de hidrógeno, ácido láctico y bacteriocinas. No todos los lactobacilos tienen esta propiedad, existen grandes diferencias entre ellos, para que el tratamiento sea eficaz deben cumplir con las propiedades descritas anteriormente (106, 108).

Estos productos se pueden utilizar 1 ó 2 veces por semana para la profilaxis. El uso diario del producto oral con cepas GR-1 y RC-14 puede restaurar los lactobacilos vaginales, competir con los patógenos urogenitales y prevenir la vaginosis bacteriana; condiciones que aumentan el riesgo de infección del tracto urinario. Cuando exista disponibilidad, se debe considerar el uso vaginal de probióticos que contengan *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 utilizados 1 ó 2 veces por semana para prevenir la ITU recurrente (109).

La accesibilidad a estos productos es limitada y no universal. Sólo se han investigado específicamente las cepas de *Lactobacillus* para su utilización en la profilaxis. Las cepas de *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus Crispatus* CTV05 no están disponibles actualmente para la profilaxis (42).

A pesar de las aparentes ventajas reportadas en la literatura, las guías actuales solo recomiendan la utilización de lactobacilos en investigación (9).

#### **1.2.7.5. Protoantocianidinas**

Los arándanos han sido utilizados para la profilaxis de ITU desde hace años. Su mecanismo de acción se basa en que las protoantocianidinas A producen la inhibición de la adherencia de *E. coli* a través de las fimbrias P. La reducción de los episodios de ITU es independiente de su ingesta en zumo o en tabletas (106).

El arándano que se utiliza es el americano, utilizado desde hace muchos años por los indios americanos para el tratamiento de las ITU. El zumo es muy ácido (pH menor de 2,5) aún con endulzantes. Se recomienda su consumo al menos 2 horas después de las comidas y su excreción urinaria es completa a las 12 horas. Además de la inhibición de la adherencia bacteriana *in vivo*, se ha sugerido que actúa a través de una reducción de la expresión de las fimbrias P en la superficie bacteriana. Los estudios *in vitro* demuestran su eficacia frente a otras bacterias (no solo *E. coli*) como: *Proteus spp*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus* y *K. pneumoniae*. Un aspecto muy importante es que no sólo actúa sobre las bacterias en el tracto urinario, también se ha postulado su efecto sobre las bacterias del tracto gastrointestinal que potencialmente producirán ITU disminuyendo sus factores de virulencia (adherencia, fimbrias, etc.). Los estudios con arándanos se han realizado, además de en mujeres con ITU de repetición, en pacientes embarazadas, pediátricos y neurógenos (110)

El mayor reto en el uso de este producto ha sido determinar la dosis óptima para prevenir las ITU. Para la práctica clínica cotidiana se recomienda el consumo diario de productos de arándano, con un mínimo de 36 mg/día de protoantocianidina A (el compuesto activo); sin embargo, otros autores recomiendan hasta 72 mg/día para lograr protección antibacteriana. La mejor propuesta es utilizar aquellos compuestos que han demostrado actividad biológica clara en la orina (42, 106).

En una revisión Cochrane actualizada en 2013 se concluye que el beneficio de los arándanos en profilaxis es escaso, con una mejor adherencia al zumo que a las tabletas o



cápsulas. El mayor beneficio se espera en la profilaxis de ITUr con una dosis mínima de 36 mg/día de protoantocianidina A. Se requieren un mayor número de investigaciones (111).

De acuerdo a las guías actuales, en las que se informan los resultados de un metaanálisis de 24 estudios con 4.473 pacientes, no se ha observado superioridad de estos productos para disminuir la incidencia de ITUr. Dado los resultados contradictorios en la literatura, no se pueden establecer recomendaciones acerca de su consumo (9).

#### **1.2.7.6.D-manosa**

Los manósidos y pilicidas han sido desarrollados en los últimos años y su objetivo es bloquear la interacción entre huésped-patógeno inhibiendo las proteínas responsables de la adherencia bacteriana y la posterior formación de reservorio. Pueden actuar de forma sinérgica con los antibióticos.

La D-manosa en dosis diaria de 2 gr. demostró ser superior a placebo y al menos igual de efectiva que la nitrofurantoína en la prevención de las ITUr (112).

#### **1.2.7.7.Instilaciones vesicales**

Las instilaciones endovesicales con condroitin-sulfato y ácido hialurónico han sido utilizadas para la reposición de la capa de glucosaminoglicanos (GAG) del urotelio en el tratamiento de la cistopatía intersticial desde finales de la década de 1990. Posteriormente su uso se ha extendido en el tratamiento de la cistopatía rádica y las ITUr. La capa de GAG funciona como una capa de moco sobre la superficie del urotelio que brinda protección evitando el contacto directo de la orina y los microorganismos con el urotelio lo que facilitaría la adhesión bacteriana y la infección (113).

En un estudio de 57 pacientes con ITUr, la combinación de condroitin sulfato y ácido hialurónico comparado con placebo ha demostrado una disminución de las recurrencias en 1 año con un aumento del tiempo entre recurrencias y mejoría en cuestionarios de calidad de vida (114). Cicione y cols. han publicado recientemente un estudio multicéntrico con la administración de instilaciones de condroitin sulfato y ácido hialurónico en una cohorte de 157 pacientes en la que se demuestra una reducción de episodios de ITU de 4,13 a 0,44 al año con un aumento de tiempo entre las infecciones de 94,8 a 178,4 días (115).

Existen varios productos utilizados para las instilaciones vesicales con múltiples estudios publicados, pero su comparación es difícil por diferencias en el tipo de sustancia, las concentraciones de las mismas, las dosis y distintos esquemas de administración, entre otros (113). Este es un motivo por el que, de acuerdo a las guías actuales, no se pueden establecer recomendaciones en cuanto a su uso para la prevención de las ITUr (9).

#### **1.2.7.8. Otros productos**

La utilización de vitamina C (ácido ascórbico) ha demostrado resultados contradictorios en diferentes estudios. En un estudio en pacientes lesionados medulares no demostró una disminución del pH urinario a niveles adecuados con dosis de 500 mg 4 veces/día. Otros estudios establecen que se lograría una disminución de pH con dosis entre 1 y 4 gr. Con la evidencia actual, diferentes autores consideran que no puede ser recomendado su uso para la prevención de las ITUr (100).

Las sales de Metenamina, a través de la formación de formaldehído han sido estudiadas para la prevención de las ITUr. El mecanismo exacto de funcionamiento se desconoce. Requieren un pH urinario menor de 5,5 para su metabolización. Puede considerarse su uso durante 1 semana para la prevención de ITUr en pacientes sin anomalías del tracto urinario (100).

Angocin<sup>®</sup> es un producto de herboristería que contiene raíz de rábano picante (*A Armoraciaerusticanae*) y Capuchina (*Tropaeolimarjoris*) que producen isotiocianatos, los cuales han demostrado cierto efecto en la reducción de los episodios de ITU.

La acupuntura también ha demostrado cierta eficacia en este sentido. Los estudios de estos tipos de profilaxis son escasos, y se requiere una mayor evidencia para su utilización dentro de protocolos estandarizados (106).

## **1.3.FARMACOECONOMIA**

### **1.3.1.Definición e importancia de la farmacoeconomía**

En España de forma similar que en los países de su entorno la crisis económica ha llevado a políticas de contención de costes, financiación selectiva o establecimiento de prioridades en el mundo sanitario. La razón es la limitación de los recursos, por lo que se hace necesario ajustar las prestaciones sanitarias a la realidad económica del sistema. Por ello cada vez más se recurre a la evaluación económica como instrumento que permita asignar los recursos sanitarios (116).

A nivel legislativo se han publicado diferentes normativas que incluyen aspectos económicos entre los factores a considerar para la financiación de los medicamentos, incorporando los criterios de financiación selectiva, impacto presupuestario y beneficio clínico incremental del medicamento teniendo en cuenta su relación coste efectividad, así como la creación de un nuevo órgano: el Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Más recientemente se ha creado el Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico, cuyos informes contienen una evaluación económica y de impacto presupuestario además de la evaluación de la efectividad y seguridad comparada (116).

Cada vez existe mayor sensibilización respecto a la sostenibilidad del sistema sanitario y que los recursos económicos que pueden ser destinados al gasto farmacéutico no son ilimitados, por lo que es imprescindible racionalizar su consumo y facilitar la asignación de estos recursos a las opciones que presenten mayores ventajas económicas. En ese sentido, los estudios de farmacoeconomía permiten conocer la eficiencia de las diferentes opciones terapéuticas disponibles en el mercado, es decir aquellas que van a conseguir mejores resultados clínicos con menores costes asociados, tanto para tratar como para prevenir diferentes procesos patológicos, lo que nos ayudará a establecer cuales de ellas se deben incorporar a la práctica habitual (117).

La farmacoeconomía es una aplicación de la economía de la salud focalizada en el campo de la evaluación económica de los medicamentos que nos permite comparar varias alternativas terapéuticas farmacológicas existentes en el mercado en términos de costes y efectos sobre la salud para tratar o prevenir las distintas enfermedades, aspecto esencial para decidir su incorporación a la práctica asistencial cotidiana. La característica

fundamental es describir la eficiencia de estas alternativas. Así mismo, puede proporcionarnos información adicional relativa a la eficacia, seguridad y calidad asistencial (116).

Es importante destacar que los medicamentos eficientes no tienen por qué ser los más baratos ni los más eficaces, sino que será necesario considerar globalmente los costes tanto directos como indirectos derivados con los beneficios obtenidos para establecer la elección más eficiente. Es decir, a la hora de evaluar terapéuticamente un fármaco además de la valoración clínica convencional en condiciones ideales (eficacia) o reales (efectividad) cada vez es más importante considerar ésta en relación con su coste (eficiencia). Por otra parte, hay que tener en cuenta al medicamento en relación con una situación patológica concreta, ya que puede ser eficiente en el tratamiento o profilaxis de una determinada entidad y grupo de pacientes, y no serlo en otro contexto. En definitiva, ser eficiente implica hacer un buen uso de los recursos limitados, y esto no es lo mismo que reducir costes (118).

La evaluación económica es un instrumento que se utiliza para auxiliar en la toma de decisiones a fin de conseguir un resultado determinado a partir de un mínimo de recursos o bien obtener el máximo beneficio de unos recursos limitados. Es decir, es un estudio comparativo entre alternativas en base a sus costes y consecuencias. Aunque tradicionalmente la evaluación económica se ha utilizado a nivel de macrogestión (política sanitaria) o mesogestión (a nivel de centros), progresivamente se ha ido incorporando a la toma de decisiones individual en la gestión clínica, es decir a la microgestión (116).

En los países desarrollados los recursos destinados al cuidado sanitario no son ilimitados, creciendo las necesidades de la población en muchos casos por encima de los recursos disponibles. Estas mayores necesidades se deben a una población con mayor acceso a la atención sanitaria, cada vez más anciana (con mayores necesidades asistenciales), a una medicina más agresiva (y a la vez defensiva) que precisa de tecnología más cara, y que dispone de tratamientos que han logrado cronificar enfermedades (van a ser necesarios mayor tiempo). Por estas razones, y en aras de la sostenibilidad del sistema, se hace imprescindible racionalizar y priorizar la asignación de los recursos económicos disponibles. Esto siempre implica un sacrificio, de hecho se define como “coste de oportunidad” el valor de la mejor opción a la que se renuncia cuando se realiza una elección (119).

El coste real de adoptar una determinada alternativa es el beneficio perdido por no utilizar esos recursos de la mejor alternativa posible, es lo que se conoce como “coste de oportunidad”. Los recursos no son ilimitados, y por ello no podemos elegir todas las alternativas disponibles, por ello habrá que decantarse por una de las opciones renunciando a los potenciales beneficios que se derivarían de llevar a cabo otras acciones (116).

La provisión de atención médica y cómo pagarla es una preocupación en la mayoría de los países. Los sistemas nacionales de salud deben destinar cantidades cada vez mayores de su producto interior bruto en la atención médica. España, al igual que otros países desarrollados, ha sufrido un fuerte aumento del gasto sanitario durante las tres últimas décadas. Desde principios de los noventa el crecimiento del gasto anual sanitario ha aumentado desde un 6,5% del PIB total hasta un 8,4% más reciente (120).

Los cambios demográficos con el aumento de la población y su envejecimiento, el aumento de la riqueza nacional, la inflación del sector sanitario, el aumento del coste de prestación sanitaria causado por el desarrollo tecnológico, y el crecimiento de las expectativas por parte de los pacientes son causas del aumento del gasto sanitario (121).

La mayoría de los sistemas de salud son notoriamente ineficientes. El objetivo de todos los sistemas sanitarios es mejorar la salud y bienestar de los pacientes. No obstante, la capacidad de estos para mejorar la salud y el bienestar supera constantemente las asignaciones presupuestarias a pesar de algunos esfuerzos para controlar la demanda. Por lo tanto, la mayoría de los países fracasan en la explotación de los beneficios potenciales de su gasto sanitario. La demanda de los recursos, basada en las necesidades, deseos y expectativas de la población, supera de forma creciente e insostenible la oferta de recursos utilizables, y se crea una situación de escasez en el sistema sanitario. En situaciones de escasez no se cumplirán todas las demandas. Por tanto, los agentes decisores del sistema sanitario deberán establecer sus prioridades y decidir qué servicios cumplen mejor con los objetivos generales. Estas decisiones implican la identificación de aquellas áreas del gasto sanitario en las que se puede ganar en eficiencia para alcanzar la máxima cantidad de beneficio en términos de salud y bienestar para la población en su conjunto afrontando el desafío de contener los costes crecientes y ampliar la cobertura de servicios (122, 123).

La insuficiencia de los recursos es la base de la economía. Por esta razón, la necesidad de optimización de los recursos disponibles aparece de importancia primordial,

con el objetivo de obtener el máximo beneficio posible con el gasto mínimo. En un contexto caracterizado por recortes frecuentes al gasto público, la introducción en el campo de la salud de evaluaciones económicas representa otra intención de reconsiderar un sector que consume el 8,9% del PIB de promedio en los países de la OCDE (Organización para la cooperación y el desarrollo económicos). Como reflejo de la crisis económica, el gasto en salud disminuyó en España, Grecia, Italia y Portugal, siendo ahora cuando comienza al alcanzar niveles pre-crisis. No obstante, en países fuera de Europa en los últimos años el gasto en salud ha crecido, alcanzando niveles 10-20 % superiores a 2009 en países como Australia, Canadá o Estados Unidos (124).

Como consecuencia, parece oportuno intentar obtener la mejor asignación de los recursos finitos disponibles a nuestra disposición, a fin de garantizar la asistencia sanitaria a pesar de los efectos negativos de la crisis y gestionar de la manera más eficiente un sector en crecimiento continuo (125).

Teniendo en cuenta esta evolución del gasto sanitario, en los últimos años las autoridades sanitarias han implantado unas medidas de contención del gasto farmacéutico, tales como (117):

- Potenciación de las especialidades farmacéuticas genéricas.
- Implantación del sistema de precios de referencia.
- Elaboración de listas negativas de medicamentos, que han sido excluidos de la financiación pública.
- Fijación de incentivos salariales unidos a control del gasto farmacéutico.
- Incentivación a la elaboración de formularios, protocolos de uso y guías de práctica clínica, donde estarían incluidos los medicamentos más eficientes.

En este contexto, los nuevos medicamentos van a tener que demostrar que son una alternativa terapéutica con una mejor relación coste-efectividad sobre las ya existentes.

La economía de la salud estudia cómo asignar los recursos disponibles en términos de costes y beneficios entre múltiples alternativas para el tratamiento de enfermedades, promoción, mantenimiento y mejora de la salud (126).

Los recursos disponibles son los bienes de producción tales como el tiempo, el capital, los recursos naturales, las camas hospitalarias o el personal sanitario. Vivimos en un mundo de escasez, dada la naturaleza infinita de los deseos humanos y la naturaleza finita de los recursos disponibles. Por ello, es imposible satisfacer todos los deseos y

necesidades del sector sanitario con los recursos a nuestro alcance. Así, cada vez es más habitual que las decisiones adoptadas respecto a los nuevos medicamentos se tomen no sólo en base a la seguridad, eficacia y efectividad, sino también añadiendo la eficiencia, es decir añadiendo el elemento coste. Cada decisión en salud tiene asociado un coste de oportunidad (127).

Dicho de otro modo, la evaluación económica de las intervenciones sanitarias aborda como asignar recursos escasos de la manera más eficiente, obteniendo el "mayor valor por tu dinero" o la mejor relación calidad-precio (121).

Con un presupuesto anual en sanidad limitado y una oferta de nuevas tecnologías sanitarias cada vez más amplia, es necesario invertir en aquellas alternativas que proporcionen mayores ganancias en salud para la población con los recursos sanitarios de los que disponemos. Ésta es la finalidad de la evaluación económica (120).

La identificación sistemática y el análisis de todas las alternativas relevantes son parte integral de la toma de decisiones efectiva. La toma de decisiones médicas es compleja y puede abarcar innumerables consideraciones para el paciente, el cirujano, el hospital, la compañía de seguros y para la salud pública y el bienestar social (128).

La evaluación económica, especialmente importante en el contexto de las intervenciones sanitarias, puede proporcionar un marco de toma de decisiones sólido para tomar disposiciones informadas relativas a la asignación de recursos en lugar de confiar en asignaciones previas o en "sensaciones viscerales" (126).

La evaluación económica tiene como objetivo la eficiencia en la toma de decisiones, entendida la eficiencia como la maximización de las ganancias en salud según los recursos escasos que tenemos disponibles. Para ello, comparamos la efectividad y los costes de una intervención con la mejor alternativa disponible. Es decir, se evalúa si la efectividad adicional de una nueva tecnología compensa sus costes adicionales (129).

España ha sido pionera en la estandarización de la metodología aplicable a los estudios de evaluación económica en el ámbito sanitario. Aunque en los años 90 ya se elaboró por encargo del Ministerio de Sanidad y Consumo una propuesta metodológica para la evaluación económica de las intervenciones sanitarias, nunca fue puesta en práctica debido a diversas circunstancias políticas y administrativas. Los esfuerzos iniciales de Australia y Canadá para que se reconociese el valor de las evaluaciones económicas en la asignación coherente de los recursos sanitarios encontraron

posteriormente en otros países europeos. No obstante, España ha sido uno de los pocos en los que se han demorado en adoptar una posición clara sobre esta cuestión (118)

### **1.3.2. Objetivo de la evaluación farmacoeconómica**

En la mayoría de los casos el objetivo de la evaluación económica es determinar si el coste de una nueva intervención sanitaria, que frecuentemente es más caro que las previas, está justificada con el beneficio que ocasiona. Es importante especificar las opciones, la perspectiva, y la población objeto de la comparación (130).

Al usarse conceptos ajenos a los conocimientos médicos se deberá ser cuidadoso para evitar confusiones con los términos y objetivos perseguidos. Además, la importante repercusión económica que pueden tener los resultados obtenidos los hace especialmente susceptibles a sufrir sesgos (118).

El objetivo de una evaluación económica es tomar una decisión entre varias alternativas, si sólo se calculasen los costes y beneficios de una opción resultaría una evaluación parcial. Por ello en la comparación deben considerarse todas las alternativas relevantes, ya sea las más utilizadas o las más eficientes, y de forma realista es decir reproducibles en cuanto a dosis o duración (118).

### **1.3.3. Perspectiva del análisis farmacoeconómico**

La perspectiva del análisis es el punto de vista desde el cual se realiza la evaluación económica, y por ello se tendrán en cuenta todos los costes y beneficios de las alternativas evaluadas. En la práctica, la perspectiva del estudio dependerá del propósito de la evaluación, es decir a quién vaya dirigido nuestro estudio, estará justificada según la pregunta planteada, y determinará el tipo de análisis a realizar. El análisis puede realizarse desde la perspectiva del financiador, una institución sanitaria (p.ej: hospital o centro de salud), un organismo decisorio (p.ej: consejería sanidad), el paciente y su familiar, o la más global que es la de la sociedad que supone la consideración explícita de todos los costes y todos los resultados con independencia de quién incurra en los primeros o se beneficie de los segundos (122, 130).



Es muy importante realizar una descripción completa de la perspectiva elegida ya que esto puede afectar a la decisión de incluir o excluir ciertos costes (118).

En la mayoría de los casos, y siempre que existan dudas se empleará la de la sociedad al ser la más amplia y la que más elementos analiza. La perspectiva social, que es la más general, considera todos los resultados que son significativos desde una perspectiva social. La perspectiva social proporciona la mayor información sobre la importancia de una enfermedad, es decir todos los beneficios derivados de la aplicación de una intervención (en comparación con las alternativas) y sus costes relacionados. Aunque se recomienda la perspectiva social, también debe considerarse la perspectiva del pagador (principalmente el Sistema Nacional de Salud), ya que representa la audiencia principal de las evaluaciones económicas de las intervenciones sanitarias (118).

Para los análisis realizados desde una perspectiva social, decir que una intervención sanitaria es “rentable” es un juicio basado en muchos factores. Aunque es discutible, se afirma como posible límite para la rentabilidad un umbral superior de 60.000 a 100.000 \$ por AVAC (año de vida ajustado a la calidad). No obstante, este es un juicio social, no médico. Aunque debido a estas dificultades se pueden realizar análisis adicionales para determinar la probabilidad de que una intervención sea rentable en diferentes umbrales (128).

#### **1.3.4. Umbral de aceptabilidad de eficiencia**

Para la toma de decisiones existen propuestas de valores umbral de eficiencia en diferentes países, aunque en la mayoría no están establecidos de manera formal. El umbral más citado y establecido es el del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 20.000-30.000 £/AVAC. El NICE basa sus recomendaciones en el coste-efectividad de las tecnologías y determina si su uso es o no eficiente teniendo en cuenta el beneficio en relación con lo que cuestan, siendo la medida del beneficio el AVAC. Así tecnologías con valores superiores a 30.000 £/AVAC no se consideran eficientes. No obstante, hay excepciones conocidas como “criterios para situaciones terminales” en las que se acepta un umbral de 40.000-50.000 £/AVAC si la esperanza de vida es menor de 2 años, el beneficio en supervivencia es mayor de 3 meses, es aplicable en pequeño número de pacientes, y no existe tratamiento alternativo con beneficios comparables (116).

La OMS ha sugerido utilizar el Producto Interior Bruto para establecer categorías de coste-efectividad: muy coste-efectivo (menos que el PIB per cápita), coste-efectivo (entre 1-3 veces el PIB per cápita), y no coste-efectivo (más de 3 veces el PIB per cápita) (116).

En España no hay umbral oficial, pero a menudo se cita el de 30.000-45.000 €/AVAC (131).

### **1.3.5. Análisis del impacto presupuestario**

El análisis del impacto presupuestario no analiza los resultados clínicos. Es una estimación cuantitativa de la variación del gasto sanitario, y por tanto sobre el presupuesto del financiador, considerando la cantidad adicional de recursos que tendrá que emplear para afrontar la introducción de una nueva opción terapéutica en el mercado. En definitiva, es un complemento a otros tipos de evaluaciones económicas, como los análisis de coste-efectividad y de coste-utilidad, al evaluar la asequibilidad y factibilidad del financiador ante la introducción de nuevas intervenciones sanitarias (116).

### **1.3.6. Horizonte temporal de la evaluación farmacoeconómica**

Además de la perspectiva, es importante determinar el horizonte temporal durante el cual se evalúan los costes y resultados, cuya extensión debe permitir la inclusión de los principales efectos económicos y sanitarios de la intervención. Este horizonte viene determinado por el interés de promotor de la evaluación económica, y por la propia naturaleza del problema clínico en estudio (130), (132).

El horizonte temporal debe ser suficientemente largo para capturar todas las diferencias relevantes en los costes, los recursos y los efectos de las intervenciones en salud sujeto de análisis. En ocasiones, según la historia natural de la enfermedad, el horizonte temporal debe extenderse a toda la vida del individuo. En otras, cuando el análisis se basa en un ensayo clínico limitado temporalmente, puede ser necesario recurrir a modelos de extrapolación para estimar resultados a largo plazo. Cualquier decisión analítica para acortar el horizonte temporal por razones prácticas (falta de información relevante, efectos mínimos a largo plazo, etc) debe estar debidamente justificada por el posible sesgo que podría introducir en la evaluación (118).

### **1.3.7. Comparadores de alternativas terapéuticas en farmacoeconomía**

Si bien la nueva intervención sanitaria debiera ser comparada con todas las prácticas médicas actuales disponibles, a efectos prácticos no suele así por su enorme complejidad. La elección de las alternativas para la comparación debe estar debidamente justificada. En la mayoría de las ocasiones el comparador es la alternativa terapéutica que se aplica a mayor número de pacientes, es decir la más utilizada. Si hay alguna alternativa terapéutica considerada como “gold estándar” siempre deberá incluirse en la comparación (118).

En otras ocasiones, como en los programas de cribado o vacunación, la decisión de “no hacer nada” puede ser considerada como una posible alternativa donde exista una justificación clara (133).

### **1.3.8. Costes en farmacoeconomía**

El coste de un recurso es el resultado de la cantidad total de éste consumido y del valor monetario de la unidad de dicho recurso (p. ej: coste de 1 h de trabajo del profesional sanitario o coste de 1 día de ingreso hospitalario). Aunque aparentemente sencillo, no es tan fácil su integración en una evaluación económica, siendo importante su identificación, cuantificación y valoración (132).

Los costes en un análisis económico de tecnologías sanitarias no son más que el producto de la utilización de los recursos sanitarios y no sanitarios por su coste unitario. El análisis de costes debe incluir todas las categorías de recursos que el paciente consume (p. ej: número de visitas al especialista, etc) durante el episodio que estemos estudiando.

El segundo componente del coste es el coste o precio unitario, que debe indicar el precio real del recurso utilizado, es decir su coste de oportunidad. Este coste de oportunidad es el valor de las oportunidades que no hemos ganado por no haber utilizado los recursos de la mejor manera posible. En la práctica es difícil calcular y obtener el coste de oportunidad para todos los recursos de una evaluación económica. Por ello, en su lugar se utilizan comúnmente los precios que tengamos disponibles o a los que tengamos acceso, normalmente precios financieros (120).

Es aconsejable recurrir a opiniones de expertos o datos de la literatura para que el cálculo de éstos sea realista y generalizable, sin olvidar que se ajusten al valor del dinero en el momento que se realiza el análisis (127).

Los precios sobre medicamentos y nuevos equipos sanitarios suelen estar disponibles, ya que el Gobierno negocia el precio de antemano con la empresa interesada. No obstante, el coste unitario de servicios ofrecidos por el sistema sanitario (tales como el coste de una consulta al médico de cabecera o el coste por día de hospitalización en cuidados intensivos) no se encuentran tan fácilmente disponibles en España. En otros países como el Reino Unido existen bases de datos con información sobre costes unitarios para la mayoría de los servicios ofrecidos por el sistema sanitario, que se actualiza cada año y ayuda a entender exactamente cómo se gasta el presupuesto sanitario (120).

Proverbialmente los costes que deben ser incluidos en una evaluación económica se han clasificado en directos e indirectos, y en sanitarios y no sanitarios. Los costes intangibles, asociados a la pérdida de bienestar por parte de los pacientes y sus familiares, y que intentan medir el coste del dolor o del sufrimiento son difícilmente cuantificables, por lo que su inclusión en un estudio farmacoeconómico no es habitual.

De este modo, se considerarán (116, 117, 132):

- Costes directos: son aquellos claramente relacionados con la enfermedad y siempre deben ser tenidos en cuenta en una evaluación económica. Pueden ser costes médicos (medicamentos, hospitalización, cirugía, pruebas diagnósticas, de laboratorio, consultas, rehabilitación, atención domiciliaria, etc.) o no médicos (lavandería, comida, transporte, cuidadores, etc.)

- Costes indirectos: son los relacionados con la disminución o cesación de la capacidad productiva del individuo derivada de las ausencias laborales por enfermedad. Abarcan tanto costes de productividad o de pérdidas potenciales de productividad, costes de morbilidad, pérdida de la funcionalidad laboral (temporal o permanente), y costes de mortalidad.

- Costes sanitarios: costes relacionados con la intervención y su posterior evolución y tratamiento. Incluye el tiempo de los profesionales sanitarios, el precio de los medicamentos y productos sanitarios utilizados, el coste de las pruebas diagnósticas, etc.

- Costes no sanitarios: generalmente no son imputables al Sistema Nacional de Salud. Suelen ser costes a cargo del paciente (tiempo, transporte, cuidados sanitarios informales), a cargo de otras entidades públicas o benéficas, o costes de productividad que suelen repercutir sobre las empresas privadas. Este tipo de costes son importantes en patologías crónicas que pueden cursar con distintos grados de discapacidad (p.ej: Artritis

Reumatoide) o cursan con alteraciones cognitivas (p. ej: Enfermedad de Alzheimer) que van a precisar de un cuidador y generan los costes derivados de los cuidados.

- Costes futuros: son todos los costes adicionales que se van a producir debido al aumento de la expectativa de vida de los pacientes, como consecuencia del tratamiento administrado para su enfermedad.

La decisión sobre qué costes incluir en una evaluación económica depende de una serie de factores que están directamente relacionados con los objetivos de la evaluación, siendo el más relevante la perspectiva de la evaluación. Ésta determinará los costes relevantes como la forma en que deben evaluarse. Los costes indirectos no son fáciles de calcular. En ocasiones se recomienda realizar un doble análisis, uno sólo incluyendo los costes directos, y otro con ambos (133).

Los efectos adversos pueden interferir en los resultados (afectando a la calidad de vida o interrumpiendo el tratamiento, et) y en los costes (precisando hospitalización o pruebas complementarias, etc). Por ello debe especificarse si se han tenido en cuenta a la hora de realizar el análisis. No obstante, a menudo se prescinde de su inclusión asumiendo que es la misma en todas las alternativas comparadas (119).

### **1.3.9. Recursos en farmacoeconomía**

Una vez identificados los costes relevantes, el siguiente paso consiste en determinar la cantidad de recursos consumidos para una intervención, expresando dicha cantidad en unidades físicas (número de visitas al médico, días de hospitalización, tiempo del paciente, etc), que puede ir desde una perspectiva agregada a una desagregada. Desde una perspectiva agregada, los recursos se identifican por ejemplo como “10 días de ingreso hospitalario”, y en tal caso la medida del “día de ingreso” incluye toda una serie de recursos hospitalarios (p. ej., tratamiento farmacológico, material de enfermería, tiempo del personal sanitario, cocina, lavandería, electricidad). En la práctica, la cuantificación de los recursos está supeditada a la disponibilidad de información sobre ellos (133).

Para la valoración de los recursos es preciso asignarles a éstos un precio unitario equivalente a su coste de oportunidad, recurriendo para ello al precio de mercado estándar, lo que permite la generalización y comparación de resultados obtenidos en diferentes estudios. La comparación de magnitudes monetarias referidas a momentos del tiempo diferentes exige la necesidad de descontar o actualizar los costes futuros. En

España se recomienda descontar tanto costes como resultados cuando el horizonte temporal sea mayor al año, utilizando una tasa del 3% en el análisis principal (118)

### **1.3.10.Resultados en el análisis farmacoeconómico**

Los efectos beneficiosos de las opciones comparadas en una evaluación económica pueden ser sanitarios y no sanitarios. A su vez, pueden obtenerse de forma retrospectiva (en paneles de expertos, bases de datos, estudios epidemiológicos, etc), o prospectiva en ensayos clínicos. Los beneficios sanitarios, que no se basan en las preferencias de los individuos, son resultados clínicos objetivos medidos en unidades físicas. Pueden ser resultados intermedios (p.ej: reducción de ng/ml de PSA) o de resultado final (p. ej: número de muertes evitadas) (133).

Los beneficios no sanitarios a su vez pueden catalogarse en mejoras de calidad de vida y ganancias de productividad. La mejora en la productividad tras implementar cualquier programa sanitario puede afectar positivamente tanto al paciente como a los que le rodean. Básicamente, podrán invertir más tiempo a las tareas laborales al disminuir el periodo de convalecencia derivado de la mejora en la salud. Por otro lado, la optimización de las condiciones psíquicas y físicas harán más productivo el tiempo dedicado a las actividades laborales (134-136).

Las mejoras en la calidad de vida pueden estandarizarse a partir de un cuestionario de respuesta de los individuos relativas a distintas dimensiones de su estado de salud categorizadas por escalas. Esto nos permitirá establecer la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), que puede definirse como el impacto de la enfermedad y su tratamiento sobre el bienestar del paciente. No obstante, este es un concepto que reúne unidades de dimensión física (p. ej: capacidad para actividades de la vida diaria, etc), psicológica (p. ej: afectiva, etc), social y de autopercepción. Es decir, es un concepto multidimensional y subjetivo (134-136).

Es muy difícil, o casi imposible, comparar análisis económicos donde los resultados se han expresado en distintas unidades. Una manera de resolver los problemas comparabilidad es emplear una medida común en todos los análisis económicos. Esta medida debería recoger dimensiones importantes de la salud del paciente tales como la calidad y la esperanza de vida. En ese sentido, las medidas de preferencia o utilidad reflejan la calidad percibida que los individuos asocian a un determinado estado de salud. Estas medidas de preferencia admiten enunciar la calidad de vida relacionada con la salud

(CVRS) en un único valor, y este valor se puede articular a la cantidad de vida para constituir el año de vida ajustado por calidad (AVAC). El AVAC simboliza el valor de la supervivencia en diferentes estados de salud y se utiliza en los estudios coste/utilidad como medida del resultado sanitario en la evaluación económica. Los estados de salud se expresan en una escala numérica en la que 1 significa utilidad de un estado vivido en “perfecta salud”, y 0 representa la utilidad del estado de “muerte”. Por lo tanto, 1 año de vida vivido en perfecta salud equivale a 1 AVAC, y 1 año de vida vivido en un estado peor que dicha salud perfecta vale menos que 1 (120, 134-136).

Hay muchas técnicas diferentes para medir utilidades que posteriormente permitan constituir el año de vida ajustado por calidad AVAC. Habitualmente se trata de medidas genéricas básicas basadas en preferencias que nos describen los estados de salud que se producen en diferentes enfermedades y condiciones. Con diferencia, al incluir dominios básicos comunes en muchos estados de salud, la medida genérica más utilizada es el EQ-5D. En total el EQ-5D puede describir 243 estados de salud diferentes (137).

### **1.3.11. Estudios de farmacoeconomía**

Se pueden distinguir evaluaciones económicas parciales o completas en función de si se comparan dos o más opciones terapéuticas, y de si se evalúan tanto los costes como los resultados en salud. Las evaluaciones económicas parciales sólo tienen en cuenta los costes o los resultados, pero no ambos a la vez, no deben usarse para tomar decisiones, aunque si son de ayuda para ser conscientes de la carga de la enfermedad. Las evaluaciones económicas completas evalúan tanto los costes (siempre en términos monetarios) como los resultados clínicos (de diferentes formas según el tipo de estudio) (116)

Se han descrito 5 tipos fundamentales de estudios de farmacoeconomía, que difieren en la forma en la que se evalúan los resultados clínicos, aunque los recursos económicos se miden en unidades monetarias: análisis de minimización de costes, análisis de costes-consecuencias, análisis de coste-efectividad, análisis de coste-utilidad, y análisis de coste-beneficio.

En teoría, cualquiera de ellos se puede utilizar, aunque la elección del método debe basarse claramente en su idoneidad para abordar la cuestión planteada en el estudio. Las diversas formas de medir los efectos sobre la salud y por tanto los diferentes tipos de

análisis no deben ser considerados mutuamente excluyentes. Más bien, deberían ser vistos como formas complementarias de presentación de resultados de un solo estudio (118).

No es extraño que estos estudios estén incorporados dentro del proceso de desarrollo clínico de los medicamentos, siendo la información que proporcionan en muchos casos crucial para que por su relación coste/efectividad se usen de forma cotidiana en la asistencia sanitaria, así como para establecer su marco de negociación de financiación pública. De hecho, en muchos países es un requisito legal la presentación con los nuevos medicamentos de estudios de farmacoeconomía que los avale previamente al marco de negociación del precio y reembolso para valorar su eficiencia respecto a los ya existentes. Los países pioneros en esta medida fueron Australia y después Canadá (117).

El diseño de los estudios antes mencionados puede plantearse de forma retrospectiva, prospectiva acompañando a ensayos clínicos y estudios observacionales, o predictiva mediante modelos farmacoeconómicos. Cada uno de estos planteamientos tiene sus ventajas e inconvenientes.

#### **1.3.11.1. Estudios retrospectivos**

Los estudios retrospectivos se fundamentan habitualmente en diseños observacionales utilizando bases de datos previamente creadas con un finalidad investigadora o administrativa, o bien a partir de la revisión de historias clínicas estableciendo un horizonte temporal de análisis. En estas bases se recogen datos de efectividad clínica y de utilización de recursos. Como ventajas, estos estudios permiten el estudio de entidades patológicas con baja incidencia, sus resultados pueden generalizarse al resto de la población (tienen una gran validez externa), y permiten obtener resultados en un corto plazo de tiempo de forma más barata. No están exentos de inconvenientes. Por un lado, la probabilidad de que aparezcan sesgos y factores de confusión, que pueden intentar minimizarse mediante el emparejamiento, la estratificación y el análisis multivariante. Por otro lado, puede encontrarse una ausencia total o parcial de datos de consumo de recursos, lo que nos limitará a realizar el mejor estudio farmacoeconómico que se pueda realizar con datos disponibles (117).



### **1.3.11.2. Estudios prospectivos**

Los estudios prospectivos se pueden acometer mediante estudios observacionales y a través de ensayos clínicos. Los estudios observacionales que emplean bases de datos son rápidos y relativamente baratos. No obstante, tienen el hándicap de que los datos no sean de calidad con ausencia de información relevante, así como los posibles factores de confusión y sesgos. La manera más común de obtener datos de eficiencia es la inclusión del estudio farmacoeconómico en el contexto de un ensayo clínico, que no conlleva un significativo mayor coste ni carga de trabajo para los investigadores, siendo la metodología de trabajo con mayor fiabilidad, validez interna, credibilidad y relevancia para los agentes decisores. Para evitar su poca validez externa y generalización al conjunto de la población se ha sugerido el diseño de ensayos clínicos pragmáticos o naturalísticos en los que se evocan las condiciones de uso cotidianas del medicamento, y por tanto requieren de unos criterios de inclusión más extendidos (117).

### **1.3.11.3. Modelos predictivos**

Hay circunstancias en las que son necesarias proyecciones del comportamiento de los medicamentos una vez alcancen el mercado y la práctica asistencial diaria, es decir la realización de modelos farmacoeconómicos predictivos. Todas estas técnicas de modelización se basan en análisis de decisión, que pueden ser (117):

- “Simples”: Para el estudio del tratamiento de enfermedades agudas con periodos de administración cortos y con baja probabilidad de recidiva.
- “Modelos de Markov”: Útiles en enfermedades crónicas con largo periodo de administración y alta probabilidad de recaída.
- “Modelos de simulación”: Cuando hay una interrelación compleja entre los factores internos del modelo, que no aconseja los otros tipos.

Para la realización de modelos predictivos se emplean datos obtenidos de múltiples fuentes: ensayos clínicos, metaanálisis, bases de datos, revisiones de historias clínicas, e incluso paneles de expertos. Adicionalmente para suplir la carencia de datos ignotos se utilizan asunciones, que deberán ser lógicas, reales y explícitas, reflejo de la práctica terapéutica cotidiana del contexto en el que se desarrolla el modelo (117).

Estas herramientas predictivas son cada vez más comunes por lo valioso de la información que proporcionan, permitiendo en un contexto de cierta incertidumbre

extrapolar datos de un ensayo clínico de seguimiento corto a uno de mayor, así como interrelacionar variables intermedias de eficacia con otras de finales de efectividad. No obstante, son manipulables al introducir datos y asunciones sesgadas con el propósito de lograr un resultado buscado de antemano. Así, para que los resultados sean creíbles, la realización deberá ser diáfana incorporando datos e información respaldada por la más sólida evidencia científica (117).

#### **1.3.11.4. Análisis de minimización de costes**

Se recurre al análisis de minimización de costes cuando solo es preciso comparar los costes de 2 o más alternativas con idénticos resultados clínicos, lo que facilita la elección de la que se asocie a un menor coste global, es decir se busca la alternativa más económica (119).

Este método parece simple y es fácil de entender para aquellos sin un background económico. Antes de desarrollar este estudio es imprescindible atestiguar, bien con ensayos clínicos o metaanálisis, que la eficacia/efectividad de las opciones evaluadas es fielmente similar. No obstante, cuando queremos saber si las opciones que se comparan son realmente equivalentes hay que recurrir a un ensayo de no inferioridad. Habitualmente no se realizan, porque requieren tamaños muestrales más grandes, son más engorrosos y costosos. Por lo tanto, el alcance práctico del análisis de minimización de costes es limitado y actualmente sólo se realizan para analizar datos económicos de salud en el contexto específico de los estudios de no inferioridad (138).

En este caso la decisión es sencilla, si las dos intervenciones tienen igual eficacia o efectividad se debe elegir la menos costosa (116).

#### **1.3.11.5. Análisis de costes-consecuencias**

El análisis de costes-consecuencias refleja cómo se toman las decisiones en el mundo real. Este enfoque se utiliza a menudo cuando varios resultados no pueden condensarse en una sola medida que resume los beneficios y los costes. Por ejemplo, en un análisis de coste-consecuencias, los salarios del médico y de la enfermera tanto como los gastos sostenidos por los pacientes se consideran como costes, mientras que el estado de salud del paciente y la satisfacción con el tratamiento se consideran como consecuencias (139, 140).

### 1.3.11.6. Análisis de coste-efectividad

El análisis de coste-efectividad, posiblemente el más utilizado en la práctica clínica, permite comparar intervenciones sanitarias similares para una misma condición (p. ej: fármacos del mismo grupo terapéutico) en las que los costes se cuantifican en unidades monetarias, y los resultados clínicos en unidades físicas de morbilidad o mortalidad habituales para el profesional de la salud (p ej: muertes evitadas, años de vida ganados, mg de ácido úrico disminuidos, etc.), determinando de forma numérica la relación entre los costes de la intervención y sus consecuencias (141).

Permite definir el coste adicional por unidad de beneficio obtenida con el nuevo tratamiento y admite dibujar un "ranking económico de salud" de diferentes procedimientos, ya que los resultados se expresan en términos de incremento, mediante el cociente entre el incremento de coste y la efectividad (142).

Dicho de otra manera, es la cantidad de euros adicionales que costaría obtener una unidad adicional de efectividad cuando se pasa de una alternativa terapéutica a otra (116).

Analiza las intervenciones en términos de cantidad y no de calidad de vida, pudiendo los resultados medirse como variables intermedias (p.ej: número de días exentos de síntomas, etc) o finales (p. ej; años de vida ganados, etc) (119, 130).

Estos resultados deben calcularse de una manera que tenga significación clínica y sea comúnmente aceptada por la comunidad científica para el tipo de problema de salud examinado (118).

Los datos sobre la efectividad de una intervención deben obtenerse de ensayos clínicos en los que se ha realizado un análisis de rentabilidad junto con el cuerpo principal de investigación. Cuando esto no esté disponible, los datos pueden usarse de la literatura publicada. En este contexto, quien toma las decisiones necesita saber qué beneficios adicionales se obtendrán y cuánto costarán. No siempre se elige la opción más económica o la más eficaz. De hecho, no es extraño que una alternativa sea más eficaz que otra, pero a la vez más cara. Por ello se aconseja el uso de grados de recomendación, para advertir si el coste adicional puede compensar el beneficio terapéutico. Las decisiones son sencillas si la nueva intervención es más barata y efectiva o más cara y menos efectiva. El problema surge cuando la nueva intervención es más efectiva pero más costosa. Entonces el tomador de decisiones necesita establecer cuánto está dispuesto a gastar en el aumento de efectividad, dado el presupuesto (121, 143, 144).

Para dar respuesta a si los efectos adicionales de una intervención sanitaria comparada con una previa son dignos de los costes adicionales debe usarse un umbral adaptado a la situación económica local, generalmente el PIB en el mundo occidental. El NICE ha establecido un umbral de la coste-efectividad entre 20.000-30.000 £ por el año de vida ganado con el objetivo de obtener una asignación óptima de recursos limitados. No obstante, este umbral debe ser reevaluado periódicamente para garantizar que capture el impacto de las modificaciones en la eficiencia y el presupuesto en el tiempo (136).

Se han comunicado posibles ventajas e inconvenientes de los análisis coste-efectividad. Son ventajas su facilidad de realización, menor necesidad de recursos y fácil interpretación por los clínicos al usar variables clínicas familiares. La incapacidad de hacer comparaciones entre enfermedades, no poder medir el coste de oportunidad de los recursos cambiantes, y la dificultad para definir la variable de eficacia/efectividad más apropiada se consideran desventajas de este tipo de estudios (116).

#### **1.3.11.7. Análisis de coste-utilidad**

El análisis de coste-utilidad es una evaluación económica similar al análisis de coste-efectividad, pero en éste la cantidad de vida ganada (efectividad) se ajusta por la calidad de vida de esos años vividos centrándose en la preferencia del paciente por estar en un estado particular de salud. En estos estudios, que habitualmente usan escalas o cuestionarios de salud basadas en la preferencia personal sobre los resultados del tratamiento, permiten comparar tratamientos utilizados en diferentes etapas de una patología y medir el "coste de oportunidad" (145).

Estas escalas globales de salud asignan valores que van de salud normal a muerte, e incluso valores negativos a estados peores que la muerte, siendo especialmente útiles en enfermedades crónicas y tratamientos con gran número de efectos adversos. La valoración del estado de salud se multiplica por el tiempo que la persona pasa en ese estado de salud. La unidad más frecuentemente utilizada son los AVAC, permitiendo comparar diferentes tipos de intervenciones al incorporar en una sola medida cambios en la cantidad y en la calidad de vida de los pacientes. La combinación de calidad y cantidad de vida se basa en la cuantificación de la calidad a través del concepto de "utilidad", que refleja la calidad de vida que los individuos asocian a un determinado estado de salud, es decir la efectividad de una intervención es medida a través de su valor de utilidad (119, 130).

La medida de la calidad de vida para incorporarla a los AVAC no está estandarizada y suele variar de un estudio a otro según la enfermedad, el tratamiento evaluado y la preferencia de los autores. Un AVAC equivale a un año de vida en perfecta salud, medio año de vida en buena salud equivaldría a 0,5 AVAC idéntica cifra a la que se asociaría a un año de vida en un estado de salud que se estimase equivalente a un 50 % de salud perfecta (116).

El análisis de coste-utilidad puede abordar las limitaciones del análisis coste-efectividad, de hecho puede considerarse una forma específica de éste a la hora de valorar la calidad. Así, se recomienda como el método de elección de evaluación económica cuando la calidad de vida es el resultado primario de interés, permitiendo la comparación entre diferentes tratamientos utilizados en varias etapas de una enfermedad con diferentes unidades de beneficio. Además, representa el mejor método para asignar recursos de un presupuesto fijo (121, 146, 147).

El análisis coste-utilidad es menos útil para la valoración de procedimientos en los que el objetivo primario de la atención es evitar la consecuencia de la progresión de la enfermedad o prolongar la supervivencia (128).

El principal inconveniente de los análisis de coste-utilidad es que las medidas de los AVAC se obtienen de muestras poblacionales y por tanto reflejan el valor medio de la población general, pudiendo por tanto diferir de los intereses específicos individuales (139).

Otras limitaciones adicionales vienen derivadas del cambio de preferencias según el momento evolutivo de la enfermedad y la dificultad de transformar índices de calidad en AVAC (145).

#### **1.3.11.8. Análisis de coste-beneficio**

En el análisis de coste-beneficio se comparan tanto los costes y los resultados clínicos en unidades monetarias (pesetas, libras, dólares, etc.), es decir en términos de ganancias y pérdida monetarias, permitiendo seleccionar la opción con mejor relación coste/beneficio y beneficio neto global, o con la pérdida más pequeña (148).

Se deben considerar, tanto para costes como para resultados, los aspectos directos (ahorro de recursos), indirectos (reincorporación al trabajo) e incluso intangibles (sentimiento de salud). No obstante, no siempre es sencillo traducir en unidades

monetarias las ventajas obtenidas en aspectos de salud, lo que limita la aplicación práctica de este enfoque (119, 127, 149).

En los análisis de coste-beneficio se debe incluir una metodología de voluntad o disposición de pago (“willingness-to-pay”) (118).

Al utilizar el dinero como la misma unidad de valor, el análisis de coste-beneficio permite a los investigadores comparar el resultado de intervenciones o programas de salud alternativos, incluso si difieren (p. ej: programas de vacunación en comparación con las intervenciones para la hipertensión) (150).

### **1.3.12. Incertidumbre: Análisis de sensibilidad**

La incertidumbre es un hecho presente en las evaluaciones económicas de las intervenciones sanitarias, y es aconsejable su inclusión en el proceso de toma de decisiones. Por lo tanto, es conveniente someter los resultados de dicha evaluación económica a un análisis de sensibilidad. Este análisis de sensibilidad evalúa el grado de estabilidad de los resultados del análisis, es decir cómo pueden verse afectados cuando las estimaciones realizadas o las variables principales se modifican dentro de unos límites razonables. Los análisis de sensibilidad pueden ser univariante (modificación una a una de las variables), multivariante (modificación simultánea de dos o más variables), de extremos (estudio de los escenarios más pesimistas y optimista), de umbral (identificación de punto de corte), y probabilístico (asume que la incertidumbre sigue distribución específica), (132), (151).

Las conclusiones extraídas de la evaluación económica de las intervenciones sanitarias se considerarán robustas si las modificaciones realizadas en las variables más importantes no producen cambios en los resultados en el estudio de sensibilidad. Además, estas conclusiones deberán tener validez interna (ser válidas para todos los pacientes incluidos en la evaluación) y validez externa (generalizables a otros pacientes de características similares) (152).

En ese sentido los datos y supuestos considerados en el análisis deben presentarse de la manera más transparente posible para que cualquier analista pueda reproducir el estudio. El análisis de sensibilidad desempeña un papel importante en permitir al tomador de decisiones evaluar la fuerza de las conclusiones del estudio y que estas representan con precisión la realidad subyacente (118)

Los resultados pueden obtenerse en condiciones ideales (eficacia) o reflejar la práctica real (efectividad). Siempre que sea posible se deben utilizar ambos tipos de fuentes ya que la información que proporcionan es a menudo complementaria. Si hay evidencia que revela una gran brecha entre los resultados obtenidos de eficacia y efectividad, el análisis debe ser repetido usando los datos más recientes disponibles (118).

### **1.3.13.Descuento en análisis farmacoeconómico**

Un análisis económico debe llevarse a cabo durante el período de tiempo necesario para capturar todos los costes y beneficios de las intervenciones que se estén evaluando. Es decir, es importante definir el horizonte temporal, que en la mayoría de los casos dura varios años. No obstante, es aconsejable que todos los costes y resultados que ocurren en el futuro se actualicen a su valor presente que es cuando debemos tomar la decisión, es decir deben evaluarse en base a un año de referencia elegido aplicando una tasa de descuento (118).

Los individuos tenemos una tasa de preferencia temporal positiva, es decir la mayoría de los seres humanos escogemos observar los resultados sobre mejoras en salud en períodos presentes y afrontar eventos no deseables, como son los costes en períodos futuros. Se recomienda utilizar tasa de descuento para evitar la incoherencia lógica en el análisis, especialmente cuando el horizonte temporal es mayor a 1 año. En España no existe consenso sobre la tasa de descuento que se ha de utilizar en evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias. A nivel internacional, el consenso actual sobre la tasa de descuento es del 3-3,5% tanto para costes como resultados (153, 154).

### **1.3.14.Medicina basada en el valor**

Los profesionales sanitarios deben fomentar intervenciones de alto valor. La introducción del concepto de la medicina basada en el valor en la práctica diaria del profesional sanitario es de vital importancia desde la perspectiva económica. La medicina basada en el valor se obtiene emparejando la medicina basada en la evidencia al valor de una intervención, en términos de AVAC, y su objetivo final es maximizar el uso de los recursos mejorando al mismo tiempo la calidad de la asistencia sanitaria (139), (155).

El valor es una palabra que despierta escepticismo, porque a menudo es malinterpretado y concebido como reducción de costes (156).

Por el contrario, la medicina basada en el valor podría representar la forma más eficiente y ecuánime que los proveedores sanitarios podrían ofrecer a cada paciente y a la sociedad en su conjunto, al equilibrar costes, beneficios, y preferencias de los pacientes (157).

### **1.3.15. Equidad en evaluación farmacoeconómica**

La evaluación económica en el cuidado de la salud es importante para evaluar críticamente las intervenciones médicas y garantizar los protocolos de administración más rentables. El objetivo de este enfoque no es hacer menos o "racionalizar" los gastos, más bien permitir mejoras cualitativas en la práctica clínica y ofrecer una asistencia igualitaria a tantos ciudadanos como sea posible (139).

El término "equidad" se entiende como la igualdad guiada por principios de la justicia social, y por lo tanto su definición y alcance residen principalmente en las manos de los responsables de la atención de la salud que representan los intereses de la sociedad. El nivel de equidad implícito en el análisis reside en el hecho de que un AVAC adicional debe recibir el mismo peso que cualquier otro AVAC, sin tener en cuenta las características de los individuos que reciben el beneficio para la salud. Es decir, un AVAC es un AVAC. Si es necesario para el tomador de decisiones, se pueden presentar otros análisis que expresen otros criterios de equidad o justicia distributiva, que siempre deberán presentarse de forma transparente, por separado, e independientemente del caso de referencia (118).

### **1.3.16. Limitaciones de los análisis farmacoeconómicos**

Es aconsejable presentar de manera crítica las limitaciones con respecto a las fuentes de información utilizada, los modelos empleados o las posibles dudas respecto a la validez externa de los resultados. Se debe abordar cualquier aspecto del análisis que pudiera mejorarse en el futuro si el análisis se repite. Si bien las fortalezas deben ser citadas de forma transparente, hay que prestar aún más atención a los puntos débiles y a las discrepancias entre los resultados y los de previos análisis (118).



### **1.3.17.Utilidad de los estudios farmacoeconómicos**

Los estudios farmacoeconómicos pueden ser de utilidad a diferentes niveles asistenciales (117):

- A nivel de la Atención Primaria apoyaran la toma de decisiones para seleccionar los medicamentos más eficaces, seguros, con una mejor relación coste-efectividad y/o calidad de vida, evaluando al medicamento globalmente desde el punto de vista económico y así racionalizar los recursos disponibles.
- En el marco de la Asistencia Hospitalaria facilitarán la incorporación de los medicamentos con mejor relación coste-efectividad y/o calidad de vida a los protocolos o guías de práctica clínica, lo que redundará en un mejor uso de los recursos existentes en el hospital y en un aumento de la calidad asistencial.
- A nivel de los Órganos Decisores de Farmacia y Productos Sanitarios asistirán en el proceso de fijación del precio de los nuevos medicamentos, y determinarán en base a la eficiencia cuales van a ser susceptibles de reembolso con cargo al erario público.

En resumen, los medicamentos con una mejor relación coste-efectividad van a ayudar a controlar, e incluso a disminuir el gasto sanitario, constituyendo una inversión rentable al proporcionar información sobre la eficiencia de las alternativas terapéuticas, ayudando en la decisión sobre la asignación y redistribución de los recursos, especialmente los destinados al capítulo de gasto farmacéutico (117).

## **1.4.IMPACTO ECONÓMICO DE LA INFECCIÓN URINARIA**

### **1.4.1.Impacto económico general e importancia epidemiológica**

La ITU es responsable de una cantidad significativa de morbilidad y mortalidad, y consume grandes cantidades de recursos que podría utilizarse para otras necesidades. El principio fundamental de la economía es que los recursos son finitos y no todos pueden tener todo lo que desean, así la elección entre proyectos alternativos en la competencia por los recursos implica la toma de decisiones racionalmente entre lo deseable y lo posible. En el caso de los análisis económicos médicos generalmente se comparan procedimientos diagnósticos o terapéuticos específicos cuyos gastos potenciales están compitiendo con los demás usos de los recursos de la sociedad, por ello el resultado del

análisis económico depende críticamente de la perspectiva de la parte que se toma para las determinaciones de los costos y beneficios. Habitualmente estos análisis económicos se realizan desde una perspectiva social. En cualquier caso, un análisis económico por sí solo no es suficiente y aunque pueden proporcionar orientación para el uso eficiente de los recursos, la mayoría de las situaciones requerirán que los formuladores de políticas integren la eficiencia con nociones de equidad y ética. La mejor opción no siempre es la más rentable (158).

Aunque se considera que es una afección benigna, la ITU y aún más si es recurrente puede tener un impacto negativamente significativo en la calidad de vida. La ITU es considerada como la infección bacteriana más común. No obstante, la evaluación de la incidencia exacta es difícil, porque las ITU no son enfermedades de declaración obligatoria. Además, aunque el diagnóstico exacto depende de la presencia de síntomas y de un urocultivo positivo un número importante de ITU no complicadas se diagnostican de forma ambulatoria sin la realización de urocultivo. Por lo tanto, habrá errores en la mayoría de las estimaciones (20).

Se ha constatado que hasta el 50% de las mujeres experimentan por lo menos un episodio de ITU durante su vida, y que el 20–30% de ellas sufren por lo menos una recurrencia. Las ITU se asocian con un considerable efecto perjudicial sobre la salud de la mujer, resultando en restricción de la actividad personal y social, absentismo y pérdida de productividad laboral (159).

Además de por su prevalencia, los episodios de ITU pueden ser considerados una condición médica importante debido a su significativo impacto en la calidad de vida y la ausencia de un tratamiento absolutamente efectivo a largo plazo (160).

#### **1.4.1.1. Impacto económico general e importancia epidemiológica: Evolución temporal**

A lo largo de los años diversos autores han comunicado sus análisis relativos al impacto epidemiológico y económico de la ITU. No obstante, los datos son escasos y en su mayoría derivados de estudios realizados en el ámbito asistencial de los EE. UU.

Patton J en 1991 considera que la ITU baja es un diagnóstico ambulatorio común y se asocia a una gran cantidad de morbilidad y gastos médicos. Estima que el 10-20 % de las mujeres americanas recibirán tratamiento médico para ITU a lo largo de su vida, resultando en 3-5 millones de visitas médicas al año (158).

Griebing TL reconoce que el riesgo de ITU a lo largo de la vida en las mujeres es alto, mayor del 50 %. Por otro lado, registra en EE. UU. que la prevalencia total de ITU entre 1988 y 1994 es de 53.067/100.000 mujeres, y la incidencia de ITU en 12 meses es 13.320/100.000 mujeres (161).

Rosemberg M en 1995 comunica que los costes de ITU en los EE. UU son de 1,6 billones de \$ (659 millones en costes directos y 936 millones en costes indirectos). Además, señala que el coste directo por paciente se ha estimado entre 112 y 172 \$ (162).

Foxman B computa que 1 de cada tres mujeres en los EE. UU. se diagnostican con una ITU antes de que tengan 24 años en 1995. Además, contabiliza que el 10,8% (9,4-12,1 %) de las mujeres de 18 años o más sufrieron por lo menos 1 ITU en el año previo, y calcula que el riesgo a lo largo de la vida de sufrir una ITU es del 60,4% (55,1-65,8 %). Así mismo, constata que al menos 11,3 millones de mujeres en los EE. UU. tienen al menos 1 episodio de ITU en 1995, y que el coste total de medicamentos recetados para tratar las ITU ese año es de más de 218 millones de \$ (159).

Foxman B en 2000 afirma que la información sobre el impacto económico de las ITU complicadas es escaso. Si bien, observa que las ITU complicadas, a menudo como resultado de pielonefritis aguda (PNA), representan 100.000 ingresos hospitalarios (159).

Foxman B asegura que la alta prevalencia de la ITU asociada con los elevados costes de la intervención sanitaria tiene implicaciones económicas muy significativas en 2002. Así, registra que los costes totales asociados con la ITU en EE. UU. son casi 2 billones de \$ al año (20)

Foxman B en 2003 reconoce que la ITU representa un verdadero problema de salud pública en las mujeres sanas y sexualmente activas. Aunque las estimaciones de la incidencia de ITU pueden diferenciarse en sus criterios de diagnóstico (presentación clínica, análisis de orina, urocultivo) y la fuente de datos, comunica que la ITU en EE. UU. supone 7 millones visitas ambulatorias, 1 millón de visitas a los Servicios de Urgencias, y 100.000 hospitalizaciones. Siendo el número de visitas para la ITU entre las mujeres (1,2%) el doble que entre los hombres (0,6%). Este consumo de recursos en los entornos de práctica clínica hospitalaria en los EE. UU cuesta al sistema sanitario entre 1,6 y 3,5 billones de \$ al año (163, 164).

En ese sentido en 2005 se señala que 2,2 millones de los ingresos hospitalarios en EE. UU. incluyen un diagnóstico de ITU, con unos costes asociados a su manejo que

ascienden a entre 1,6 y 2,14 billones de \$ anualmente (95, 165).

Schappert SM estima que más de 8 millones visitas de atención ambulatoria en los EE. UU. incluyen un diagnóstico de ITU en 2007, de las que 2 millones son visitas a los Servicios de Urgencias, lo que implica un gran impacto clínico y económico (166).

Foxman B en 2010 computa que el coste anual directo e indirecto de ITU en los EE. UU. es de 2,3 billones de \$ (3).

François M contabiliza más de 2,5 millones de personas en Francia afectadas de ITU en 2012, a partir de la premisa de que el 10,8% de las mujeres mayores de 18 años experimentan al menos una ITU por año. Sin embargo, se desconoce la tasa real de atención ya que algunas mujeres pueden recuperarse espontáneamente, haber visitado a otros especialistas (p. ej., ginecólogos y urólogos), o acudir a urgencias. El número anual de visitas de al Servicio de Urgencias debido a las ITU en Francia se contabiliza en 410.000 (2,3% de los 18 millones de las visitas de emergencia), la mitad que al Médico de Atención Primaria (167, 168).

Mac Vane SH en 2014 comunica que la ITU de inicio en la comunidad es un problema comúnmente encontrado en el ámbito hospitalario, representando más de 350.000 hospitalizaciones y 3,4 billones de \$ en costes de salud anualmente (169).

Foxman B en 2014 constata que la cistitis es muy común, con una incidencia anual entre mujeres que oscila entre el 3-12,6 % por año. El riesgo a lo largo de la vida de sufrir una ITU para las mujeres es del 60,4 % (95).

Cassini A observa que en Europa los datos relativos al impacto económico y epidemiológico de la ITU son pobres en 2016. Se calcula en 6 % la prevalencia de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, siendo de éstos la ITU la tercera infección más común (19%), asociada a 81,2 años de vida ajustados por discapacidad por 100.000 personas en la población en general (170).

#### **1.4.1.2. Impacto económico general e importancia epidemiológica: Factores de riesgo**

Aunque todos somos susceptibles a padecer una ITU, y hay subpoblaciones específicas que tienen un mayor riesgo como los niños, las embarazadas, los ancianos, diabéticos, inmunodeprimidos, lesionados neurológicos y portadores de catéteres, en general las mujeres son más susceptibles a la ITU que los varones (20).

El riesgo ITU aumenta con las relaciones sexuales. Las mujeres que han tenido su primera ITU tienen 21 veces más probabilidades de haber tenido relaciones sexuales

vaginales 1-5 veces durante las 2 semanas previas (95).

Las mujeres tienen una mayor prevalencia e incidencia de ITU que los hombres, debido a diferencias anatómicas, efectos hormonales, patrones de comportamiento y factores genéticos como la expresión de HLA-a3 y grupo sanguíneo de Lewis LE (AB) o los antígenos LE (AB), también estos factores pueden poner a las mujeres en mayor riesgo de ITUr (161).

El riesgo de ITU aumenta con la edad. La prevalencia de bacteriuria es muy alta, y se produce un aumento gradual con la edad tanto en hombres como en mujeres hasta en los mayores de 60 años donde es significativamente mayor para las mujeres que para los hombres. La incidencia anual de ITU en las mujeres mayores de 85 años se estima en torno al 29,6%, o dicho de otro modo 12,8 por 100 personas/año. Se han identificado como predictivos del riesgo de ITU el deterioro cognitivo severo, discapacidad en la vida diaria, reciente historia de la ITU e incontinencia urinaria (3, 171)

La DM tipo 2 también aumenta el riesgo de ITU. Se ha descrito que el paciente que sufre DM tiene más de 4 veces más probabilidades de tener ITU, y que el riesgo relativo ajustado de ITU entre las mujeres con DM es de 1,53 (95%: 1,45–1,60) (172).

La obesidad es un factor de riesgo independiente para ITU. El riesgo relativo de ITU en las mujeres con IMC > 25 Kg/m<sup>2</sup> es de 1,25 (95% CI 1.03–1.52) (173).

Algunos individuos parecen ser más inherentemente susceptibles a ITU. Hay evidencia cada vez mayor de susceptibilidad genética. La evidencia más fuerte deriva de estudios que demuestran polimorfismos en genes que codifican para la respuesta inflamatoria (Toll-like receptores, factores reguladores del interferón, y receptores citoquinas) (174).

Además, una historia anterior de ITU aumenta el riesgo de ITUr. Entre el 20% y el 50% de los episodios iniciales son seguidos por una segunda infección en el plazo de 6 meses (159).

#### **1.4.1.3. Impacto económico general e importancia epidemiológica: Limitada evidencia**

Las ITU bacterianas no complicadas son infecciones que ocurren en aproximadamente la mitad de las mujeres, por otra parte, saludables, al menos una vez en su vida. A pesar de su frecuencia, y del impacto económico derivado de la ITU, especialmente si es recurrente, hay poca información disponible sobre la repercusión de

la enfermedad y los efectos sobre la calidad de vida relacionada con salud (169).

La evidencia desde el punto de vista económico también es exigua sobre las diferentes estrategias de manejo de las infecciones urinarias (160).

Geográficamente, la mayoría de los estudios de costes para valorar el impacto económico de la ITU proceden de análisis realizados en EE. UU. Los datos sobre la carga económica e impacto en la calidad de vida de la ITU en Europa son restringidos, a excepción del estudio GESPRIT (6, 175).

Más aún, en España estos costes son prácticamente desconocidos (167).

Respecto a la ITU complicada, a pesar de esta alta carga para los sistemas de salud, pocos estudios han examinado los costes derivados de su necesidad asistenciales. Por lo tanto, hay una necesidad de datos en este sentido que permitan una estimación de la magnitud de la financiación y del impacto de esta condición prevalente y potencialmente evitable. Este conocimiento hará posible medir el potencial ahorro de costes de evitar estos casos y analizar la rentabilidad cursos alternativos de tratamiento relacionado con esta afección (176).

#### **1.4.2. Costes directos de la infección urinaria**

Los costes asociados con un episodio de ITU incluyen los costes directos (laboratorio, medicación y tiempo del médico) así como los costes indirectos, fundamentalmente de tiempo perdido para el trabajo productivo. La mayoría de los costes directos se deben a cultivo de orina y a las pruebas de sensibilidad al diagnóstico y de seguimiento (47 %), visita médica (23 %), tratamiento antibiótico (13 %). En general, no hay buenas estimaciones para los costes indirectos de la ITU ni su importancia relativa en comparación con los costes directos (158).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria desde la perspectiva social, la perspectiva del seguro médico nacional francés (cubre los costes de visitas médicas, medicamentos, pruebas diagnósticas y hospitalizaciones, así como subsidios diarios para personas activas) y la perspectiva del paciente antes de la participación privada complementaria del seguro privado de salud (utilizado para reembolsar a los pacientes por costes relacionados con la salud que no están cubiertos por la seguridad social) incluye como costes directos los relacionados con visitas médicas, pruebas diagnósticas, medicamentos recetados y hospitalizaciones, de los que el seguro

de salud nacional francés reembolsa el 70 %, 60-70 %, 15-65 %, y 80 %, respectivamente (167).

La evaluación en Italia del coste directo promedio anual de la cistitis, es decir visitas médicas, pruebas diagnósticas y medicamentos recetados, desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud Italiano asciende a 229 € por paciente entre enero 2007 y diciembre 2010, con una media de 4,5 episodios por paciente/año. El coste para el Servicio Nacional de Salud Italiano es mayor que el coste para el Seguro Nacional de Salud Francés registrado en el estudio de François M, posiblemente porque las mujeres incluidas en el estudio italiano visitan centros de referencia para el tratamiento de la cistitis, lo que podría haber dado lugar a la selección de ITU más complicadas (162, 167)

En el Reino Unido, se realizó un análisis de costes para evaluar los costes mensuales directos de las ITU en mujeres que son evaluadas por un médico o una enfermera entre 2005 y 2006 desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Los costes directos medios mensuales de ITU reconocen en 30,60 £ cuando las ITU son tratadas con terapia antibiótica empírica y 37,10 £ cuando se realizan cultivos de orina. Las diferencias en el tipo de seguimiento y en la remuneración de los facultativos pueden justificar diferencias de coste (168, 177).

Wilke T en su estudio de consumo de recursos sanitarios y costes directos derivados del tratamiento de la ITU en pacientes con DM tipo 2, realizado sobre 456.586 pacientes alemanes a lo largo de 2 años, en el que se observan 48.337 eventos de ITU (12,5% de los pacientes más de un evento ITU), describe el número de visitas ambulatorias, el número y la duración de las de los ingresos, y el número de recetas de antibióticos relacionadas con la ITU. Los costes directos relacionados con el tratamiento de la ITU se estudian tanto en un enfoque basado en el uso de recursos como en un enfoque de todas las causas, y se calculan desde la perspectiva de un fondo de enfermedad alemán. No se consideran la perspectiva del paciente ni los costes indirectos. Así, los costes medios directos son 315,90 € por evento de ITU, asociándose a mayores costes la edad avanzada, mayor comorbilidad, al menos una infección previa no-ITU y el deterioro de la función renal. Mientras que el sexo femenino y al menos un evento previo de ITU se asocian a costes más bajos (178).

Ciani O en su análisis retrospectivo de costes e impacto en calidad de vida sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU pretende calcular costes totales anuales, costes por

episodio de cistitis en subgrupo de pacientes con ITUr en comparación con mujeres cuya afección no muestra recurrencia, englobando costes por diagnóstico, costes por terapia farmacológica y costes por visita al médico desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud Italiano, así como impacto en calidad de vida debido a los síntomas del tracto urinario inferior, dolor vaginal y dispareunia (160).

Yu S en su análisis retrospectivo sobre 73.151 pacientes con DM tipo 2 que intenta estudiar la ocurrencia y los costes entre casos incidentes y prevalentes de ITU (con/sin historia previa de ITU en el año previo) comunica que las variables de resultados de uso de salud se centran en costes directos que se desagregan en hospitalizaciones, duración de la estancia (en días), visitas ambulatorias y usos de antibióticos para el tratamiento de la ITU. Cada componente del coste es calculado desde la perspectiva del pagador (es decir, la cantidad reembolsada), desde la perspectiva del paciente (es decir, gasto de bolsillo) y total combinado. No hay ajuste por inflación debido a la corta duración del periodo de estudio. Los costes medios relacionados con la ITU entre los casos prevalentes frente a los incidentes son, respectivamente, 603 \$ vs 447 \$ ( $p=0,033$ ) para servicios ambulatorios, 1.607 \$ vs 1.819 \$ ( $p=NS$ ) para hospitalizaciones, y 61 \$ vs 35 \$ ( $p<0,0001$ ) para antibióticos. La ITU se asocia con un coste incremental total de todas las causas de 7.045 \$ (4.130-13.051 \$) por paciente/año (179).

Callan A en su estudio mediante análisis secundario sobre 2.850 consultas de pacientes adultos (excepto embarazadas) con sospecha de ITU a los Médicos de Atención Primaria (22 Médicos durante 9 meses desde Septiembre 2009 a Mayo 2010) procura examinar el coste económico de la ITU en Irlanda desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud teniendo en cuenta costes de la consulta del Médico de Atención Primaria, costes de antibióticos, costes de pruebas de laboratorio y costes de ingreso

En este estudio de Callan A de las 2.850 consultas con sospecha de ITU a los Médicos de Atención Primaria casi el 70 % de los urocultivos no muestran evidencia de ITU. Al 57 % de los pacientes se le prescribe antibióticos, y 11 % reconsultan dentro del primer mes. El total de costes por cuidados primarios (incluyendo antibióticos) para tratar las posibles ITU es de 343.000 € al año. Extrapolando los datos a nivel nacional, la estimación anual de costes por cuidados primarios es de 19,2 millones de €. Los costes anuales por cuidados secundarios de la ITU son aproximadamente 155.000 € (6).

Finalmente, Callan A en su estudio concluye que la sospecha de ITU es una razón frecuente de consulta en Atención Primaria en Irlanda, y que desde la perspectiva del



Servicio Nacional de Salud el coste económico de la ITU es principalmente debido a costes por cuidados primarios con comparativamente menores costes por cuidados secundarios (6).

Carrión López en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr de repetición antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que ensaya estimar el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo señala que la vacuna bacteriana sublingual es una alternativa eficiente y eficaz asociando su uso a un significativo descenso del número de episodios de ITU así como de los costes directos de la ITUr, al disminuir el consumo de antibióticos, la realización de pruebas complementarias, el número de visitas a Centros de Atención Primaria y al servicio de Urgencias, y requiriendo una menor necesidad de hospitalización por episodios graves de ITU (180, 181).

En este mismo estudio, Carrión López P computa tras recibir la vacuna respecto a los gastos directos una disminución en el gasto total por paciente/año de 1001,1 € a 669,1 € (497,1 € + 172,3 €), así como del gasto total en antibioterapia (de 42,7 € a 16,5 €), gasto total en pruebas complementarias (de 66,1 € a 38,5 €), gasto total en visitas Atención Primaria (de 640,9 € a 280,9 €), y de gasto total en visitas a Atención Especializada (de 246,2 € a 160 €) (180, 181).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC acomete la definición del impacto económico del manejo a largo plazo de las ITUr no complicadas incluido los costes por minuto dedicado activamente a brindar atención a cada uno de los aspectos del tratamiento, es decir visita al urólogo, análisis de orina y urocultivo, pruebas complementarias y tratamientos agudos y a largo plazo. Las alternativas terapéuticas contempladas son: medidas conservadoras (D-manosa, lacobacilo, arándanos y estrógenos), profilaxis antibiótica (continua, postcoital y autotratamiento) y cistoscopia con fulguración de trigonitis. El autor observa mediante esta metodología TDABC que la ITUr en la mujer implica una significativa inversión económica y de tiempo para su evaluación y tratamiento (182).

#### **1.4.2.1. Costes directos de visita médica por infección urinaria**

El diagnóstico y tratamiento de la ITU en las mujeres se realiza en diversos contextos clínicos. Si bien ha existido un aumento del uso del Servicio de Urgencias por las mujeres más jóvenes, la hospitalización es menor en éstas, aunque ha aumentado en las mujeres ancianas. En el escenario de la práctica asistencial de EE. UU. el mayor uso del Servicio de Urgencias por las mujeres más jóvenes puede reflejar disparidades en el acceso a seguro de salud o a proveedores de Atención Primaria. En cualquier caso, la mayoría del cuidado ambulatorio de las mujeres con ITU es realizada por el Médico de Atención Primaria (161).

La consulta del Médico de Atención Primaria es el sitio más ampliamente utilizado para la atención ambulatoria de la ITU, con más 6,3 millones de consultas médicas para un diagnóstico primario de ITU en mujeres en los EE. UU. en 2000. Se computa un mayor uso de los servicios ambulatorios en las áreas no metropolitanas y las mujeres de 35-64 años y mayores de 65 años, pero no en los grupos de 18 a 34 años. El significado de esto no está claro, pero la tendencia puede reflejar un mayor acceso a los proveedores de Atención Primaria en estas áreas (161).

Foxman B en 2007 contabiliza 10,5 millones de visitas ambulatorias por ITU, que representan el 0,9% de todas las visitas ambulatorias. Casi la cuarta parte (21,3 %) de estas visitas se desarrollaron en los Servicios de Urgencias Hospitalarias. De hecho, la ITU representa de los diagnósticos más frecuentes de las mujeres que acuden a los Servicios de Urgencias Hospitalarias (95).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria calcula que el número de visitas a los Médicos Generales por sospecha de ITU en 2012 son 823.073 en 2012 (623.614–1.040.532), de ellas 626.046 confirmadas por cultivos de orina positivos, y 518.446 debidas a E. coli. Después el 14 % (10-20 %) de las mujeres precisan más visitas con un Médico General, un Urólogo o un Ginecólogo. Los costes promedio por paciente debido a visita médica son 27,69 € (25.81–29.56 €) desde la perspectiva social y 17,44 € (16,27–18,6 €) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (167).

Wilke T en su estudio de consumo de recursos sanitarios y costes directos derivados del tratamiento de la ITU en pacientes con DM tipo 2, realizado sobre 456.586

pacientes alemanes a lo largo de 2 años constata que los pacientes incurren en un promedio de 0,8 (0,6-1) visitas al Médico General y 0,3 visitas al Urólogo (0-0,6). Los costes promedio directos basados en el uso de recursos asociados con el tratamiento de la ITU son de 315,90 € (102,28-1.083,15 €). Respecto a los costes promedio del tratamiento ambulatorio por evento de ITU ascienden a 123,05 € (77,55-492,02 €), con un coste medio por visita ambulatoria de 129,06 € (80,90-503,13 €) (178).

Ciani O en su análisis retrospectivo de costes e impacto en calidad de vida sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU observa que los costes medios anuales directos por las visitas médicas son 83 €. El número medio de visitas por paciente durante el período de estudio es de 1,98, siendo mayor en el grupo de las pacientes con ITUr, 2,34 vs 1,75, respectivamente. La mayoría de las visitas, hasta en el 78 % de los casos, se producen a ginecólogos y urólogos (160).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos (GESPRIT) mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda resalta que el número medio de visitas médicas por año es de 2,78 (1,74-3,71). El 7,2-36,4 % de las mujeres participantes no tienen ninguna visita médica, mientras que 3,1-7,5% informa más de 10 visitas médicas al año. Las mujeres rusas no tienen visitas médicas en el 36,4 %, mientras que sólo el 3,1 % reportan más de 10 visitas al año. Este bajo número de consultas médicas en Rusia puede explicarse en parte por una mayor proporción de visitas hospitalarias que en los otros países (en Rusia hasta el 65,6% de las mujeres rusas declara haber recibido atención médica en un hospital), siendo también notable en Rusia la proporción sustancialmente mayor de pacientes hospitalizados, hasta 43 %, para recibir tratamiento. Los pacientes que padecen ITUr consultan más habitualmente con el médico de familia, a excepción de Rusia donde la mayoría de los individuos se derivan a un urólogo (175).

Yu S en su análisis retrospectivo sobre 73.151 pacientes con DM tipo 2 que quiere estudiar la ocurrencia y los costes entre casos incidentes y prevalentes de ITU (con/sin historia previa de ITU en el año previo) observa que los costes medios relacionados con la ITU entre los casos prevalentes frente a los incidentes son, respectivamente, 603 \$ vs 447 \$ ( $p=0,033$ ) para servicios ambulatorios. Casi todos los pacientes tienen al menos una visita ambulatoria (1,56-2,38). Dentro de los pacientes con DM tipo 2, los pacientes con ITU tienen significativamente más visitas ambulatorias (24,47 vs 17,77). Por lo tanto,

en promedio los pacientes con DM tipo 2 con ITU gastan 2.864 \$ adicionales por paciente/año en servicios ambulatorios en relación con los que no tienen ITU (179).

Carrión López en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que desea estimar el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo registra que antes de la vacuna, el número medio de visitas al médico de Atención Primaria es de 4,69 por paciente/año. Tras recibir la vacuna, se reconoce una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) de las visitas al Médico de Atención Primaria de 4,69 a 2,05 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de disminución es del 43,9 %, con disminución media de 2,63 visitas al Médico de Atención Primaria por paciente/año (180), (181).

Por otro lado, en este mismo estudio Carrión López comunica que antes del inicio de la vacuna, el 92,2 % de las pacientes son derivadas al Servicio de Urología del Hospital General de Villarobledo, con una media de 0,66 derivaciones por paciente/año. Tras recibir la vacuna, se señala un aumento significativo ( $p < 0,0001$ ) de las derivaciones a la consulta de Urología de 0,66 a 1,47 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de aumento es del 214,5 %, con un aumento medio de 0,86 derivaciones a la consulta de Urología por paciente/año (180), (181)

Finalmente, Carrión López estima que antes de la vacunación, el gasto medio por paciente/año en visitas a su Médico de Atención Primaria es de 640,9 €. Tras recibir la vacuna, se computa una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en visitas al Médico de Atención Primaria de 640,9 a 280,9 €, es decir el porcentaje medio de disminución es del 56,6 %, con disminución media de 359,9 € por paciente/año en gasto por visitas al Médico de Atención Primaria (180), (181).

Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITUr en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo RIVUR (ECA de 2 años de 607 niños informa que la profilaxis antimicrobiana con TMP/SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) contabiliza que los costes medios son más altos para la profilaxis antibiótica frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, pero asociados a 12,7 % menos infecciones. El modelo incorpora los costes de medicamentos, imágenes, complicaciones como la PNA, la probabilidad de cirugía y la pérdida de trabajo. Las fuentes de estos gastos se extraen directamente de las

tablas de costes de Medicare, que se emplean como el estándar y son 64,16 \$ por consulta médica (183).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC trata de definir el impacto económico del manejo a largo plazo de las ITUr no complicadas incluido los costes por minuto dedicado activamente a brindar atención a cada uno de los aspectos del tratamiento de la ITUr, es decir visita al urólogo, análisis de orina y urocultivo, pruebas complementarias y tratamientos agudos y a largo plazo. Las alternativas terapéuticas contempladas son: medidas conservadoras (D-manosa, lacobacilo, arándanos y estrógenos), profilaxis antibiótica (continua, postcoital y autotratamiento) y cistoscopia con fulguración de trigonitis. El autor resalta mediante esta metodología TDABC que la ITUr en la mujer implica una significativa inversión económica y de tiempo para su evaluación y tratamiento. El coste basal de la ITUr es de 1.100 \$, incluyendo 166 \$ y 5,54 \$/min de la evaluación urológica inicial (182).

#### **1.4.2.2. Costes directos de pruebas complementarias por infección urinaria**

Ante una mujer con disuria la historia clínica y el examen físico pueden excluir multitud de otras afecciones vulvovaginales como responsables. El análisis sistemático, y en concreto la presencia de piuria en éste, tiene una sensibilidad y especificidad incierta para el diagnóstico de ITU. Sus costes directos varían según la forma de realización, no es lo mismo enviarlo al laboratorio del hospital que hacerlo en la propia sala de Urgencias con tira reactiva. Además, la evidencia no apoya el uso de la tira reactiva de orina como la única prueba añadida a la historia y el examen físico para la evaluación de disuria aguda (158).

Tradicionalmente, los pacientes que presentan disuria aguda se evalúan con un urocultivo para realizar el diagnóstico de ITU, identificar al agente microbiológico y su sensibilidad, y tras obtener éste comienzan con antibiótico. La información ofrecida por este es importante si los síntomas no mejoran tras 24-48 horas. Desde una perspectiva económica, el cultivo de orina aporta información extra, pero tiene un coste. Así, Carlson KJ realiza un análisis de coste-efectividad que compara la realización de urocultivo inicial a todos los pacientes (además de historia clínica, exploración física y análisis sistemático de orina frente a la realización de urocultivo sólo a aquellos cuyos síntomas no se

resolvieron después de 2 días. Si bien el grupo del urocultivo inicial tiene un 10% menos días de síntomas (3,07 vs 2,7) supone un 39% de coste más alto (56 \$ vs 34\$). La estrategia en una mujer con disuria aguda de sólo realizar urocultivo si los síntomas persisten es significativamente menos costosa con un pequeño descenso en la efectividad. Es decir, es una estrategia eficiente, pero desde la perspectiva de un tercer pagador que debe pagar toda la factura médica directa sin deducibles o coaseguro. Sin embargo, al cambiar la perspectiva del modelo a una perspectiva social o del paciente estas conclusiones pueden no sostenerse (184).

Respecto al seguimiento, aunque tradicionalmente se realiza urocultivo a todos los pacientes después del tratamiento de la ITU, existen alternativas como la realización de un sistemático de orina o tira reactiva, e incluso ningún seguimiento si no hay síntomas presentes. Los datos son insuficientes para examinar esta cuestión, aunque no hay ninguna buena evidencia que recomienda el urocultivo después del tratamiento en una ITU no complicada clínicamente resuelta (158).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria resalta que el 29 % de las mujeres (22–36%) se realizan al menos una prueba diagnóstica, incluyendo 24% (18–31%) un cultivo de orina y 8% (5–12%) una ecografía. Los costes promedio debido a pruebas complementarias por paciente son 11,54 € (8,81–14,26 €) desde la perspectiva social y 7,27 € (5,54–7,35 €) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (167).

Ciani O en su análisis retrospectivo de costes e impacto en calidad de vida sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU constata que los costes medios directos anuales por diagnóstico son 50 €, 13 € para test de laboratorio y 37 € para las pruebas de imagen y funcionales (160).

Li X en su análisis retrospectivo sobre 4.284 pacientes (61,4 % mujeres) estudia los costes directos de hospitalización asociados con ITU complicada en el Sur de China entre 2008-2013 calcula que el coste medio por exámenes médicos es de 511,12 \$ con una diferencia significativa en los costes medio por exámenes médicos entre aquellos casos que precisan (700,88 \$; 95 % IC 0-17.957,15 \$) o no cambio en la medicación antibiótica (373,84 \$ ; 95 % IC 0-3.091,9 \$) durante el proceso asistencial ( $p < 0,01$ ) (185).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda subraya que hay marcadas diferencias en las pruebas diagnósticas utilizadas entre los países (autodiagnóstico, diagnóstico médico sólo clínico, sistemático de orina, urocultivo, etc). El gold standard del urocultivo se utiliza en aproximadamente el 50% de los casos en la mayoría de los países, siendo su uso en Rusia algo más bajo. El autodiagnóstico es más común en Polonia, y el uso del urocultivo más frecuente en Italia (175).

Vallejo-Torres L en su estudio retrospectivo multicéntrico sobre 644 pacientes hospitalizados con ITU complicada como primer diagnóstico que aspira considerar el coste por episodio y explorar los factores asociados a la variación de costes en 20 países (8 con alta prevalencia de gérmenes multirresistentes) observa que a la mayoría de los pacientes se les realiza cultivos de orina, análisis de sedimentos urinarios y hemocultivos, raramente pruebas de diagnóstico por imágenes. La intervención urológica más frecuente consiste en la colocación de un catéter vesical. El coste total medio por pruebas diagnósticas es de 151 €, que representa el 2,6 % del coste medio total por episodio de ITU complicada (176).

Stamm WE en su estudio realizado sobre 117 mujeres con ITU (61 cistitis, 48 síndrome uretral agudo y 8 PNA) valoradas en el Hospital de Seattle que anhela determinar los costes directos atribuibles al tratamiento de la ITU y su comparación con profilaxis antibiótica según modelo de decisión registra que los cargos evaluados por análisis de orina (5,40 \$), Urocultivo (9,60 \$), hemograma completo (4,40 \$), exudado uretral (4 \$), radiografía simple de abdomen (25 \$), UIV (50 \$), cistoscopia (25 \$), hemocultivo (25 \$) y visita a la clínica incluida la tarifa del médico (38 \$) son los utilizados por el hospital de Servicio de Salud Pública, es decir los pacientes no reciben facturación directa, y estos cargos pueden ser menores que en otras situaciones en las que se produce la facturación directa (186).

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que ambiciona reconocer el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo afirma que durante el periodo de seguimiento antes de la vacuna se realizan una media de 4,27 urocultivos

por paciente/año, de los que una media de 2,19 son positivos por paciente/año, la mayoría (74,8 %) para E.coli, de los que el 52 % tienen  $\geq 3$  resistencias antibióticas. Tras recibir la vacuna, se comunica una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del número de urocultivos realizados de 4,27 a 2,67 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de disminución es del 37,5%, con disminución media de 1,6 urocultivos por paciente/año (180, 181).

En este mismo estudio, Carrión López P señala respecto a los urocultivos positivos tras la vacunación una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del número de urocultivos positivos de 2,19 a 0,96, es decir el porcentaje medio de disminución es del 38,6 %, con disminución media de 1,23 urocultivos positivos por paciente/año (180), (181).

Por otro lado, en cuanto a los estudios ecográficos Carrión López P notifica que antes de la vacuna, se realizan una media de 0,37 ecografías por paciente y año. Tras recibir la vacuna, se estima una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del número de ecografías realizadas de 0,37 a 0,12 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de disminución es del 35,6 %, con disminución media de 0,24 ecografías por paciente/año (180, 181).

Desde otra perspectiva, Carrión López P computa que antes de la vacuna, el 89,2 % de los pacientes se someten a una analítica de orina, con una media de 1,47 analíticas de orina por paciente/año. Tras recibir la vacuna, se contabiliza una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del número de analíticas realizadas de 1,47 a 0,89 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de disminución es del 90 %, con disminución media de 0,57 analítica de orina por paciente/año (180, 181).

Finalmente, Carrión López P calcula que antes de la vacunación, el gasto medio por paciente/año en analíticas de orina es de 2,18 €, en urocultivos de 53,9 € y en estudios ecográficos de 10,1 €. Es decir, el gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año es de 66,1 €. Tras recibir la vacuna, se constata una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en analíticas de orina de 2,18 a 1,28 €, en urocultivos de 53,9 a 33,8 €, y en ecografías de 10,1 a 3,4 €. Por lo tanto, tras la vacunación se notifica una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año de 66,1 a 38,5 €, con un porcentaje medio de disminución del gasto del 61,2%, y una disminución media del gasto en pruebas complementarias de 27,6 € por paciente/año (180, 181).



Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITUr en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo RIVUR (ECA de 2 años con 607 niños informa que profilaxis antimicrobiana TMP/SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) observa que los costes medios son más altos para la profilaxis antibiótica frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, pero asociados a 12,7 % menos infecciones. El modelo incorpora los costes de medicamentos, imágenes, complicaciones como la PNA, la probabilidad de cirugía y la pérdida de trabajo. Las fuentes de estos gastos se extraen directamente de las tablas de costes de Medicare, que se emplean como el estándar y son 822 \$ para el TAC, 231,31 \$ para la ecografía, 18,38 \$ para el urocultivo y 558,51 \$ para la videocistourografía (183).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC pretende definir el impacto económico del manejo a largo plazo de las ITUr no complicadas incluido los costes por minuto dedicado activamente a brindar atención a cada uno de los aspectos del tratamiento de la ITUr, es decir visita al urólogo, análisis de orina y urocultivo, pruebas complementarias y tratamientos agudos y a largo plazo. Las alternativas terapéuticas contempladas son: medidas conservadoras (D-manosa, lacobacilo, arándanos y estrógenos), profilaxis antibiótica (continua, postcoital y autotratamiento) y cistoscopia con fulguración de trigonitis. El autor subraya mediante esta metodología TDABC que la ITUr en la mujer implica una significativa inversión económica y de tiempo para su evaluación y tratamiento. El coste basal de la ITUr es de 1.100 \$, incluyendo 69 \$/13,65 \$/min, 529 \$/26,47 \$/min, 142 \$/4,74 \$/min, 168 \$/ 5,60 \$/min, 4 \$/4,43 \$/min y 9 \$/0,003 \$/min para UIV, UroTAC, ecografía, cistoscopia, análisis de orina y urocultivo, respectivamente (182).

#### **1.4.2.3. Costes directos por prescripción farmacológica de la infección urinaria**

La terapia antimicrobiana sigue siendo el pilar del tratamiento en pacientes con ITU. La terapia inicial suele ser empírica con modificaciones posteriores basadas en el urocultivo y la sensibilidad. No obstante, la necesidad de cultivo rutinario de orina es discutible por algunos autores, que defienden la terapia empírica en la mayoría de los pacientes con cultivos de orina reservados para aquellos en quienes el tratamiento inicial falla o la infección se repite. En los patrones de prescripción se ha detectado una tendencia hacia el uso de antibióticos más caros como las fluoroquinolonas como primera línea

tratamiento para la ITU. El coste medio de un ciclo de tratamiento con fluoroquinolona es más de 6 veces la de TMP-SMX. Esta tendencia puede deberse en parte a una mayor de atención ambulatoria, una mayor disponibilidad y comercialización de estos productos. Sin embargo, tiene el potencial de aumentar los costes generales y la resistencia antimicrobiana. Los esfuerzos para retrasar la aparición de patógenos farmacorresistentes dependen en gran medida de los futuros patrones de prescripción (161).

Ante una paciente con cistitis aguda tradicionalmente se han administrado cursos de antibiótico de 7-10 días. No obstante, los ciclos cortos de una dosis o 3 días aparecen como tan eficaces como los cursos más largos, aunque pueden asociar más alta tasa de fracaso del tratamiento, si bien con menor coste y una menor incidencia de efectos secundarios (158).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria reconoce que se prescriben antibióticos al 98% (96–99%) de las pacientes, así como otros tratamientos (p. ej: analgésicos, antifúngicos, reguladores de tránsito digestivo, tratamientos hormonales, IBP con AINE y corticosteroides para casos con alergias a antibióticos) al 17% (13–22%). Los costes promedio debido a medicamentos recetados por paciente son 12,68 € (11,5–13,83 €) desde la perspectiva social y 7,30 € (6,60–8,01 €) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (167).

Wilke T en su estudio de consumo de recursos sanitarios y costes directos derivados del tratamiento de la ITU en pacientes con DM tipo 2, realizado sobre 456.586 pacientes alemanes a lo largo de 2 años reconoce que en el 74,8 % de los eventos de ITU se prescriben los antibióticos recomendados para tales infecciones, durante una media de 10,5 días (5-13,5), aunque el 26,9 % requieren la prescripción de más de 1 antibiótico. Los costes promedio debido a antibióticos por evento de ITU son de 18,63 € (12,77-23,98 €), con un coste medio por receta de 24,92 € (15,60-24,75 €) (178).

Ciani O en su análisis retrospectivo de costes e impacto en calidad de vida sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU comunica que los costes medios anuales directos por tratamientos farmacológicos son 96 € (160).

Li X en su análisis retrospectivo sobre 4.284 pacientes (61,4 % mujeres) estudia los costes directos de hospitalización asociados con ITU complicada en el Sur de China entre 2008-2013 señala que el coste medio por tratamiento farmacológico es de 710,31 \$

con una diferencia significativa en los costes medio por tratamiento farmacológico entre aquellos casos que precisan (1.146,61 \$; 95 % IC 0-40.267,45 \$) o no cambio en la medicación antibiótica (394,66 \$; 95 % IC 0-6.205,73 \$) durante el proceso asistencial ( $p < 0,01$ ) (185).

En este estudio de Li X es destacable el coste medio por tratamiento fitoterápico de 184,77 \$, estimándose también una diferencia significativa en los costes medios por tratamiento fitoterápico entre aquellos casos que precisaron (224,88 \$; 95 % IC 0-6.350,98 \$) o no cambio en la medicación antibiótica (155,75 \$; 95B% IC 0-3.031,23 \$) durante el proceso asistencial ( $p < 0,01$ ) (185).

MacVane SH en su análisis de cohorte retrospectivo sobre 2.345 pacientes ingresados con ITU en el Hospital de Hartford que compara resultados clínicos y económicos entre las producidas por gérmenes productores de BLEE frente a no-BLEE notifica que no hay diferencias significativas en el éxito clínico, la mortalidad o la readmisión de 30 días entre ambas cohortes. Entre los pacientes con gérmenes productores de BLEE, los que reciben antibióticos apropiados dentro de 48 horas son significativamente más propensos a lograr el éxito terapéutico (100% vs 77,1%;  $p < 0,04$ ). No obstante, muchos de los pacientes con ITU debida a gérmenes productores de BLEE requieren cambiar la antibioterapia inicial, siendo el ertapenem la elección más frecuente (57,6 %). En comparación con la infección por no-BLEE, los pacientes con ITU por gérmenes productores de BLEE demandan más días de terapia antibiótica (8 días vs 5 días;  $p < 0,03$ ). En cualquier caso, los costes de antibióticos contribuyen mínimamente al coste total, representando menos del 1% del mismo (0,5% para los casos BLEE vs 0,1% para los controles no-BLEE) (169).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITU y actualmente por una ITU aguda subraya que el consumo de antibióticos para curar una ITU bacteriana representa otro factor determinante de los costes directos. En el estudio el 80,3% de las mujeres se trata al menos una vez con antibióticos para las ITU (69,8-89,7 %). La media el número de recetas con antibióticos es de 2,89 (2,17-3,42). El número medio de recetas de antibióticos por persona en Alemania es 3,36. Basado en los costes promedio de 16,24 € por envase para la primera recomendación de antibióticos en el tratamiento de la cistitis por las guías del Sistema Sanitario alemán se computa un coste medio aproximado para el Sistema

Nacional Sanitario Alemán de 54,57 € por año, asumiendo el mejor de los casos donde el tratamiento de primera línea es eficaz para curar la infección (175).

Vallejo-Torres L en su estudio retrospectivo multicéntrico sobre 644 pacientes hospitalizados con ITU complicada como primer diagnóstico que intenta analizar el coste por episodio y explorar los factores asociados a la variación de costes en 20 países (8 con alta prevalencia de gérmenes multirresistentes) resalta que el número medio de días de terapia antibiótica antes, durante y después de la hospitalización son 2, 12 y 6 días, respectivamente. El coste total medio por terapia antibiótica es de 224 €, la mayor parte 197,8 € (88 %) debido al tratamiento antibiótico durante el ingreso. El coste de la terapia antibiótica representa el 3,7 % del coste medio total por evento de ITU complicada (176).

Yu S en su análisis retrospectivo sobre 73.151 pacientes con DM tipo 2 que procura estudiar la ocurrencia y los costes entre casos incidentes y prevalentes de ITU (con/sin historia previa de ITU en el año previo) contabiliza que los costes medios relacionados con la ITU entre los casos prevalentes frente a los incidentes son, respectivamente 61 \$ frente a 35 \$ ( $p < 0,0001$ ) para antibióticos. Mayoritariamente recibieron antibióticos (62,3-66,1 %), no siendo infrecuente varios tratamientos ni tratamientos largos. Dentro de los pacientes con DM tipo 2, los pacientes con ITU gastan 243 \$ por paciente/año adicionales en medicamentos recetados, en relación con los que no tienen ITU (179).

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que ensaya estimar el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo calcula que antes del inicio de la vacuna, las pacientes son tratadas con una media de 7,34 envases y 2,12 tipos de antibióticos por paciente/año, siendo la más frecuentemente utilizada fosfomicina (94 % de las pacientes en algún momento) (180, 181).

En este mismo estudio, Carrión López P constata tras recibir la vacuna una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del número de envases de antibióticos utilizados de 7,34 a 2,89 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de disminución es 54,6 %, con disminución media de 4,53 envases de antibióticos utilizados por paciente/año (180, 181).

Por otro lado, Carrión López P observa tras la vacunación una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del número de uso de antibióticos diferentes de 2,12 a 1,22, es

decir el porcentaje medio de disminución es del 18,4 %, con disminución media de 0,9 antibióticos diferentes por paciente/año (180, 181).

Finalmente, Carrión López P registra que antes de la vacunación, el gasto medio en antibioterapia por paciente/año es de 42,7 €, correspondiendo el mayor gasto al uso de fosfomicina (16,5 €), y la combinación de amoxicilina-clavulánico (9,9 €). Tras recibir la vacuna, se reconoce una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en tratamiento antibiótico de 42,7 a 16,5 €, es decir el porcentaje medio de disminución es del 49 %, con disminución media de 25,2 € por paciente/año (180, 181).

Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITUr en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo RIVUR (ECA de 2 años con 607 niños informa que profilaxis antimicrobiana TMP/SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) comunica que los costes medios son más altos para la profilaxis antibiótica frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, pero observándose 12,7 % menos infecciones. El modelo incorpora los costes de medicamentos, imágenes, complicaciones como la PNA, la probabilidad de cirugía y la pérdida de trabajo. El coste anual de medicación para TMP/SMX se calcula de acuerdo con el coste real en 490 \$ según el promedio de dos grandes cadenas de farmacias (183).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC acomete la definición del impacto económico del manejo a largo plazo de las ITUr no complicadas incluido los costes por minuto dedicado activamente a brindar atención a cada uno de los aspectos del tratamiento de la ITUr, es decir visita al urólogo, análisis de orina y urocultivo, pruebas complementarias y tratamientos agudos y a largo plazo. Las alternativas terapéuticas contempladas son: medidas conservadoras (D-manosa, lacobacilo, arándanos y estrógenos), profilaxis antibiótica (continua, postcoital y autotratamiento) y cistoscopia con fulguración de trigonitis. El autor señala mediante esta metodología TDABC que la ITUr en la mujer implica una significativa inversión económica y de tiempo para su evaluación y tratamiento. El coste basal de la ITUr es de 1.100 \$. El tratamiento antibiótico para el episodio agudo varía de 9 \$ (1,32 \$/min) para 7 días de TMP/SMX oral a 3.970 \$ para 14 días de Ertapenem IV (8,02 \$/min) (182).

#### **1.4.2.4. Costes directos de hospitalización por infección urinaria**

Las ITU complicadas, en particular las relacionadas con la PNA, pueden requerir hospitalización sobre todo para la administración antimicrobiana intravenosa. En 2000 los servicios de hospitalización representan el 55% (1.360,7 \$) de todos los gastos para el tratamiento de la ITU en EE. UU., que alcanzan los 2.472 \$ por episodio. El resto de los costes son 21,7 % por visita al Médico de Atención Primaria (536,8 \$), 6,6 % por atención ambulatoria hospitalaria (163,3 \$), y 16,7 % debido a atención en Urgencias (413,2 \$). Según los datos de Medicare y Medicaid hay un aumento gradual de la tasa de hospitalización para el tratamiento de ITU en mujeres desde 1992 hasta 674/100.000, siendo el aumento dramático en las mujeres ancianas alcanzando 1.774-2.090/100.000 (161).

Es destacable un aumento en la atención ambulatoria hospitalaria de la ITU, especialmente en mujeres de 18 a 34 años en entornos rurales, hasta 1,64 veces mayor en 2000 que en 1994, que puede reflejar el aumento de la disponibilidad de servicios ambulatorios hospitalarios en áreas no metropolitanas (161).

El Servicio de Urgencias representa un importante lugar de atención para muchas mujeres con un diagnóstico de ITU, computándose 1,3 millones de visitas a la sala de emergencias en el año 2000 para la evaluación y tratamiento de la ITU en mujeres. Esto representa una tasa de uso de 1.252 visitas/100.000 mujeres (1.077-1.426). Las tasas de uso en las mujeres jóvenes entre 18-34 años jóvenes son de 2,5 a 3,6 veces mayores, lo que puede reflejar la relativa falta de seguro o recursos en este segmento de la población, o bien no disponen de un proveedor de Atención Primaria. Este patrón de uso aumenta innecesariamente el coste total de la atención sanitaria de la ITU (161).

Por otro lado, la prevalencia de la ITU es también alta en los pacientes hospitalizados, especialmente si han sido sondados pudiendo detectarse hasta en el 6,5 % de los que han sido cateterizados durante al menos 24 horas durante su estancia hospitalaria, y en 1,1 % de los que no han sido cateterizados. Cada día que un paciente es portador de un catéter urinario aumenta el riesgo de bacteriuria en un 3% a 10% (95).

Se ha producido un aumento significativo de las hospitalizaciones por ITU entre las mujeres de 1970 a 1990, con una duración media más larga de la estancia. De los 2 millones de infecciones nosocomiales cada año, el 30% son ITU, predominantemente (80%) secundarias a un catéter uretral. La ITU nosocomial requiere de media 1 día extra de hospitalización, o lo que es lo mismo casi 1 millón días extra de hospital por año. Se estima que cada episodio de la ITU sintomática agrega 676 \$ al coste del proceso

hospitalario, y el coste anual estimado de la ITU nosocomial en los EE. UU. oscila entre 424 y 451 millones \$. La bacteremia relacionada con el catéter se estima puede costar casi 2.900 \$ por episodio. El coste total de la ITU adquirida en la comunidad y de la nosocomial en EE. UU. es significativo, alcanzando casi 2 billones de \$ al año (20).

El tracto urinario es una fuente frecuente de bacteriemia. Se estima una incidencia de ITU bacteriémica Gram-negativa de 55,3 por 100.000 para las mujeres, aumentado significativamente con edades entre 60 a 79 años, con una tasa de mortalidad después de 28 días por cualquier causa del 4,9 %. El riesgo de bacteriemia y la subsiguiente mortalidad es sustancialmente mayor entre los pacientes hospitalizados con catéteres urinarios, en estos el riesgo de mortalidad en 7 días es de 30,1% (187).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria notifica que solamente un paciente precisa ingreso hospitalario para tratar una PNA, con un coste de 1.240,67 €. Por ello los costes promedio debido a hospitalización por paciente son muy bajos en su análisis, de 1,13 € (0-3,28 €) desde la perspectiva social y 0,86 € (0-2,51€) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (167).

MacVane SH en su estudio de cohorte retrospectivo que examina las características de la atención sanitaria y los costes de 2.345 pacientes ingresados con ITU en el Hospital de Hartford subraya que el 71 % son mujeres con una edad media de 78 años. La duración media del ingreso y el coste total son 5 días y 8.326 \$ (5.388-14,179 \$), respectivamente. El 16,4 % son reingresados dentro de los primeros 30 días, y de ellos el 5,1 % tienen una ITU en el momento del reingreso. La única variable asociada con el reingreso es el ser varón (19 % vs 13,7%;  $p < 0,002$ ) (169).

En este mismo estudio de Mc Vane la ITU como diagnóstico secundario durante el ingreso se asocia significativamente a (todos con  $p < 0,001$ ): mayores costes totales (9.393 \$ vs 5.774 \$), mayor duración de la estancia hospitalaria (5 días vs 4 días), mayor mortalidad (4,8 % vs 0,8 %), y mayor ingreso en UCI (16 % vs 1,4 %). Por ello concluye que la ITU es muy prevalente, se asocia a tasas considerables de reingreso dentro de los primeros 30 días, y está asociada a una utilización significativa de recursos sanitarios en los pacientes hospitalizados, por lo que es muy importante el correcto diagnóstico y tratamiento (169).

En los últimos tiempos, las tasas de readmisión se han convertido en un área de escrutinio por las Direcciones Asistenciales, considerándose un indicador de calidad

asistencial que puede penalizar a los centros sanitarios cuando estas son excesivas. En el escenario Medicare/Medicaid se reportan tasas de readmisión que varían entre el 13-25 % para condiciones comunes en la población. Si bien, actualmente la ITU no es un evento penalizado en estos centros, dada la alta frecuencia y elevada utilización de recursos probablemente sea un objetivo próximo (188).

Wilke T en su estudio de consumo de recursos sanitarios y costes directos derivados del tratamiento de la ITU en pacientes con DM tipo 2, realizado sobre 456.586 pacientes alemanes a lo largo de 2 años contabiliza que en 6,7% de los eventos de ITU requirieren hospitalización, con una duración promedio de 8,7 días. En cuanto a los pacientes hospitalizados, los costes promedio por ingreso alcanzan los 2.621,09 € (1820,73-2.795,15 €) (178).

Li X en su análisis retrospectivo sobre 4.284 pacientes (61,4 % mujeres) estudia los costes directos de hospitalización asociados con ITU complicada en el Sur de China entre 2008-2013. La mediana de hospitalización para todos los pacientes con ITU es de 11 días (13,9-19,3 días). La duración de hospitalización de un paciente está relacionada con el consumo de recursos y costes incurridos. Este modelo revela que la edad avanzada, el sexo masculino, la prehospitalización, la DM y la insuficiencia renal se asocian significativamente con estancia hospitalaria prolongada por ITU ( $p < 0,01$ ) (185).

Cardwell SM en su análisis retrospectivo sobre 867 pacientes ingresados por ITU en el Hospital de Hatford que reciben antibioterapia en las primeras 24 horas del ingreso computa que la mediana de estancia hospitalaria es de 5 días (3-7 días), siendo más larga en aquellos pacientes procedentes de centros de cuidados intermedios, hospitalizados dentro de los 90 días previos, y receptores de antimicrobianos en los 30 días anteriores, es decir pacientes con más riesgo de sufrir ITU por gérmenes resistentes, y por tanto de no recibir una terapia empírica adecuada con el consiguiente aumento en los costes y la estancia hospitalaria (165).

Vallejo-Torres L en su estudio retrospectivo multicéntrico sobre 644 pacientes hospitalizados con ITU complicada como primer diagnóstico que quiere conocer el coste por episodio y explorar los factores asociados a la variación de costes en 20 países (8 con alta prevalencia de gérmenes multirresistentes) calcula que la estancia media en el hospital es de 9,25 días. El coste total medio por hospitalización es de 4.502,4 €, que representa el 78,9 % del coste medio total por evento de ITU complicada. Casi el 10% de los pacientes son readmitidos al hospital debido a una recurrencia de la ITU complicada



con una estancia media de 1 día. El número medio de visitas ambulatorias por paciente dentro de 60 días del alta hospitalaria es de 0,8. El coste total medio por reingreso es de 515,2 € y por seguimiento ambulatorio 99,2 €, que representa el 9 % y el 1,7 % del coste medio total por evento de ITU complicada, respectivamente (176).

Yu S en su análisis retrospectivo sobre 73.151 pacientes con DM tipo 2 que desea estudiar la ocurrencia y los costes entre casos incidentes y prevalentes de ITU (con/sin historia previa de ITU en el año previo) constata que los costes medios relacionados con la ITU debido a hospitalizaciones entre los casos prevalentes frente a los incidentes son 1.607 \$ frente a 1.819 \$ ( $p=NS$ ), respectivamente. Aproximadamente el 10% de los pacientes tiene al menos una hospitalización relacionada con ITU durante el periodo de estudio. Entre los hospitalizados, la duración media de la estancia es de 7,25-7,58 días (15,2-17,8 días). Dentro de los pacientes con DM tipo 2, los pacientes con ITU tienen significativamente mayor riesgo de hospitalización (26,73% vs 12,66%), y mayor duración de las estancias por hospitalización (1,99 vs 0,71 días). Por lo tanto, en promedio los pacientes con DM tipo 2 con ITU incurren en mayores costes anuales de hospitalización de hasta 6.389 \$, en comparación con los 2.730 \$ para pacientes sin ITU, lo que implica un coste incremental de 3.659 \$ por paciente/año (179).

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITU antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que trata de reconocer el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo observa que antes de la vacuna, el 39,7 % de las pacientes acuden en alguna ocasión al Servicio de Urgencias por presentar ITU, con una media de 0,41 visitas a Urgencias por paciente/año, y el 10,2 % precisan ingreso hospitalario, con una media de 0,05 ingresos por paciente/año. Tras recibir la vacuna, se registra una disminución significativa ( $p<0,0001$ ) del número de visitas al Servicio de Urgencias de 0,41 a 0,13 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de disminución es del 71,8 %, con disminución media de 0,28 visitas al Servicio de Urgencias por paciente/año (180), (181).

En este mismo estudio, Carrión López P manifiesta que únicamente 4 mujeres precisan ingresos hospitalarios tras la vacunación (2,8%). La media de tiempo de ingreso postvacunación por paciente/año es de 0,03 días, significativamente inferior a los 0,23

días de ingreso por paciente/año antes de la vacunación ( $p=0,001$ ). Los días de ingreso tras la vacunación descienden una media del 93,4% (180), (181).

Por otro lado, Carrión López P comunica que antes de la vacunación, el gasto medio total por paciente/año debido a la utilización de atención especializada (consultas de urología, urgencias hospitalarias e ingresos derivados de episodios de ITU) es de 246,2 €. La mayor parte de este gasto se produce por utilización de las consultas de Urología con un gasto medio por paciente/año de 88,5 € para primeras consultas y 11,1€ para consultas sucesivas, así como por la asistencia en el Servicio de Urgencias con gasto medio de 51,8 € paciente/año. Menos debido a los ingresos hospitalarios con gasto medio de 94,6 € paciente/año (180), (181).

Finalmente, Carrión López P subraya que tras la vacunación, el gasto medio total por paciente/año debido a utilización de atención especializada (consultas de Urología, Urgencias hospitalarias e ingresos derivados de episodios de ITU) disminuye significativamente ( $p < 0,0001$ ) de 246,2 a 160,0 €, con disminución media de 86,1 € por paciente/año. Descienden significativamente ( $p < 0,0001$ ) tanto los gastos por frecuentación a Urgencias de 51,8 a 17,3 €, como los derivados de ingresos hospitalarios de 94,6 a 13,7 €. Sin embargo, hay un incremento no significativo ( $p=n.s.$ ) en el gasto por derivaciones a la consulta de Urología (sumando consultas primeras y sucesivas) de 99,6 a 129 € (180), (181).

Dicho de otro modo, en el estudio de Carrión López P tras la vacunación, del total de gasto por atención especializada se señala un fuerte incremento del peso del gasto en consultas de Urología, subiendo al 80,6% (previamente del 36,1%), disminuyendo a un 10,8% el gasto por frecuentación del Servicio de Urgencias (previamente del 21,2%) y a un 8,6% el debido a ingresos hospitalarios (previamente del 38,4%) (180), (181).

Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITUr en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo RIVUR (ECA de 2 años con 607 niños informa que profilaxis antimicrobiana TMP/SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) estima que los costes medios son más altos para la profilaxis antibiótica frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, asociados a 12,7 % menos infecciones. El modelo incorpora los costes de medicamentos, imágenes, complicaciones como la PNA, la probabilidad de cirugía y la pérdida de trabajo. Las fuentes de estos gastos se extraen directamente de las tablas de costes de Medicare, que se emplean como el estándar y son 2.737 \$ por PNA (189).

### 1.4.3. Costes indirectos de la infección urinaria

No es habitual la inclusión del cálculo de costes indirectos y pérdida de productividad en los estudios de pacientes afectadas de ITU a pesar de que son claramente considerables y que ocasionan un impacto significativo en la calidad de vida de las pacientes. No obstante, el número de horas perdidas de actividades normales después de un evento de cistitis sin complicaciones aguda puede sumar las 20,3 horas, y el tiempo de reposo en cama puede alcanzar hasta las 21,8 horas (190).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria realiza la estimación de costes directos e indirectos desde la perspectiva social, la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (cubre los costes de visitas médicas, medicamentos, pruebas diagnósticas y hospitalizaciones, así como subsidios diarios para personas activas) y la perspectiva del paciente antes de la participación privada complementaria del seguro privado de salud (utilizado para reembolsar a los pacientes los costes relacionados con la salud que no están cubiertos por la seguridad social). Los costes indirectos incluyen solamente los costes de la pérdida de productividad debido al absentismo. El Sistema Nacional de Salud Francés paga los subsidios diarios del paciente que representan el 50% de la paga diaria bruta desde el cuarto día de la baja por enfermedad hasta el final de esta. La pérdida de ingresos del paciente se calcula teniendo en cuenta la diferencia entre la paga diaria neta y los subsidios diarios. Los importes se calculan en función de la remuneración bruta por hora de las mujeres según la categoría socio-profesional, siendo nulos para personas no económicamente activas (es decir, estudiantes, desempleados y jubilados), 19,42 € para trabajadores manuales, 21,06 € para administrativos, 29,77 € para ocupaciones intermedias y 42,57 € para directivos (167).

En este mismo estudio, M. Francois computa que el 9 % de las pacientes (7–13%) precisan baja por enfermedad. Entre estas, el 15% (6–32%) por más de 3 días y reciben subsidios diarios del Sistema Nacional de Salud Francés. La duración media de la baja por enfermedad es de 2,39 días (1,62–3,15 días), y los costes indirectos promedio por paciente son 16,71 € (8,79–24,63 €) desde la perspectiva social, y 1,63 € (0–3,34 €) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés. El coste indirecto total debido al absentismo secundario a ITU asciende a 13,9 millones de € desde la perspectiva social, y 1,4 millones de € desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (167).

En los EE. UU. en 2010 el coste anual de la ITU directo e indirecto se contabiliza en 2,3 billones de \$. Considerando que la población americana es aproximadamente cinco veces más grande que la población francesa en 2012, el coste americano es seis veces mayor que el coste francés. Esta diferencia se puede explicar por los costes de las visitas al médico y de las pruebas complementarias, que son de tres a diez veces más costosas en los EE. UU. que en Francia (167).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda subraya que los costes indirectos relacionados con las ITUr, y por tanto en impacto en la productividad laboral, vienen fundamentalmente determinados por el número de días con síntomas en los que las mujeres se sienten limitadas en actividades diarias o el número de días de baja por enfermedad debido a la ITU. Se calcula una media de 3,09 días por año de baja por enfermedad debido a la ITU, que van desde 2,29 días en Suiza a 3,89 días en Alemania. Las mujeres también reportan sentirse limitadas en sus actividades diarias de media 3,45 días por año, que van desde 2,59 días en Polonia a 4,00 días en Rusia (175).

Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITUr en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo RIVUR (ECA de 2 años con 607 niños informa que profilaxis antimicrobiana TMP/SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) constata que los costes medios son más altos para la profilaxis frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, asociados a 12,7 % menos infecciones. El modelo incorpora, además de costes directos, la pérdida de trabajo que se registra según el Departamento de Empleo de los EE. UU., con una media salarial de 24,06 \$ /hora y una jornada laboral de 8 horas (183).

#### **1.4.4. Costes totales de la infección urinaria**

La carga económica de la ITU en las mujeres es significativa, ya que implica anualmente un número sustancial de hospitalizaciones, visitas médicas, visitas a los departamentos de Urgencias, y tratamientos farmacológicos. Los datos compuestos revelan que los gastos para el tratamiento de las ITU en mujeres en los EE. UU., excluyendo el gasto en medicamentos ambulatorios, es aproximadamente de 2,47 billones de \$ en 2000. Los servicios de hospitalización representan la mayoría de los costes de

tratamiento. El gasto total en ITU para las mujeres después del ajuste por inflación aumenta aproximadamente un 1% anualmente entre 1994 y 2000. El mayor porcentaje de aumentos en el gasto se debe a los servicios prestados en las consultas ambulatorias de los Médicos de Atención Primaria y los Servicios de Urgencias (161).

Los gastos en atención médica anual por paciente en mujeres con diagnóstico de ITU en 1999 son 1,4 veces mayores que en las mujeres sin ITU (5.407 \$ frente a 3.833 \$). De estos costes, 4.414 \$/paciente son por atención médica, y 1.056 \$/paciente por prescripción farmacológica (161).

Las implicaciones económicas de la ITU son enormes, fundamentalmente como resultado de su alta incidencia. Los costes directos incluyen los costes de las visitas médicas ambulatorias, las prescripciones antimicrobianas y los gastos de hospitalización, así como los costes no médicos asociados con el viaje, los días de enfermedad y la morbilidad. También deben tenerse en cuenta los costes indirectos de la producción perdida. Aproximadamente 11,3 millones de mujeres en los EE. UU. sufren una ITU adquirida en la comunidad que requiere terapia antimicrobiana en 1995, con costes directos de 659 millones de \$, y costes indirectos de 936 millones de \$. El coste anual de la ITU adquirida por la comunidad es aproximadamente 1,6 billones de \$ (20).

A pesar de la baja morbilidad, la alta incidencia de la ITU da como resultado costes de atención médica considerables en una escala poblacional. La estimación anual de costes directos e indirectos en los EE. UU. en 1995 debido a la ITU adquirida en la comunidad de 1,6 billones de \$, equivale a 2,3 billones de \$ en 2010 (3), (159).

Saint S en el año 2000 observa que una ITU nosocomial implica un coste adicional al proceso asistencial de 676 \$, equivalente a 842 \$ en 2010, y requiere 1 día adicional de ingreso hospitalario por paciente. Dicho de otro modo, ITU nosocomial ocasiona casi 1 millón de días extra de ingreso hospitalario al año (191).

No es extraño que la ITU nosocomial se asocie a bacteriemia, una complicación que supone un coste adicional de 2.832 \$ por episodio, equivalente a 3.530 \$ en 2010 (3).

La PNA entre los adultos da como resultado la hospitalización del 10-30% de los pacientes. Los costes directos e indirectos derivados de la PNA se reconocen en 2,14 billones de \$ en el año 2000, y que podrán alcanzar los 2,9 billones de \$ en 2013. No obstante, los pacientes con PNA se manejan cada vez más como pacientes ambulatorios, que disminuye considerablemente el consumo de recursos y los costes (192).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria observa que globalmente en Francia en 2012, el coste promedio para un episodio de ITU de una mujer que visita a un Médico de Atención Primaria es de 69,73 € (58,54–80,92 €). Basándose en la estimación de 823.073 visitas a los Médicos Generales por sospecha de ITU en 2012, el coste total anual de las ITU es de 58 millones de € desde la perspectiva social, 44 millones de € por costes directos y 14 millones de € por costes indirectos (167).

En este mismo estudio, François M reconoce que la mitad de este coste es soportado por el Sistema Nacional de Salud Francés, y la mitad por los pacientes (antes de la participación complementaria del seguro privado médico). Las visitas a los Médicos de Atención Primaria representan la mayor partida de gastos, seguida de la baja por enfermedad y medicamentos recetados. Aunque muy costosas, las visitas adicionales con otros médicos especialistas, ultrasonidos, hospitalizaciones se refieren a menos de una cuarta parte de las mujeres, y por tanto tienen menos importancia en el coste (167).

Wilke T en su estudio de consumo de recursos sanitarios y costes directos derivados del tratamiento de la ITU en pacientes con DM tipo 2, realizado sobre 456.586 pacientes alemanes a lo largo de 2 años comunica que dado que se generan unos gastos sanitarios adicionales de 3.916 € paciente/año cuando un paciente con DM se ve afectado por al menos una ITU, que la población alemana es de 80.620.000 habitantes, que la prevalencia de DM tipo 2 es del 5,75%, y que la incidencia de ITU es de 87 casos por 1.000 paciente/año con DM tipo 2, señala que la carga sanitaria asociada a la ITU para el sistema sanitario alemán es de más de 1,5 billones de €/año en estos pacientes(178).

Ciani O en su análisis retrospectivo de costes e impacto en calidad de vida sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU estima que los costes medios anuales directos por paciente debido a ITU son de 229 €, y que el coste directo medio por episodio de ITU es de 236 €, mientras en las mujeres con ITU este coste medio directo por episodio es de 142 € ( $p < 0,001$ ). Teniendo en cuenta que la media de tiempo desde la aparición de los síntomas es de 9 años, los costes totales directos desde la aparición de los síntomas hasta la primera visita a Hesperia Hospital son de 900 € (454–1.078 €). Las terapias farmacológicas representan la categoría más importante de costes, ya que como media los pacientes gastan 375 € en el tratamiento de las ITU (204–422 €). La media total de costes anuales para visitas médicas y test diagnósticos, ya sean las pruebas de laboratorio, las

pruebas de imagen o las evaluaciones funcionales son 329 € (0–488 €) y 195 € (109–243 €), por paciente respectivamente (160).

Li X en su análisis retrospectivo sobre 4.284 pacientes (61,4 % mujeres) que estudia los costes directos de hospitalización asociados con ITU complicada en el Sur de China entre 2008-2013 notifica que el cambio en la medicación antibiótica es preciso en el 41,78 % de los casos. El coste medio total es de 2.328 \$, observándose una diferencia significativa en los costes medio total entre aquellos casos que precisan (3.450 \$; 95 % IC 0.73-98.354 \$s) o no cambio en la medicación antibiótica (1.516 \$; 95 % IC 0.48-23.172 \$) durante el proceso asistencial ( $p < 0,01$ ) (185).

Los costes directos e indirectos de la PNA son significativos, pudiendo alcanzar los 2,14 billones de \$ (valores del año 2000), y siendo estos costes especialmente sensibles a las tasas de hospitalización (193).

Cardwell SM en su análisis retrospectivo sobre 867 pacientes ingresados por ITU en el Hospital de Hatford que reciben antibioterapia en las primeras 24 horas del ingreso computa que el coste mediano alcanza los 7.586 \$ (5.112–12.112 \$), si bien la mayor parte no es debida al coste del tratamiento antibiótico. El aumento del coste se asocia con el ingreso en UCI, la presencia de catéter uretral al ingreso, el aislamiento de gérmenes multirresistentes, el retraso en el tiempo de inicio de la terapia antibiótica adecuada, el alta a un centro de cuidados intermedios o el índice de comorbilidad de Charlson (165).

MacVane SH en su análisis de cohorte retrospectivo sobre 2.345 pacientes ingresados con ITU en el Hospital de Hartford que compara resultados clínicos y económicos entre los casos producidos por gérmenes productores de BLEE frente a no-BLEE contabiliza un coste medio total en las producidas por BLEE de 10.741 \$, de los que el 57 % se deben al coste de hospitalización, y sólo el 0,5 % al coste antibiótico. Mientras que en los casos producidos por no BLEE el coste medio total es de 7.083 \$, de los que el 63,8 % se debe al coste de hospitalización, y el coste antibiótico sólo representa el 0,1 %. En definitiva, la ITU debida a gérmenes productores de BLEE está asociada con una importante carga clínica y económica, con un coste 1,5 veces superior a los no-BLEE. Además, en algunos escenarios asistenciales, el coste de la atención de estos resistentes es una responsabilidad para el hospital, ya que esto no se compensa por reembolso (169).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda destaca que

los participantes reportan una media de 5,15 episodios de síntomas de la ITU, con una media de visitas médicas por año de 2,78. El 80,3% de los participantes han sido tratados con antibióticos. Se reportan una media de 3,09 días de baja por enfermedad y 3,45 días de actividades limitadas debido a las ITU. Aunque el 73,8% de los participantes han intentado la profilaxis, la recurrencia es frecuente asociándose con el estrés mental para una alta proporción de mujeres (175).

Vallejo-Torres L en su estudio retrospectivo multicéntrico sobre 644 pacientes hospitalizadas con ITU complicada como primer diagnóstico que quiere estimar el coste por episodio y explorar los factores asociados a la variación de costes en 20 países (8 con alta prevalencia de gérmenes multirresistentes) indica que el coste medio total por caso es de 5.705 € , con una considerable variación entre países (mayor valor 7.740 € en Turquía, y valor más bajo 4.028 € en Israel), principalmente debido a las diferencias en la duración de la hospitalización (80 % del coste). La perspectiva del análisis de costes es el hospital proveedor, ya que es donde cae la mayor parte de la carga de costes. Los costes unitarios de los servicios sanitarios se mantienen constantes en todos los países, siendo las diferencias en la estancia hospitalaria, que varía de 6 días en Israel a 14 días en Italia, la razón principal de los contrastes en los costes totales entre países. En España la estancia media es de 9,86 días con un coste total medio de 6.674 €, siendo los costes medianos por readmisiones/visitas ambulatorias posteriores dentro de 60 días del alta, antibióticos y pruebas diagnósticas de 1.281 €, 153 € y 193 €, respectivamente. Se ha sugerido que las diferencias en la estancia hospitalaria, además de por la diferencia en los modelos sanitarios, puede explicarse por incentivos financieros inherentes a los pagos hospitalarios, disponibilidad de camas y la expansión de programas de alta precoz que permitan recibir atención ambulatoria. La autora reconoce que la perspectiva del análisis es la del proveedor del hospital, y que si se hubiese tenido en cuenta una perspectiva social debería haberse contemplado los costes de los pacientes, y las pérdidas de productividad, lo que habría incrementado los costes (176).

Es destacable que en este estudio de Vallejo-Torres L el 57 % de los pacientes son mujeres, con una edad media de 65,7 años y una puntuación media de Charlson de 2,4. La mayoría de los ingresos son urgentes (91 %), procedentes de casa (85 %), y el 26 % están causadas por gérmenes multirresistentes. Se categoriza como sepsis severa o shock séptico en el 16% de los casos, muriendo un 5 % de los pacientes dentro de los 30 primeros días del alta. Se han identificado mediante análisis de regresión multivariante



como factores asociados significativamente con mayores costes por paciente: tipo de admisión urgente, la cateterización permanente como fuente de infección, el desarrollo de shock séptico o sepsis severa, un elevado índice de comorbilidad de Charlson, y el aislamiento de gérmenes multirresistentes (176).

Esteve-Palau E calcula un coste medio por paciente hospitalizado en España con ITU sintomática causada por E. coli productora de BLEE de 4.980 € (excluyendo readmisiones), y de 2.612 € cuando se debe a un E. coli no productor de BLEE. Se asocia a mayores costes el ser hombre, sufrir insuficiencia renal crónica, presencia de BLEE, y recibir antibioterapia parenteral ambulatoria (194).

Kim K en su análisis prospectivo que pretende evaluar el efecto de un protocolo predeterminado para la gestión de la PNA sobre las tasas de hospitalización y los costes médicos en 388 pacientes atendidos en Urgencias constata que en comparación con los pacientes atendidos antes de que se adoptase el protocolo, una vez implementado éste la tasa de hospitalización (15,1% vs 47,7%;  $p < 0,01$ ), y por tanto los costes medios directos (1.520 \$ vs 263 \$;  $p < 0,001$ ) son significativamente menores. Sin embargo, no se observa ninguna diferencia significativa respecto a las tasas de revisita a Urgencias después del alta inicial (11,9% vs a 15,1%,  $p = 0,38$ ), ni en cuanto a la hospitalización posterior (5,8 % vs 8,5 %;  $p = 0,42$ ). La tasa de ingreso definitivo, es decir ingreso inicial e ingreso después de visitar Urgencias tras el alta (52,1% vs 20,1%;  $p < 0,001$ ) también es significativamente menor. La implementación del protocolo de gestión de la PNA reduce 3 veces el número de ingresos, y por ello resulta en un ahorro de costes, con un ahorro total de 155.855 \$ (192).

Yu S en su análisis retrospectivo sobre 73.151 pacientes con DM tipo 2 que desea estudiar la ocurrencia y los costes entre casos incidentes y prevalentes de ITU (con/sin historia previa de ITU en el año previo) registra que dentro de los pacientes con DM tipo 2, los pacientes con ITU tienen significativamente más visitas ambulatorias (24,47 vs 17,77), un mayor riesgo de hospitalización (26,73% vs 12,66%), y mayor duración de la hospitalización (1,99 vs 0,71 días). Por lo tanto, en promedio los pacientes con DM tipo 2 con ITU incurren en mayores costes anuales de hospitalización de hasta 6.389 \$, en comparación con 2.730 \$ para pacientes sin ITU, lo que implica un coste incremental 3,659 \$ por paciente/año. También gastan adicionalmente más por paciente/año respecto a los que no sufren ITU en servicios ambulatorios (2.864 \$) y en medicamentos recetados (243 \$). En general, aplicando el método de predicciones recicladas en base a los

resultados en el análisis de costes multivariantes, los costes medios incrementales asociados con la ITU se reconocen en 7.045 \$ por paciente/año con DM tipo 2. El gasto de las hospitalizaciones y las visitas ambulatorias son los determinantes más altos de los costes relacionados con la ITU, aunque menos del 10% de estos tienen una hospitalización relacionada con la ITU. Es conocido que la DM es un factor de riesgo para peores resultados en pacientes hospitalizados con ITU (179).

Turner D en su análisis prospectivo sobre 309 mujeres con sospecha de ITU aleatorizadas en 5 aproximaciones terapéuticas (antibiótica empírica, antibiótica empírica diferida 48 horas, antibiótica según sintomatología, o resultados de tira de orina, o urocultivo) que trata de examinar la duración de los síntomas y el coste de la asistencia sanitaria en Atención Primaria a lo largo de 1 mes comunica que los costes medios totales y días de síntomas moderados/severos para antibiótica empírica, antibiótica empírica diferida 48 horas, antibiótica según sintomatología, o resultados de tira de orina, o urocultivo son de 30,6 £ y 3,63 días, 31,9 £ y 3,92 días, 32,3 £ y 3,92 días, 35,3 £ y 3,14 días, 37,1 £ y 4,17 días, respectivamente. El manejo con antibióticos dirigidos con resultado de urocultivo es el más costoso (37,1 £) en el periodo de 1 mes. La antibiótica dirigida según resultado de orina es la que evita mayor número de días de síntomas moderados/severos (3,14 días) (177).

En este estudio Turner D realiza la evaluación económica desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Ingles en libras y es un estudio de coste-efectividad en términos de coste por día de los síntomas moderados o severos evitados, asignando una pérdida de 0,2894 por un día con síntomas de ITU. También se lleva a cabo un análisis de umbral para mostrar la pérdida de utilidad por día de síntomas requeridos para producir un coste por ratio de QALY entre 20.000-30.000 £, que son los valores utilizados en la toma de decisiones del NICE. Así, las curvas de aceptabilidad coste-efectividad indican que si evitar un día de síntomas es valorada en menos de 10 £, la estrategia más rentable es probable que sea los antibióticos inmediatos. Para valores superiores a 10 £, la estrategia de los antibióticos dirigidos tras tira de orina se convierte en la más rentable. El análisis de escenario construido sugiere que si un día de síntomas se asocia con una pérdida de utilidad de 0,2984 entonces la estrategia de antibiótica dirigida con la tira de orina puede generar un coste adicional por QALY de alrededor de 12.000 £ en comparación con los antibióticos inmediatos. Es decir, se sugiere que cada día adicional de síntomas debidos a ITU se puede evitar a un coste de alrededor de 10 £ (177).

En general, hay limitada evidencia sobre la rentabilidad de diferentes estrategias de manejo para la ITU en Atención Primaria. En general se considera que la antibioterapia empírica inmediata es la menos costosa. A destacar el estudio de Fenwick basado en el manejo de la ITU en la práctica general que considera que la realización de pruebas complementarias pueden asociarse con costes y días adicionales de síntomas evitados, con un coste de 215 £ por día de síntomas evitados en comparación con los antibióticos empíricos que resultan en una resolución más temprana de los síntomas (195).

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUr (profilaxis diaria con nitrofurantoína, estrógenos, arándano, acupuntura, y autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que aspira considerar la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente y el pagador, y la calidad de la salud relacionada con la salud señala que en el modelo de 3 ITU/año, la profilaxis con NTF es la más efectiva, reduciendo la tasa de ITU a 0,4 ITU/año, y la más cara para el pagador (821 \$/año). El resto de las estrategias dan como resultado ahorros en los costes del pagador, pero son menos eficaces. El autotratamiento sintomático es la única estrategia que resulta en un ahorro de costes para el paciente, y es la estrategia más favorable en términos de coste por calidad de vida ajustada (QALY). Es decir, el uso diario de antibióticos es la estrategia más efectiva para la prevención de las ITUr en comparación con la administración diaria de arándano, terapia diaria de estrógeno y acupuntura. Se indican ahorros en los costes para los pagadores y los pacientes en la mayoría de los regímenes, y se declara una mejoría en los QALY de todos. En resumen, se destaca que el uso diario de antibióticos es la estrategia más eficaz para la prevención de la ITUr, si bien el autotratamiento sintomático es la estrategia más favorable en términos de coste por QALY ganado. Los productos de arándanos y otras terapias conservadoras son menos rentables que la profilaxis diaria con nitrofurantoína (196).

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr de repetición antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que anhela considerar el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo tiene en cuenta para calcular el gasto económico derivado de la existencia de ITUr las siguientes variables: tratamientos antibióticos de los episodios de ITU, coste económico de vacuna,

visitas al Médico de Atención Primaria, pruebas complementarias realizadas, número de derivaciones al especialista, visitas a Urgencias o necesidad de ingreso hospitalario (180, 181).

En este mismo estudio, Carrión López P estima que antes de la vacunación, el gasto medio total es de 1.001,1€ por paciente/año. El mayor impacto en este gasto corresponde a las visitas al Médico de Atención Primaria, que representa el 64% del total, un 25,6% es por utilización de atención especializada, un 6,6% en pruebas complementarias, y únicamente un 4,7% es por consumo de antibióticos. Si la media de episodios de ITU antes de la vacunación es de 6,19, cada episodio de ITU antes de la vacunación cuesta una media de 161,8 € (180, 181).

Por otro lado, Carrión López P n este estudio computa tras recibir la vacuna, una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio total por paciente/año de 1.001,1 a 497,1 € (669,1 € si tiene en cuenta el precio de la vacuna que es de 172,38 €). Es decir, el porcentaje medio de disminución del gasto total con la vacunación es del 11,6 %, con disminución media de 331,6 € por paciente/año. Al igual que antes de la vacunación, el mayor peso del gasto sigue correspondiendo a las visitas al Médico de Atención Primaria, que representa el 43% del total, un 23,9% es por utilización de atención especializada, un 4,9% en pruebas, un 2,6% es por consumo de antibióticos y un 25,5% se debe al precio de la vacuna sublingual. Si la media de episodios de ITU después de la vacunación es de 2,18 paciente/año, cada episodio de ITU después de la vacunación cuesta una media de 238,2 € (65,8 € si no se tuviese en cuenta el precio de la vacuna) (180, 181).

Bruyère F en su modelo de Markov sobre una cohorte de sujetos virtuales que pretende evaluar el impacto clínico y económico en la prevención de las ITU utilizando una estrategia de aumento de la ingesta de agua, desde la perspectiva del pagador en el Sistema Nacional de Salud Francés en 2010, incluyendo costes médicos directos (pero no los gastos de transporte) e indirectos por pérdida de productividad contabiliza la incidencia anual de ITU y el riesgo anual de recurrencia en 5,3% y 30%, respectivamente. La reducción del riesgo asociada con una mayor ingesta de agua alcanza el 45% y el 33% para las poblaciones generales y recurrentes, respectivamente. El coste promedio total de atención médica de un solo episodio de ITU es de 1.074 €. Para una población de 65 millones, la gestión de la ITU representa un coste de 3,7 millones de € para los contribuyentes. Con una ingesta de agua adecuada, el modelo indica un potencial ahorro

de costes de 2.288 millones de € anualmente, previniendo 2,7 millones de episodios de ITU. A nivel individual, el ahorro de costes potencial es aproximadamente de 2.915 € (85).

Van den Hout WB en su evaluación económica con un ensayo multicéntrico sobre administración de cápsulas de arándanos frente a placebo a 928.703 mujeres ancianas institucionalizadas estratificadas según el riesgo de ITU que intenta realizar un análisis coste-efectividad (perspectiva estrecha) y un análisis coste-utilidad (perspectiva social) calcula que en los pacientes de alto riesgo de ITU el uso del arándano reduce ligeramente el número de infecciones frente a placebo de 2,96 a 2,75 de promedio con un coste de 3.800 € por ITU prevenida. Además, la probabilidad de que el uso de arándano es coste-efectiva se estima en el 22% cuando se está dispuesto a pagar 40.000 € por QALY, reduciéndose al 1 % para una disposición de pago de 20.000 €/QALY. En resumen, en los residentes con alto riesgo de ITU la toma de las cápsulas del arándano puede ser eficaz en la prevención de ITU, pero no es probable que sea coste-efectiva a la frecuencia y dosis investigada. Por otro lado, en los pacientes de bajo riesgo de ITU el uso de arándanos no es ni eficaz ni rentable, aumentando los costes totales de por vida en promedio de 1.065 € (889–1.183€). Por lo tanto, es muy improbable (probabilidad < 3 %) que el uso de arándanos en estos pacientes sea coste-efectiva, independientemente de la disposición a pagar por QALY. Este modelo económico incluye dos tipos de costes. Por un lado, el coste de los arándanos que se estima en 439 € anualmente, por otro los costes médicos desde la perspectiva social asociados con cada ITU. Dentro de estos el coste medio sanitario total por ITU ascendió a 196 € (111-278 €), y consiste principalmente en la atención adicional de enfermería (61%), los costes de hospitalización (20%), la atención médica de edad avanzada (13%), el diagnóstico (4%) y el tratamiento antibiótico (2%). Los costes medios por hospitalización oscilan entre 3.000 € (durante 6 días de atención hospitalaria normal) a 15.000 € (durante 7 días de cuidado normal y 5 días de cuidado en UCI). En resumen, Van den Hout WB subraya que el uso de 1 año de suplementos de arándano es más caro y menos eficaz (197).

Stamm WE en su estudio realizado sobre 117 mujeres con ITU (61 cistitis, 48 síndrome uretral agudo y 8 PNA) valoradas en el Hospital de Seattle que procura determinar los costes directos atribuibles al tratamiento de la ITU y su comparación con profilaxis antibiótica según modelo de decisión constata que los costes directos totales

son de 14.779,49 \$, siendo los costes directos totales para los episodios de cistitis, síndrome uretral y PNA de 8.480,11 \$, 4966,02 \$ y 1.333,36 \$, respectivamente. El coste directo promedio por episodio de ITU es de 126,32 \$. No obstante, los costes por episodio varían dependiendo de si un paciente fue clasificado como tener cistitis, PNA, o síndrome uretral, siendo de 139,02 \$, 166,67 \$ y 103,46 \$, respectivamente por episodio. El coste promedio de profilaxis urinaria por paciente/año es de 85,85 \$, mientras que el coste por paciente/año para el tratamiento de episodios agudos de ITU es de 392,30 \$. Así para 200 mujeres, asignadas 100 para cada grupo, el coste de la profilaxis es de 30.648 \$ menos que el coste de tratar ITU individuales durante un período de 12 meses en el Hospital de Seattle. Realizando un análisis más limitado para las mujeres con cistitis, debido a que el coste por episodio de cistitis es de 139,02 \$ y el coste anual de profilaxis en estas mujeres es de 126,96 \$, las mujeres que tienen dos o tres ITU al año incurren en costes anuales de dos a tres veces el coste de la profilaxis durante un año. Es decir, las mujeres que tienen más de un episodio de ITU al año se beneficiarán de la profilaxis desde un punto de vista de la efectividad del coste, y en las que tienen tres o más episodios por año será claramente rentable proporcionar profilaxis en lugar de tratar ITU individuales (186).

#### **1.4.5. Impacto económico de la resistencia a antibióticos**

La Agencia Europea Del Medicamento (EMA) y el Centro Europeo para la Prevención y Control de la Enfermedad (ECDC) a partir de los datos disponibles sobre bacterias resistentes a los antibióticos del Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos durante el período 2002–2007 observan un aumento continuo de los aislamientos con resistencia a cefalosporinas de tercera generación de *E. coli*, la bacteria Gram negativa más frecuentemente causante de ITU. No obstante, no hay signos de aumento en resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en *Klebsiella pneumoniae* o carbapenems en *Pseudomonas aeruginosa*. Además, los casos de bacterias grampositivas resistentes a los antibióticos (principalmente MRSA y *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina) es comparable a la de las bacterias gramnegativas comunes resistentes a los antibióticos (*E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a la cefalosporina de tercera generación, y *P. aeruginosa* resistente a los carbapenem (198).

Por otro lado, ECDC/EMA registran que en la Unión Europea (incluida Islandia y Noruega) 25.000 pacientes mueren por una infección debido a una bacteria resistente

(alrededor de dos tercios causadas por bacterias Gram negativas), se generan 2,5 millones de días adicionales de hospitalización y suponen 928 millones de € extra por costes hospitalarios (198).

Finalmente, ECDC/EMEA reconocen que la infección por estas bacterias resistentes supone unos costes extra de atención ambulatoria de 10 millones de € anuales, unas pérdidas de productividad debido a la ausencia del trabajo de 150 millones de € anuales, y unas pérdidas de productividad debido a pacientes que mueren de 450 millones de € anuales. En total, los costes sociales de las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos se estiman en aproximadamente 1.500 millones de € anuales. No obstante, es posible que estos datos estén subestimados (198).

La OMS estima que más de 700.000 personas mueren anualmente por infecciones bacterianas. Unos 23.000 mueren en EE. UU. según los Centros para el Control de Enfermedades y Datos de prevención (CDC) con más de 2 millones de enfermedades al año a causa de bacterias resistentes. Los costes adicionales estimados en los EE. UU. son 20-25 billones de \$ en gastos de salud y 35 billones de \$ por pérdida de productividad. Estamos en extrema necesidad de nuevos antibióticos, vacunas y procedimientos diagnósticos para poner fin al aumento de bacterias resistentes a los medicamentos. El beneficio potencial del uso de profilaxis antibiótica en pacientes individuales puede ser superado por el daño potencial tanto al paciente como a la sociedad de una mayor frecuencia de bacterias resistentes a los antibióticos (199).

Pickard R en su ECA sobre 404 pacientes adultos sometidos a cateterismo limpio intermitente  $\geq 12$  meses que han sufrido al menos 2 ITU o son hospitalizados por ITU en el año previo asignados aleatoriamente a profilaxis oral una vez al día ( $n=203$ ) con 50 mg de NTF o 100 mg de TMP o 250 mg de cefalexina comparados con grupo control sin profilaxis antibiótica ( $n=201$ ) durante 12 meses que trata de estudiar la frecuencia de las ITU tratadas con antibióticos, reducción de episodios de ITU, desarrollo de resistencia a los antibióticos así como estado de salud y actitudes de los participantes con respecto a los antibióticos comunica que en las muestras de estado asintomático a los 9-12 meses las tasas de resistencia a la NTF ( $\chi^2 = 4,31$ ;  $p=0,038$ ), TMP ( $\chi^2 = 13$ ;  $p<0,001$ ) y TMP-SMX ( $\chi^2 = 9,79$ ;  $p=0,002$ ) son significativamente más altas en el grupo de profilaxis que en el grupo de no profilaxis. El desarrollo de resistencia antimicrobiana se señala significativamente con mayor frecuencia en patógenos aislados de la orina en participantes asignados a profilaxis antibiótica después de 9-12 meses. El uso de

profilaxis antibiótica parece seguro, pero la aparición de patógenos urinarios resistentes puede perjudicar el manejo a largo plazo de la ITUr y es un problema de salud pública. El trabajo futuro incluye estudios a largo plazo de resistencia antimicrobiana y estudios de estrategias preventivas sin antibióticos (200).

Existen datos limitados con respecto a la resistencia de los uropatógenos en ECA de prevención de ITU y profilaxis antibiótica. No obstante, Selekmán RE en su metaanálisis de 6 ECA de pacientes menores de 18 años con RVU e ITUr (1.299 pacientes con RVU contribuyendo con 224 ITUr) que aspira a evaluar el efecto de la profilaxis antibiótica continua en el desarrollo de multiresistencia de los gérmenes frente a no tratamiento o placebo registra que los pacientes tratados con profilaxis son más propensos a tener una ITU resistente a múltiples fármacos (33% vs 6%,  $p < 0,001$ ) y es más probable que reciban antibióticos de amplio espectro (68% frente a 49%,  $p = 0,004$ ). Dicho de otro modo, los que reciben profilaxis tienen 6,4 veces (2,7–15,6 veces) más probabilidades de desarrollar una ITU multirresistente, o bien una ITU multirresistente se desarrollará por cada 21 pacientes con RVU tratados con profilaxis (201).

En este mismo estudio, Selekmán RE subraya que hay variables que pueden contribuir a la resistencia, como la adherencia a la medicación y la exposición a antibióticos para otras enfermedades que en este análisis no son evaluadas. Así como que, puede existir un importante impacto en las prácticas regionales en la prevalencia de ITU por gérmenes multirresistentes, que pueden variar entre el 0 % (Suecia) y el 62 % (India). En definitiva, la profilaxis aumenta el riesgo de resistencia a múltiples fármacos en pacientes con ITUr. Esto tiene implicaciones importantes en la evaluación de riesgo-beneficio de la profilaxis como estrategia de manejo y en la selección de tratamiento antibiótico empírico ante una ITU aguda (201).

Los gérmenes productores de BLEE se reportan cada vez más en Europa desde que se describieron por primera vez en 1983. En España, el Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria (GEIH) reconoce desde el año 2000 aumentos de 8 y 2 veces el porcentaje de aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE, respectivamente, la gran mayoría de origen urinario, y el 32 % adquiridos en la comunidad. Estas BLEE, se caracterizan por la resistencia antimicrobiana que obstaculiza el tratamiento de la ITU y aumenta el consumo de recursos sanitarios (194).

La prevalencia de pacientes hospitalizados con ITU causada por gérmenes resistentes a múltiples antibióticos ha aumentado. El tratamiento antibiótico se ha hecho



más difícil debido a esta resistencia antimicrobiana emergente, principalmente causadas por bacterias productoras BLEE, así como la resistencia a las quinolonas, que han reducido la utilidad de terapias orales previamente eficaces (169).

Este cambio en la sensibilidad antibiótica de los patógenos resistentes se hace especialmente importante en los pacientes con ITUr, que hace que tengan más probabilidades de recibir una terapia empírica antibiótica inapropiada con cada ingreso sucesivo, así como un tiempo más prolongado para el inicio de la terapia antimicrobiana apropiada (165).

Los estudios de coste-efectividad comunican que el tratamiento más rentable es el uso empírico de antibióticos que son efectivos contra E. coli (202, 203).

No obstante, como resultado de la creciente prevalencia de patógenos productores de BLEE, actualmente existen alternativas orales limitadas. De éstas la más atractiva es la fosfomicina, que ha demostrado actividad frente a BLEE no inferior a ertapenem, con tasas de reingreso a los 30 días similares. Una vez que el paciente se estabiliza, la conversión de la vía parenteral a la vía oral de administración es una táctica segura y eficaz para ayudar con la transición de la atención del paciente hospitalizado, pudiendo ayudar a mejorar la comodidad del paciente y a reducir el coste de la atención sanitaria. Otra alternativa en un intento de reducir los costes de la atención mediante la reducción de los días de ingreso es la administración ambulatoria de ertapenem (164).

Resulta alarmante la aparición de gérmenes productores de BLEE en la comunidad que se asocian a altas tasas de resistencia, convirtiéndose en una causa importante de la terapia fallida, de retrasos en el inicio de la antibioterapia, duración prolongada de la estancia hospitalaria, necesidad de antibióticos más caros como los carbapenems, y en definitiva mayor coste de la atención sanitaria (169).

Bazaz R en un estudio retrospectivo que involucra la administración de Ertapenem como antibioterapia parenteral ambulatoria en 24 casos de ITU causados por BLEE señala que esta estrategia terapéutica puede evitar 238 días de ingreso hospitalario, comportándose como una variable de gran impacto económico (204).

Se ha comunicado una asociación entre el desarrollo de la resistencia antimicrobiana de los microorganismos productores de BLEE y el aumento de los costes sanitarios. Estas ITU por gérmenes resistentes se asocian con un mayor coste de la atención sanitaria, generalmente debido a hospitalizaciones más largas. La selección adecuada del antimicrobiano, que generalmente sólo es responsable del 2 % del coste,

brinda beneficios tanto clínicos como económicos, incluso si se considera que el agente es "costoso" basándose únicamente en los costes de adquisición de medicamentos. Por lo tanto, el uso adecuado de los antimicrobianos, especialmente en ITU por BLEE mejora la calidad y la eficiencia de la atención para el paciente al tiempo que reduce el impacto económico de la institución sanitaria (164, 194).

En un intento por combatir este desafío creciente, la implementación de vías de decisión clínica puede ayudar a optimizar la calidad asistencial y reducir los costes. A pesar de la prevalencia y el impacto económico de la infección urinaria, especialmente cuando requiere ingreso, la mayoría de las instituciones no tienen vías clínicas para asegurar el inicio de una terapia empírica antibiótica adecuada, para evitar el sobret ratamiento de la bacteriuria asintomática, así como la duración excesiva de los antibióticos de amplio espectro cuando son necesarios, circunstancias ambas que predisponen al desarrollo de ITU por gérmenes multirresistentes (164).

El hecho de que existan guías de práctica clínica para el tratamiento de la ITU hospitalaria no significa que se cumplan. Se señala un cumplimiento del algoritmo de tratamiento antibiótico en torno al 46 %. Si bien, aquellos pacientes que reciben tratamiento de acuerdo con las guías tienen mejores resultados, con una estancia hospitalaria más corta y una disminución en los costes totales (168).

Li X en su análisis retrospectivo sobre 4.284 pacientes (61,4 % mujeres) estudia los costes directos de hospitalización asociados con ITU complicada en el Sur de China entre 2008-2013. En China la prevalencia de patógenos urinarios resistentes a los antimicrobianos ha aumentado de forma muy significativa debido a la extensiva e inadecuada prescripción de antibióticos, con preocupantes aislamientos de E.coli resistentes a amoxicilina con ácido clavulánico (20,6%-27,9%), ciprofloxacino (64,7%-74%), y piperacilina (80,1%) (185).

Esteve-Palau E en su estudio que analiza el impacto clínico y económico de las ITU causadas por BLEE que requieren hospitalización estima que éstas se asocian más frecuentemente a tratamiento empírico inadecuado, retraso a adecuado tratamiento antibiótico (1,96 días vs 0,17 días), peor respuesta clínica en los primeros 7 días (60 % vs 93 %), mayor estancia hospitalaria (12,1 días vs 7,5 días), y mayor necesidad de antibioterapia parenteral ambulatoria (23 % vs 5 %). El coste promedio de los episodios de ITU es significativamente mayor para el grupo BLEE que la no-BLEE (4.980 € vs 2.612 €), con una diferencia media en el coste entre los dos grupos de pacientes de 2.000

€. Todos los costes directos analizados asociados a las ITU debidas a BLEE son significativamente más altos ( $p < 0,001$ ), a saber: costes medianos del hospitalización (3.611 € vs 2.502 €), costes medianos de farmacia (240 € vs 78 €), costes medianos de antibiótico (192 € vs 16 €), así como la necesidad y costes de la antibioterapia parenteral ambulatoria (2.966 € vs 1.577 €) (194).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria computa que ante la sospecha de ITU, el 25 % de los urocultivos son negativos. El consumo de cuidados, y por tanto el coste medio por paciente, no difiere si el urocultivo resulta positivo (70,96 €; 95 % IC 58,99–82,92 €) o negativo (66,13 €; 95% IC 48,39–83,87 €). No obstante, desde la perspectiva social, el coste total de las ITU sospechosas con cultivos de orina negativos es de 13,6 millones de € (23% del total de los costes de ITU). Es decir, una cuarta parte de las ITU sospechadas atendidas en Atención Primaria tienen urocultivo negativo y un impacto significativo en los costes, a pesar de que pueden haberse manejado sin antibióticos. Por ello, es interesante considerar cómo la prescripción de tratamientos potencialmente innecesarios, así como la realización de pruebas complementarias fuera de recomendación se puede prevenir (167).

Por otro lado, en este mismo estudio François M resalta que entre los casos de ITU con urocultivo positivo, el 38% (31–45%) son *E. coli* resistentes a al menos un antibiótico, y el 19% (15–24%) son *E. coli* multiresistentes. El coste medio por paciente para las ITU por *E. coli* multisensible es de 74,76 € (57,61–91,91 €), lo cual no difiere significativamente de las resistentes a al menos un antibiótico (67,44 €; 95% IC 43,93–90,95 €;  $p=0,63$ ) o a las multiresistentes (74,49€; 95% IC 30,87–118,11 €;  $p=0,99$ ) (167).

MacVane SH en su estudio de cohorte retrospectivo que examina las características de la atención sanitaria y los costes de 2.345 pacientes ingresados con ITU en el Hospital de Hartford contabiliza que solo el 16,3% de los reingresados están infectados con el mismo patógeno inicial, aumentando la ocurrencia de organismos grampositivos como el *Enterococcus faecalis* (1,2% vs 9,3%;  $p < 0,046$ ), así como también de gérmenes resistentes con una mayor proporción de patógenos no susceptibles a la cefazolina ( $p < 0,004$ ) y Cefepima ( $p < 0,05$ ), con el consiguiente aumento de la mediana de días hasta instaurar la terapia antibiótica apropiada ( $p < 0,005$ ) (169).

Por otro lado, MacVane SH en su análisis de cohorte retrospectivo sobre 2.345 pacientes ingresados con ITU en el Hospital de Hartford que compara resultados clínicos

y económicos entre los producidos por BLEE frente a no-BLEE constata que los casos debidos a BLEE representan el 3,6 %, y están más frecuentemente asociados a padecer DM, EPOC, antecedentes de ITUr, tratamiento antibiótico o hospitalización recientes, institucionalizados y asilamiento previo de BLEE. Además, observa en los casos debidos a BLEE mayores tasas de fracaso del régimen antibiótico inicial (62% frente al 6%;  $p<0,001$ ), mayor retraso en el tiempo a la terapia antibiótica apropiada (51 vs 2,5 horas;  $p<0,001$ ), mayor coste medio de la atención (3.658 adicionales \$;  $p=0,02$ ) y mayor mediana de la duración de la estancia (6 vs 4 días;  $p=0,02$ ). Aunque no significativa, la mortalidad relacionada con la infección (7,2% vs 1,8%) y la readmisión de ITU de 30 días (7,2% vs 3,6%) son superiores en los casos debidos a BLEE. Esto sugiere que el reconocimiento precoz y la iniciación oportuna de antibióticos apropiados parece primordial para minimizar el impacto económico de ITU debida a BLEE en pacientes ingresados (169).

Finalmente MacVane SH calcula que la ITU bacteriémica debida a BLEE se asocia con mayores tasas de fallo antibiótico inicial (85,7% vs 0%;  $p=0,015$ ), retraso en la terapia apropiada (56 horas vs 2 horas;  $p=0,003$ ), estancias hospitalarias más largas (11 días vs 5 días;  $p=0,05$ ), y mayor coste mediano (27.671 \$ vs 5.898 \$;  $p=0,03$ ) en comparación con la ITU bacteriémica debido a la no-BLEE (169).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda destaca que el fenómeno de la resistencia a los antibióticos es una preocupación médica urgente en todo el mundo. Se reconoce que la proporción de individuos que tienen que cambiar el tratamiento antibiótico debido a la falta de eficacia es de 47,1 % (39,6-53,2 %). De hecho, el 80,3 % (69,8-89,7) precisan prescripción de más de 1 antibiótico al año, y el 21,5 % (14-29) de más de 5 antibióticos al año. Así, los participantes, sienten miedo de la falta de eficacia de los antibióticos hasta en el 53,6 %, por lo que tratan de mejorar sin antibióticos y están abiertos a alternativas además de éstos. Estos hallazgos apoyan el uso de alternativas a los tratamientos convencionales para la prevención de las infecciones urinarias recurrentes (175).

#### **1.4.6. Impacto económico de la Diabetes Mellitus en la infección urinaria**

La DM tipo 2 es un trastorno metabólico crónico y progresivo, que se asocia a un riesgo elevado de otras condiciones médicas en comparación con los no diabéticos, incluida la inmunosupresión, y es por ello un factor de riesgo conocido para ciertas enfermedades infecciosas (179).

La bacteriuria asintomática y las ITU son más frecuentes en los pacientes con DM tipo 2, especialmente en aquellos con mayor tiempo de evolución y peor control glucémico, estando aumentadas además en estos pacientes las complicaciones graves como afecciones enfisematosas de la vejiga o el riñón, el absceso renal y la necrosis papilar renal. También las formas de infección atípicas y resistentes son más comunes en estos pacientes. Esta mayor frecuencia de ITU en los pacientes con DM tipo 2 parece estar relacionada con déficits inmunitarios, alteraciones en el vaciado vesical debido a neuropatía autonómica y elevados niveles de glucosa en orina que facilitan el crecimiento de patógenos (179).

La DM tipo 2 duplica el riesgo de ITU, con incidencia de ITU en estos pacientes de más de 100 casos/1.000 pacientes/año. Además, esta ITU se puede complicar y requerir hospitalización, y por tanto imponer un mayor consumo de recursos y una sustancial carga económica a los sistemas sanitarios. En definitiva, la ITU es común y puede imponer una carga de coste médico directo considerable entre los pacientes con diabetes tipo 2 (179).

Los pacientes diabéticos con antecedentes de ITU tienen más riesgo de una subsiguiente ITU, y por ello mayor utilización de los recursos sanitarios y mayor carga de costes, ya sea por un número mayor de eventos de ITU en el año o por episodios más graves (205).

Wilke T en su estudio de consumo de recursos sanitarios y costes directos derivados del tratamiento de la ITU en pacientes con DM tipo 2, realizado sobre 456.586 pacientes alemanes a lo largo de 2 años computa que en el análisis global de costes, los costes de atención sanitaria por paciente y año son 3.916 €, mayores en el grupo ITU que en el grupo no-ITU. La edad avanzada, la comorbilidad, antecedente de otra infección no-ITU, y especialmente el deterioro de la función renal se asocian significativamente a mayores costes por evento de ITU. Al comparar todos los costes de atención médica en los pacientes con DM tipo 2 contabiliza que haber sufrido al menos un evento de ITU se traduce en un aumento medio de los costes por salud de 10,73 € por día del paciente, o lo que es lo mismo unos costes incrementales asociados a ITU de 3.916,45 € por año. Esto

supone una carga sanitaria asociada a la ITU para el Sistema Nacional Sanitario Alemán de más de 1,5 billones de € por año en estos pacientes (178).

Kim K en su análisis prospectivo que pretende evaluar el efecto de un protocolo predeterminado para la gestión de PNA sobre las tasas de hospitalización y los costes médicos en 388 pacientes atendidos en Urgencias resalta que los pacientes diabéticos no se asocian a una significativamente mayor tasa de ingresos o revaloración en Urgencias. Los pacientes de edad avanzada requieren significativamente más número de ingresos que los jóvenes, si bien los datos de alta acuden a ser revalorados en la Urgencia de igual que los jóvenes. Por lo tanto, no todos los pacientes diabéticos o mayores requieren ingreso (192).

Yu S en su análisis retrospectivo sobre 73.151 pacientes con DM tipo 2 que trata de valorar la ocurrencia y los costes entre casos incidentes y prevalentes de ITU (con/sin historia previa de ITU en el año previo) señala que el 8,2% de los sujetos diabéticos tiene 1 o más episodios de ITU al año, más frecuente en mujeres que en varones (12,9% vs 3,9%), de los cuales el 33,8% tiene antecedentes de ITU. La prevalencia de ITU en diabéticos aumenta con la edad, sobre todo en los varones, y en las mujeres hay dos picos de prevalencia a los 25-34 años y en las mayores de 75 años (179).

Por otro lado, Yu S en su análisis retrospectivo sobre 73.151 pacientes con DM tipo 2 estima que los costes relacionados con la ITU entre los casos prevalentes frente a los incidentes son, respectivamente, 603 \$ vs a 447 \$ ( $p=0,033$ ) para servicios ambulatorios, 1.607 \$ vs 1.819 \$ ( $p=NS$ ) para hospitalizaciones, y 61 \$ vs a 35 \$ ( $p<0,0001$ ) para antibióticos. La ITU se asocia con un coste medio incremental total de todas las causas de 7.045 \$ (4.130-13.051 \$) por paciente/año con ITU (179).

#### **1.4.7. Impacto económico de las infecciones urinarias recurrentes**

Las ITU son un problema común entre las mujeres, más aún cuando tienen episodios recurrentes, que resultan en un muy importante número de visitas ambulatorias y hospitalizaciones con el consiguiente coste económico para el sistema sanitario. También afectan importantemente a la calidad de vida de las pacientes con necesidad de reposo, restricciones laborales y de las actividades habituales. Se han descrito varias estrategias para el manejo de las ITU, no obstante, no está claro cuál de ellas es la óptima.

Aun siendo un problema común las ITUr no hay comparaciones de las diferentes estrategias de manejo desde el punto de vista de la efectividad (196).

A pesar de la presencia de síntomas, habitualmente las mujeres no buscan inmediatamente la intervención médica para ITU, pudiendo esperar hasta 5 días antes de buscar atención médica. Tras sufrir un episodio de ITU entre el 24-44 % pueden experimentar una recurrencia en el plazo de 6 meses, siendo las mujeres con antecedentes de ITU las que tienen más probabilidades de experimentar una ITUr. La infección ocurre dos veces más frecuente como recaída (16 %), que como reinfección (8 %) (159), (206).

A pesar de la morbilidad a corto plazo, no hay indicios de que la ITU o la ITUr entre las mujeres conduzca a insuficiencia renal crónica, cicatrización renal o hipertensión arterial. Aquellas con historia de una o más ITU, el riesgo de un nuevo episodio en el plazo de 1 año es del 70 %. El 5% de las mujeres con una primera ITU experimentan 3 o más episodios sintomáticos en 1 año (20).

La ITU tiene una propensión a recidivar con una frecuencia que varía según la población. El riesgo de recurrencia es aún mayor entre las mujeres jóvenes sexualmente activas. Las mujeres con una historia de 2 o más ITU comparadas con aquellas con sólo 1 o ninguna tienen de 2 a 5 veces mayor riesgo de recurrencia dentro del primer año. La PNA también se repite. En las mujeres el riesgo de recurrencia de PNA a los 12 meses es del 9,2%, siendo aun sustancialmente mayor para sucesivas recurrencias, del 21,7% para una segunda recurrencia al 53% para una quinta recurrencia (95).

Laupland KB en un estudio de vigilancia canadiense calcula que el 14 % de los pacientes con ITU tienen más de un episodio durante el periodo de 2 años del estudio, y el 2 % experimenta 6 o más episodios (207).

Kim K ha informado de un patrón de recurrencia similar para la PNA (192).

La ITU es una de las principales causas de morbilidad en la población femenina, con altos niveles de prevalencia y recurrencia en 6 meses. Los costes promedio anuales e impacto en la calidad de vida causada por las ITU no son insignificantes. Los pacientes se resignan a la resolución de los síntomas de las ITUr porque el beneficio de salud es mínimo. La persistencia de la enfermedad y la diferencia en los costes promedio por episodio en pacientes con ITUr frente a un solo episodio de ITU, que se ha definido como “costes de la resignación”, sugieren que la evaluación temprana apropiada y las medidas eficaces del tratamiento para la enfermedad siguen siendo difíciles en práctica clínica (160).

El manejo estándar actual de ITU o la ITUr incluye terapia antimicrobiana continua, o terapia autoiniciada y profilaxis, ya sea antimicrobiana o no antimicrobiana. La elección de una estrategia depende sobre el número de recurrencias experimentadas por año, de la voluntad del paciente de tomar agentes antibacterianos de forma rutinaria o en el inicio del síntoma, y de la revisión cuidadosa de los factores de riesgo modificables. Sin embargo, debido a mayor resistencia antimicrobiana, algunos antibacterianos pueden fallar. Estos pacientes no respondedores por lo general requieren una reevaluación, además de repetir exámenes físicos y de laboratorio, y una segunda línea antibacteriana generalmente más costosa que el anterior (208).

Sin embargo, muchas de estas terapias sólo proporcionan alivio temporal de los síntomas y mínimo beneficio de la salud para los pacientes, que en consecuencia deben resignarse a la falta de un tratamiento adecuado, pudiendo en algunos casos evolucionar a cuadros de dolor vesical, síndrome de dolor vesical crónico o cistitis intersticial (160).

La persistencia de la enfermedad durante 3 años o más en el contexto de las ITUr subraya la dificultad de la selección de una medida de evaluación y tratamiento apropiadas, debido a la diversidad de presentaciones clínicas y comorbilidades subyacentes, e indica la complejidad de la gestión de esta enfermedad en la práctica clínica (209).

El manejo antimicrobiano de la ITU es cada vez más complicado por el aumento de la prevalencia de gérmenes gramnegativos resistentes, sobre todo organismos productores de BLEE. Estos patógenos se asocian con mayor exposición a agentes antimicrobianos y a una mayor utilización de los servicios sanitarios. En ese sentido un adecuada y racional prescripción antimicrobiana empírica, así como la rápida desescalada basada en susceptibilidades tiene el potencial de mejorar los resultados de los pacientes y disminuir los costes totales (165).

La incidencia gérmenes resistentes a los antimicrobianos, que está asociada con la historia de ITUr en muchos casos con tratamientos y profilaxis antibióticas a largo plazo inadecuadas, ha aumentado en los últimos años. Esto tiene un importante impacto económico, ya que la necesidad de antibióticos por vía intravenosa debido al fracaso terapéutico contribuye con un gasto adicional importante, en algunos casos de hasta 3.300 \$ más que los pacientes comparables que responden a los antibióticos orales (182).

Selekmán RE en su metaanálisis de 6 ECA de pacientes menores de 18 años con RVU e ITUr (1.299 pacientes con RVU contribuyendo con 224 ITUr) pretende evaluar



el efecto de la profilaxis antibiótica continua en el desarrollo de multiresistencia de los gérmenes frente a no tratamiento o placebo constata que la profilaxis antibiótica continua en los pacientes con RVU disminuye el riesgo de desarrollar una ITUr, pero cuando se desarrolla hay un mayor riesgo de multiresistencia. Es decir, en pacientes con RVU el tratar 21 pacientes con profilaxis antibiótica previene 1 ITU. No obstante, por cada 21 pacientes con RVU tratados con profilaxis resulta en 1 ITU por gérmenes multirresistentes. Esto puede explicar porque en este análisis observa que los antibióticos de amplio espectro son prescritos con mayor frecuencia para el tratamiento de las ITUr si los pacientes han recibido profilaxis antibiótica previamente (68 % vs 49 %) (201).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC que aspira a definir los costes, considerando los directos e indirectos así como el coste de capacidad (coste por minuto de atención) asociados a la evaluación y tratamiento de ITUr, además de los costes comparados a largo plazo de varias modalidades preventivas (arándanos, D-manosa, lactobacilo, estrógenos crema o anillo vaginal, autotratamiento antibiótico, profilaxis poscoital, profilaxis continua dosis baja 6-12 meses) registra que tras la visita urológica (166 \$ y 5,54 \$/min) y el urocultivo (13 \$ y 4,43 \$/min) iniciales, aunque los pacientes sin complicaciones con una primera ITU pueden tratarse con un ciclo de antibióticos de 3-5 días, los pacientes con ITUr pueden necesitar un curso antibiótico más largo (7 días o más) para garantizar la resolución completa de su ITU, con un coste medio de tratamiento antibiótico de ITU de aguda de 22 \$, siendo el coste estimado y la tasa de coste de capacidad media de 9 \$ y 1,32 \$/min, 45 \$ y 6,38 \$/min, 11 \$ y 1,52 \$/min para TMP-SMX 160/800 mg, NTF 100 mg y ciprofloxacino 250 mg, respectivamente (182).

En este mismo análisis según metodología TDABC, Gaitonde S reconoce que después del tratamiento antibiótico, el urocultivo (13 \$ y 4,43 \$/min) puede ser repetido para asegurar la resolución de la ITU, o bien el paciente ser sometido a pruebas complementarias como cistoscopia (168 \$ y 5,60 \$/min), o estudios de imagen del tracto urinario superior cuyo coste medio estimado es de 335 \$, siendo el coste estimado y la tasa de coste de capacidad media de 142 \$ y 4,74 \$/min, 529 \$ y 26,47 \$/min para la ecografía y el TAC, respectivamente (182).

Por otro lado, Gaitonde S en este mismo análisis según metodología TDABC comunica que el coste inicial de ITUr es de 730 \$ con pruebas de imagen, y 390 \$ sin ellas. Es decir, las imágenes son un componente costoso (coste medio 335 \$)

potencialmente evitable. Por lo tanto, el coste del tratamiento de la ITUr aguda oscila entre 390 \$ y 730 \$, considerando costes directos e indirectos (182).

Finalmente, en este mismo análisis según metodología TDABC Gaitonde S señala que los pacientes con gérmenes multirresistentes en los urocultivos o con alergias pueden requerir ciclos antibióticos IV prolongados (10-14 días) administrados ambulatoriamente. Incluyendo los costes de la colocación de vía periférica intravenosa y la administración diaria el coste medio es de 3.390 \$. No obstante, varían según la medicación y lo prolongado del ciclo, siendo el coste y la tasa de coste de capacidad media de 2.983-3.296 \$ y 1,88 \$/min, 3.127-3.498 \$ y 7,07 \$/min, 3.464-3.970 \$ y 8,02 \$/min para piperacilina-tazobactam 13,5 mg, ceftriaxona 2 gr y ertapenem 1 gr, respectivamente. El coste de los antibióticos agudos oscila entre 10 \$ para TMP-SMX oral a 3.970 \$ para Ertapenem intravenoso (182).

Ciani O en su análisis retrospectivo sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU pretende estimar costes totales anuales, costes por episodio de cistitis en subgrupo de pacientes con ITUR desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Italiano, así como impacto en calidad de vida. El número medio de episodios de cistitis en la muestra es 4, y el 39 % experimentan recurrencia, con un número mediano de episodios de 8, significativamente mayor que en aquellas sin cistitis recurrente. Al estratificar la estimación de costes por episodio de cistitis según si el paciente experimenta las ITU como recurrentes o no recurrentes, a pesar del aumento de los costes totales con el número de eventos de cistitis, estima que los costes promedio por cada episodio, tanto en general como en los costes específicos de cada categoría, son más altos en pacientes con cistitis no recurrente. Es decir, a pesar del aumento global y anual de los costes por el elevado número de episodios de cistitis, destaca una reducción consistente en los costes por episodio en mujeres con ITUr en comparación con episodios no-recurrentes (160).

En este mismo estudio de Ciani O las pacientes que experimentan su episodio ITU inicial tienen más probabilidades de buscar proactivamente una cura al emprender pruebas diagnósticas funcionales, de imagen y de laboratorio, consultando a más de un especialista y tomando los tratamientos farmacológicos prescritos. A consecuencia de ello, los costes por episodio en la etapa temprana de la enfermedad son más altos que para los episodios subsecuentes. A pesar de estos esfuerzos, las mujeres que progresan a recurrencia experimentan mínimo beneficio en salud, si es que existe, ya que comparadas con las que tienen un único episodio de ITU tienen proporcionalmente más vulvodinia

(38 vs 28 %), más sintomatología miccional de llenado ( $p < 0,05$ ), y son más inactivas sexualmente (19 VS 15 %) (160).

Wilke T en su estudio de consumo de recursos sanitarios y costes directos derivados del tratamiento de la ITU en pacientes con DM tipo 2, realizado sobre 456.586 pacientes alemanes a lo largo de 2 años computa que las ITUr se asocian con un significativamente mayor número de visitas al urólogo (0,4 visitas; 95 % IC 0-0,6 visitas), un uso más frecuente de antibióticos (84 %), un mayor número de antibióticos recetados (35,4% al menos dos prescripciones), y una mayor duración de tratamiento antibiótico (12,5 días; 95 % IC 7-16,2 días). Por ello, las ITUr se asocian a significativamente mayores costes promedio (336,34 €; 95 % IC 114,07-978,42 €), costes por tratamiento ambulatorio (155,36 €; 95 % IC 87-681,74 €), costes por visitas ambulatoria (148,85 €; 95 % IC 85,54-668,03 €), costes por antibiótico (27,34 €; 95 % IC 18,15-25,89 €), y costes por receta (22,96 €; 95 % IC 15,35-25,76 €) (178).

Turner S en su ensayo controlado aleatorizado basado en el coste-efectividad comparando cinco estrategias de manejo de ITU contabiliza que los costes directos para el año 2006 del paciente durante 1 mes tras la sospecha de ITU o ITUr varían de 35,80 € a 43,40 €, dependiendo del tratamiento. Según los autores, estos costes son atribuibles principalmente a la consulta inicial. No obstante, el breve seguimiento y los análisis no estratificados por recurrencia no permiten determinar una posible disminución en la tendencia en el coste por episodio en el grupo recurrente (177).

Li X en su análisis retrospectivo sobre 4.284 pacientes (61,4 % mujeres) estudia los costes directos de hospitalización asociados con ITU complicada en el Sur de China entre 2008-2013. Durante el período de estudio (6 años) el 8,15% de los pacientes experimentan ITUr, y las tasas de readmisión a los 30 días y 3 meses para estos casos recurrentes son 33,97% y 56,73%, respectivamente. Los pacientes con ITUr presentan una tasa de mortalidad significativamente mayor en comparación con la tasa de mortalidad global (4,49% vs 2,41%,  $p < 0,05$ ) (185).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda destaca que los participantes en este estudio experimentan un alto número de ITU por año: 47,4% sufren por lo menos 6 episodios/año, y el 14,4% padece de más de 12 episodios/año. En cuanto al número de años que los pacientes han estado sufriendo ITU, el 42,4% de las

mujeres participantes soporta recurrencias durante más de 10 años, mientras que el 23,2% las ha experimentado por más de 20 años. Se reporta un promedio de 5,15 síntomas de ITU, que van desde 4,85 (Rusia) a 5,38 (Alemania) síntomas. El 34 % de las pacientes indican ITU muy a menudo después del coito, y 56,8% afirma que sus relaciones íntimas se ven negativamente influenciadas por la enfermedad. Aunque el uso de preservativos, los espermicidas o los diafragmas pueden representar factores de riesgo para ITUr en mujeres sexualmente activas, en general 68,9% de las mujeres notifican que no utilizan ninguno de estos métodos (175).

En este mismo estudio, Wagenlehner F calcula que menos del 40% de los participantes en el estudio comienza la profilaxis antibiótica después de experimentar tres ITU por año, que es la definición estándar de las ITUr. De hecho, el 61,9% advierte entre 4 y más de 10 ITU por año antes de tomar medidas preventivas. No obstante, un 73,8 % ya han probado métodos preventivos en su mayoría conductuales para reducir los episodios infecciosos. Sólo un 7,4 % notifican el uso de profilaxis antibiótica. Curiosamente, las mujeres entre 31-45 años apelan a un número más bajo de medidas preventivas (175).

Finalmente, Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos al preguntar a las mujeres que no habían intentado previamente ninguna medida preventiva acerca de su voluntad de tratar de implementar estrategias preventivas, prácticamente todas están dispuestas a ello. Sin embargo, los ingresos individuales son un factor importante en la voluntad de los pacientes para incurrir en pagos de su bolsillo para las medidas preventivas. En Rusia el 63,7 %, con los ingresos por hogar en el cuartil más bajo, de las mujeres califican sus ingresos como una restricción para asumir la profilaxis de su bolsillo. Además, la voluntad de pagar por las medidas preventivas también se ve afectada por el tipo de seguro de salud (privado, privado con subsidios, seguro de salud pública o no), de forma más significativa en Polonia. Es decir, el uso de medidas preventivas es común, pero parece ineficaz en la prevención de la recurrencia, y hay una voluntad de probar varias medidas profilácticas en los que no se han utilizado previamente (175).

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUr (profilaxis diaria con nitrofurantoína, estrógenos, arándano, acupuntura, y autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que aspira a conocer la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente

y el pagador, y la calidad relacionada con la salud calcula que en el modelo de 3 ITU/año, la profilaxis con NTF es la más efectiva, reduciendo la tasa de ITU a 0,4 ITU/año, y la más cara para el pagador (821 \$/año). El resto de las otras estrategias dan como resultado ahorros en los costes del pagador, pero son menos eficaces. El autotratamiento sintomático es la única estrategia que resulta en un ahorro de costes para el paciente, y es la estrategia más favorable en términos de coste por calidad de vida ajustada (QALY). Es decir, el uso diario de antibióticos es la estrategia más efectiva para la prevención de las ITUr en comparación con la administración diaria de arándano, terapia diaria de estrógeno y acupuntura. Se constatan ahorros en los costes para los pagadores y los pacientes en la mayoría de los regímenes, y una mejoría en los QALY de todos (196).

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que anhela estimar el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo observa que la edad media de las mujeres del estudio es 62,3 años y casi la mitad tienen algún antecedente personal asociado al desarrollo de ITUr, especialmente litiasis, DM e incontinencia por ese orden con el 18,1 %, 17,5 % y 10,8 % respectivamente. La mayoría de las pacientes sufren las ITUr desde hace tiempo, con un tiempo medio de seguimiento prevacuna de 2,73 años, y una media de 6,19 episodios de ITU paciente/año (180, 181).

En este mismo estudio Carrión López registra tras recibir vacuna bacteriana sublingual una disminución significativa ( $p < 0.0001$ ) del número de episodios de ITU paciente año de 6,19 a 2,81, es decir el porcentaje medio de disminución es del 51,9%, con disminución media de 3,37 episodios de ITU por paciente/año (180, 181).

#### **1.4.8. Impacto en la calidad de vida de las infecciones urinarias recurrentes**

La cistitis sin complicaciones se considera un proceso benigno sin grandes secuelas médicas de largo plazo y que tiende a resolverse rápidamente. No obstante, tiene serias implicaciones en cuanto a la calidad de vida, pudiéndose asociar a 6,1 días de síntomas, 2,4 días de restricción en las actividades habituales, y la necesidad de hasta 0,4 días de reposo en cama (20).

La gran mayoría de las ITU se limitan a la vejiga, siendo sus síntomas típicos hematuria, disuria, urgencia, frecuencia, nicturia, mal olor urinario y dolor abdominal.

Little P en un estudio de 684 mujeres de 18 a 70 años con ITU informa un promedio de 3,83 días de síntomas, 2,89 días de actividad restringida y 3,13 días durante los que se encontraban mal. La duración media del aumento en la frecuencia urinaria es de 3,46 días, 1,88 días para la hematuria, y 3,06 días por urgencia. La duración de los síntomas es de 1 a 2 días más entre las personas con una ITU causada por un organismo resistente a los antibióticos o en los que no han sido tratados. No obstante, el riesgo de que la cistitis progrese a la PNA es bajo, menos de 1% (210).

La ITU es una condición prevalente que cuando se hace recurrente actualmente carece de un tratamiento totalmente eficaz, y afecta a las mujeres jóvenes en el medio de su vida laboral y sexualmente activa con importante impacto en su calidad de vida (160).

Aunque la cistitis es una afección común en las mujeres, su impacto sobre la calidad de vida de la mujer no ha sido examinado exhaustivamente en la literatura. La calidad de vida en las pacientes con ITU y ITUr parecen estar deterioradas tanto como en otras condiciones crónicas graves, y además se exagera por su naturaleza oculta y embarazosa (211).

A pesar de la elevada prevalencia de ITUr en mujeres alrededor del mundo, sorprendentemente hay poca información que documenta sus efectos sobre la calidad de vida (175).

Ciani O en su análisis retrospectivo de costes e impacto en calidad de vida sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Italiano ilustra claramente que los costes y la angustia psicológica causada por las ITU están lejos de ser insignificantes. Estos pacientes frecuentemente manifiestan sintomatología del tracto urinario inferior de llenado o dolor vesical (90 %), síntomas genitales como dispareunia (74%), y alteraciones intestinales (35-45 %), alteración de la vida sexual (78 %) e incluso inactividad sexual por el dolor (17 %) (160).

A pesar de la frecuencia con la que se producen y su gran impacto clínico y económico, hay poca información disponible sobre la verdadera carga de la enfermedad debido a las ITUr y sus efectos sobre la calidad de vida. Varios estudios han indicado que las ITU tienen un impacto significativo en diferentes aspectos de la calidad de vida de los pacientes, a veces valiéndose de cuestionarios como el SF-36, en los que en general se obtienen peores puntuaciones en los pacientes con ITU respecto a controles sanos, mejorando la puntuación con la cura clínica, y empeorando con el fracaso clínico (159, 175).

Wagenlehner en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda recalca que las mujeres que tienen una infección aguda durante el estudio muestran en el cuestionario SF-12V2 menores puntuaciones de salud física (especialmente para el dolor corporal) y mental. Aquellas que ya no están infectadas de forma aguda, pero que han tenido su infección en las últimas 4 semanas manifiestan puntuaciones en salud física más altas, pero aún más bajas en los puntajes de salud mental en comparación con la norma general. Los datos tienen especificidades según el país. La proporción de mujeres con calificaciones de salud mental por debajo de la media es menor en Suiza, seguida por Alemania, con la más alta de Italia y Rusia. En la población rusa, el 69% corren riesgo de depresión frente al 20% en la población general. Es decir, los resultados de SF-12V2 sugieren una carga significativa de angustia debido a la ITU, y un impacto significativo de ésta en la calidad de vida relacionada con la salud (175).

No sólo los datos del estudio GESPRIT revelan que las ITUr están asociadas con el estrés mental para un alto proporción de mujeres afectadas, lo que puede conducir al desarrollo de la depresión. Renard J en su estudio prospectivo observacional HARMONY estima que alrededor del 62% de los pacientes con ITUr declaran un cierto grado de depresión. El uso de un tratamiento profiláctico eficaz da lugar a una reducción de la incidencia de las ITU al final del estudio y a una mejoría concomitante en la calidad de vida de los pacientes (212).

Abrahamian FM investiga el impacto del tratamiento acertado para la cistitis sin complicaciones aguda en la calidad de vida relacionada con la salud usando el cuestionario de SF-36. Los pacientes con falta de respuesta clínica debido a la resistencia a los antibióticos tienen puntuaciones de calidad de vida inferiores, más horas faltadas del trabajo (6,8 horas vs 4,3 horas), más tiempo pasado en cama (21,8 horas vs 4,2 horas) y tres veces más horas perdidas para las actividades diarias (20,3 horas vs 6,8 horas) (190).

Pickard R en su ECA sobre 404 pacientes adultos sometidos a cateterismo limpio intermitente  $\geq 12$  meses que han sufrido al menos 2 ITU o son hospitalizados por ITU en el año previo asignados aleatoriamente a profilaxis oral una vez al día (n=203) con 50 mg de NTF o 100 mg de TMP o 250 mg de cefalexina comparados con grupo control sin profilaxis antibiótica (n=201) durante 12 meses que aspira a estudiar la frecuencia de las

ITU tratadas con antibióticos, reducción de episodios de ITU, desarrollo de resistencia a los antibióticos así como el estado de salud y actitudes de los participantes con respecto a los antibióticos resalta que en general, los participantes asignados a la profilaxis se muestran satisfechos con su tratamiento. De hecho, a los 12 meses, el 78 % de los participantes asignados a la profilaxis expresan preferencia de continuar con el tratamiento, mientras que el 20% de los participantes en el grupo sin profilaxis manifiesta una preferencia de comenzar la misma. La carga emocional, la práctica del cateterismo limpio intermitente y la incontinencia urinaria influyen en el bienestar, pero el estado de salud medido según el SF-36 durante 12 meses es similar entre los grupos y no se deteriora significativamente durante la ITU. En general, a los participantes no les preocupa el uso de antibióticos, incluido el posible desarrollo de resistencia antimicrobiana (200).

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUR (profilaxis diaria con NTF, estrógenos, arándano, acupuntura, y autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que pretende analizar la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente y el pagador, y la calidad de la salud relacionada con la salud registra que en el modelo de 3 ITU/año, la profilaxis con NTF es la más efectiva, reduciendo la tasa de ITU a 0,4 episodios/año, y el más caro para el pagador (821 \$ /año). El resto de las otras estrategias dan como resultado ahorros en los costes del pagador, pero son menos eficaces. El autotratamiento sintomático es la única estrategia que resulta en un ahorro de costes para el paciente, y es la estrategia más favorable en términos de coste por calidad de vida ajustada (QALY). Es decir, el uso diario de antibióticos es la estrategia más efectiva para la prevención de episodios recurrentes en comparación con la administración diaria de arándano, terapia diaria de estrógeno y acupuntura. Se reconocen ahorros en los costes para los pagadores y los pacientes en la mayoría de los regímenes, y una mejoría en los QALY de todos. La tasa de curación de ITU aguda usando una fluoroquinolona fue la variable más influyente en el QALY, con un rango de 348–361 QALD cuando la tasa de curación oscilaba entre el 90% y el 100% (196).

Como la mortalidad de la ITU en el paciente ingresado no es alta, la duración de la estancia hospitalaria se ha identificado como una medida de calidad en la gestión de la ITU, así como un factor determinante del coste, en particular debido a la idoneidad de la



elección de los antimicrobianos. Se ha señalado una relación inversa entre uso del antibiótico apropiado y la estancia hospitalaria, y por lo tanto los costes de salud, del paciente con ITU complicada (213).

El impacto económico para la institución asociado a la presencia de catéter uretral al ingreso por ITU, además del riesgo potencial de gérmenes resistentes apoya la incorporación de medidas específicas de calidad para la gestión del catéter uretral en estos pacientes (165).

#### **1.4.9. Impacto económico de la pielonefritis aguda**

El riesgo de que la cistitis progrese a PNA es bajo, y los riesgos son similares entre los tratados con antibióticos y los que no lo son, 0,15 % y 0,4 % respectivamente. Un metaanálisis de cinco ECA de tratamiento informa una incidencia similarmente baja de la PNA, del 0,34 % (214).

De los pacientes que tiene una ITU, desarrollarán PNA 0,39–1,2% de las mujeres y el 0,08–0,24% de los hombres. El riesgo de un segundo episodio de PNA dentro de 1 año después de la primera es del 9,2% para las mujeres y del 5,7% para los hombres, y el riesgo de un quinto episodio en 1 año de la cuarta es del 53% para las mujeres y del 50% para los hombres (193).

Patton JP computa que la PNA supone el ingreso de 189.000 estadounidenses al año, 79% de las cuales son mujeres, con unos costes hospitalarios promedio de 3.164 \$, lo que implica un impacto económico muy significativo (158).

Más recientemente, se contabiliza que anualmente 250.000 personas en los EE. UU. consultan a los médicos por PNA, de las que 100.000 son ingresadas, con unas tasas de hospitalización que varían del 28% al 60 %, y un coste anual total de 2,14 billones de \$ en año 2000 (2,9 billones \$ en 2013). De estos costes el 65 % son costes directos, y el 83 % ocasionados por la atención hospitalaria. No obstante, los pacientes con PNA se manejan cada vez más como pacientes ambulatorios, reduciendo considerablemente los costes (193).

Padecer una PNA no significa necesariamente necesidad de ingreso, esta circunstancia depende principalmente del estado clínico del paciente. Si bien es motivo de discusión, puede ser tratada ambulatoriamente si son capaces de tomar líquidos vía oral, no embarazo o DM ni otros factores de riesgo. En estos casos, la atención

ambulatoria sin ser menos eficaz es más barata, ya que los costes generados por los pacientes hospitalizados son de 7,5 veces más que los costes ambulatorios (158).

La gestión tradicional de la PNA ha implicado hospitalización y antibioterapia IV. La incidencia de hospitalización es mayor en mujeres (11,7 por 10.000) que en hombres (2,4 por 10.000), si bien los hombres hospitalizados tienen más mortalidad que las mujeres (16,5 por 1.000 vs 7,3 por 1.000 hospitalizaciones). Sin embargo, las pautas recientes recomiendan que la mayoría de estos episodios cuando son leves o moderados pueden ser tratados con antimicrobianos orales de forma ambulatoria. Esto tiene importantes implicaciones económicas, así cuando un paciente se trata ambulatoriamente con una fluoroquinolona o TMP el coste total es de 605,43 \$, en contraste con los 8.315 \$ cuando es hospitalizado (193).

En aquellos pacientes que precisan cursos largos de tratamiento antibiótico intravenoso, se ha sugerido su administración de forma ambulatoria como estrategia de ahorro de costes. Si bien puede generar ahorro en costes por cuidado en el hospital, puede tener un impacto importante sobre el consumo total de recursos al tener que asumir los cuidados en el hogar sin verdaderas ganancias económicas desde el punto de vista del paciente o la sociedad (158).

La PNA en el embarazo puede causar morbilidad grave. En un estudio realizado en 2006, las pacientes embarazadas hospitalizadas debido a PNA permanecen una media de 2,8 días con un coste anual de 263 millones \$ (215).

El tratamiento tradicional para la PNA en el paciente hospitalizado ha incluido antibióticos IV hasta que el paciente ha estado afebril durante 24 o 48 horas, seguida de un curso de antibióticos orales cuya elección es guiada por los resultados del urocultivo. En cualquier caso, se ha observado que los costes de la antibioterapia representan una mínima cantidad de los costes directos totales, entre el 2-8 %. Por ello, los beneficios económicos deben buscarse en menores costes de preparación y administración, desarrollo de terapia efectiva de corto curso que requiere menos evaluaciones de seguimiento, así como menores efectos secundarios (158).

Sólo en los últimos años se ha cuestionado la necesidad de hospitalizar a todos los pacientes con PNA. Desde una perspectiva económica se ha observado que los pacientes hospitalizados tienen costes 7,5 veces más altos que los tratados de forma ambulatoria. No obstante, no está clara cuál es la estrategia ideal (alta inmediata, observación seguida por alta precoz, etc.). Es destacable que los costes de los antimicrobianos son una pequeña

proporción del coste total, por ello la adecuada selección antimicrobiana es esencial, al generar los fracasos del tratamiento morbilidad adicional y aumentar el coste de la atención (193).

En cuanto al seguimiento de los pacientes, parece razonable individualizar la decisión de solicitar pruebas de imagen complementarias aplazando su realización en las mujeres adultas con un primer episodio de PNA sin complicaciones, reservándolo para cuando haya una respuesta deficiente a la antibioterapia o haya sospecha de complicación (158).

Brown P a través de un modelo de árbol de decisión estima el total de los costes directos e indirectos de la PNA (en dólares del año 2000) en EE. UU. Desde la perspectiva de la sociedad el total de costes derivados asciende a 2,14 billones de \$. De estos costes el 65 % son costes directos, y de éstos el 85 % (1,66 billones de \$) resultan de la hospitalización del 20 % de los pacientes. Es decir, los costes son muy sensibles a las tasas de hospitalización (193).

En este mismo análisis de Brown P contabiliza que dentro de los costes indirectos 398 millones de \$ son costes derivados de la pérdida de trabajo como resultado de discapacidad, y el 47 % del total de los costes indirectos (351 millones de \$) como consecuencia de la pérdida de productividad derivada de la muerte prematura (193).

Por otro lado, Brown P según su modelo de árbol de decisión previendo un incremento de los costes de los procedimientos clínicos y de los fármacos del 5 % anual, así como que la resistencia bacterianas precisarán de fármacos más caros, calcula que el coste anual de la PNA del año 2000 de 2,14 billones de \$, ascenderá a 3,36 billones de \$ en 2010, y 4,82 billones de \$ en 2020 (193).

Kim K en su análisis prospectivo que anhela evaluar el efecto de un protocolo predeterminado para la gestión de PNA sobre las tasas de hospitalización y los costes médicos en 388 pacientes atendidos en Urgencias constata que en comparación con antes de que se adoptase el protocolo, una vez implementado éste la tasa de hospitalización (15,1% vs 47,7%;  $p<0,01$ ), y por tanto los costes medios directos (1.520 \$ vs 263 \$;  $p<0,001$ ) son significativamente menores. Sin embargo, no se observa ninguna diferencia significativa respecto a las tasas de revisita a Urgencias después del alta inicial (11,9% vs 15,1%,  $p=0,38$ ), ni en cuanto a la hospitalización posterior (5,8 % vs 8,5 %;  $p=0,42$ ). La tasa de ingreso definitivo, es decir ingreso inicial y después de visitar Urgencias tras el alta (52,1% vs 20,1%;  $p<0,001$ ) también es significativamente menor. La implementación

del protocolo para la gestión de PNA reduce 3 veces el número de ingresos, y por ello resulta en un ahorro de costes, con un ahorro total de 155.855 \$ (192).

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUR (profilaxis diaria con NTF, estrógenos, arándano, acupuntura, y autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que pretende analizar la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente y el pagador, y la calidad de la salud relacionada con la salud registra que en el modelo de 3 ITU/año, la profilaxis con NTF es la más efectiva, reduciendo la tasa de ITU a 0,4 episodios/año, y el más caro para el pagador (821 \$ /año). El resto de las otras estrategias dan como resultado ahorros en los costes del pagador, pero son menos eficaces. Así mismo, se comunica que la probabilidad de PNA es la variable más influyente en coste general para el pagador, que va de una reducción del 23% a un aumento del 346% del coste total del pagador con una probabilidad en el modelo que oscila entre 0 y 0,8. En menor medida, la probabilidad de PNA agua afecta los costes del paciente, con una reducción del 5% a un aumento del 191% en los costes totales (196).

## **1.5. COSTES INDIRECTOS**

### **1.5.1.Importancia y definición de costes indirectos**

Las evaluaciones económicas de la salud, es decir la evaluación de la eficacia en función de los costes de una intervención, son ayudas útiles para tomadores de decisiones responsables de la asignación de recursos para el cuidado de la salud. Cada vez se considera más relevante la inclusión de los costes de productividad relacionados con salud en estas evaluaciones, que pueden ser sustanciales para ofrecer una visión más completa a los tomadores de decisiones en este ámbito, por lo que son necesarios instrumentos válidos y confiables para su cuantificación (216).

A lo largo de los años han surgido una serie de instrumentos con potencial para estimar los costes de productividad relacionados con la salud, cada uno con sus fortalezas y debilidades, que se diferencian por amplitud de contenido, enfoque para cuantificar las diversas fuentes de pérdida de productividad (ausentismo, presentismo, trabajo no remunerado), compatibilidad con diferentes valoraciones, y evidencia psicométrica disponible. En definitiva, se diferencian por su aplicabilidad en las evaluaciones económicas de la salud (217-221).

Los costes de productividad o costes indirectos se omiten frecuentemente de las evaluaciones económicas, a pesar de su fuerte impacto en resultados de rentabilidad debido en parte a la falta de estandarización con respecto a la metodología de estimación de costes de productividad. En ese sentido, se recomienda incluir no sólo las pérdidas de productividad debidas al ausentismo y el presentismo, sino también las relacionadas con una menor productividad en el trabajo no remunerado. Para ello hay varios instrumentos y enfoques disponibles, cada uno con sus fortalezas y debilidad, que permiten medir y valorar la productividad relacionada con la salud (221).

### **1.5.2.Exclusión de costes de productividad**

Las evaluaciones económicas que toman una perspectiva social deben incluir todos los costes sociales relevantes y efectos, independientemente de dónde impactan estos costes. Por el contrario, las evaluaciones que toman una perspectiva sanitaria limitan los costes a los que repercuten al presupuesto sanitario, es decir gastos médicos. En la actualidad no existe consenso sobre que perspectiva es la más adecuada, no obstante, la tendencia actual aboga por una perspectiva social (221).

Un ejemplo importante de los costes que repercuten fuera del presupuesto sanitario son los costes de productividad debido a los problemas de salud, que se pueden definir como los costes asociados a la pérdida de producción y los costes de reposición debidos a enfermedades, discapacidades y muertes de personas productivas, tanto pagadas como no remuneradas (193).

Las evaluaciones económicas que toman una perspectiva social deberían incluir los costes de productividad, sin embargo, están excluidos de la mayoría de estas evaluaciones. Esto es preocupante, ya que a menudo afectan significativamente a los resultados de rentabilidad, y pueden ser incluso mayores que los costes médicos. Su exclusión puede conducir a una información errónea de los costes y beneficios reales de una determinada opción terapéutica (220).

La exclusión de los costes de productividad puede ser en parte explicado por razones éticas, es decir cuando las intervenciones sanitarias mejoran la productividad de

los pacientes esto puede resultar en resultados más favorables de rentabilidad para tratamientos dirigidos a pacientes laboralmente activos que dirigidos a pacientes que no trabajan (p. ej. ancianos). Otra explicación de la frecuente exclusión de los costes de productividad en las evaluaciones económicas puede ser la falta de orientación y estandarización de la metodología para incluir costes de productividad (222).

### **1.5.3.Cálculo de coste de productividad**

Es motivo de controversia el cómo realizar estimaciones de costes de productividad válidas para su uso en evaluaciones económicas, siendo los tres aspectos principales del cálculo del coste (221):

- identificación de cambios de productividad relacionados con la salud
- medición de la productividad
- valoración de los cambios en la productividad

#### **1.5.3.1.Identificación de pérdidas de productividad**

Comúnmente se identifican dos tipos de pérdidas de productividad relacionados con el trabajo remunerado: el absentismo y el presentismo. El absentismo se refiere a las pérdidas de productividad relacionadas con la no asistencia al trabajo debido a la mala salud. El presentismo se relaciona con la reducción de la productividad, en términos de calidad o cantidad, en el trabajo debido a problemas de salud. Los costes asociados con el presentismo pueden ser sustanciales, incluso superando en algunas ocasiones a los relacionados con el absentismo, aunque raramente se les incluye en las evaluaciones económicas (223, 224).

Si se pretende realizar una evaluación económica desde una perspectiva social y una estimación precisa de los costes de productividad se deben identificar las fuentes pertinentes de la pérdida de productividad y la estimación de costes deberá incluir costes remunerados de ausentismo y presentismo, así como los costes relacionados con el trabajo no remunerado (219).

#### **1.5.3.2.Trabajo no remunerado**

El trabajo no remunerado es la producción de bienes y servicios que no se venden en un mercado convencional. Se puede distinguir tres tipos principales de actividades: trabajo doméstico, el trabajo de cuidado, y el trabajo voluntario (221).

Aunque el trabajo no remunerado es de gran valor económico y contribuye al bienestar de las sociedades, se omite injustamente de la gran mayoría de las evaluaciones económicas, incluso de las que afirman explícitamente tener una perspectiva social (220).

A veces puede ser difícil distinguir trabajo no remunerado de actividades de ocio, para ello es aplicable el “criterio de tercera persona”, es decir todos los elementos reemplazables por una tercera persona se consideran trabajo no remunerado, y los no reemplazables se consideran de ocio (220).

Además del trabajo remunerado, la mala salud también puede afectar la capacidad de uno para realizar actividades productivas fuera del mercado laboral convencional, es decir puede afectar al trabajo no remunerado como actividades de voluntariado, actividades domésticas (por ejemplo, limpieza, cocina) o actividades de cuidado (niños o mayores). La relevancia del trabajo no remunerado depende de la perspectiva, no obstante, desde una perspectiva social estas actividades laborales no remuneradas tienen valor económico y contribuyen al bienestar social y por lo tanto su no realización debido a un problema de salud conlleva un coste (216).

### **1.5.3.3. Multiplicadores y compensación**

Es importante destacar que los problemas de salud pueden no sólo afectar la productividad de la persona enferma, sino también la productividad de los compañeros de trabajo en caso de que exista dependencia del equipo o la sustitución de trabajador enfermo sea difícil. Por otro lado, los cambios en la productividad por problemas de salud no necesariamente conducen a pérdidas en la productividad final, ya que puede haber compensación por los compañeros de trabajo o por el propio enfermo a su regreso en las horas normales de trabajo. Estos mecanismos de compensación no son sin coste, ya que pueden poner presión adicional sobre los trabajadores, aunque pueden resultar en costes sociales más bajos que la compensación en horas extras (225).

Más allá del ausentismo y el presentismo, se han observado mecanismos de compensación que pueden reducir sustancialmente la pérdida de productividad después de una enfermedad del trabajador. La productividad se puede compensar si el trabajador repara el trabajo perdido, es decir hay una autocompensación durante el trabajo normal o con horas extra no pagadas, o bien algunas de las tareas son asumidas por colegas, o bien el empleador realiza nuevas contrataciones (224).

Por otro lado, la enfermedad de un trabajador también puede poner en peligro la productividad del equipo (efecto multiplicador), especialmente si la producción está orientada al equipo, si el enfermo es un miembro clave difícil de reemplazar, o la producción no puede ser pospuesta (226).

#### **1.5.3.4. Problemas de medición en los cambios de productividad**

Para el trabajo remunerado, la cuantificación directa de la reducción de la producción puede ser difícil para algunos puestos de trabajo que no producen resultados tangibles, por ejemplo, trabajos basados en el conocimiento (219).

Un más enfoque práctico y de uso común es estimar pérdida de productividad laboral relacionada con la salud utilizando cuestionarios de autoreporte, cuantificando el tiempo de trabajo perdido atribuidos al ausentismo y al presentismo. Esta relación puede no ser directamente proporcional debido a mecanismos de compensación, dinámicas del equipo de trabajo, y/o disponibilidad de personal adicional (224).

En comparación con el trabajo remunerado, la pérdida de productividad en el trabajo no remunerado es inherentemente más difícil de cuantificar ya que estas actividades además de diversas y menos estructuradas a veces son difíciles de separar claramente del ocio (220).

A lo largo de los años, se han planteado los méritos del capital humano y el enfoque de coste de fricción para valorar la productividad perdida.

El enfoque de capital humano postula que los costes de productividad relacionados con la salud deben representarse como una función de la cantidad de tiempo de trabajo perdido debido a razones de salud y el salario esperado sobre un determinado período de interés. Se usa comúnmente, siendo sus fortalezas la facilidad computacional, la plausibilidad intuitiva, y la coherencia con la teoría económica. Sin embargo, una



crítica clave es que los costes de productividad pueden ser excesivamente elevados en algunos casos (216).

Como alternativa al anterior, el enfoque de coste de fricción argumenta que la pérdida de productividad relacionada con la salud sólo se limitaría a un "período de fricción" necesario para la restauración del nivel de producción anterior. Este enfoque genera estimaciones de costes más bajas (216).

Para asignar al valor monetario por la pérdida de trabajo no remunerado el enfoque de coste de oportunidad se sugiere más comúnmente como alternativa viable en la literatura. Para el enfoque de coste de oportunidad el valor de trabajo perdido no remunerado se basaría en el potencial valor de uso alternativo del tiempo (216).

### **1.5.3.5. Valoración de los cambios de productividad según el enfoque**

#### **1.5.3.5.1 Valoración de los cambios de productividad según el enfoque: Trabajo remunerado**

La valoración de los cambios de productividad relacionados con la salud en las evaluaciones económicas puede realizarse desde tres enfoques: enfoque de capital humano, coste de fricción, y el enfoque del grupo especial de los Estados Unidos (218).

En los enfoques de capital humano y el coste de fricción el valor de los costes de productividad es en términos monetarios. El enfoque de capital humano tiene en cuenta de forma bruta el tiempo perdido por problemas de salud independientemente del periodo de ausencia, p ej: si un individuo tiene un salario bruto de 5.000 \$/mes, y está ausente debido a alguna enfermedad durante 17 meses, los costes totales de productividad se estiman en  $17 \times 5.000 \$ = 85.000 \$$ . El enfoque de coste de fricción limita los costes de productividad con el tiempo que se tarda en contratar y capacitar a un trabajador sustituto. Por lo tanto, los costes de productividad según el enfoque de capital humano son generalmente superiores a los calculados de acuerdo con el coste de fricción (221).

No está claro cuál de los dos enfoques es mejor. Una solución intermedia en este asunto sería calcular los costes de productividad con ambos enfoques, que también puede mejorar la comparabilidad y la transferibilidad de los resultados del estudio (220)

El enfoque del panel estadounidense no valora los costes de productividad en términos monetarios, lo hace en términos de efectos de calidad de vida relacionados con los cambios de ingresos debidos a la salud. No obstante, hay dudas al respecto de la fiabilidad y recomendación de este planteamiento en evaluaciones económicas (217, 227).

Además de determinar el enfoque de valoración, es importante decidir cómo se puede traducir la pérdida de productividad en valores monetarios. En teoría, los valores aplicados a los cambios de productividad deben parecerse al valor de la producción perdida lo más estrechamente posible. En promedio, el valor añadido producido por el empleado enfermo puede estimarse a través de la tasa bruta de salario. A veces puede ser conveniente usar las tasas salariales por edad y género, otras veces se recurre a los valores del PIB per cápita o pagos por enfermedad (220).

#### **1.5.3.5.2. Valoración de los cambios de productividad según el enfoque: Trabajo no remunerado**

El valor social del trabajo no remunerado puede no ser fácil de determinar. Se han descrito dos posibles enfoques (228):

- En el enfoque de coste de oportunidad, el valor de una hora de trabajo no remunerado equivale al valor de una hora de trabajo remunerado, y por tanto difiere entre personas con salarios diferentes
- En el enfoque de sustituto, el valor monetario del trabajo no remunerado se basa en el valor del mercado más cercano de la tarea a sustituir. Así, las tareas domésticas, por ejemplo, se pueden valorar utilizando el precio medio de un ama de llaves profesional.

#### **1.5.3.6. Instrumentos de medida de costes de productividad**

Un instrumento que estime los costes de productividad relacionados con la salud debe demostrar fiabilidad (reproducibilidad y consistencia interna) y validez (mide lo que pretende medir) como propiedades psicométricas fundamentales (216).

Dentro de los instrumentos que pueden administrarse en forma de cuestionario para estimar los costes de productividad diseñados para ser genéricos con aplicabilidad, y que han pasado pruebas psicométricas formales podemos diferenciar:

- Health and Labor Questionnaire (HLQ)
- Health and Work Performance Questionnaire (HPQ)
- Health-Related Productivity Questionnaire Diary (HRPQ-D)
- Productivity and Disease Questionnaire (PRODISQ)
- Quantity and Quality method (QQ)
- Stanford Presenteeism Scale 13 (SPS-13)
- Valuation of Los Productivity (VOLP)
- Work and Health Interview (WHI)
- Work Limitations Questionnaire (WLQ)
- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)
- Work Productivity Short Inventory (WPSI)
- el iMTA Cuestionario de coste de productividad (iPCQ)

#### **1.5.3.6.1. Health and Labor Questionnaire (HLQ) y su forma breve (SF-HLQ)**

Es un instrumento integral que utiliza para medir los costes asociados de pérdida producción debido a la enfermedad un período de recolección de datos de 2 semanas relativos absentismo, presentismo y trabajo no remunerado. Como fortalezas adicionales permite una evaluación exhaustiva del trabajo no remunerado, es decir corrige sustitución. Es uno de los pocos instrumentos diseñados para tener compatibilidad con el enfoque de coste de fricción. Aunque no suele llevar más de 10 minutos, se han observado tasas de finalización subóptimas y dificultades con el método de estimación directa de horas para evaluar el presentismo (229).

#### **1.5.3.6.2. Health and Work Performance Questionnaire (HPQ)**

Desarrollado en colaboración con la OMS, está diseñado para cuantificar el impacto de problemas de salud en la productividad laboral, existiendo versión larga y corta según los objetivos del investigador. Evalúa varias medidas de productividad: absentismo absoluto, absentismo relativo, presentismo absoluto y relativo. Estas medidas se han testado frente a indicadores significativos de productividad (p. ej., registros de nómina, clasificaciones de supervisor) (230).

Sus principales limitaciones vienen derivadas del no considerar la pérdida de productividad para el trabajo no remunerado, la no clara aplicabilidad de algunas métricas de productividad como el presentismo reactivo, así como la no evaluación de los mecanismos de compensación ni la dinámica del equipo de trabajo (230).

#### **1.5.3.6.3. Health-Related Productivity Questionnaire Diary (HRPQ-D)**

Es un cuestionario corto, altamente factible, que evalúa la pérdida de productividad para el trabajo remunerado y no remunerado, e incluye dominios sobre ausentismo (horas perdidas), presentismo laboral (menor efectividad en el trabajo), y cambios de estado de trabajo (p. ej., jubilación anticipada o reducción de tiempo completo a empleo a tiempo parcial) (11).

Se consideran limitaciones la escasez de pruebas psicométricas, la no evaluación de los mecanismos de compensación ni la dinámica del equipo de trabajo, y el no considerar las actividades educativas trabajo no remunerado (216).

#### **1.5.3.6.4. Productivity and Disease Questionnaire (PRODISQ)**

Es un instrumento bastante exhaustivo, ya que evalúa la pérdida de productividad por absentismo, presentismo, mecanismos de compensación y dinámica del trabajo de

equipo. Adicionalmente incluye módulos para la investigación de los empleadores, perspectivas de costes de productividad, así como costes administrativos y de gestión de las enfermedades de los trabajadores (231).

Se consideran limitaciones la no evaluación de la pérdida de productividad por trabajo no remunerado, la necesidad de participación de empleadores o gerentes, así como la escasez de pruebas psicométricas en diversos módulos (216).

#### **1.5.3.6.5.Quantity and Quality method (QQ)**

Es un método breve y muy factible, diseñado para evaluar el impacto de la salud sobre la cantidad y la calidad del trabajo realizado durante el día de trabajo más reciente, y que sirve como una indicación del presentismo (232).

Sólo permite evaluar el presentismo, y aunque los conceptos de cantidad y calidad del trabajo son intuitivos y tienen amplia relevancia, hay alguna incertidumbre sobre cómo amalgamar las puntuaciones de los ítems de cantidad y calidad (216).

#### **1.5.3.6.6.Stanford Presenteeism Scale 13 (SPS-13)**

Es un cuestionario relativamente breve que ofrece la oportunidad de evaluar la pérdida de productividad atribuida, desde múltiples perspectivas de presentismo, debido sólo a una condición de salud primaria (231).

No obstante, son posibles limitaciones la no evaluación de productividad por trabajo no remunerado, la no certeza de saber en qué medida los encuestados son capaces de atribuir con precisión la pérdida de productividad a una sola condición de salud, la limitada evidencia psicométrica, el no evaluar los mecanismos de compensación ni la dinámica del equipo de trabajo (233).

#### **1.5.3.6.7.Valuation of Lost Productivity (VOLP)**

Es un Instrumento muy completo que, sin la participación del empleador o gerente, evalúa la pérdida de productividad para absentismo, presentismo, trabajo no

remunerado, mecanismo de indemnización y dinámicas del equipo de trabajo. Adicionalmente el cuestionario permite que los multiplicadores de salarios se deriven como un factor de ajuste, que es un enfoque prometedor para relacionar los salarios a una productividad marginal (219).

Se consideran limitaciones su extensión, que sólo se considerará el trabajo no remunerado "reemplazado", y la dependencia de empleados que tengan suficiente conocimiento sobre la dinámica del equipo de trabajo para obtener multiplicadores salariales (216).

#### **1.5.3.6.8. Work and Health Interview**

A pesar de ser un cuestionario asistido por computadora, tiene un tiempo de cumplimentación razonable. Este instrumento ha sido validado frente al trabajo administrativo, así como con los datos diarios (234).

Se reconocen como limitaciones la no cuantificación de la pérdida de productividad por trabajo no remunerado, la limitada evidencia psicométrica, el no evaluar los mecanismos de compensación ni la dinámica del equipo de trabajo (216).

#### **1.5.3.6.9. Work Limitations Questionnaire (WLQ)**

Es un instrumento que evalúa las limitaciones relacionadas con la salud mientras se realizan demandas de trabajo específicas. La puntuación del índice WLQ representa el porcentaje de pérdida de productividad de los empleados, es decir es una métrica de productividad para estimar costes de productividad debido al presentismo (235).

Aunque es uno de los instrumentos de productividad de trabajo más ampliamente probados hasta la fecha, sólo evalúa el presentismo, y la generalidad de la fórmula del índice WLQ no está clara ya que este se derivó de trabajadores de un determinado entorno laboral (216).

#### **1.5.3.6.10. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)**

El WPAI es un cuestionario muy breve, que consta de seis preguntas que evalúan el estado actual laboral: número de horas perdidas debido a problemas de salud, número de horas perdidas debido a otras razones, horas realmente trabajadas, grado en que la salud afectó a la productividad mientras trabajaba, y el grado en que la salud afectó a actividades no remuneradas. De ellas pueden derivarse cuatro mediciones: absentismo, presentismo, porcentaje deterioro general del trabajo debido a la salud, y porcentaje de deterioro de la actividad debido a la salud (236).

El WPAI es uno de los instrumentos de productividad de trabajo más ampliamente probados hasta la fecha, está disponible en versión general y también adaptado a condiciones de salud específicas, y evalúa la pérdida de productividad para el trabajo remunerado y no remunerado (237).

Se reconocen como limitaciones el que en la evaluación del déficit de actividad las actividades de ocio no se distinguen del trabajo no remunerado, así como no evaluar los mecanismos de compensación ni la dinámica del equipo de trabajo (216).

#### **1.5.3.6.11. Work Productivity Short Inventory (WPSI)**

Considera el ausentismo y el presentismo, ofreciendo la oportunidad de evaluar la pérdida de productividad atribuida hasta a 15 condiciones de salud comunes, así como los cuidados proporcionados por los empleados a sus cónyuges dependientes o ancianos. Así, puede ser breve si solo hay algunas condiciones relevantes para el evaluado, aunque de lo contrario puede ser largo (238).

Se reconocen como limitaciones la no consideración de la pérdida de productividad para el trabajo no remunerado, posibilidad de computo doble a la hora de responder, la limitada evidencia psicométrica, el no evaluar los mecanismos de compensación ni la dinámica del equipo de trabajo (216).

#### **1.5.3.6.12. iMTA Cuestionario de coste de productividad (iPCQ)**

El iPCQ es un cuestionario corto y en lenguaje sencillo, que consta de varias preguntas de fondo y cuenta con tres módulos de productividad separados para medir absentismo, presentismo y trabajo no remunerado. Los costes de productividad se pueden calcular de acuerdo con el enfoque de capital humano o el enfoque de los costes de fricción. Ha sido validado por medio de un estudio de viabilidad entre la población general (239).

En resumen, las diferencias principales entre los instrumentos de medida de costes de productividad que determinan su aplicabilidad en las evaluaciones económicas de la salud son la exhaustividad del contenido, el acercamiento a la medición del presentismo, y la evidencia psicométrica disponible. Actualmente, no hay consenso sobre el mejor instrumento en el campo. No se puede hacer una recomendación definitiva, y la elección ideal puede variar dependiendo del objetivo previsto. No obstante, las cuestiones clave que el potencial usuario deben considerar a la hora de seleccionar su instrumento para evaluar los costes indirectos son: propósito, perspectiva, pragmatismo, población a estudiar y evidencia psicométrica (216).

Para aumentar la estandarización y la comparabilidad a través de estudios, puede ser aconsejable utilizar cuestionarios validados para recopilar datos sobre la pérdida de productividad relacionada con la salud. Existen muchos instrumentos, pero es conveniente recomendar utilizar instrumentos que incluyan absentismo, presentismo y trabajo no remunerado. Hay tres cuestionarios que cumplen con estas condiciones: el cuestionario de salud y trabajo (HLQ), el iMTA Cuestionario de coste de productividad (iPCQ), y la valoración de la productividad perdida (VOLP) (221).

#### **1.5.3.7.Frecuencia de medición y período de recuperación**

Los cuestionarios de productividad piden a los encuestados que proporcionen información sobre su productividad durante un periodo de tiempo, aunque no hay normas claras respecto a éste. Se ha comunicado que periodos de recuperación demasiados largos o cortos aumentan la probabilidad de imprecisión y sesgo de recuperación. Se recomienda para no influir negativamente en la exactitud de las medidas autonotificadas períodos de recuperación no superiores a los 2 meses para el absentismo, y no de más de 7 días para el presentismo (240).



### **1.5.3.8. Estimación práctica de costes indirectos**

#### **1.5.3.8.1. Estimación práctica de costes de ausentismo**

Estimar el coste de productividad en caso de ausentismo a corto plazo del trabajo remunerado es similar para el coste de fricción y el enfoque de capital humano. En caso de ausentismo a largo plazo, si hay diferencias importantes entre los dos enfoques.

En caso de absentismo a corto plazo, en primer lugar, se calcula el número de horas trabajado por día laborable.

Hombre 40 años que trabaja 40 horas/semana (en 5 días) x 8 horas trabajo/día. Si pierde 4 días de trabajo:  $4 \times 8 = 32$  horas trabajo perdidas. Si consideramos que el coste 1 hora trabajo perdida para varón 40-45 años es de 36,67 € → Los costes relacionados con ausentismo para este trabajador serían  $32 \text{ horas} \times 36,67 \text{ €} = 1.173 \text{ €}$

En caso de ausentismo a largo plazo, si hay diferencias importantes entre los dos enfoques.

En el caso del ausentismo a largo plazo, el coste según el enfoque de capital sería como sigue. Mujer 62 años que trabaja 27 horas/semana (en 3 días) x 9 horas trabajo/día. Asumiendo un periodo de 52 semanas, y que cae enferma al final de la semana 10 y permanece ausente del trabajo durante el resto del año →  $27 \text{ horas} \times 42 \text{ semanas} = 1.134$  horas perdidas. Si consideramos que el coste 1 hora trabajo perdida para mujer 60-65 años es de 28,67 € → Los costes relacionados con ausentismo para este trabajador serían  $1.134 \text{ horas} \times 28,67 \text{ €} = 32.512 \text{ €}$ , según enfoque de capital humano.

Utilizando el método de coste de fricción, la estimación de coste relacionada con el ausentismo dependería de la duración del período de fricción, es decir del período requerido para sustituir un trabajador enfermo, considerando que después de ese período se supone que no hay pérdida de productividad. Si estimamos que el periodo de fricción es de 23 semanas, siguiendo con el ejemplo previo, el periodo de fricción sería de  $27 \text{ horas} \times 23 \text{ semanas} = 621 \text{ horas}$ , lo que resultaría en un coste de  $621 \text{ horas} \times 28,67 \text{ €} = 17.804 \text{ €}$ , según enfoque de coste de fricción.

#### **1.5.3.8.2. Estimación práctica de costes de presentismo**

Se calculan usando los cuestionarios iPCQ y VOLP.

En el iPCQ se pregunta en un periodo de 4 semanas al trabajador sobre la cantidad de trabajo que pudieron hacer comparado con normal (0=no puede hacer ningún trabajo, 10=capaz de hacer tanto como normal).

P. ej: Supongamos que el encuestado sufrió problemas de salud en el trabajo en 10 días en el periodo estudiado, y respondió 8 en la escala numérica. En otras palabras, fue capaz de hacer alrededor de 80% de trabajo que haría normalmente → Pérdida de productividad de 20 %/día → 10 días x 0,2 = 2 días laborables o 16 horas → los costes de productividad relacionados con el presentismo se calcularían en 16 horas x 36,67 € = 587 €

Por otro lado, en el VOLP se les pregunta en un periodo de 7 días por cuántas horas habrían necesitado para el mismo trabajo cuando no sufrían problemas de salud.

P. ej: El encuestado afirma que trabajó 30 horas para completar el trabajo en los últimos 7 días. No obstante, afirma que habría necesitado 25 horas para hacer la misma cantidad de trabajo si no estuviese sufriendo problemas de salud → El porcentaje de pérdida de tiempo entonces equivale a  $(30-25)/30=17\%$ .

#### **1.5.3.8.3. Estimación práctica de costes de trabajo no remunerado**

El trabajo no remunerado se mide de una manera conceptualmente diferente en el iPCQ y el VOLP. En el iPCQ se les pregunta por cuántos días se vieron obligados a hacer menos trabajo no remunerado debido a problemas de salud, así como cuanto tiempo necesitaría un sustituto para hacer estas tareas que el encuestado no es capaz de hacer, independiente del mecanismo de compensación.

Por otro lado, en el VOLP se les pregunta cuántas recibieron ayuda con el trabajo no remunerado debido a problemas de salud. En otras palabras, sólo se incluye el trabajo no remunerado sustituido.

Si se aplica el método de coste de oportunidad, los costes relacionados a la pérdida de trabajo no remunerado se calculan de la siguiente manera.

P. ej: si el declarante afirma que tuvo que recortar su trabajo no remunerado 15 días, y un sustituto tuvo que realizarlo a razón de 1 hora al día → 15 horas x 17,50 € (salario medio por hora neto de una mujer entre 60 y 65 años) = 262,50 €.

Si se aplica el enfoque de proxy bueno, las 15 horas de trabajo perdido no remunerado se multiplicaría por los costes de un sustituto de mercado cercano. Si aplicamos el valor de 12,50 €/hora para un trabajador doméstico remunerado, el coste estimado sería 15 horas x 12,50 € = 188 €.

#### **1.5.4. Absentismo laboral: Informe Adecco**

El absentismo (entendido como el porcentaje de horas no trabajadas sin contar vacaciones ni festivos respecto a la jornada pactada efectiva) es un fenómeno social, económico y laboral que afecta de manera directa a nuestra sociedad y a nuestro sistema productivo y sanitario. Esta práctica ha supuesto durante el 2017 un coste total que asciende a 76.449,53 millones de €, lo que supone un incremento del 10,58% interanual (241).

Este informe de absentismo laboral realizado por el grupo Adecco, consultora líder mundial en gestión de RR. HH. con más de 126.000 contrataciones en 2017, en colaboración con la Asociación de Mutuas de Accidentes de Trabajo (AMAT), FREMAP y las Universidades Carlos III de Madrid y UNED pretende analizar las cifras de este fenómeno en nuestro país y las posibles medidas de su prevención y gestión a partir de los datos sobre horas trabajadas y no trabajadas procedentes de la Encuesta Trimestral de Coste Laboral (ETCL) del Instituto Nacional de Estadística (INE) (241).

En España, la tasa de absentismo, especialmente influenciada por la incapacidad temporal, ha repuntado en el 2017 hasta el 5%, es decir crece un 21% desde 2014, lo que la sitúa en nuevo máximo histórico. Hasta entonces, el máximo se alcanzó en 2007, cuando era del 4,95%. La tasa de absentismo por incapacidad temporal ha crecido un 4%, hasta el 3,58%, y la tasa de absentismo por otras causas ha crecido cada año hasta estabilizarse ahora en el 1,42% (241).

El absentismo es diferente según sector de actividad laboral, siendo mayor hasta del 5,1 % en sector servicios e industria, alcanzando niveles similares al 2007 tras descenso en los años entre 2007-2013, posiblemente debido a la crisis económica (241).

Del total de los procesos de baja por incapacidad temporal, el 86,36% (843.921 procesos con 33.773.765 días de baja) se derivan de contingencia común (accidente no laboral o enfermedad común) cuya baja y asistencia sanitaria se presta por el Servicio Público de Salud y las prestaciones económicas son gestionadas por la mutua desde el día 16 de la baja médica. Las de origen profesional (accidentes de trabajo o enfermedades profesionales), suponen el 13,64% en los que la asistencia sanitaria y prestaciones económicas son cubiertas por la mutua a partir del día siguiente al de la baja (241).

La incidencia de los procesos disminuye en función de la edad de forma que, en el grupo de hasta 34 años, se alcanza el mayor índice (33,64 en hombres y 41,33 en mujeres). Sin embargo, el índice de días de baja se incrementa considerablemente a medida que aumenta la edad. Los mayores de 49 años alcanzan el mayor índice con 1.692 días de baja por cada 100 hombres y 2.237 días por cada 100 mujeres (241).

El 67% de las bajas por incapacidad temporal se concentran en cuatro grupos de diagnóstico: infecciosas, trastornos musculoesqueléticos, traumáticos y psiquiatría. Las enfermedades infecciosas son el primer grupo de diagnóstico en cuanto a índice de procesos con un índice total de 8,76 bajas por cada 100 trabajadores y una duración media de 8,33 días (241).

El absentismo derivado de la incapacidad temporal por contingencias comunes y su coste económico, con un alto grado de correlación con variables como el PIB y el empleo, han ido empeorando desde el inicio de la recuperación en 2013, si bien en 2016 y 2017 su mal comportamiento se ha visto agudizado. De hecho, en 2017 se han producido 4.625.484 procesos de incapacidad temporal de contingencias comunes, un 8,30% más que en 2016, cuando la población media protegida ha crecido solo un 3,69%. El coste total del absentismo por incapacidad temporal por contingencias comunes en ese mismo ejercicio asciende a 76.449,53 millones de €, lo que supone un incremento del 10,58% interanual. De forma desglosada, el gasto en prestaciones económicas a cargo de mutuas y Seguridad Social asciende a 6.653,81 millones de €, el coste directo para las empresas es de 6.218,56 millones de €, y el coste de oportunidad en términos de la

producción de bienes y servicios que se dejaron de producir asciende a 63.577,16 millones de €, es decir un 5,46% del PIB (241).

Se ha observado que la tasa de absentismo se eleva a medida que se incrementa la presencia de la mujer en el mercado laboral, en cierto modo, incluso con independencia de los efectos de la economía. En 2017 de los procesos causados por riesgos comunes, un 55% de las bajas cursan en trabajadoras frente a un 45% en trabajadores, con una incidencia en el grupo de mujeres de 37,04 procesos por cada 100 trabajadoras, de los que el 91,28% son por riesgo común, mientras que en los hombres la incidencia es de 29,53 por cada 100, en la que el 81% se corresponde a dichos riesgos. Por otro lado, las bajas por riesgos profesionales en los trabajadores duplican a las trabajadoras, posiblemente por mayor incidencia de los accidentes de trabajo en los sectores con mayor presencia de hombres, como la construcción, el transporte o la agricultura, entre otros (241).

Los procesos ginecológicos que afectan al aparato reproductor, incluido el embarazo pueden llevar a la necesidad de solicitar la baja por incapacidad temporal o ausentarse del puesto de trabajo en un corto periodo de tiempo. También influyen en el incremento del absentismo femenino y merecen especial mención los riesgos por de discriminación laboral, acoso sexual y violencia, que sufren en mayor medida las mujeres, así como los efectos en la salud de la asunción de la doble jornada (laboral y familiar). Se están poniendo en marcha desde la Comisión Europea políticas que colaboren a mejorar la conciliación, retener el talento, mejorar el clima laboral y la conciliación, así como aumentar la productividad y a reducir el absentismo femenino (241).

#### **1.5.5. Costes indirectos de patologías inherentemente femeninas**

No es habitual la inclusión del cálculo de costes indirectos y pérdida de productividad en los estudios de ITU, que son claramente considerables cuando se observa un impacto significativo en la calidad de vida para los pacientes. Si ha sido más frecuente su estimación en estudios sobre otras patologías muy prevalentes en la población femenina como son la vejiga hiperactiva y la endometriosis.

##### **1.5.5.1. Costes indirectos de la vejiga hiperactiva**

La VHA es un síndrome caracterizado por la presencia de sintomatología miccional de llenado muy habitual en las mujeres, asociado a importantes costes de salud, tanto directos como indirectos, en su mayoría como resultado del absentismo laboral y menor rendimiento durante las horas de trabajo (242).

La prevalencia de la VHA en adultos varía entre el 10 y el 20%, y aumenta con la edad. En la población europea, se estima que la prevalencia en la población general mayor de 18 años es de 11,8%, similar para hombres y mujeres. En España, se expone que la prevalencia de VHA en adultos de 40 años es de 21,5 y 38,5% en personas mayores de 65 años (243).

La VHA afecta la calidad de vida de los pacientes, debido tanto a los síntomas como a las estrategias que adoptan para vivir con esta condición. No obstante, no todos los pacientes buscan ayuda profesional para este problema, y solo una cuarta parte reciben tratamiento. Además, los pacientes a menudo no responden adecuadamente al tratamiento, no sólo por falta de adherencia, sino también debido a la falta de efectividad o tolerabilidad (243).

A pesar de la escasez de estudios, la evidencia disponible indica que la VHA es una considerable carga económica para la sociedad y seguirá aumentando en las próximas décadas debido al envejecimiento de la población. En los EE. UU, se estima que los costes directos de la VHA en adultos podrían resultar en un coste nacional anual de 82,6 billones \$ en 2020, con un coste anual por paciente de 1.925 \$ (1.433 \$ en costes directos, 66 \$ en costes directos no médicos y 426 \$ en costes indirectos) (244).

Sicras Mainar A en su estudio observacional retrospectivo fase IV realizado sobre 3.094 pacientes (62,2 % mujeres) de 31 centros de Atención Primaria de 2 Comunidades Autónomas (Cataluña y Baleares) con un seguimiento de 1 año desde el inicio de tratamiento que pretende estudiar práctica médica habitual y el impacto de la pérdida de productividad laboral (en términos de días de baja laboral) debido a VHA en pacientes tratados con diferentes opciones farmacológicas (fesoterodina, tolterodina o solifenacina) señala que los pacientes tratados con fesoterodina muestran mayor persistencia de tratamiento (40,2 vs 34,7 y 33,6%), menor uso de baja por enfermedad (22,8 vs 52,9 y 36,7%), menor número total de días de baja por enfermedad (5,1 vs 9,7 y 9,3 días) y menores costes indirectos debido a pérdida de productividad (402,8 € vs 768,3 € y 739,3 €);  $p < 0,01$ . Es decir, los resultados del estudio sugieren que la adherencia al tratamiento

es predictora para reducir el coste sanitario. Por tanto, los pacientes tratados con fesoterodina al mostrar una mayor adherencia al tratamiento sufren menos días de pérdida de trabajo y requieren menos medicación concomitante, generando un ahorro anual (corregidos por covariables) aproximado de 332 €, comparado con solifenacina y tolterodina (242).

Por otro lado, en este análisis de Sicras Mainar A se consideran como costes indirectos (en € 2014) los relacionados con la pérdida de productividad laboral (exclusivamente número de días de baja por enfermedad), debido a VHA y de forma total general. El número de días de baja o pérdida de productividad se cuantifica de acuerdo con el coste medio de trabajo interprofesional, correspondiente a 79,1 € por día de baja por enfermedad, sólo considerando la baja por enfermedad temporal sin incluir la incapacidad permanente o la pérdida de productividad mientras esté presente (242).

Coyne KS en su estudio transversal realizado a 5.795 hombres y mujeres (2.323 con vejiga hiperactiva vs 3.472 asintomáticos) que intenta conocer el impacto de la VHA en la productividad laboral y en el deterioro de la salud señala que tanto para hombres y mujeres la VHA frente a asintomáticos se asocia a mayor propensión al desempleo (44 % hombres y 54 % mujeres vs 24 % hombres y 41 % mujeres), y a mayor pérdida de productividad laboral en el WAPAI (19 % hombres y 21 % mujeres vs 4 % hombres 4% y 7 % mujeres). Es decir, los resultados sugieren que la VHA deteriora el trabajo en niveles comparables a otras afecciones crónicas graves, como la artritis reumatoide y el asma (245).

#### **1.5.5.2.Costes indirectos de la endometriosis**

La endometriosis, es decir la presencia de tejido endometrial fuera del útero, es una enfermedad crónica, asociada a dolor pélvico y subfertilidad, con una elevada prevalencia. Se estima 176 millones de mujeres afectadas en todo el mundo, con una prevalencia estimada de 6 a 10% entre las mujeres en sus años reproductivos, que provoca una afectación significativa en el bienestar físico- emocional y la calidad de vida de las pacientes, así como una significativa carga económica. No obstante, la evidencia científica sugiere que se asocia a considerables costes directos con una falta general de medición de los costos indirectos (246), (247).

Se han realizado estudios que han cuantificado el coste directo de la endometriosis, pero pocos estudios han cuantificado la ausencia informada del trabajo. Además, el absentismo laboral no describe el espectro completo de la pérdida de productividad laboral relacionada con la enfermedad. Para generar estimaciones significativas, tanto presentismo (productividad reducida en el trabajo) y ausentismo (tiempo perdido en el trabajo) debe ser considerados (248).

Soliman AM en su revisión sistemática de la literatura a partir de 1.396 artículos publicados entre 2000 y 2013, que finalmente identifica 12 artículos que incluyen costes directos e indirectos (en \$ del año 2013) relativos a endometriosis de varios países con diferentes sistemas sanitarios y estatus socio-económico, por tanto con gran variabilidad metodológica (fuentes datos, componentes coste y perspectiva estudio), señala que el coste unitario de servicios médicos específicos y la pérdida de productividad laboral varía sustancialmente con diferencias en cuanto al sistema de salud, cobertura de seguro, coste de los servicios de salud, y el coste de vida en diferentes países de estudio. La estimación de costes directos totales oscila entre 1.109 \$ por paciente/año en Canadá y 12.118 \$ por paciente/año en los EE. UU.. Los costes indirectos de la endometriosis oscilan desde 3.314 \$ por paciente/año en Austria a 15.737 \$ por paciente/año en EE. UU. Es decir, en general la estimación de costes es más elevada en EE. UU. que en otros países (246).

Dejando aparte los costes directos, los costes indirectos pueden ser más variables y difíciles de cuantificar, especialmente para una condición crónica, compleja y recurrente como la endometriosis que tiene presentaciones clínicas versátiles y por tanto un diagnóstico desafiante. Estas dificultades vienen dadas por muchas razones, sobre todo por la falta de definiciones consistentes de los componentes de costes a considerar y la valoración inconstante de la productividad. Se ha sugerido que los costes indirectos de la endometriosis pueden ser incluso superiores a los costes directos, y es posible que sean incluso aún más significativos si la evaluación pudiera cubrir una gama completa de deficiencias en el trabajo y en la vida diaria (246).

Levy AR estima el coste indirecto de la pérdida de productividad y el tiempo de ocio derivado de sufrir endometriosis en 3.854 \$ por paciente por año en Canadá (249).

Prast J observa que los costes anuales medios de un caso de endometriosis en Austria son de 7.712 € al año, con 5.605,55 € atribuibles a costes directos, y 2.106,34 € a



costes indirectos. Por lo tanto, además del cuidado del paciente (45%), identifica a la pérdida de productividad (27%) como uno de los principales factores de coste (250).

Simoens S en su estudio prospectivo multicéntrico (12 centros terciarios de referencia en 10 países), basado en cuestionarios que intenta medir los costes directos e indirectos, así como calidad de vida (AVAC), en 909 mujeres afectadas de endometriosis durante 2009 señala que el coste total anual promedio por mujer es de 9.579 € (8.559–10.599 €). La pérdida de productividad se mide utilizando el cuestionario WPAI que considera tanto el absentismo como el presentismo y utiliza estimaciones de los ingresos brutos semanales. Los costes de la pérdida de productividad por mujer (6.298 €; 5.825,6–6.771,1 €) son el doble de los costes directos de atención médica (3.113 €; 2.251–3.975,3 €). Es decir, los costes totales están dominados por los costes indirectos de pérdida de productividad que son dos veces más grandes que los costes directos de atención sanitaria, de forma similar a los que ocurre en otras enfermedades crónicas como la espondilitis anquilosante (pérdida productividad=66% de los costes totales) y la artritis reumatoide (pérdida productividad=57% de los costes totales) (251).

Por otro lado, Simoens S en este mismo estudio para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud a lo largo del tiempo emplea el cuestionario EuroQol-5D, que contiene cinco dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud: movilidad, autocuidado, actividades diarias, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Las puntuaciones del EuroQol-5D varían poco durante el curso de 2 meses del estudio (coeficiente Kappa: 0.367–0.484;  $p=0,001$ ), generando un promedio de 0,809 años de vida ajustados a la calidad en el transcurso de 1 año. Esto representa una reducción de la calidad de vida del 19% en comparación con una persona con el mejor estado de salud posible (251).

Finalmente, es interesante destacar que en el estudio de Simoens S el análisis de regresión indica que la calidad de vida representa el predictor más importante de los costes totales y de los costes directos, es decir un menor número de años de vida ajustados a la calidad resulta en más elevados costes totales y costes de atención médica directa. Los costes son mayores con la gravedad creciente de la endometriosis, la presencia de dolor pélvico, la presencia de infertilidad y un mayor número de años desde el diagnóstico (251).

Nnoaham KE en su estudio multicéntrico transversal prospectivo en 16 centros de 10 países (agosto 2008-enero 2010) sobre un total de 1.418 mujeres de 18-45 años de

edad, de las que 745 tienen endometriosis que procura evaluar el impacto de ésta sobre la calidad de vida relacionada con la salud y la productividad laboral constata que se afecta significativamente la calidad de vida relacionada con la salud, y se contabiliza una pérdida de trabajo semanal en promedio de 10,8 horas, principalmente debido a la reducción en la eficacia en el trabajo. Esta pérdida de productividad del trabajo se traduce en costes significativos por mujer/semana, desde 4 \$ en Nigeria a 456 \$ en Italia (247).

Por otro lado, en este mismo estudio Nnoaham KE para medir el impacto en la calidad de vida emplea el cuestionario SF-36 con datos que van de 0 a 100 (del peor al mejor estado de salud posible). En comparación con el grupo control sintomático sin endometriosis, las mujeres afectadas tienen una reducción significativa de la calidad de vida relacionada con la salud tanto en la limitación de funcionamiento físico ( $p=0,02$ ), mental ( $p=0,02$ ), como del dolor corporal ( $p=0,039$ ). Así mismo, la calidad de vida relacionada con la salud es mayor en las mujeres empleadas que trabajaban por cuenta ajena o por cuenta propia ( $p<0,001$ ) (247).

En este mismo estudio Nnoaham KE se emplea la versión general del cuestionario WPAI para evaluar el ausentismo/presentismo en las mujeres empleadas sintomáticas, y el impacto de los síntomas en las actividades en un periodo de 4 semanas. Las horas perdidas multiplicadas por el coste laboral por hora del año 2007 permite realizar la estimación del coste de pérdida laboral. Las mujeres afectadas reportan mayor ausentismo y presentismo en comparación con el control sintomático sin endometriosis con una pérdida de productividad laboral general, combinando la debida a ausentismo y presentismo, de 10,8 h/semana frente a 8,4 h/semana, respectivamente ( $p<0,001$ ). Tanto el ausentismo ( $p=0,019$ ), el presentismo ( $p=0,033$ ) y en general la pérdida de productividad laboral ( $p=0,014$ ) crecen con el aumento de la gravedad de la enfermedad (247).

Finalmente, aunque la eficacia reducida en el trabajo es menos frecuentemente evaluado y registrado que la ausencia laboral, en el estudio de Nnoaham KE representa casi el 60% del total de pérdida de productividad en el trabajo. Los costes anuales de pérdida de productividad laboral (por mujer empleada) asociado a la endometriosis varían de 208 \$ en Nigeria a 23.712 \$ en Italia, y es marcadamente más costoso que otras estimaciones que sólo consideran el absentismo (247).

### **1.5.6.Encuesta anual del coste laboral 2018**

La Encuesta Anual de Coste Laboral es una encuesta estructural aleatoria estratificada de periodicidad anual que se realiza por el INE en todo el territorio nacional sobre 28.500 establecimientos con más de 500 trabajadores mediante un cuestionario que recoge las partidas de coste laboral que es cumplimentado por el propio establecimiento (252).

En esta encuesta se recogen diferentes costes laborales de interés:

- Coste laboral anual por trabajador
- Coste laboral por actividad económica
- Coste laboral por el tamaño de empresa
- Coste laboral por comunidades autónomas

#### **1.5.6.1.Coste laboral anual por trabajador**

El coste total bruto por trabajador es de 31.085,76 € durante 2018, un 1,1% más que en el año anterior. El salario anual bruto por trabajador aumenta un 0,9% y se sitúa en 23.003,23 €. El coste neto es de 30.883,44 € por trabajador, una vez deducidos 202,32 € en concepto de subvenciones y deducciones recibidas de las Administraciones Públicas para fomentar el empleo y la formación profesional. La partida más importante de los costes no salariales son las cotizaciones obligatorias a la Seguridad Social (7.187,46 € por trabajador) que representan el 23,1% del coste total. Del resto de partidas que componen el coste, 411,94 € anuales por trabajador se destinan a beneficios sociales, 208,69 € a gastos derivados del trabajo, 192,12 € corresponden a indemnizaciones por despido y 82,32 € a formación profesional (252).

#### **1.5.6.2.Coste laboral por actividad económica**

Las actividades económicas con mayor coste laboral anual son suministro de energía eléctrica, gas, vapor y aire acondicionado (75.835,09 €), actividades financieras y de seguros (66.162,43 €) e información y comunicaciones (48.867,85 €). Por el contrario, hostelería (19.083,02 €), otros servicios (21.175,84 €) y actividades administrativas y servicios auxiliares (21.793,71 €) tienen los costes más bajos (252).

La industria tiene en 2018 el mayor coste total neto por trabajador, con 37.235,53 €. Dicho coste se incrementa un 0,9% respecto al año anterior, con aumentos del 0,4% en el coste salarial y del 2,1% en el no salarial (252).

La Construcción experimenta el mayor incremento del coste neto respecto al año anterior (un 1,4%). En este sector destaca tanto el crecimiento del coste salarial (1,4%), como el del no salarial (1,2%) (252).

El sector servicios presenta los menores costes laborales. Respecto al año anterior, su coste neto sube un 1,2%, con aumentos del 1 % en el coste salarial y del 2 % en el no salarial (252)

### **1.5.6.3.Coste laboral por el tamaño de empresa**

Las empresas de mayor tamaño pagan sueldos más elevados por trabajador que las empresas medianas y pequeñas, con unos sueldos medios de 28.324,59 €, 24.581,49 € y 18.762,15 €, respectivamente. En consecuencia, las cotizaciones a la Seguridad Social de las primeras también son mayores (8.419,50 € vs 7.718,73 € vs 6.137,37 €). Por otro lado, las empresas de tamaño mediano reciben la mayor cantidad de subvenciones y deducciones fiscales (204,31 € vs 239,21 €, 186,40 €) (252).

### **1.5.6.4.Coste laboral por comunidades autónomas**

Los costes laborales más elevados en 2018 se dan en País Vasco (36.584,26 €), Comunidad de Madrid (36.562,20 €) y Comunidad Foral de Navarra (33.615,92 €). Por el contrario, los más bajos se observan en Extremadura (24.951,17 €), Canarias (26.479,29 €) y Andalucía (27.140,48 €). En cuanto a los costes laborales Castilla y León se encuentra en un nivel medio con 27.934,01 € por trabajador/año (252).

### **1.5.6.5.Regulación de las relaciones laborales**

El 94,1% de los centros, que representan al 88,2% de los trabajadores, regulan sus relaciones laborales mediante convenio colectivo en el año 2018. El 2,1% de los centros con convenio, que representan al 3,8% de los trabajadores, ven modificadas sus condiciones de trabajo durante el año 2018 (252).

## **1.6.COSTES DIRECTOS SANITARIOS**

### **1.6.1.Gasto sanitario en España según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE)**

La OCDE afirma que España gasta en sanidad menos que la media de la Unión Europea (UE). Sin embargo, el 99,9 % de la población se encuentra cubierta por el Sistema Nacional de Salud, es uno de los países en los que se registra una menor ratio de muertes prematuras evitables (150 muertes de este tipo por cada 100.000 habitantes, 2,5 veces menos que Lituania, Hungría y Letonia), y los españoles tienen la esperanza de vida más alta de Europa (83,5 años de media, dos años y medio más que la media de la UE). Es decir, se intuye que el sistema es eficiente y que probablemente los hábitos de los españoles (y otros factores como el clima) son más saludables que los de otros europeos (253).

Como puntos negros en España la OCDE destaca las listas de espera para cirugía no urgente, posiblemente debido a que la demanda de intervenciones quirúrgicas se está incrementando más rápido que la oferta ante el envejecimiento de la población. Mientras que en Dinamarca y Países Bajos la lista de espera no supera el mes para las intervenciones no urgentes (p. ej: prótesis cadera o cataratas), en España, Portugal o Finlandia esta lista se puede dilatar entre tres y cuatro meses (253).

Otro apartado que muestra graves carencias en España según la OCDE es el de las camas por habitante, donde ocupa una de las últimas posiciones con 3 camas por cada 1.000 habitantes, frente a las 8,1 camas de Alemania o las 7,3 camas de Bulgaria (253).

Por último, la OCDE cree que los sistemas de salud necesitarán responder de una forma eficiente a los retos del futuro que no son pocos. Los cambios vendrán de la mano del reto demográfico al que se enfrentan las economías desarrolladas y de las nuevas tecnologías que pueden ayudar a mejorar la eficiencia del sistema. En 2017, el gasto en salud supuso el 9,6% del PIB de la UE, un incremento de 0,8 puntos desde 2008. El envejecimiento de la población supondrá, probablemente, que este gasto deberá seguir aumentando, sobre todo en lo que se refiere a los cuidados de enfermedades crónicas que necesitan tratamientos a largo plazo y que están totalmente relacionadas con el envejecimiento de la población (253).

### **1.6.2. Gasto sanitario en España según la Fundación de Estudios de Economía Aplicada (FEDEA)**

La FEDEA a partir de los datos de la OCDE analiza la evolución reciente de los principales indicadores del Sistema de Salud Español, y se compara con los de otros países de nuestro entorno. En general, en los últimos años se registra una ligera mejoría de estos indicadores que parece estar relacionada con la mejoría de la coyuntura económica y presupuestaria.

En el plano financiero, el gasto sanitario en España representa desde 2010, y de forma bastante estable, en torno al 8-9% del PIB, no muy lejos del promedio de la OCDE y significativamente menos que los principales países de la UE. En términos per cápita, donde claramente estamos por debajo del promedio de la OCDE, la evolución es algo más errática, ya que el gasto per cápita sube considerablemente de 2007 a 2012, cae como consecuencia de los recortes introducidos en 2012, para volver a subir en 2015. En los últimos años aprovechando los vientos de cola que impulsan a la economía española (que crece persistentemente al 3% anual), la sanidad española ha tomado un cierto oxígeno presupuestario, ya que los presupuestos crecen al 4% (por encima de la inflación) y el gasto sanitario per cápita es un 3% superior al registrado en 2009, volviendo así a la senda alcista de la etapa previa a los recortes presupuestarios (254)

Respecto al gasto sanitario corriente como porcentaje del PIB, la situación actual es preocupante. España es el cuarto país del entorno europeo con menos porcentaje del PIB destinado a gasto sanitario corriente. España está en el 8,8 %, situándose a la altura de países como Grecia, República Checa o Irlanda, ligeramente por encima del promedio de la OCDE que es del 9,6 % del PIB, aunque por debajo de países de nuestro entorno, como Francia (11,5% del PIB) y Alemania (11,3% del PIB). Asimismo, en los países con sistemas nacionales de salud relativamente parecidos al nuestro, como Suecia o Reino Unido, las cifras también son más altas que en España, entre el 10% y 11% respectivamente. En resumen, parece que el gasto en España ha permanecido estable en los últimos años, avanzando más a menos al mismo nivel que el crecimiento de la economía (254).

En cuanto al gasto sanitario corriente real per cápita, indicador que ayuda a comprender el esfuerzo de los ciudadanos a la hora de financiar el sistema sanitario, la situación actual es preocupante, si bien ha aumentado un 3 % respecto de 2009, que es el

año de mayor nivel de gasto previo a los recortes, lo ha hecho significativamente por debajo al promedio de la OCDE que registra un 12 %, con países como Reino Unido y Suecia que han aumentado un 26 y un 41 %, respectivamente. No obstante, la situación es mejor que en países como Italia, Portugal y Grecia, que han registrado descensos en el gasto sanitario per cápita. Cada español aporta 2.446 € para financiar la sanidad, por debajo de los 2.773 € de media en la UE y muy lejos de los 4.713 € que paga cada luxemburgués. Los suizos son los europeos que más pagan con 5.799 € al año. En los últimos puestos aparecen rumanos y búlgaros con 983 y 1.234 € respectivamente. Se puede concluir en este apartado que la sanidad no sale cara a los españoles si se compara con otros países en términos de PIB y de paridad de poder adquisitivo (254).

En relación con el gasto farmacéutico como porcentaje del gasto sanitario corriente la situación actual es preocupante. Si bien España continúa con un porcentaje elevado del 19,1 %, por encima del promedio de la OCDE y del grupo de países nórdicos, el valor es similar al registrado en el año 2007 (previo a la crisis). No obstante, aunque se ha producido un aumento reciente del gasto farmacéutico ambulatorio público (medicamentos que se obtienen bajo receta médica oficial) en la actualidad no recupera los niveles previos a la crisis (10.170 millones € en 2017 y 11.191 millones € en 2007). El gasto farmacéutico hospitalario como principal responsable del aumento reciente del gasto farmacéutico (254).

En cuanto a los presupuestos iniciales en sanidad de las CCAA por habitante, los datos actuales son favorables observándose en promedio un aumento del 4 % en los presupuestos sanitarios del 2017, siendo Galicia la que mayor aumento ha tenido, del 7%. En cambio, en Cataluña se registra una ligera disminución (1%), luego de un crecimiento positivo del 5% en el periodo 2016-17. El País Vasco sigue siendo la comunidad con mayor presupuesto por habitante en 2018 (1.733 €), mientras que Andalucía sigue siendo la comunidad que menor presupuesto por habitante dispone (1.169 €) (254).

En relación con la probabilidad de visitas al hospital, médico de cabecera y especialista, valorando datos de la OCDE del 2014 porque en este particular no los hay más actualizados, la situación es preocupante, ya que España (7,6) junto con Países Bajos (8) y Alemania (9,9) presentan el mayor número de consultas al médico que el promedio de la OCDE (7,3) (254).

Para España disponemos de datos más actualizados sobre las visitas al médico y al hospital través del Barómetro Sanitario del 2017. En dicha encuesta se pregunta si en

los últimos 12 meses ha acudido a la consulta de un médico de cabecera, de un médico especialista y si ha estado ingresado en un hospital, contestando afirmativamente el 71%, 46,5 % y 10 %, respectivamente. Según sexo, hay una mayor incidencia de mujeres en cada uno de los ámbitos visitados, aunque las mayores diferencias se observan en el caso de atención primaria y especializada

Respecto al número condicional (a haber hecho al menos una visita) de visitas al médico de cabecera y especialista, en general se han mantenido mucho más estables las visitas al médico especialista en estos últimos años tanto para varones como para mujeres, observándose una disminución en el caso de las visitas al médico de cabecera. En el caso de las mujeres el número de visitas ha pasado de 5,2 y 2,9 en 2006 a 4,5 y 2,9 en 2017 al médico de cabecera y especialista, respectivamente. En cuanto a los hombres el número de visitas ha pasado de 4,1 y 2,6 en 2006 a 3,8 y 2,7 en 2017 al médico de cabecera y especialista, respectivamente (254).

### **1.6.3.Precios de venta al público de antibióticos registrados en la guía farmacológica Vademecum España**

Los precios de venta al público de los principales antibióticos utilizados como profilaxis o tratamiento para la ITUr registrados en la guía farmacológica Vademecum España están recogidos en la siguiente tabla 12 (Vademecum Guía Farmacológica 2019. <https://www.vademecum.es/medicamentos>):



ANTIBIOTICO	PRECIO ENVASE VENTA PUBLICO (*)	PRECIO DOSIS	PRECIO DIA TRATAMIENTO
Ampicilina 500 mg	3.06€ (16)	0.19€	0.57€
Amoxicilina 1 gr	5.71€ (30)	0.19€	0.57€
Amoxicilina/Clavulánico 875/125 mg	10.21€ (30)	0.34€	1.021€
Ciprofloxacino 500 mg	2.31€ (14)	0.165€	0.33€
Norfloxacino 400 mg	4.67€ (14)	0.33€	0.66€
Levofloxacino 500	26.23€ (14)	1.87€	1.87€
Cefuroxima 500 mg	14.52€ (15)	0.968	1.936€
Cefixima 400 mg	11.47€ (10)	1.147€	1.147€
Ceftriaxona 1 gr	6.07€ (1)	6.07€	6.07€
Fosfomicina 500 mg	9.44€ (24)	0.39€	2.36€
Fosfomicina 3 gr	5.78€ (2)	2.89€	2.89€
Nitrofurantoina 50 mg	3€ (21)	0.142€	0.428€
Trimetropim/Sulfametoxazol 800/160 mg	3.12€ (12)	0.26€	0.52€
Gentamicina 80 mg	1.05€ (1)	1.05€	3.15€
Tobramicina 100 mg	2.5€ (1)	2.5€	5 €

Tabla 12. Precios de venta al público de los principales antibióticos utilizados como profilaxis o tratamiento para la infección urinaria recurrente registrados en la guía farmacológica Vademecum España. Precio envase venta público (\*) hace referencia al precio en forma de especialidad farmacéutica genérica, estando entre paréntesis el número de cápsulas/comprimidos o viales en el incluidos (Vademecum Guía Farmacológica 2019. <https://www.vademecum.es/medicamentos>).

Precio envase venta público (\*) hace referencia al precio en forma de especialidad farmacéutica genérica, estando entre paréntesis el número de cápsulas/comprimidos o viales en el incluidos

#### **1.6.4. Costes directos prestaciones asistenciales de ámbito nacional**

##### **1.6.4.1. Costes directos prestaciones asistenciales y antibióticos registrados en La Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha**

En las siguientes tablas 13 y 14 se recogen las tarifas facilitadas, tanto del precio de los principales antibióticos como de las prestaciones asistenciales, por la Dirección de Gestión de la Gerencia Atención Integrada de Villarrobledo, situado en La Comunidad

Autónoma de Castilla la Mancha, para el cálculo económico del estudio pre-experimental pretest post-test realizado por Carrión López de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de infecciones urinarias de repetición antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que pretende estimar el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo, concluyendo que la vacuna bacteriana sublingual es una alternativa eficiente y eficaz asociando su uso a un significativo descenso del gasto sanitario y del número de episodios de ITU en pacientes con ITU recurrente (180, 181).

ANTIBIOTICO	PRECIO ENVASE
Ampicilina	3.06€
Amoxicilina	4,09 €
Amoxicilina/Clavulánico	7,48 €
Ciprofloxacino	2.31€
Norfloxacino	4.67€
Levofloxacino	26 €
Cefalosporinas 2 <sup>a</sup> generación	9,76 €
Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> generación	8.04€
Fosfomicina	6.71€
Nitrofurantoina	2.89€
Trimetropim/Sulfametoxazol	3.1€
Tobramicina	2.29€

Tabla 13. Precio de los principales antibióticos facilitados por la Dirección de Gestión de la Gerencia Atención Integrada de Villarobledo, situado en La Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha, para el cálculo económico del estudio realizado por Carrión López P.

PRESTACIÓN ASISTENCIAL	TARIFA
Consulta Médico de Atención Primaria	136,4 €
Primera Consulta de Urología	146,01 €
Revisión sucesiva en Consulta de Urología	87,61 €
Ecografía de aparato urinario	26,92 €
Analítica de orina	1,43 €
Urocultivo	12,62 €
Visitas a Urgencias	123,41 €
Ingreso hospitalario	411,37 €/día
Vacuna bacteriana sublingual	172,3 €

Tabla 14. Precio de las principales prestaciones facilitadas por la Dirección de Gestión de la Gerencia Atención Integrada de Villarrobledo, situado en La Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha, para el cálculo económico del estudio realizado por Carrión López P.

#### **1.6.4.2. Costes directos prestaciones asistenciales registrados en La Comunidad Autónoma de Castilla y León**

El Resumen de precios públicos por actos asistenciales y servicios sanitarios prestados por la Gerencia Regional de Salud tomadas del Boletín Oficial de Castilla y León número 249 del Lunes, 30 diciembre 2013 se plasma en la siguiente tabla 15(255).

PRESTACIÓN ASISTENCIAL	TARIFA
Primera Consulta Médico de Atención Primaria	73.75 €
Primera Consulta Médico de Atención Primaria con pruebas	89.11 €
Revisión Sucesiva Médico de Atención Primaria	66.57 €
Revisión Sucesiva Médico de Atención Primaria con pruebas	77.84 €
Primera Consulta Especialista Ambulatoria	227.89 €
Consulta Sucesiva Especialista Ambulatoria	137.99 €
Primera Consulta Rehabilitación	49,16 €
Consulta Sucesiva Rehabilitación	24,59 €
Sesión fisioterapia	15,69 €
Electroestimulación	11,27 €
Analítica básica (Hemograma, bioquímica y orina)	59.40 €
Citología de orina	49.14 €
Urografía Intravenosa incluida tomografía	370.06 €
Cistografía	196.53 €
Pielografía ascendente	307.34 €
Ecografía de aparato urinario	79.45 €
TAC abdomino-pélvico sin contraste	170.40 €
TAC abdomino-pélvico sin/con contraste	416.05 €
Rx simple abdomen	30.33 €
Exploración endoscópica	210.13 €
Procedimiento transuretral sin complicación	1459.31 €
Urgencia no ingresada	101.41 €
Ingreso hospitalario	408.74 €
UVI	1053.72 €/día

Tabla 15. Precio de los principales actos asistenciales y servicios sanitarios prestados por la Gerencia Regional de Salud tomadas del Boletín Oficial de Castilla y León número 249 del Lunes, 30 diciembre 2013.

#### **1.6.4.3. Costes directos prestaciones asistenciales registrados en el Ente Público Osakidetza**

En la siguiente tabla 16 se sintetizan las tarifas de aplicación para las organizaciones de servicios que posibilitan la facturación de los servicios sanitarios tomados del acuerdo del 25 de enero de 2018 del Consejo de Administración del Ente Público Osakidetza para su aplicación en el ejercicio del 2018 (255).

PRESTACIÓN ASISTENCIAL	TARIFA
Consulta Médico de Atención Primaria	56 €
Urgencia en Atención Primaria	75 €
Primera Consulta Especialista Ambulatoria	203 €
Consulta Sucesiva Especialista Ambulatoria	101 €
Consulta Especialista Ambulatoria Alta resolución	335 €
Perfil analítico básico y de rutina	29 €
Gestión de pedido (por petición de analítica)	5 €
Extracción de la muestra	6 €
Citología orina	28 €
Cultivo uretral	21 €
Cultivo vaginal	27 €
Urocultivo	15 €
Urodinamia	174 €
Cistoscopia	193 €
Cistoscopia con sedación	517 €
Colocación sonda vesical permanente	38 €
Enseñanza autosondaje	150 €
Reducación vesical	150 €
Rx simple abdomen	30 €
Urografía Intravenosa	113 €
Cistografía (CUMS)	110 €
Pielografía ascendente	113 €
Ecografía de aparato urinario	67 €
Ecografía urológica + Flujometría	98 €
TAC abdomino-pélvico sin contraste	62 €
TAC abdomino-pélvico con contraste	168 €
Tc Urografía	205 €
Procedimientos uretrales y transuretrales	3.540-16.641 €, según gravedad
Proceso quirúrgico no singularizado	1177 € (estancia aparte)
Urgencia no ingresada	153 € (pruebas aparte)
Ingreso sin estancia	294 €
Ingreso Infección riñón y tracto urinario	1.996-7.856 €, según gravedad
Hospital de día médico	441 €

Tabla 16. Tarifas de aplicación para las organizaciones de servicios que posibilitan la facturación de los servicios sanitarios tomados del acuerdo del 25 de enero de 2018 del Consejo de Administración del Ente Público Osakidetza para su aplicación en el ejercicio del 2018.

#### **1.6.4.4. Costes directos prestaciones asistenciales registrados en la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid**

En la tabla 17 resumen los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid fijados mediante la Orden 727/2017, de 7 de agosto de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, publicada en BOCM número 198 del lunes 21 de agosto de 2017 (256).

PRESTACIÓN ASISTENCIAL	TARIFA
Consulta Médico de Atención Primaria sin pruebas	45 €
Consulta Médico de Atención Primaria con pruebas	66 €
Urgencia en Atención Primaria	90 €
Primera Consulta Especialista Ambulatoria	115€
Consulta Sucesiva Especialista Ambulatoria	71€
Consulta Especialista Ambulatoria Alta resolución	186 €
Sesión fisioterapia	13 €
Electroterapia	19 €
Hemograma	15 €
Analítica básica sangre	-
Sistemático orina	-
Citología orina	-
Urocultivo	21 €
Antibiograma	63 €
Identificación microorganismos	63 €
Rx simple abdomen	12.74 €
Urografía Intravenosa	93 €
Cistografía	99.37 €
Pielografía ascendente	85.35 €
Ecografía de aparato urinario	36.94 €
TAC abdomino-pélvico sin contraste	67.52 €
TAC abdomino-pélvico sin/con contraste	105.74 €
RM urografía	161.79 €
Exploración radiourológica en quirófano	80.29 €
Cistoscopia en quirófano	493 €
Cistoscopia en consulta	145 €
Tratamiento vesical con toxina botulinica	171 €
Ingreso hospitalario	-
UVI	-
Procedimiento de extirpación en sistema urinario	895 €
Ingreso Infección riñón y tracto urinario	2.109- 6.752 €, según gravedad
Urgencia no ingresada	175 €
Hospital de día infeccioso	373 €

Tabla 17. Resumen de los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid fijados mediante la Orden 727/2017, de 7 de agosto de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, publicada en BOCM número 198 del lunes 21 de agosto de 2017.

#### **1.6.5.Costes directos D-Manosa**

Se ha considerado para el cálculo económico en el estudio la presentación de D-Manosa del laboratorio Arafarma Group SA denominada Manosar® que es un granulado oral de liberación controlada que se toma 1 vez al día antes de acostar después de orinar, y que además de 2000 mg de D-Manosa en cada sobre contiene PAC de tipo A (140 mg), Acido Ursólico (7,98 mg), vitamina C (80 mg), vitamina E (12 mg), vitamina A (0,80 mg) y Zinc (10 mg). El producto se puede adquirir en farmacias y parafarmacias, siendo el precio más bajo encontrado para venta on-line de 31,22 € y el más alto 39,50 €.

#### **1.6.6.Costes directos de estrógenos vaginales**

Se ha considerado para el cálculo económico en el estudio la presentación de estrógenos vaginales del laboratorio Thermex Healthcare Spain SL denominada Colpotrofin® crema vaginal 10 mg/g que es una crema vaginal que se administra 1-2 veces al día vía vaginal durante 3 semanas. El producto se dispensa sujeto a prescripción médica en farmacias, siendo el precio con IVA del tubo con 30 gramos 15,8 € (Vademecum Guía Farmacológica 2019. <https://www.vademecum.es/medicamentos>).

#### **1.6.7.Costes directos de autovacuna oral**

Se ha considerado para el cálculo económico en el estudio la presentación de autovacuna oral del laboratorio Qpharma/Inmunotek denominada Uromune® que es una vacuna bacteriana individualizada inmunoestimulante que se administra en forma de 2 pulsaciones al día vía sublingual durante un periodo de 3 meses. El producto se dispensa sujeto a prescripción médica en farmacias, siendo el precio con IVA no financiado de 300 €. No obstante, los pensionistas con rentas hasta 100.000 € pagarán 30,55 €. Los usuarios activos abonarán 122,2 € o 152,75 €, si su renta anual es inferior o superior a 18.000 €, respectivamente

#### **1.6.8.Costes directos de ácido hialurónico/condroitin sulfato intravesical**

Se ha considerado para el cálculo económico en el estudio la presentación de Ialuril® Jeringa 800mg/50ml que es un fármaco indicado para el tratamiento de



enfermedades crónicas inflamatorias de la vejiga causadas por el daño en la capa protectora del urotelio como el síndrome de dolor vesical o cistitis intersistencial, cistitis radica o química, y cistitis bacteriana recurrente que se administra de forma intravesical a través de la uretra, habitualmente una instilación por semana durante el primer mes, cada dos semanas en el segundo mes, y posteriormente una dosis cada mes hasta remisión de los síntomas. El producto habitualmente se administra en el ámbito de consulta o hospital de día, siendo el precio con IVA de 167,17 . (<https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>).

Por otro lado, se ha contemplado en el estudio la presentación Cystistat® vıal de 50 ml con 40 mg de hialuronato sódico. También es un fármaco indicado para el tratamiento de los procesos inflamatorios crónicos vesicales, que se administra intravesical a través de la uretra, habitualmente 4 a 12 instilaciones, con 1 instilación semanal y luego mensualmente hasta que desaparezcan los síntomas. El producto habitualmente se administra en el ámbito de consulta o hospital de día, siendo el precio con IVA de 145,15 . (<https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>).

## **1.7.MEDIDAS PREVENTIVAS DE LA INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE: PERSPECTIVA ECONÓMICA**

### **1.7.1.Importancia económica de la infección urinaria recurrente**

Las ITU son un problema común entre las mujeres, que resultan en un muy importante número de visitas ambulatorias y hospitalizaciones con el consiguiente coste económico para el sistema sanitario. También afectan importantemente a la calidad de vida de las pacientes con necesidad de reposo, restricciones laborales y de las actividades habituales. Se han descrito varias estrategias para el manejo de las ITUr, no obstante, no está claro cuál de ellas es la óptima. Aun siendo un problema común las ITUr no hay comparaciones de las diferentes estrategias de manejo desde el punto de vista de la efectividad (196).

Las ITUr en los niños se asocian a significativos gastos directos relacionados con el tratamiento y sus complicaciones, así como importantes costes indirectos debido a la perdida de trabajo de sus progenitores. También hay un coste asociado con la administración de antibióticos profilácticos. El coste desempeña una consideración cada vez más importante en la toma de decisiones de atención médica. En este escenario, cada

año se producen aproximadamente 13.000 hospitalizaciones en los EE. UU. por PNA con unos costes de hospitalización superiores a 180 millones de \$. No obstante, el coste de la PNA atendida a nivel ambulatorio es desconocida (183).

Las ITU son muy comunes, especialmente en mujeres, y aunque es una afección benigna tiene un serio impacto en la calidad, especialmente los episodios recurrentes, y resulta en una enorme carga económica debido a visitas médicas, pruebas diagnósticas y necesidad de medicamentos (257).

Para mujeres premenopáusicas con ITUr es habitual la recomendación de profilaxis con antibióticos a dosis bajas. No obstante, la posibilidad de que los uropatógenos se vuelvan resistentes a los agentes antimicrobianos ha estimulado el interés por métodos alternativos no antibióticos para su prevención (257).

Wagenlehner en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda destaca que los participantes en este estudio experimentan un alto número de infecciones por año: 47,4% sufren por lo menos 6 episodios/año, y el 14,4% sufre de más de 12 episodios/año. En cuanto al número de años que los pacientes han estado sufriendo ITU, el 42,4% de las mujeres participantes las padecen durante más de 10 años, y el 23,2% por más de 20 años. Se reporta un promedio de 5,15 síntomas de ITU, que van desde 4,85 (Rusia) a 5,38 (Alemania) (175).

En este mismo estudio de Wagenlehner F se subraya que, aunque el 73,8% de los participantes habían intentado la profilaxis, la recurrencia es frecuente asociándose con el estrés mental para una alta proporción de mujeres. Los participantes sienten tener miedo de la falta de eficacia de los antibióticos hasta en el 53,6 %, por lo que tratan de manejar sin antibióticos y estaban abiertos a alternativas además de éstos. Estos hallazgos apoyan el uso de alternativas a los tratamientos convencionales para la prevención de las ITUr. Menos del 40% de los participantes en el estudio comienza la profilaxis antibiótica después de experimentar tres episodios por año, que es la definición estándar de las ITUr. De hecho, el 61,9% experimenta entre 4 y más de 10 episodios por año antes de tomar medidas preventivas. No obstante, un 73,8 % ya han probado métodos preventivos en su mayoría conductuales para reducir los episodios infecciosos. A pesar de lo cual, la tasa de recurrencia de ITU registrada es alta. Sólo un 7,4 % reportan el uso de profilaxis

antibiótica. Curiosamente, las mujeres entre 31-45 años recurren a un número más bajo de medidas preventivas (175).

Finalmente, en este mismo estudio de Wagenlehner F al preguntar a las mujeres que no han intentado previamente ninguna medida preventiva acerca de su voluntad de tratar de implementar estrategias preventivas, prácticamente todas están dispuestas a ello. Sin embargo, los ingresos individuales son un factor importante en la voluntad de los pacientes para incurrir en pagos de su bolsillo para las medidas preventivas. Así, en Rusia, con los ingresos por hogar en el cuartil más bajo, el 63,7 % de las mujeres califican sus ingresos como una restricción para asumir la profilaxis de su bolsillo. Además, la voluntad de pagar por las medidas preventivas también se ve afectada por el tipo de seguro de salud (privado, privado con subsidios, seguro de salud pública o no), de forma más significativa en Polonia. Es decir, el uso de medidas preventivas es común, pero parece ineficaz en la prevención de la recurrencia. Hay una voluntad de probar varias medidas profilácticas en los que no se habían utilizado previamente (175).

Las ITU son las infecciones bacterianas ambulatorias más comunes, que representan el 0,9% de las visitas clínicas y más de 2 billones de \$ anuales de coste. Más del 80% de las ITU reportadas ocurren en la mujer, de tal forma que más del 50 % de todas las mujeres desarrollan al menos 1 ITU en su vida. Hasta el 25% de estas mujeres pueden padecer una segunda infección, mientras que 5% eventualmente puede desarrollar una cronicación y desembocar en ITUr, definidas como  $\geq 2$  ITU en 6 meses o  $\geq 3$  en 12 meses (182).

Varios ECA y revisiones indican eficacia superior de la profilaxis antibiótica diaria sobre el arándano, los estrógenos y el autotratamiento. Sin embargo, la profilaxis antibiótica diaria es más cara que al autotratamiento y la profilaxis postcoital, requiere mayores dosis de antibiótico, y por tanto mayor riesgo de desarrollo de resistencias, e incluso posible desarrollo de complicaciones como candidiasis oral, intolerancia gastrointestinal y complicaciones poco frecuentes como la lesión hepática, el síndrome de Steven-Johnson o pancitopenia. Aunque las tasas de estos eventos adversos en los pacientes con ITUr específicamente no están bien descritos en la literatura y los costes asociados son impredecibles, es importante subrayar la importancia de la práctica responsable de la administración de antibióticos (182).

Frente al tratamiento con antibióticos la terapia conservadora (D-manosa, arándanos, lactobacilos) puede ser percibida como “natural” con menos potencial de daño. No obstante, estos suplementos de venta libre tienen gran variabilidad en su forma, dosificación, concentración y coste. Además, no están cubiertos por el seguro y son asumidos por el paciente, y su coste pueden acumularse en el tiempo. Es decir, debido a la heterogeneidad de las formulaciones disponibles y la evidencia no concluyente, la relación coste-beneficio de estas terapias no está del todo clara (182).

Aunque algunos autores como Eells SJ, Bosmans JE y van den Hout WB han intentado evaluar el coste de las terapias específicas de ITUr a lo largo del tiempo, es destacable que ninguno hasta Gaitonde S ha cuantificado los costes de manera integral del manejo crónico de ITUr. Este autor a propuesta de la Harvard Business School utiliza la estrategia TDABC, que calcula de costes de actividades en función del tiempo siendo útil para definir el coste real de procesos complejos (182).

### **1.7.2. Profilaxis antibiótica en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

La profilaxis antimicrobiana previene las ITUr en mujeres susceptibles, pero no se ha estudiado ampliamente su rentabilidad desde la perspectiva económica. La cistitis es una de las razones por las que las mujeres jóvenes buscan más frecuentemente atención sanitaria, habiéndose contabilizado hasta 5 millones de visitas al año en EE. UU. Se ha defendido la profilaxis antibiótica en pacientes que experimentan ITU frecuentes, debido a que la mayoría de los episodios de cistitis resultan de reinfección exógena con una cepa coliforme recién adquirida. No hay duda sobre la eficacia clínica de regímenes profilácticos en la reducción de la frecuencia de episodios de ITU, incluyendo una vez al día TMP, TMP-SMX o NTF. No obstante, suscita preocupación la colonización de potenciales cepas resistentes a los antibióticos, así como la rentabilidad desde una perspectiva económica (186).

Aunque la profilaxis antimicrobiana reduce la frecuencia de la ITU en mujeres susceptibles, otros factores merecen consideración antes de que se pueda recomendar su uso generalizado. Por un lado, la recurrencia de la infección o la colonización con cepas resistentes a los antibióticos que se utilizan profilácticamente es una preocupación, por otro lado, despierta interés su potencial rentabilidad desde el punto de vista económico (186).

La profilaxis antibiótica no solo se recomienda a las pacientes mujeres con ITUr. A pesar de la escasez de evidencia de alto nivel, se sigue recomendando profilaxis antibiótica continua con el fin de reducir la tasa de ITU a niños con hidronefrosis de alto grado especialmente en los primeros 2 años de vida. No obstante, es motivo de controversia con pocos estudios económicos en este contexto que nos digan si realmente es una medida eficiente (258).

La LEOC, que es una modalidad de tratamiento muy popular de la urolitiasis, se asocia con muy pocas complicaciones. No obstante, una de las más temida, aunque rara (0,1-1,5 %) es la sepsis urológica. Por otro lado, el desarrollo de una ITU post-LEOC es costoso en términos de morbilidad del paciente, generando costes directos e indirectos. El uso de profilaxis antibiótica en pacientes de alto riesgo (litiasis infectiva, ITUr, antecedente manipulación endourológica) es ampliamente aceptado, sin embargo, su uso rutinario en pacientes de bajo riesgo con urocultivo estéril es controvertido, con pocos estudios económicos en este contexto que nos digan si realmente es una medida eficiente (259).

Pearle MS en su análisis coste-efectividad tras revisión sistemática y metaanálisis de estudios sobre profilaxis antibiótica previa a LEOC (8 ECA con 885 pacientes y 5 series de casos con 597 pacientes) que acomete la determinación de la eficacia y la rentabilidad de la profilaxis antibiótica rutinaria antes LEOC frente estrategia sólo de tratamiento para ITU post-LEOC señala que la probabilidad mediana de ITU post-LEOC en los que reciben profilaxis antibiótica es del 2,1 % frente al 5,7 % de los que no la reciben. Asumiendo estas probabilidades de ITU post-LEOC y el coste de 3 regímenes profilácticos (TMP-SMX 3 días, Ciprofloxacino o gentamicina ambos en monodosis) en combinación con 2 regímenes de tratamiento en caso de ITU post-LEOC (TMP/SMX o ciprofloxacino ambos durante 7 días) frente a sólo tratamiento si ITU post-LEOC, sin tener en cuentas las hospitalizaciones por sepsis o PNA, la profilaxis antibiótica, aunque clínicamente efectiva no es rentable. A causa de la baja tasa de ITU post-LEOC, el coste de la profilaxis antibiótica (x 1000 pacientes) siempre excede el coste de tratamiento en caso de ITU, por lo tanto una estrategia de profilaxis y tratamiento no es dominante (es decir, más eficaz y menos costosa), salvo que el paciente sufra una ITU grave que requiera hospitalización y tratamiento, en tal caso los costes derivados del ingreso

(aproximadamente 4.000 \$) convierten a la profilaxis en una estrategia dominante (eficaz y rentable) (259).

Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITUr en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo RIVUR (ECA de 2 años sobre 607 niños que demuestra que profilaxis antimicrobiana con TMP-SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) señala que los costes medios son más altos para la profilaxis frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, pero observándose 12,7 % menos infecciones. El coste anual de medicación para TMP/SMX se calcula en 490 \$, el promedio de dos grandes cadenas de farmacias. Se realizan análisis de sensibilidad para identificar variables que pueden mejorar el coste-efectividad de la profilaxis antibiótica en la prevención de las ITUr. Los análisis de sensibilidad unidireccional muestran que los costes del brazo profilaxis antibiótica serían equivalentes al de placebo si el coste médico anual es 386 \$, tasa de ITUr aumentada a 32% en el brazo placebo, reducción del riesgo de antibióticos del 63%, y tasa de PNA en el grupo placebo alcanza el 48%. Los análisis de sensibilidad bidireccional que modifican el coste de los antibióticos, la reducción del riesgo de antibióticos y la probabilidad de infección muestran áreas donde los antibióticos podrían ser más rentables que el placebo (259).

Tu HY en su modelo de decisión para estimar costes (en dólares canadienses) y años de vida ajustados a la calidad (QALY) de profilaxis antibiótica continua frente a no administración de la misma en un horizonte temporal de 2 años desde perspectiva de pagador de terceros observa una disminución significativa de las tasas de ITU (14,6% vs 28,9%) y de hospitalización por ITU febril (8 % vs 10 %) en aquellos que la reciben frente a los que no. Por otro lado, señala que la profilaxis antibiótica continua frente a su no administración reduce en el horizonte de 2 años los costes medios (1.571,19 \$ vs 1.956,44 \$), las ITU tratadas ambulatoriamente (0,21 episodios), las ITU que requieren ingreso (0,04 episodios), así como producir 0,0001 más QALY/año en el análisis coste-utilidad. Es decir, el uso de la profilaxis antibiótica continua exhibe fuerte dominio en todas las evaluaciones económicas sobre no usarla, ya que es menos costoso, más eficaz en la reducción de las ITU y en el aumento de QALY, y que se mantiene en el análisis de sensibilidad, ya que no se observan cambios generales en los análisis coste-efectividad o coste-utilidad en todos los umbrales de disposición a pagar (258).

Respecto a la rentabilidad de la profilaxis antibiótica previamente Kraft y Stamey sugieren que 6 meses de profilaxis con TMP-SMX representa aproximadamente dos tercios del coste de tratar una ITU, pero sus cifras se basan en estimaciones más que en la determinación real de los costes y las tasas de ITU (260).

Stamm WE en su estudio realizado sobre 117 mujeres con ITU (61 cistitis, 48 síndrome uretral agudo y 8 PNA) valoradas en el Hospital de Seattle que pretende determinar los costes directos atribuibles al tratamiento de la ITU y su comparación con profilaxis antibiótica según modelo de decisión señala que los costes directos totales son de 14.779,49 \$, siendo los costes directos totales para los episodios de cistitis, síndrome uretral y PNA de 8.480,11 \$, 4966,02 \$ y 1.333,36 \$, respectivamente. El coste directo promedio por episodio de ITU es de 126,32 \$. No obstante, los costes por episodio varían dependiendo de si un paciente es clasificado como tener cistitis, PNA, o el síndrome uretral, siendo de \$139,02, 166,67 \$ y 103,46\$, respectivamente por episodio (186).

En este mismo estudio Stamm WE reseña que usando las probabilidades generadas por el modelo de análisis de decisión, el coste promedio de profilaxis urinaria por paciente/año es de 85,85 \$, mientras que el coste por paciente/año para el tratamiento de episodios agudos de ITU es de 392,30 \$. Así, para 200 mujeres, asignadas 100 para cada grupo, el coste de la profilaxis sería por lo tanto de 30.648 \$ menos que el coste de tratar ITU individuales durante un período de 12 meses en su hospital (186).

Por otro lado, Stamm WE en este estudio realizando un análisis más limitado para las mujeres con cistitis, debido a que el coste por episodio de cistitis en ese hospital es de 139,02 \$ y el coste anual de profilaxis en estas mujeres es de 126,96 \$, afirma que las mujeres que tienen dos o tres ITU al año incurren en costes anuales de dos a tres veces el coste de la profilaxis durante un año. Es decir, las mujeres que tienen más de un episodio de ITU al año se benefician de la profilaxis desde un punto de vista de la efectividad del coste, y en las que tienen tres o más episodios por año, es claramente rentable proporcionar profilaxis en lugar de tratar infecciones individuales (186).

Finalmente, Stamm WE en su estudio debido a que el coste de tratar un episodio agudo de ITU probablemente varía ampliamente dependiendo de las prácticas médicas (pruebas pedidas, medicamentos utilizados, visitas de seguimiento requeridas) realiza un análisis de sensibilidad. Así, en las mujeres con una tasa de ITU basal de dos o tres episodios por paciente/año, la profilaxis se convierte en rentable cuando los costes por

episodio infeccioso agudo superan los 65 \$ y 42 \$, respectivamente. En las mujeres que tienen sólo una ITU por año, la profilaxis no es rentable incluso cuando los cargos por episodio son de 180 \$ (186).

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUr (profilaxis diaria con nitrofurantoína, estrógenos, arándano, acupuntura, y autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que quiere analizar la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente y el pagador, y la calidad de la salud relacionada con la salud observa que desde la perspectiva del pagador, los pacientes sin intervención preventiva experimentan 3 ITU/año con un coste medio anual de 771 \$. Todas las estrategias de prevención resultan en una reducción de la tasa de ITU. La profilaxis antibiótica diaria es la estrategia preventiva más eficaz en la reducción de la ITU, con una tasa de ITU de 0,4/año. Sin embargo, también es la más costosa, con un coste anual medio del pagador de 821 \$. Todas las demás estrategias profilácticas reducen las tasas de ITU, resultando además en ahorro de costes para el pagador (196).

Por otro lado, en el estudio de Eells SJ desde la perspectiva del pagador todas las estrategias preventivas resultan en una ganancia de QALD/año (días de vida ajustados a la calidad), siendo en ese sentido la más eficaz la profilaxis antibiótica diaria con 9,8 QALD/año. Todas las estrategias preventivas resultan en un ahorro de costes por QALY ganado, excepto la profilaxis antibiótica diaria que supuso un coste de 1.859 \$ por QALY ganado (196).

En este mismo estudio de Eells SJ en el modelo de pacientes que experimentan 8 ITU/año se observan resultados similares al modelo de 3 ITU/año excepto que en este modelo la profilaxis antibiótica diaria resulta en ahorro de coste para el pagador de 994 \$/año, y un ahorro de 14.998 \$ para el pagador por QALY ganado (196).

No obstante, Eells SJ al realizar el modelo de 3 ITU/año desde la perspectiva del paciente registra que todas las medidas preventivas incurren en costes adicionales salvo el autotratamiento sintomático, siendo la menos costosa la profilaxis antibiótica diaria con un coste medio de 140 \$/año. En termino de coste por QALD ganado todas incurren en costes salvo el autotratamiento, siendo la estrategia más coste-efectiva la profilaxis antibiótica con un coste de 19 \$ por QALD ganado. En el modelo de 8 ITU/año se



observan hallazgos similares. Sin embargo, la profilaxis antibiótica, al igual que el autotratamiento y los estrógenos resultan en ahorro de costes al paciente (196).

Finamente, en el estudio de Eells SJ al realizar el análisis de sensibilidad, para los modelos de pagador, el cambio del coste del estrógeno y de la profilaxis antibiótica son las variables más influyentes. La profilaxis antibiótica se asocia a significativos ahorros o aumentos de coste del 43 % y del 89 %, respectivamente. Otros costos tienen menos efectos (196).

En resumen, en el estudio de Eells SJ la profilaxis antibiótica diaria es la estrategia más eficaz para reducir la incidencia de ITU y una de las menos costosas para el paciente, resultando también en ahorros de costos por QALY. Por lo tanto, la profilaxis antibiótica puede ser una estrategia razonable tanto para el pagador como para el paciente. Sin embargo, cabe señalar que la mayoría de los estudios de profilaxis antibiótica para la ITU examinan el uso diario de NTF que hoy en día no se recomienda para tal práctica. Los beneficios de otros antibióticos u otros regímenes de dosificación no están tan bien estudiados (196).

Bosmans JE en su evaluación económica con un ECA sobre administración de cápsulas de arándanos (cápsulas arándanos 500 mg dos veces al día frente a profilaxis antibiótica mediante TMP-SMX 480 mg una vez al día) durante un período de 12 meses a 280 mujeres con ITUr que desea evaluar la utilización de recursos sanitarios y el absentismo laboral así como la calidad de vida señala que la profilaxis con arándano rojo es menos eficaz que la profilaxis con TMP-SMX, pero las diferencias en los resultados clínicos no son significativas. Los costes después de 12 meses en el grupo de arándano son significativamente mayores que en el grupo TMP-SMX con una diferencia media de 249 € (95 % IC; 70-516 €). Los planos de rentabilidad y las curvas de aceptabilidad de la rentabilidad muestran que la profilaxis con arándano para prevenir las ITU es menos eficaz y más costosa, y por tanto no es rentable, respecto a la profilaxis con TMP-SMX. Además, no sólo los productos de arándanos son más costosos que la profilaxis con TMP-SMX, también el coste de tratar la recurrencia de ITU es mayor con el tiempo (257).

Stamm WE en su estudio doble ciego controlado con placebo sobre la profilaxis antibiótica con TMP, TMP-SMX y NTF durante un periodo de 6 meses a 60 mujeres con ITUr que trata de considerar la eficacia clínica, posible desarrollo de resistencias y utilización de recursos sanitarios señala que TMP, TMP-SMX, y NTF son seguras y

efectivas como profilaxis frente a la ITUr. Las mujeres expuestas a placebo sufren 2,8 ITU/paciente/año durante los 6 meses de estudio, mientras que las que reciben TMP, TMP-SMX, y NTF experimentan significativamente menor tasa de ITU (0-0,15 ITU/paciente/año). No obstante, el efecto de la profilaxis parece estar limitado al periodo en el que los antibióticos son tomados, y no parece ejercer un efecto a largo plazo en la tasa basal de ITU. En los 6 meses siguientes después de suspender la profilaxis experimentan un aumento significativo de la tasa de ITU hasta 1,2-1,7 paciente/año, frente a 3 ITU paciente/año en las mujeres expuestas a placebo. El único factor asociado con la recurrencia después de suspender la profilaxis es la historia previa de 3 o más ITU en el año previa a la profilaxis ( $p=0,004$ ) (186).

Por otro lado, Stamm WE en este mismo estudio respecto al desarrollo de gérmenes resistentes, durante los 6 meses de profilaxis y los 6 meses posteriores de seguimiento, sólo en 15 de los 367 cultivos rectales, uretrales y vaginales se aislan gérmenes resistentes a TMP, la mayoría *Pseudomona*, que tienden a desaparecer cuando se suspende la profilaxis. Es decir, no surge *E. coli* resistente a TMP ni en la flora urinaria o fecal durante el tratamiento profiláctico. No obstante, estos pacientes con frecuencia portan *P. aeruginosa* en sus heces, pero este organismo desaparece cuando la profilaxis se suspende. Ningún paciente desarrolla ITU por gérmenes resistentes a TMP. Durante la profilaxis con TMP o TMP-SMX los pacientes tienen menor cantidad de gérmenes Gram (-) en los cultivos rectales, uretrales y vaginales que los que reciben placebo ( $p < 0,02$ ) o NTF ( $p < 0,02$ ) (186).

Finalmente, Stamm WE en este estudio señala que la profilaxis antibiótica parece llegar a ser coste-efectiva cuando la tasa basal de ITU supera los dos episodios por paciente/año. En cuanto al análisis coste-efectividad se realiza un modelo de decisión que encuentra que el coste de la profilaxis alcanza los 85,82 \$ por paciente/año, mientras el coste de cada tratamiento de ITU alcanza los 392,2 \$ por paciente/año. Al realizar un análisis de sensibilidad indica que el coste de la profilaxis nunca es menor que el coste de tratar 1 ITU por paciente/año. Si embargo para una mujer con 2-3 ITU paciente/año la profilaxis llega a ser coste-efectiva aproximadamente con 60 \$ y 40 \$, respectivamente. Es decir, la profilaxis antibiótica con TMP-SMX, TMP solo, o NTF es rentable en mujeres que experimentan 2-3 ITU por paciente/año. En las que sufren 1 ITU por

paciente/año la profilaxis no parece ser rentable, y el tratamiento de episodios individuales de ITU puede ser preferible (186).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC que aspira a definir los costes, considerando los directos e indirectos así como el coste de capacidad (coste por minuto de atención), asociados a la evaluación y tratamiento de ITUr, además de los costes comparados a largo plazo de varias modalidades preventivas (arándanos, D-manosa, lactobacilo, estrógenos crema o anillo vaginal, autotratamiento antibiótico, profilaxis poscoital, profilaxis continua dosis baja 6-12 meses) señala que en aquellos pacientes que realizan profilaxis postcoital (habitualmente 1 dosis de antibiótico después de la relación sexual) se estima que el coste por dosis es de 0,33 \$, 0,38 \$, 0,55 \$ y 3,19 \$ para TMP-SMX 80/400 mg, ciprofloxacino 125 mg, cefalexina 250 mg, y NTF 100 mg, respectivamente. Se estima que el coste medio anual de la profilaxis postcoital es de 58 \$ (17-166 \$) con tasa de coste de capacidad media de 2,39 \$/min, considerando una dosis de profilaxis a la semana. Las mujeres con ITU tienen una variable tasa de frecuencia coital que va desde menos de 1 al mes a 3 veces a la semana. La profilaxis postcoital reduce la toma de antibióticos frente al autotratamiento con menores tasas de recurrencia de infección. No obstante, la elección de la medicación depende en última instancia de las sensibilidades del cultivo y del perfil de efectos secundarios, pudiendo generar diferencias en el coste (182).

En este mismo estudio, Gaitonde S observa que el coste medio anual de la profilaxis antibiótica continua durante 6 meses es de 186 \$ (59-574 \$) con tasa de coste de capacidad media de 2,07 \$/min. No obstante, los costes varían según el antibiótico, desde TMP-SMX 40/200 mg a días alternos (24 \$) o continuo (59 \$), ciprofloxacino 125 mg (68 \$), cefalexina 250 mg (99 \$), o NTF 100 mg (574 \$) (182).

Pickard R en su ECA sobre 404 pacientes adultos sometidos a cateterismo limpio intermitente que han sufrido al menos 2 ITU o fueron hospitalizados por ITU en el año previo asignados aleatoriamente a profilaxis oral una vez al día (n=203) con 50 mg de NTF o 100 mg de TMP o 250 mg de cefalexina comparados con grupo control sin profilaxis antibiótica (n=201) durante 12 meses que anhela estudiar la frecuencia de las ITU tratadas con antibióticos, reducción de episodios de ITU, desarrollo de resistencia a los antibióticos así como estado de salud y actitudes de los participantes con respecto a los antibióticos señala que la frecuencia de las ITU tratadas con antibióticos se reduce en

un 48% mediante la profilaxis (tasa de incidencia 0,52; 95 % IC 0,44-0,61), no observándose diferencias en la efectividad entre los tres antibióticos utilizados, ni tampoco en la frecuencia de ITU febril y necesidad de ingreso. Es decir, observa un beneficio claro para la profilaxis con antibióticos en términos de reducir la frecuencia de ITU para las personas que realizan cateterismo limpio intermitente (200).

En este mismo estudio Pickard R realiza una evaluación farmacoeconómica dentro del ensayo ANTIC que comprende tres metodologías diferentes: (1) análisis de coste-efectividad, (2) análisis de coste-utilidad, y (3) análisis de coste-beneficio con el objetivo de determinar la eficiencia de la profilaxis antibiótica diaria frente a no profilaxis para prevenir ITU en pacientes que realizan cateterismo limpio intermitente y sufren ITUr, desde la perspectiva del proveedor de servicios de salud y personal de servicios sociales, considerando costes directos e indirectos (200).

En el análisis coste-efectividad del estudio de Pickard R se observa que la estrategia de profilaxis antibiótica es más efectiva pero también más costosa que la no profilaxis, con un coste incremental adicional de 99 £ para prevenir una ITU (sin incluir los costes relacionados con el aumento de la resistencia a los antimicrobianos). Además, es importante subrayar que hay una probabilidad del 66 % de que la profilaxis antibiótica sea más rentable que ninguna otra profilaxis si la sociedad estuviera dispuesta a pagar 200 £ para evitar una ITU, y que cuanto más estemos dispuestos a pagar más probabilidades hay de que la profilaxis sea rentable. No obstante, los hallazgos en términos de coste-efectividad no son concluyentes debido a marcada variabilidad en los costes entre los participantes (200).

El análisis coste-beneficio del estudio de Pickard R respalda los hallazgos del análisis coste-efectividad de que en promedio los beneficios monetarios netos incrementales derivados de una estrategia de profilaxis antibiótica son superiores a la no profilaxis (200).

La reducción observada en el estado de salud medida durante los episodios de ITU para el análisis coste-utilidad del estudio de Pickard R es pequeña, debido a que los QALY presuntamente están determinados principalmente por la mala salud subyacente de los participantes. Suponiendo que el valor de umbral de la sociedad para un QALY adicional es de 20.000 £, hay un 65% de probabilidad de que la profilaxis con antibióticos sea más eficiente (200).

En resumen, en el estudio de Pickard R los análisis económicos coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio sugieren que la profilaxis antibiótica es más efectiva y costosa que la no profilaxis, y parece que los beneficios son mayores que los costes. Pero para el sector de la salud cuando los presupuestos generales son fijos, no está claro qué beneficios se perderán de otros lugares si se reasignaran estos recursos, y por tanto corresponde a los decisores resolver si la sociedad está dispuesta a pagar el coste adicional por unidad extra de efecto (200).

Existen datos limitados con respecto a la resistencia de los uropatógenos en ensayos controlados aleatorios de prevención de ITU y profilaxis antibiótica, no obstante Selekmán RE en su metaanálisis de 6 ECA de pacientes menores de 18 años con RVU e ITUr (1.299 pacientes con RVU y 224 ITUr) que ambiciona evaluar el efecto de la profilaxis antibiótica continua en el desarrollo de multiresistencia de los gérmenes frente a no tratamiento o placebo señala que los pacientes tratados con profilaxis antibiótica son más propensos a tener una ITU resistente a múltiples fármacos (33% vs 6%,  $p < 0,001$ ) y es más probable que reciban antibióticos de amplio espectro (68% frente a 49%,  $p = 0,004$ ). Dicho de otro modo, los que reciben profilaxis tienen 6,4 veces probabilidades (2,7-15,6) de desarrollar una ITU multirresistente, o una ITU multirresistente se desarrolla para cada 21 pacientes con RVU tratados con profilaxis antibiótica (201).

En este mismo estudio, Selekmán RE observa que hay variables que pueden contribuir a la resistencia bacteriana, como la adherencia a la medicación y la exposición a antibióticos para otras enfermedades, que no pudo ser evaluada. Así como, que puede existir un importante impacto en las prácticas regionales en la prevalencia de ITU por gérmenes multirresistentes, que pueden variar entre el 0 % (Suecia) y el 62 % (India). En definitiva, la profilaxis aumenta el riesgo de resistencia a múltiples fármacos en pacientes con ITUr. Esto tiene implicaciones importantes en la evaluación de riesgo-beneficio de la profilaxis como estrategia de manejo y en la selección de tratamiento antibiótico empírico ante una ITU aguda (201).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC que pretende definir el impacto económico del manejo a largo plazo de las ITUr no complicadas incluido los costes por minuto dedicado activamente a brindar atención a cada uno de los aspectos del tratamiento de la ITUr afirma que el coste anual para el manejo a largo plazo de las ITUr

varía según las diferentes modalidades de profilaxis antibiótica desde los 57 \$ (2,39 \$/min) de la profilaxis postcoital a los 186 \$ (2,07 \$/min) de la profilaxis continua (182).

### **1.7.3. Autotratamiento antibiótico en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUR (profilaxis diaria con nitrofurantoína, estrógenos, arándano, acupuntura, y autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que intenta examinar la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente y el pagador y la calidad de la salud relacionada con la salud señala que desde la perspectiva del pagador, los pacientes sin intervención preventiva experimentan 3 ITU/año con un coste medio anual de 771 \$. Todas las estrategias de prevención resultan en una reducción de la tasa de ITU. Siendo la tasa de reducción de ITU y el coste medio anual para el autotratamiento antibiótico de 3 ITU/año y 350 \$, respectivamente. Además, al igual que el resto de las medidas preventivas excepto la profilaxis antibiótica diaria, el autotratamiento antibiótico resulta en un ahorro de costes de 421 \$/año de ahorro (196).

Por otro lado, en el estudio de Eells SJ desde la perspectiva del pagador todas las estrategias preventivas reflejan en una ganancia de QALD/año (días de vida ajustados a la calidad), siendo en ese sentido para el autotratamiento de 1,1 QALD/año. Todas las estrategias preventivas resultan en un ahorro de costes por QALY ganado, excepto la profilaxis antibiótica diaria, siendo la que más ahorro en coste por QALY genera para el pagador el autotratamiento antibiótico con un ahorro de 139.828 \$ (196).

En este mismo estudio de Eells SJ al realizar el modelo de 3 ITU/año desde la perspectiva del paciente todas las medidas preventivas incurren en costes adicionales salvo el autotratamiento sintomático que genera un ahorro de costes, con un ahorro medio de 70 \$/año. En termino de coste por QALY ganado todas inciden en costes salvo el autotratamiento que es el más efectivo con un ahorro de costes de \$23.260 por QALY ganado. En el modelo de 8 ITU/año hay hallazgos similares. Sin embargo, el autotratamiento, la profilaxis antibiótica y los estrógenos implican ahorro de costes al paciente (196).

En resumen, en el estudio de Eells SJ el autotratamiento sintomático es la estrategia más minimizadora de costes tanto para el pagador como para el paciente. El ahorro se debe en gran medida a la disminución de visitas médicas y hospitalizaciones. Sin embargo, el autotratamiento sintomático no da lugar a una tasa de ITU más baja y sólo aumentos modestos de QALY (1,1 QALD en el modelo de 3 ITU y 2,2 QALD en el modelo de 8 ITU) (196).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC que procura definir los costes, considerando los directos e indirectos así como el coste de capacidad (coste por minuto de atención), asociados a la evaluación y tratamiento de ITUr, además de los costes comparados a largo plazo de varias modalidades preventivas (arándanos, D-manosa, lactobacilo, estrógenos crema o anillo vaginal, autotratamiento antibiótico, profilaxis poscoital, profilaxis continua dosis baja 6-12 meses) señala que los regímenes de autotratamiento, que se basan en el autodiagnóstico mediante síntomas de ITU y tira de orina (+) (desde 3 \$ en la consulta a 10 \$ de venta libre) seguido de un ciclo corto de antibiótico, tienen un coste medio anual estimado de 40 \$ (18-80 \$) con tasa de coste de capacidad media de 4,50 \$/min, considerando una recurrencia de 2,2 ITU/año. El autotratamiento puede reducir el coste de las visitas al médico y permitir una resolución más oportuna de los síntomas. No obstante, las tasas de recurrencia de ITU suelen ser altas, ya que los antibióticos son más terapéuticos que preventivos (182).

#### **1.7.4. Estrógenos en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUr (profilaxis diaria con nitrofurantoína, estrógenos, arándano, acupuntura, y autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que ensaya estudiar la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente y el pagador y la calidad de la salud relacionada con la salud observa que desde la perspectiva del pagador, los pacientes sin intervención preventiva experimentan 3 ITU/año con un coste medio anual de 771 \$. Todas las estrategias de prevención trascienden en una reducción de la tasa de ITU. Siendo la tasa de reducción de ITU y el coste medio anual para estrógenos 1,1 ITU/año y 452 \$, respectivamente. Además, al igual que el resto de las medidas preventivas excepto la profilaxis antibiótica diaria, los estrógenos implican un ahorro de costes 319 \$/año de ahorro (196).

En este mismo estudio de Eells SJ desde la perspectiva del pagador todas las estrategias preventivas repercuten en una ganancia de QALD/año (días de vida ajustados a la calidad), siendo en ese sentido para estrógenos 7,6 QALD/año. Todas las estrategias preventivas reflejan un ahorro de costes por QALY ganado para el pagador, excepto la profilaxis antibiótica diaria, siendo para los estrógenos -15.320 \$ de ahorro coste para el pagador por QALY ganado (196).

Por otro lado, en este mismo estudio de Eells SJ al realizar el modelo de 3 ITU/año desde la perspectiva del paciente todas las medidas preventivas incluido los estrógenos inciden en costes adicionales salvo el autotratamiento sintomático. En el modelo de 8 ITU/año se observan hallazgos similares. Sin embargo, el autotratamiento, la profilaxis antibiótica y los estrógenos resultan en ahorro de costes al paciente (196).

Finalmente, en el estudio de Eells SJ al realizar el análisis de sensibilidad, para los modelos de pagador, el cambio del coste del estrógeno y de la profilaxis antibiótica son las variables más influyentes. Los estrógenos se asocian con significativos ahorros o aumentos del coste del 30 % y 2400 %, respectivamente. Otros costes tienen menos efectos (196).

En resumen, en el estudio de Eells SJ el uso diario de estrógeno y arándano trascienden en reducciones similares en la tasa de ITU y el coste del pagador por QALY ganado. Sin embargo, la profilaxis con estrógenos es limitada a mujeres posmenopáusicas (196).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC que acomete la valoración de los costes, considerando los directos e indirectos así como el coste de capacidad (coste por minuto de atención), asociados a la evaluación y tratamiento de ITUr, además de los costes comparados a largo plazo de varias modalidades preventivas (arándanos, D-manosa, lactobacilo, estrógenos crema o anillo vaginal, autotratamiento antibiótico, profilaxis poscoital, profilaxis continua dosis baja 6-12 meses) señala que a partir de los precios de las farmacias locales, el coste medio/año de las medidas preventivas se estima en 106 \$, siendo el coste estimado medio al año y la tasa de coste de capacidad media de 830 \$ (800-850 \$) y 10,64 \$/min, 1.288 \$ (1000-1600 \$) y 80,49 \$/min para estrógeno en crema y anillo vaginal de estrógenos, respectivamente (182).



### **1.7.5. Arándanos en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUr (profilaxis diaria con nitrofurantoína, estrógenos, arándano, acupuntura, y autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que quiere considerar la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente y el pagador y la calidad de la salud relacionada con la salud observa que desde la perspectiva del pagador, los pacientes sin intervención preventiva experimentan 3 ITU/año con un coste medio anual de 771 \$. Todas las estrategias de prevención implican una reducción de la tasa de ITU. Siendo la tasa de reducción de ITU y el coste medio anual para arándanos 1,1 ITU/año y 444 \$, respectivamente. Además, al igual que el resto de las medidas preventivas excepto la profilaxis antibiótica diaria, los arándanos repercuten en un ahorro de costes de 327 \$/año (196).

En este mismo estudio de Eells Sj desde la perspectiva del pagador todas las estrategias preventivas reflejan una ganancia de QALD/año (días de vida ajustados a la calidad), siendo en ese sentido para arándanos 6,6 QALD/año. Todas las estrategias preventivas resultan en un ahorro de costes por QALY para el pagador, excepto la profilaxis antibiótica diaria, siendo para los arándanos de -18.079 \$ de ahorro coste para el pagador por QALY ganado (196).

Por otro lado, Eells SJ al realizar el modelo de 3 ITU/año desde la perspectiva del paciente todas las medidas preventivas incluido los arándanos trascienden en costes adicionales salvo el autotratamiento sintomático. En el modelo de 8 ITU/año se obtienen hallazgos similares. Sin embargo, el autotratamiento, la profilaxis antibiótica y los estrógenos implican ahorro de costes al paciente (196).

Finalmente, en el estudio de Eells SJ al realizar el análisis de sensibilidad, para los modelos del paciente, el cambio del coste del arándano y de la acupuntura son las variables más influyentes. Los arándanos se asocian con significativos ahorros o aumentos de coste del 64 % y 155 %, respectivamente (196).

En resumen, en el estudio de Eells SJ el uso diario de estrógeno y arándano repercuten en reducciones similares en la tasa de ITU y el coste del pagador por QALY ganado. Sin embargo, los pagadores raramente cubren el costo del arándano, colocando la carga financiera sobre el paciente. Adicionalmente, en este momento es motivo de controversia la eficacia del arándano en la prevención de la ITUr (196).

Stothers L en su ECA doble ciego controlado con placebo sobre 150 mujeres con ITUr que desea desde la perspectiva de la sociedad analizar la efectividad y la coste-efectividad (costes directos e indirectos) de tabletas de arándanos frente a zumo de arándanos y placebo en la prevención de las ITU durante un año señala que tanto el zumo como las tabletas de arándanos disminuyen significativamente el número de pacientes que experimentan al menos una ITU al año (al 20 % y 18 %, respectivamente) comparado con placebo a (32 %) (261).

En este mismo estudio de Stothers L el coste anual de la profilaxis es de 624 \$ para las tabletas (0,73 \$ por tableta; 1 tableta 2 veces al día) y 1.400 \$ para el zumo (5,30 \$ por litro, 250 ml 3 veces al día). De las pacientes, 117 trabajan fuera de casa con unos ingresos medios de 35.000 \$ al año (15.000-62.000 \$). Los costes indirectos incluyen los salarios perdidos, calculados a partir de los ingresos medios brutos semanales del grupo pre-estudio, que son 675 \$ a la semana. La ratio coste-efectividad del zumo de arándanos de 3.333 \$ (93 % costes directos y 6 % costes indirectos) por ITU prevenida, y de 1.890 \$ (94 % costes directos y 5 % costes indirectos) para las tabletas. Es decir, las ratios de coste-efectividad explican que las tabletas de arándanos son dos veces más coste-efectivas que el zumo de arándanos para la prevención de la ITU. El mayor ahorro de costes se produce cuando los pacientes experimentan más de 2 ITU sintomáticas por año (asumiendo 3 días de cobertura antibiótica) y tienen más de 2 días de pérdida de trabajo o requieren ropa interior protectora para la urgencia-incontinencia (261).

Por otro lado, en este mismo estudio de Stothers L las pacientes que tienen una edad media de 42 años (sexualmente activas) sufren un número medio de ITU el año previo de 2,8 episodios. El número medio de días requiriendo antibiótico antes del estudio es de 6 días con un coste medio de 18,60 \$. Este consumo disminuye a un promedio de 4 días y 7.30 \$, 2.9 días y 5.13 \$, y 2.1 días y 4.70 \$ en los grupos placebo, zumo y tabletas, respectivamente. El número medio de ITU sintomáticas en el año de seguimiento es significativamente menor en los que recibieron profilaxis con arándanos en forma de zumo (0,3 episodios/año) y tabletas (0,39 episodios/año) comparados con placebo (0,72 episodios/año) ( $p < 0,05$ ). El estudio muestra a los arándanos como una medida efectiva de prevención de la ITUr en la mujer (261).

Van den Hout WB en su evaluación económica con un ensayo multicéntrico sobre administración de cápsulas de arándanos frente a placebo a 928.703 mujeres ancianas

institucionalizados estratificadas según el riesgo de ITU que trata de realizar un análisis coste-efectividad (perspectiva estrecha) y un análisis coste-utilidad (perspectiva social) señala que en los pacientes de alto riesgo de ITU el uso del arándano reduce ligeramente el número de ITU frente a placebo de 2,96 a 2,75 episodios de promedio durante el ensayo. No obstante, los costes de consumo de arándanos se estiman en 439 €/año o lo que es lo mismo en 3.800 € por ITU prevenida. Además, desde una perspectiva social de por vida, la tasa de infección de ITU clínica reducida deriva en mejoras en los otros resultados (fundamentalmente QALY y esperanza de vida) y costes de salud, aunque no significativamente. No obstante, los ahorros en los costes asociados a las ITU son menores que los costes por arándanos, que aumentan los costes totales de por vida en promedio de 941€ (779-1.055 €). Si esta diferencia de coste es económicamente aceptable depende de cuánto uno está dispuesto a pagar para mejorar en términos de QALY. Así la probabilidad de que el uso de arándano es coste-efectivo se estima en el 22% cuando se está dispuesto a pagar 40.000 € por QALY, reduciéndose al 1 % para una disposición de pago de 20.000 €/QALY. La evaluación económica será más favorable para uso de arándano, haciéndola igual de coste-efectiva que el placebo, si los costes de uso de arándano son más bajos (necesitará disminuir de 439 € a 300 €) o los ahorros por ITU prevenida son más altos (aumento de 196 € a 1.704 €). En resumen, en los residentes con alto riesgo de ITU la toma de las cápsulas del arándano puede ser eficaz en la prevención de ITU, pero no es probable que sea coste-efectiva a la frecuencia y dosis investigada. Además, el aumento de la salud en términos de QALY es pequeño en comparación con los costes (197).

En ese mismo estudio Van den Hout WB observa que en los pacientes de bajo riesgo de ITU no se encuentra ningún efecto del uso de arándanos en la tasa de ITU, y por tanto tampoco en otros resultados en salud. Además, aumenta los costes totales de por vida en promedio de 1.065 € (889–1.183€). Por lo tanto, es muy improbable (probabilidad<3 %) que el uso de arándanos en estos pacientes sea coste-efectiva, independientemente de la disposición a pagar por QALY. En resumen, en los residentes de las instalaciones a largo plazo con bajo riesgo de ITU tomar cápsulas de arándano dos veces al día no es ni eficaz ni rentable. Además, el aumento de la salud en términos de QALY es pequeño en comparación con los costes (197).

Finamente, el modelo económico del estudio de Van de Hout WB incluye dos tipos de costes. Por un lado, el coste de los arándanos que se estima en 439 € anualmente. El segundo tipo de costes son los costes médicos desde la perspectiva social asociados con cada ITU. El coste medio sanitario total por ITU asciende a 196 € (111-278 €), y consiste principalmente en la atención adicional de enfermería (61%), los costes de hospitalización (20%), la atención médica de edad avanzada (13%), diagnóstico (4%) y tratamiento antibiótico (2%). Los costes medios por hospitalización oscilan entre 3.000 € (durante 6 días de atención hospitalaria normal) a 15.000 € (durante 7 días de cuidado normal y 5 días de cuidado en UCI). Un factor importante es el alto coste de las instalaciones de estancia a largo plazo, que supone un coste de aproximadamente 80.000 € anualmente en los países bajos. Por ello, cualquier tratamiento que prolongue la supervivencia, aun siendo gratuito, es probable que sea costoso. De hecho, en este análisis la ganancia de vida de 2 semanas añade aproximadamente 1.500 € a los costes asociados con el uso de arándano (197).

Bosmans JE en su evaluación económica con un ECA sobre administración de cápsulas de arándanos (cápsulas arándanos 500 mg dos veces al día frente a profilaxis antibiótica mediante TMP-SMX 480 mg una vez al día) durante un período de 12 meses a 280 mujeres con ITUr que aspira a evaluar la utilización de recursos sanitarios y el absentismo laboral así como la calidad de vida señala que desde el punto de vista clínico, después de 12 meses el número medio de episodios de ITU es mayor en el grupo de arándanos (4,3 episodios) que en el grupo TMP-SMX (2,7 episodios), si bien esta diferencia no es significativa en el umbral convencional del 0,05 (257).

En este mismo estudio de Bosmans JE, respecto a la satisfacción y la calidad de vida después de los 12 meses los resultados están en consonancia con el número de ITU, así las mujeres en el grupo de arándanos viven menos satisfechas (59 vs 68) y experimentan menos QALY (0,76 vs 0,8) que las del grupo TMP-SMX, si bien las diferencias no son significativas (257).

Por otro lado, en el estudio de Bosmans JE los costes promedio totales directos (627 € vs 378 €) son mayores en el grupo de arándanos que en el grupo TMP-SMX, con una diferencia media de 249 €, siendo los costes directos de atención sanitaria los mayores contribuyentes a los costes directos totales (571 € vs 348 €). Los costes medios por absentismo laboral son 61 € en el grupo de arándanos y 37 € en el TMP-SMX. Los planos

y curva de aceptabilidad coste-efectividad revelan que la profilaxis con arándano es menos eficaz y más costosa que la profilaxis TMP-SMX para prevenir las ITU. Es decir, la profilaxis con arándanos no es coste-eficaz en comparación con TMP-SMX para prevenir las ITU en mujeres postmenopáusicas (257).

Finalmente, Bosmans JE en su estudio sugiere que el tratamiento profiláctico con arándanos es más costoso, y además los costes de tratamiento de las ITU también son mayores al haber más episodios que con TMP-SMX. Sin embargo, los costes del tratamiento profiláctico son los mayores contribuyentes a la diferencia de costes entre el dos grupos. Los antibióticos son relativamente baratos, porque las patentes han expirado. Teniendo en cuenta que los efectos secundarios de la profilaxis del arándano son menores, sus precios deben disminuir considerablemente antes de que uno pueda esperar que sean rentables frente a la profilaxis con TMP-SMX (257).

Gaitonde S en su análisis según metodología TDABC que anhela definir los costes, considerando los directos e indirectos así como el coste de capacidad (coste por minuto de atención), asociados a la evaluación y tratamiento de ITUr, además de los costes comparados a largo plazo de varias modalidades preventivas (arándanos, D-manosa, lactobacilo, estrógenos crema o anillo vaginal, autotratamiento antibiótico, profilaxis poscoital, profilaxis continua dosis baja 6-12 meses) señala que a partir de los precios de las farmacias locales, el coste medio/año de las medidas preventivas se estima en 106 \$, siendo el coste estimado medio al año y la tasa de coste de capacidad media de 160 \$ (110-175 \$) y 0,22 \$/min para los arándanos (182).

#### **1.7.6. Acupuntura en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUr (profilaxis diaria con NTF, estrógenos, arándano, acupuntura, y autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que ambiciona analizar la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente y el pagador y la calidad de la salud relacionada con la salud observa que desde la perspectiva del pagador, los pacientes sin intervención preventiva experimentan 3 ITU/año con un coste medio anual de 771 \$. Todas las estrategias de prevención trascienden en una reducción de la tasa de ITU. Siendo la tasa de reducción de ITU y el coste medio anual para acupuntura 0,7 ITU/año y 269 \$, respectivamente. Además, al igual que el resto de las

medidas preventivas excepto la profilaxis antibiótica diaria, la acupuntura implica un ahorro de costes de 502 \$/año de ahorro (196).

En este mismo estudio de Eells SJ desde la perspectiva del pagador todas las estrategias preventivas repercuten en una ganancia de QALD/año (días de vida ajustados a la calidad), siendo en ese sentido para acupuntura 8,3 QALD/año. Todas las estrategias preventivas reflejan un ahorro de costes por QALY para el pagador, excepto la profilaxis antibiótica diaria, siendo para acupuntura de -22.054 \$ de ahorro coste para el pagador por QALY ganado (196).

Por otro lado, en este mismo estudio de Eells SJ al realizar el modelo de 3 ITU/año desde la perspectiva del paciente todas las medidas preventivas, excepto el autotratamiento sintomático, inciden en costes que van desde los menos costosos como la profilaxis antibiótica diaria (media de 140 \$/año), a la más cara como la acupuntura (media de 946 \$). En términos de coste por QALY ganado, la estrategia menos coste-efectiva es la acupuntura que supone un coste de 35.467 \$ por QALY ganado. En el modelo de 8 ITU/año se registran hallazgos similares. Sin embargo, el autotratamiento, la profilaxis antibiótica y los estrógenos resultan en ahorro de costes al paciente (196).

Finalmente, en el estudio de Eells SJ al realizar el análisis de sensibilidad, para los modelos del paciente, el cambio del coste del arándano y de la acupuntura son las variables más influyentes. La acupuntura se asocia con significativos ahorros o aumentos del coste de 43 % y el 79 %, respectivamente (196).

En resumen, en el estudio de Eells SJ tras la profilaxis antibiótica sorprendentemente la acupuntura es el siguiente método de prevención más eficaz, no obstante, esto puede obedecer a un sesgo de publicación al haber menos estudios de acupuntura en comparación con otras estrategias de manejo. Aunque la profilaxis de la acupuntura es la estrategia menos costosa para el pagador, el coste es soportado por el paciente (algunos no pueden acceder a ella), ya que las aseguradoras no suelen cubrir la acupuntura (196).

#### **1.7.7. Ingesta de líquidos en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

La ITU, y más aún la de naturaleza recurrente es una carga económica importante para los sistemas de salud, por ello la prevención surge como una medida importante para

intentar reducir estos costes. La prevención de las ITU mediante una estrategia de ingesta de agua adecuada puede llevar a un importante ahorro de costes para un sistema de atención sanitaria pública. Se necesitan estudios adicionales evaluar la efectividad de dicho enfoque. Es bien conocido que el lavado efectivo del tracto urinario, que a su vez depende del vaciado regular de la vejiga y de la ingesta adecuada de líquidos, es esencial para reducir la carga uropatogénica de la orina (262).

Se ha comunicado un aumento del riesgo de ITU de 2,2 veces ( $p=0,002$ ) en aquellas mujeres que beben menos en el trabajo de lo que querían frente a aquellas que bebían a voluntad. Dicho de otro modo, la restricción de líquidos aumenta significativamente el riesgo de ITU. De hecho, se ha comunicado la asociación de la disminución de la osmolaridad urinaria, como posible marcador de aumento de la ingesta de líquidos, con una incidencia significativamente reducida de ITU (263).

Bruyère F en su modelo de Markov sobre una cohorte de sujetos virtuales que pretende estimar el impacto clínico y económico en la prevención de las ITU utilizando una estrategia de aumento de la ingesta de agua, desde la perspectiva del pagador en el Sistema de Atención Sanitaria Francés en 2010, incluyendo costes médicos directos (pero no los gastos de transporte) e indirectos por pérdida de productividad, asumiendo una incidencia primaria de ITU del 5,3 %, y una reducción de 2,2 veces el riesgo a la incidencia de ITU asociado a la ingesta adecuada de agua, señala que el coste total de un solo episodio de ITU es en promedio de 1.074 €, siendo las partes del coste directamente atribuibles al tratamiento de la ITU y a las complicaciones/hospitalización de 319 € y 233 €, respectivamente. Los costes indirectos son de promedio 522 €. Este modelo asume que el 97% de los pacientes son diagnosticados y tratados inicialmente por sus Médicos de Familia, y el 3% restante por especialistas (264).

En este mismo estudio de Bruyère F se estima que el impacto económico anual de la ITU para la población general (en una población como la de Francia de 65 millones de habitantes) es de 3.770 millones de € para el Sistema de Salud Francés en 2010. No obstante, un consumo adecuado de agua en el 100 % de la población conlleva un ahorro anual potencial de 2.288 millones de € y 2,77 millones de ITU evitadas en la población general (264).

Por otro lado, en este mismo estudio de Bruyère F el impacto económico anual de la ITU para el Sistema de Salud Francés alcanza los 854 millones de €, mientras un

consumo adecuado de agua en el 100 % de la población conlleva un ahorro anual potencial de 598 millones de € y 720.000 ITU evitadas (264).

Finalmente, en este mismo estudio de Bruyère F se observa que el análisis de caso básico en un periodo de seguimiento de 25 años para la población general muestra que el consumo de agua adecuado puede suponer un ahorro promedio de 2.057 € por persona desde la perspectiva del pagador. Este ahorro promedio es de 603 € por persona en el caso de la ITUr (264).

### **1.7.8. Probióticos en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC que procura definir los costes, considerando los directos e indirectos así como el coste de capacidad (coste por minuto de atención), asociados a la evaluación y tratamiento de ITUr, además de los costes comparados a largo plazo de varias modalidades preventivas (arándanos, D-manosa, lactobacilo, estrógenos crema o anillo vaginal, autotratamiento antibiótico, profilaxis poscoital, profilaxis continua dosis baja 6-12 meses) señala que a partir de los precios de las farmacias locales, el coste medio/año de las medidas preventivas se estima en 106 \$, siendo el coste estimado medio al año y la tasa de coste de capacidad media de 110 \$ (55-165 \$) y 0,30 \$/min para lactobacilos (182).

### **1.7.9. Vacuna bacteriana atenuada en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

Las ITU son unas de las infecciones bacterianas más frecuentes en las mujeres. Las ITUr representan un problema exigente tanto desde el punto de vista clínico como socioeconómico para los pacientes afectados y al sistema sanitario. Frente a la antibioterapia convencional, el uso de vacunas se presenta como una alternativa económicamente viable para tratar las ITUr (265).

La vacuna StroVac® contiene especies bacterianas muertas de los gérmenes más comúnmente responsables de las ITU. La inmunización primaria con Strovac® se realiza mediante 3 administraciones en forma de inyección de 0,5 ml a intervalos de 2 semanas, lo que garantiza una protección de aproximadamente 12 meses. Se requiere una nueva administración después de aproximadamente un año para refrescar (265).



Lenk S en su estudio prospectivo no aleatorizado sobre 842 pacientes con ITUr sometidos a inmunización con StroVac® que intenta evaluar eficacia, seguridad y costes indirectos (capital humano) y directos (desde perspectivas de las compañías de seguros, pacientes sociedad) 6 meses antes y 6 meses después de la vacunación registra que tras la vacunación hay un 91 % de pacientes respondedores con una significativa disminución del promedio de número de ITU (de 2,7 a 0,7 episodios), de la duración de la ITU (de 5,5 a 2 días), del número de visitas médicas (de 4,9 a 1,3 visitas), del número de pruebas diagnósticas (de 9,4 a 2,4 pruebas), del tiempo de incapacidad (de 0,7 a 0,1 días), costes totales por paciente ( de 433 € a 238 €) (265).

Por otro lado, en este estudio de Lenk S desde la perspectiva de la sociedad, las proporciones de pacientes con ausencia laborales se reducen tras la vacunación del 15,3% a 3,0%. Los costes indirectos promedio por paciente debidos a la pérdida de trabajo secundarios a las ITUr disminuyen de los 96 € en el período de 6 meses anterior a la vacunación a 12 € en los 6 meses siguientes a ésta (265).

Finalmente, es este estudio de Lenk S los gastos debidos a vacunación aumentan del 0 al 73,7 % casos desde la perspectiva del paciente, si bien el 26,3 % se facturan a expensas de las compañías de seguros de salud. Desde la perspectiva de la aseguradora los costes directos promedio por paciente se comprimen de los 248 € en el período de 6 meses anterior a la vacunación a 91 € durante un período de 6 meses después de la misma. En cuanto a los pacientes, los costes directos promedio se acrecientan de 90 € por paciente en el período de 6 meses antes de la vacunación a 135 € en los 6 meses tras ella. El aumento de los costes se debe a los gastos adicionales (265).

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que ensaya estimar el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo observa que además de ser un tratamiento eficaz al reducir la sintomatología, el número de recurrencias y alargar el periodo libre de enfermedad, es también un tratamiento eficiente al disminuir significativamente los costes directos de las ITUr (181), (180).

De forma detallada, en el estudio de Carrión López P se registra una reducción significativa ( $p < 0,0001$ ) de los valores medios por paciente/año tras completar

inmunoprofilaxis con vacuna sublingual del número de episodios de ITU (de 6,19 a 2,81; reducción 54,6 %; disminución media de 3,37 episodios de ITU), del número de urocultivos realizados (de 4,27 a 2,67; reducción 37,5 %; disminución media de 1,6 urocultivos), del número de urocultivos positivos (de 2,19 a 0,96; reducción 56,2 %; disminución media de 1,23 urocultivos positivos), del número de ecografías realizadas (de 0,37 a 0,12; reducción 67,6 %; disminución media de 0,24 ecografías), del número de analíticas de orina realizadas (de 1,47 a 0,89; reducción 39,5 %; disminución media de 0,57 analítica de orina), del número de envases antibióticos consumidos (de 7,34 a 2,89; reducción 54,6 %; con disminución media de 4,53 envases de antibióticos), del tipo de antibióticos utilizados (de 2,12 a 1,22; reducción 18,4 % %; con disminución media de 0,9 antibióticos diferentes), del número de visitas al médico de Atención Primaria (de 4,69 a 2,05; reducción 43,9 %; con disminución media de 2,63 visitas al médico de atención primaria), y del número de visitas a Urgencias (0,41 a 0,13; 6 reducción 71,8 %, con disminución media de 0,28 visitas al Servicio de Urgencias). No obstante, se reconoce un aumento significativo del número de visitas al Servicio de Urología (de 0,66 a 1,47; aumento 214,5 %, con un aumento media de 0,86 derivaciones a la consulta de Urología). En cuanto a los ingresos hospitalarios, antes de la vacuna sólo el 10,2 % de las pacientes precisan hospitalización con una media de 0,05 ingresos por paciente/año. Tras recibir la vacuna, únicamente 4 mujeres presentan ingresos hospitalarios tras la vacunación (2,8%). La media de tiempo de ingreso postvacunación por paciente/año es de 0,03 días, significativamente inferior a los 0,23 días de ingreso por paciente/año antes de la vacunación ( $p=0,001$ ). Los días de ingreso tras la vacunación descienden una media del 93,4% (181), (180).

En este mismo estudio, Carrión López P comunica que tras recibir tratamiento con la vacunación sublingual se señala una disminución significativa de los costes directos de la ITUr, al reducir significativamente los costes derivados del consumo de antibióticos, de la realización de pruebas complementarias, del número de visitas a Centros de Atención Primaria y al Servicio de Urgencias, y de la menor necesidad de hospitalización por episodios graves de ITU (181), (180).

En cuanto a las exploraciones complementarias, Carrión López P estima antes de la vacunación el gasto medio por paciente/año en analíticas de orina de 2,18 €, en urocultivos de 53,9 € y en estudios ecográficos de 10,1 €. Es decir, el gasto medio total

en pruebas complementarias por paciente/año es de 66,1 €. Tras recibir la vacuna, se computa una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en analíticas de orina de 2,18 a 1,28 €, en urocultivos de 53,9 a 33,8 €, y en ecografías de 10,1 a 3,4 €. Por lo tanto, tras la vacunación se contabiliza una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año de 66,1 a 38,5 €, con un porcentaje medio de disminución del gasto del 61,2%, y una disminución media del gasto en pruebas complementarias de 27,6 € por paciente/año (180, 181).

En relación con el consumo de antibióticos, Carrión López P calcula antes de la vacunación el gasto medio en antibioterapia por paciente/año es de 42,7 €, correspondiendo el mayor gasto al uso de fosfomicina (16,5 €), y la combinación de amoxicilina-clavulánico (9,9 €). Tras recibir la vacuna, se observa una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en tratamiento antibiótico de 42,7 a 16,5 €, es decir el porcentaje medio de disminución del gasto en tratamiento antibiótico con la vacunación es del 49 %, con disminución media de 25,2 € por paciente/año (180, 181).

Respecto a las consultas al Médico de Atención Primaria, Carrión López P registra antes de la vacunación el gasto medio por paciente/año en visitas a su Médico de Familia es de 640,9 €. Tras recibir la vacuna, reconoce una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en visitas al Médico de Atención Primaria de 640,9 a 280,9 €, es decir el porcentaje medio de disminución del gasto en visitas al Médico de Atención Primaria con la vacunación es del 56,6 %, con disminución media de 359,9 € por paciente/año (180, 181).

A colación de las derivaciones a atención especializada, Carrión López P comunica antes de la vacunación el gasto medio total por paciente/año debido a la utilización de atención especializada (consultas de Urología, Urgencias hospitalarias e ingresos derivados de episodios de ITU) en 246,2 €. La mayor parte de este gasto se produce por utilización de las consultas de Urología con un gasto medio por paciente/año de 88,5 € para primeras consultas y 11,1€ para consultas sucesivas, así como por la asistencia en el Servicio de Urgencias con gasto medio de 51,8 € paciente/año. Menos debido a los ingresos hospitalarios con gasto medio de 94,6 € paciente/año. Tras la vacunación, el gasto medio total por paciente/año debido a utilización de atención especializada (consultas de Urología, Urgencias hospitalarias e ingresos derivados de

episodios de ITU) disminuye significativamente ( $p < 0,0001$ ) de 246,2 a 160,0 €, con disminución media de 86,1 € por paciente/año. Descienden significativamente ( $p < 0,0001$ ) tanto los gastos por frecuentación a Urgencias de 51,8 a 17,3 €, como los derivados de ingresos hospitalarios de 94,6 a 13,7 €. Sin embargo, hay un incremento no significativo ( $p = n.s.$ ) en el gasto por derivaciones a la consulta de Urología (sumando consultas primeras y sucesivas) de 99,6 a 129 €. En resumen, tras la vacunación del total de gasto por atención especializada se constata un fuerte incremento del peso del gasto en consultas de Urología, subiendo al 80,6% (previamente fue del 36,1%), disminuyendo a un 10,8% el gasto por frecuentación del Servicio de Urgencias (previamente del 21,2%) y a un 8,6% el debido a ingresos hospitalarios (previamente del 38,4%) (180, 181).

Finalmente, antes de la vacunación Carrión López P señala que el gasto medio total es de 1.001,1€ por paciente/año (64 % visitas Médico Atención Primaria, 25,6 % utilización atención especializada, 6,6 % pruebas complementarias, 4,7 % consumos antibióticos). Si la media de episodios de ITU antes de la vacunación es 6,19, cada episodio de ITU antes de la vacunación cuesta una media de 161,8 €. Tras recibir la vacuna, estima una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio total por paciente/año de 1.001,1 a 497,1 € (669,1 € si tiene en cuenta el precio de la vacuna que es de 172,38 €), es decir el porcentaje medio de disminución del gasto total con la vacunación es del 11,6 %, con disminución media de 331,6 € por paciente/año (43 % visitas Médico Atención Primaria, 23,9 % utilización atención especializada, 4,9 % pruebas complementarias, 2,6 % consumo antibióticos, y 25,5% vacuna sublingual). Si la media de episodios de ITU después de la vacunación es de 2,18 paciente/año, cada episodio de ITU después de la vacunación cuesta una media de 238,2 € (65,8 € si no se tuviese en cuenta el precio de la vacuna) (180, 181).

En resumen, respecto a los gastos directos en el estudio de Carrión López P se computa tras recibir la vacuna sublingual una disminución en el gasto total por paciente/año de 1.001,1 € a 669,1 € (497,1 € + 172,3 € si se tiene en cuenta la vacuna), así como del gasto total en antibioterapia (de 42,7 € a 16,5 €), gasto total en pruebas complementarias (de 66,1 € a 38,5 €), gasto total en visitas Atención Primaria (de 640,9 € a 280,9 €), y de gasto total en visitas a atención especializada (de 246,2 € a 160 €) (180, 181).

#### **1.7.10.D-manosa en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC que acomete la definición de los costes, considerando los directos e indirectos así como el coste de capacidad (coste por minuto de atención), asociados a la evaluación y tratamiento de ITUr, además de los costes comparados a largo plazo de varias modalidades preventivas (arándanos, D-manosa, lactobacilo, estrógenos crema o anillo vaginal, autotratamiento antibiótico, profilaxis poscoital, profilaxis continua dosis baja 6-12 meses) señala que a partir de los precios de las farmacias locales, el coste medio/año de las medidas preventivas se contabiliza en 106 \$, siendo el coste estimado medio al año y la tasa de coste de capacidad media de 49 \$ (35-63 \$) y 0,27 \$/min para D-manosa (182).

#### **1.7.11.Biofeedback en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

La alteración en la relajación de la musculatura del suelo pélvico puede llevar a una compresión excesiva del esfínter urinario y aumento en la presión vesical. Estas altas presiones vesicales favorecen el daño de la vía urinaria superior, el desarrollo de RVU y lesiones isquémicas de las paredes vesicales, creando las condiciones favorables junto con el aumento del residuo postmiccional para el desarrollo de ITUr. Además, la disfunción de vaciado puede alterar el flujo laminar de orina a través de la uretra, favoreciendo el retorno de bacterias de la uretra a la vejiga con el consiguiente desarrollo de ITU, que provoca a su vez mayor inestabilidad e incontinencia, y éstas a su vez mayor susceptibilidad a la ITU (266).

Los músculos del suelo pélvico son susceptibles a la biorretroalimentación, que es una forma de terapia conductual que proporciona información instantánea sobre la función de un grupo muscular concreto para modular su respuesta fisiológica. El papel de la biorretroalimentación como una modalidad de tratamiento para múltiples trastornos del suelo pélvico es prometedor (267).

Minardi D en su estudio prospectivo realizado entre 2003 y 2006 realizado sobre 142 pacientes con ITUr de repetición que quiere evaluar la eficacia de los programas de entrenamiento del suelo pélvico mediante biofeedback informa asociado a su realización una mejora en la sintomatología miccional de llenado y vaciado, así como una disminución significativa de la prevalencia de ITU que se mantiene en el tiempo, si bien

la incidencia de ITU retorna a los valores basales en el 45 % de las pacientes a los 2 años de seguimiento (268).

Khen-Dunlop N en su análisis sobre 60 niños con disfunción de vaciado sin enfermedad neurológica que desea evaluar la eficacia de un programa de biorretroalimentación destaca tras su realización a los 6 meses una cura o mejoría en la incontinencia diurna (96 %) y nocturna (83%), así como ausencia de ITU (84 %) y RVU (50 %). No obstante, después de 21 meses de seguimiento, se reportan recaídas en la incontinencia diurna (8 %) y nocturna (33 %), además de en la ITU (19 %). Por lo que para evitar recaídas parece importante la recomendación de sesiones adicionales (269).

De Paepe H en su análisis prospectivo durante 18 meses sobre 42 niñas con ITU y disfunción de vaciado que trata de evaluar el papel de los programas de entrenamiento vesical basados en la biorretroalimentación constata que es eficaz en el 84 % de los casos. No obstante, la persistencia de la incontinencia urinaria es un factor de mal pronóstico para la recurrencia de la ITU después del programa de formación, en el que la disinergia vesicoesfinteriana es posible que tenga algún papel (270).

Amira PA en su análisis sobre 72 niñas que aspira a considerar la eficacia de biofeedback vesical en la resolución de la disfunción de vaciado y de ITU comunica tras su realización una significativa normalización de la incontinencia diurna y nocturna, así como del residuo postmiccional y la capacidad vesical. Además, señala una disminución significativa de la incidencia de ITU, y por ello de la necesidad de profilaxis antibiótica y otros tratamientos farmacológicos asociados a estos programas de entrenamiento (271).

Una revisión sistemática y metaanálisis de tratamientos no quirúrgicos para incontinencia urinaria de esfuerzo sobre un total de 88 ECA y 9.721 mujeres, así como modelización económica utilizando un modelo Markov para averiguar qué combinaciones de tratamientos son más rentables muestra que el entrenamiento muscular del suelo pélvico intenso, ya sea a través de sesiones adicionales (OR 10,7; 95 % IC 5,03-26,2) o con biorretroalimentación (OR 12,3; 95 % IC 5,35-32,7) son el tratamiento más eficaz. Además, el análisis de rentabilidad señala que para las tasas de curación, la estrategia que utiliza cambios en el estilo de vida y entrenamiento muscular del suelo pélvico intenso seguidas de cinta vaginal sin tensión tiene una probabilidad de más del 70% de ser considerado coste-efectivo para todos los valores umbrales para la disposición a pagar por un QALY hasta 50.000 £. Para las tasas de mejora, esta estrategia combinada

tiene una probabilidad de más del 50% de ser considerada rentable cuando la disposición de la sociedad a pagar por un QALY adicional es de más de 10.000 £. Los resultados son más sensibles a los cambios en el rendimiento a largo plazo de las formas intensivas de entrenamiento de suelo pélvico (272).

### **1.7.12. Inyección vesical de toxina botulínica en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

Las ITUr son una importante causa de morbilidad en el paciente neurológico. En estos pacientes es muy probable que las altas presiones vesicales favorezcan el daño de la vía urinaria superior, el desarrollo de RVU y lesiones isquémicas de las paredes vesicales, creando las condiciones favorables para la ITU sintomática. En este contexto las inyecciones endovesicales de toxina botulínica pueden reducir las ITU al tratar la hiperactividad vesical y reducir la presión vesical (273).

Las inyecciones en el detrusor vesical de toxina botulínica se han convertido en un tratamiento de segunda línea establecido y recomendado para la hiperactividad detrusor neurogénico e idiopático refractario, así como una opción terapéutica interesante para el síndrome de vejiga dolorosa. Además, se ha notificado una reducción significativa en las ITU sintomáticas en pacientes con hiperactividad vesical neurogénica después de las inyecciones endovesicales de toxina botulínica (274).

Game X en su estudio sobre 30 pacientes con hiperactividad del detrusor neurogénico que ambiciona analizar el impacto de recibir una inyección de 300 UI de Botox® en el detrusor reconoce una disminución significativa del número de ITU sintomáticas por paciente en los 6 meses posteriores (1,75 +/- 1,87 episodios vs 0,2 +/- 0,41; p=0,003), posiblemente relacionado con la mejora de los parámetros urodinámicos de la capacidad de reserva a baja presión (273).

Wöllner J en su estudio prospectivo utilizando toxina botulínica en medios de cultivo con diferentes bacterias habituales responsables de ITU no observa inhibición del crecimiento de ninguna de las cepas bacterianas y por ello declara que la toxina botulínica no tiene ningún efecto antibacteriano directo, sugiriendo que la disminución de ITU sintomáticas en los pacientes con hiperactividad vesical después de las inyecciones de

Botox® parece deberse a mecanismos indirectos no del todo completamente entendidos (275).

Se han indicado como posibles mecanismos responsables de la reducción de las ITU sintomáticas después de la aplicación de toxina botulínica el efecto antimicrobiano directo, la disminución de la adherencia bacteriana, la mejora funcional vesical, y efecto antiinflamatorio neurogénico directo (275).

Wefer B en su análisis multicéntrico de cohortes retrospectivas realizado sobre 214 pacientes con hiperactividad del detrusor neurogénica que anhela evaluar los resultados clínicos y el consumo de recursos después de la administración endovesical de toxina botulínica reconoce tras ella una disminución significativa ( $p < 0,005$ ) de los episodios de ITU (68 % vs 28 %), de incontinencia urinaria (63 % vs 33 %) y de la necesidad de pañales (58 % vs 28 %). Además, resalta una disminución en la media de coste por paciente de 2 a 1 € por día en ayudas para la incontinencia, y de 163 a 80 € por año en tratamiento farmacológico para la ITU (276).

### **1.7.13. Instilación vesical de ácido hialurónico/condroitin sulfato en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

Frente a la profilaxis antibiótica convencional, que no siempre es satisfactoria y puede asociarse al desarrollo de resistencias bacterianas, surge como alternativa terapéutica de las ITUr la administración intravesical de ácido hialurónico solo o en combinación con condroitin sulfato con el objetivo de restablecer la capa de GAG del epitelio vesical (115).

Goddard JC en su metaanálisis que incluye ECA de mujeres adultas con ITUr que reciben ácido hialurónico y/o condroitin sulfato reconoce una reducción significativa de la tasa de ITU por paciente/año ( $-2,56$ ; 95% IC  $-3,86$  a  $1,26$ ;  $p < 0,001$ ) y un significativo aumento hasta primera recurrencia de ITU (130,05 días; 95 % IC  $5,84$  a  $254,26$ ;  $p = 0,04$ ), con una mayor calidad de la evidencia para la combinación que para cada uno de ellos por separad (277).

Los resultados del metaanálisis de Goddar JC son consistentes con los del metaanálisis anteriormente publicado en 2013 por De Vita D (278).



Desde el punto de vista económico hay ausencia de datos relativos al impacto de la administración de ácido hialurónico/condroitin sulfato intravesical para la gestión de la ITUr. No obstante, Cervigni M en su estudio multicéntrico randomizado sobre 110 mujeres con síndrome de vejiga dolorosa/cistitis intersticial que trata de evaluar la eficacia, seguridad y costes de la administración de ácido hialurónico/condroitin sulfato frente a DMSO constata una significativa disminución del dolor en ambos grupos terapéuticos ( $p < 0,0001$ ), si bien es mayor y más mantenida en el tiempo con el ácido hialurónico/condroitin sulfato. Ambos tratamientos aumentan la calidad de vida relacionada con la salud, aunque al tener en cuenta los costes directos de la atención sanitaria el ácido hialurónico/condroitin sulfato muestra un perfil de rentabilidad más aceptable con una relación coste-eficacia incremental de 3.735 €/QALY frente a los 8.003 €/QALY de DMSO (279).



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **Hipótesis**

La profilaxis no antibiótica podría ser más rentable en las infecciones del tracto urinario de repetición.

## **Objetivos**

- 1.-Conocer las características generales de las pacientes que utilizan diferentes medidas de profilaxis frente a las infecciones del tracto urinario.
- 2.-Identificar las diferencias en los costes de la profilaxis y el manejo de las infecciones del tracto urinario con diferentes estrategias.
- 3.-Determinar qué factores se relacionan con la diferencia en los costes en las diversas medidas profilácticas contra las infecciones del tracto urinario.



### **III. MATERIAL Y MÉTODO**





### 3.1.Generalidades

Estudio multicéntrico prospectivo no concurrente observacional de los historiales de 1614 mujeres >18 años que reciben profilaxis contra ITUr.

Grupo A: profilaxis con antibiótico en pauta supresiva convencional.

Grupo B: profilaxis con vacuna bacteriana polivalente.

Grupo C: estrategias coadyuvantes diferentes a antibiótico o a vacuna bacteriana polivalente. En la literatura, como medidas profilácticas contra las ITUr diferentes a antibióticos o a vacunas, se reconocen las siguientes estrategias: manosa, glicosaminoglicanos endovesicales (ácido hialurónico aislado o mezclado con condroitín sulfato), colpotrofin tópico vaginal, entre otros (85). En nuestro medio, hemos encontrado como medidas coadyuvantes más frecuentes, para mejorar los síntomas y la calidad de vida, las siguientes: biofeedback de suelo pelviano, manosa, toxina botulínica endovesical, colpotrofin tópico vaginal.

Criterios de exclusión: Litiasis urinaria, incontinencia urinaria moderada-severa, factores generales de inmunodepresión.

Estas pacientes son investigadas en Atención Primaria en coordinación con el Área de Urología de Investigación en Suelo Pelviano y seguidas con revisión al mes, 3, 6 y 12 meses.

Edad, antecedentes personales y familiares, segundos diagnósticos, hábitos tóxicos, tratamientos concomitantes, tiempo libre de enfermedad, urocultivos, otros estudios complementarios registrados en los controles, gastos directos y gastos indirectos atribuidos al padecimiento de las ITUr se analizan.

Se utilizará estadística descriptiva, T de Student, test exacto de Fisher, ANOVA, análisis multivariante, análisis de supervivencia mediante Kaplan Meier.  $p < 0,05$  se considera significativo.

Los gastos asociados al material de oficina, nuevas tecnologías y otros gastos intangibles los asume el Grupo de Investigación. No hay gastos adicionales en el aspecto asistencial, a los generados de forma ordinaria por la patología tratada en las pacientes estudiadas.

## **3.2.Material**

### **3.2.1.Historiales clínicos**

Estudio prospectivo no concurrente de 1614 mujeres mayores de 18 años que reciben profilaxis contra las ITUr de forma sucesiva y exhaustiva. El protocolo se evalúa por el CEIM el 8 de julio de 2019. El protocolo fue presentado en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca en fecha 8 de enero de 2019.

Se elabora un cuaderno de recogida de datos a partir de los historiales clínicos.

### **3.2.2. Instalaciones**

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

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, construida para la realización 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.

## **3.3.Método**

### **3.3.1.Diseño del estudio**

Se trata de un estudio prospectivo no concurrente observacional.

### **3.3.2.Selección muestral**

La selección muestral se obtiene de las pacientes que reciben profilaxis contra las ITUR, de forma secuencial, sucesiva, exhaustiva. prospectiva, desde el uno de febrero de 2019. Se pretende hacer la evaluación económica durante un plazo de un año.

¿Cómo se introduce a un paciente en cada grupo?

Los médicos de Atención Primaria del grupo de trabajo Atención Primaria – Urología liderado por la Coordinadora del Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico Renal (GRUMUR) del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) rellenan los cuadernos de recogida de datos (anexo 1), las hojas de información al paciente (anexo 2) y consentimiento informado (anexo 3).

Los médicos tendrán total libertad para indicar cualquiera de los protocolos de tratamiento a una paciente que cumpla criterios de inclusión y no tenga presenten criterios de exclusión.

El encargado de repartir los documentos del estudio será D. Eulisis Joel Landaeta Bastida (Técnico colaborador de GRUMUR – IBSAL).

La documentación a imprimir se estimó en un principio en 350 elementos (por grupo) x3 (número de grupos) x2 (duplicado para entregar uno al paciente y otro para la documentación del estudio) 2100 ejemplares. En el momento de la recogida de documentación se encuentran un total de 1614 casos, que suponen la impresión de 4842 ejemplares.

La documentación del estudio está numerada para cada grupo, es decir, cada ejemplar va marcado: GA-1, GA-2, ..., GA-350, GB-1, GB-2, ...,GB-350, GC-1, GC-2, ..., GC-350.

Los profesionales colaboradores rellenan los ejemplares según la pauta que indiquen, de forma libre.

La Dra. Magaly Teresa Márquez Sánchez controla el relleno de los grupos.

La asignación de una paciente a un grupo es determinada por la indicación del médico que atiende a la paciente.

### **3.3.3. Grupos de estudio**

Grupo A (n=444) profilaxis con antibiótico en pauta supresiva convencional.

Grupo B (n=732) profilaxis con vacuna bacteriana polivalente.

Grupo C (n=438) medidas adyuvantes diferentes a antibiótico o a vacuna bacteriana polivalente. Se diferencian los siguientes subgrupos:

GCa: biofeedback de suelo pelviano

GCb: manosa vía oral

GCc: glicosaminoglicano endovesical

GCd: estrógeno tópico vaginal.

**Criterios de inclusión:** mujeres mayores de 18 años que son atendidas por los médicos investigadores colaboradores, presentan criterios de indicación de profilaxis contra las ITUr, no presentan criterios de exclusión y firman el consentimiento informado.

**Criterios de exclusión:** Litiasis urinaria, incontinencia urinaria moderada-severa, factores generales de inmunodepresión.

### **3.3.4. Tamaño de la muestra**

Con el software Epidat 3.1 para comparar dos grupos de profilaxis de ITUR: n mínimo por grupo es de 21 (280). Estas pacientes son investigadas en Atención Primaria en coordinación con el Área de Urología de Investigación en Suelo Pelviano y seguidas con revisión a los 3, 6 y 12 meses y anualmente posteriormente.

Se elabora un documento electrónico excel de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2006.

Se utiliza estadística descriptiva, análisis ANOVA, t de Student, test exacto de Fisher, análisis multivariante,  $p < 0,05$  se considera significativo.

### **3.3.5. Variables a estudiar**

Los precios de referencia de este trabajo se han tomado de los precios oficiales del Sistema Sanitario de Castilla y Leon (SACyL): anexos 1, 2 y 3.

Las variables se registran en los controles de acuerdo a la práctica clínica habitual al mes, 3, 6 y 12 meses.

Edad.

Índice de masa corporal (IMC).

ASA.

Segundos diagnósticos.

Tratamientos concomitantes.

Hábitos tóxicos.

Antecedentes personales: quirúrgicos.

Cantidad de días en los que se recibe la profilaxis.

Precio de la profilaxis.

Tiempo de evolución del padecimiento de la enfermedad (infecciones urinarias de repetición).

Precio de primera consulta, precio de consultas sucesivas.

Número de ITU.

Número y precio de urinoanálisis.

Número y precio de urinocultivos.

Precio de citología de orina.

Bajas laborales.

Consumo y precio de: AINES, protector gástrico, pruebas especiales.

### **3.3.6. Análisis estadístico**

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi<sup>2</sup>, test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman, análisis multivariante. El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007. Se aceptó una significación estadística para  $p < 0,05$ .

### **3.3.7. Conflicto de intereses**

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los

estándares de Guías de Buena Práctica Clínica (281) y las Guías de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León), a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

### **3.3.8. Consentimientos informados (Real Decreto 651/93)**

Todos los profesionales colaboradores trabajan con arreglo a la legislación vigente. En todos los casos las pacientes sometidas a profilaxis contra las ITUr reciben información sobre la realización de un estudio acerca de los gastos directos e indirectos relativos a las ITUr y su profilaxis contra las ITUr, bien con antibiótico, con vacuna polibacteriana o con otra estrategia. El Grupo de Investigación Multidisciplinar, recoge el consentimiento informado de las pacientes (anexo 3) para que se pueda usar información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, en el caso de España se trata de 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.

Los profesionales colaboradores rellenan un cuaderno de recogida de datos por paciente.

En dicho cuaderno no constan datos personales o que puedan permitir el reconocimiento del sujeto, respetando la legislación vigente sobre la protección de datos de carácter personal. Todas las personas que intervienen en la investigación cumplen las normas y legislación vigente de buena práctica clínica (282). Todos los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda usar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información

(Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios).

En los consentimientos que firman las pacientes que van a ser tratadas por patología de suelo pélvico, consta el siguiente apartado:

“OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

Todos los pacientes firman el consentimiento informado: A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. En todos los casos, sus muestras se codificarán, se archivarán y quedarán custodiadas conforme a la normativa vigente, por un período de 15 años, en las instalaciones del Hospital Universitario de Salamanca/ IBSAL (Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca). Pasado ese tiempo, se procederá a su destrucción. También puede hacer falta imágenes como fotos o vídeos. Sirven para documentar mejor el caso. Puede usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso, serán usadas si usted da su autorización. Nunca será posible identificarle en estas imágenes o vídeos, para que su identidad quede siempre preservada de forma confidencial. Se almacenarán, codificados, otros datos sobre Ud. Relevantes para los estudios de investigación. Toda la información generada en este estudio se empleará exclusivamente para fines relacionados con investigaciones sobre su enfermedad o los procedimientos anestésicos que se les ha realizado. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello, y en ese caso siempre se contará con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación Clínica (CEIC) de nuestro hospital. En ningún caso se usarán para fines comerciales. Si no da su consentimiento para que sus muestras sean utilizadas en investigación, se destruirán una vez que dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento. El equipo investigador responsable del almacenamiento asume la responsabilidad en la protección de datos de carácter personal. Si los resultados de los posibles estudios de investigación fueran susceptibles de publicación en revistas u otro tipo de divulgación científica, en ningún momento se proporcionarán sus datos personales. Sus datos

personales estarán protegidos de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal, y el RD 1720/2007 por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999. Podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos, o solicitar que sus muestras sean destruidas contactando con el Servicio de Urología del Hospital Universitario de Salamanca. En el futuro, si usted lo solicita, podrá ser informado de los estudios de investigación en los que se hayan empleado sus muestras, de conformidad con el artículo 27 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica”.

Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España, que es una Ley consolidada cuya última actualización data de 2 de junio de 2011 (102).



## **IV.RESULTADOS**



#### 4.1. ANÁLISIS DE LA MUESTRA GENERAL Y GRUPOS GA, GB Y GC

Se han investigado tres grupos de profilaxis: Grupo A (GA) profilaxis con antibiótico con antibiótico en pauta supresiva convencional, grupo B (GB) profilaxis con vacuna bacteriana polivalente, y Grupo C (GC) donde se han utilizado como principales estrategias de profilaxis el biofeedback (BFB) de suelo pelviano, la manosa (concretamente el Manosar®), los glicosaminoglicanos endovesicales (GAG, concretamente el ácido hialurónico Cystistat®), y los estrógenos tópicos (COLPOTROFIN Crema vaginal 10 mg/g®).

##### 4.1.1. Edad en la muestra general y grupos GA, GB y GC

Las figuras 4 a 6, y la tabla 18 muestran la distribución de la edad en el grupo general y en los grupos GA, GB y GC. La edad media es 57,71 años, SD 18,69, mediana 61, rango 18-93. La edad en el grupo general es inferior en el grupo GB ( $p=0,00057$ ).

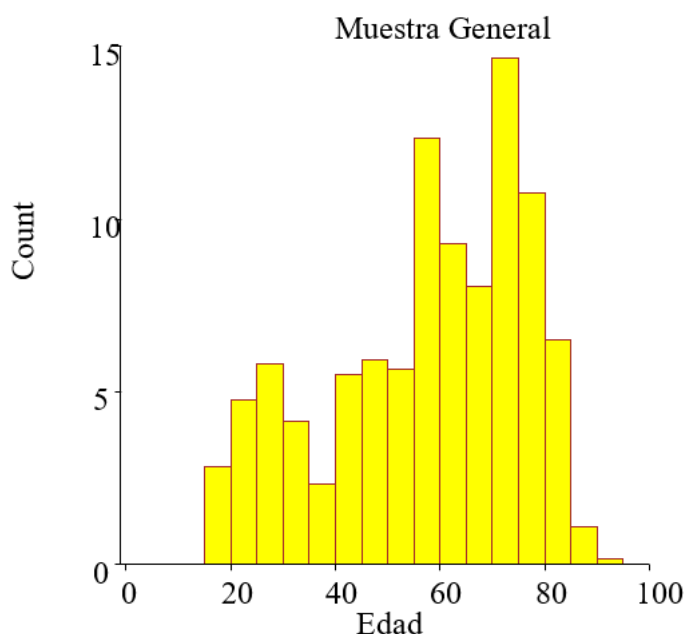


Figura 4. Distribución de la edad en la muestra general.

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA	57.25	20.65	63	18-87
GB	52.27	18.43	59	18-93
GC	60.57	16.65	62	19-88

Tabla 18. Edad en GA, GB y GC.

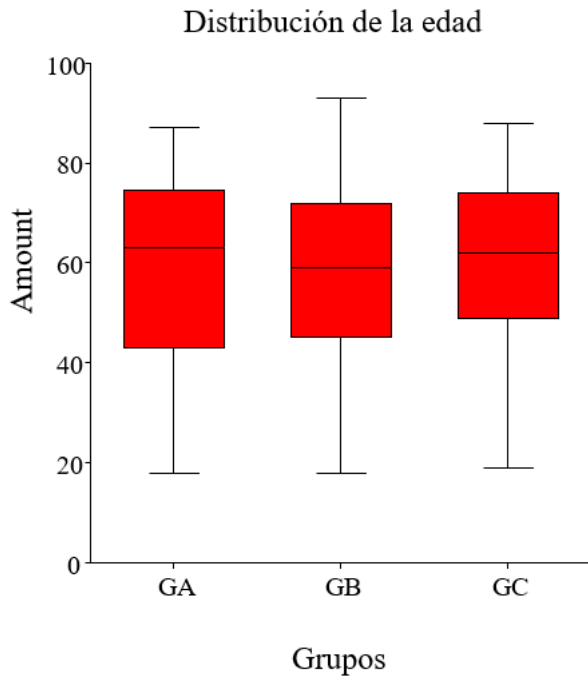


Figura 5. Distribución de la edad en el grupo general.

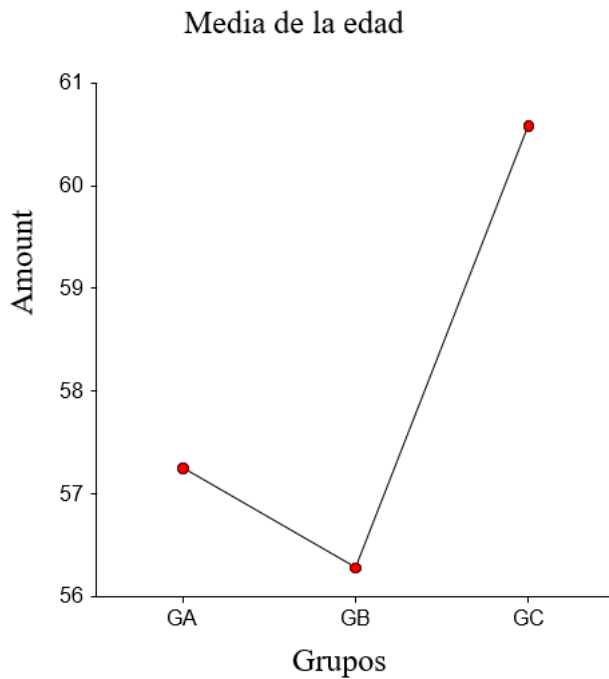


Figura 6. Media de la edad en el grupo general.

#### 4.1.2. Índice de masa corporal en la muestra general y grupos GA, GB y GC

Las figuras 7 a 9, y la tabla 19 muestran la distribución del IMC en el grupo general y en los grupos GA, GB y GC. El IMC medio es 27,88kg/m<sup>2</sup>, SD 3,89, mediana 26,84, rango 19,53-39,45. El IMC en el grupo general es inferior en GB ( $p=0,00028$ ).

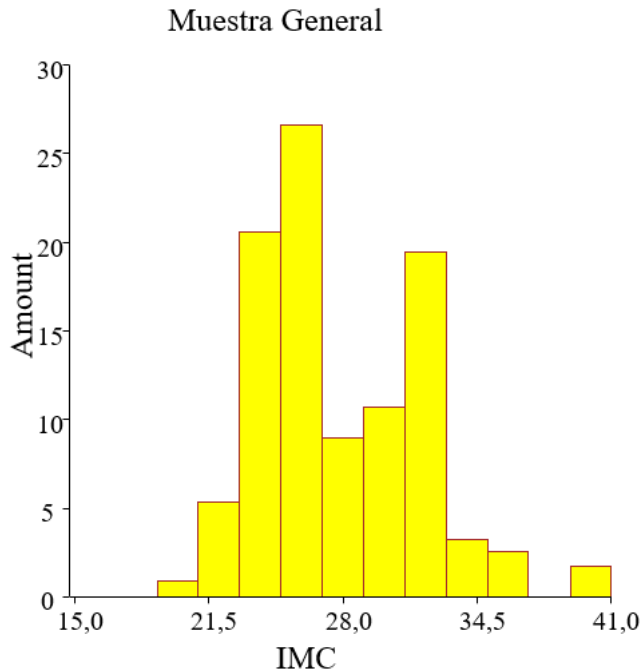


Figura 7. Distribución del IMC en la muestra general.

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GA	27.97	4.43	26.67	19.53-39.45
GB	27.49	3.59	26.78	19.33-38.55
GC	28.43	3.73	28.14	21.83-39.65

Tabla 19. IMC en GA, GB y GC.

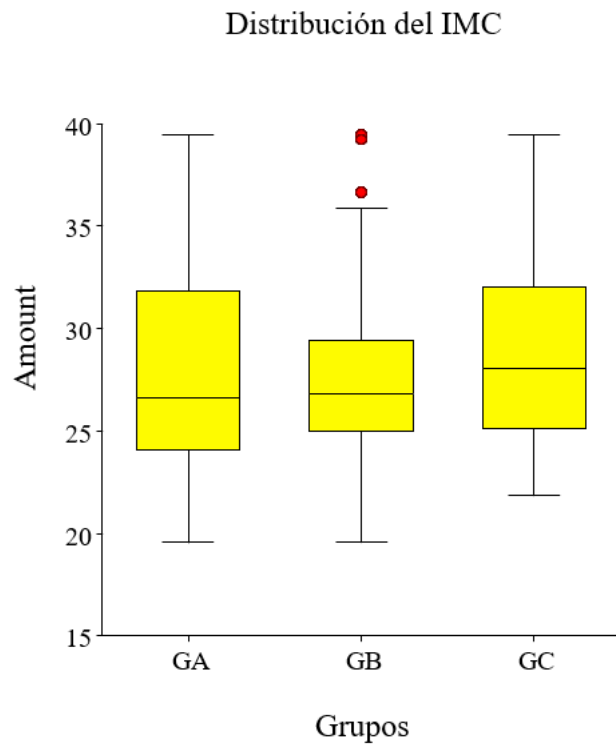


Figura 8. Distribución del IMC en el grupo general.

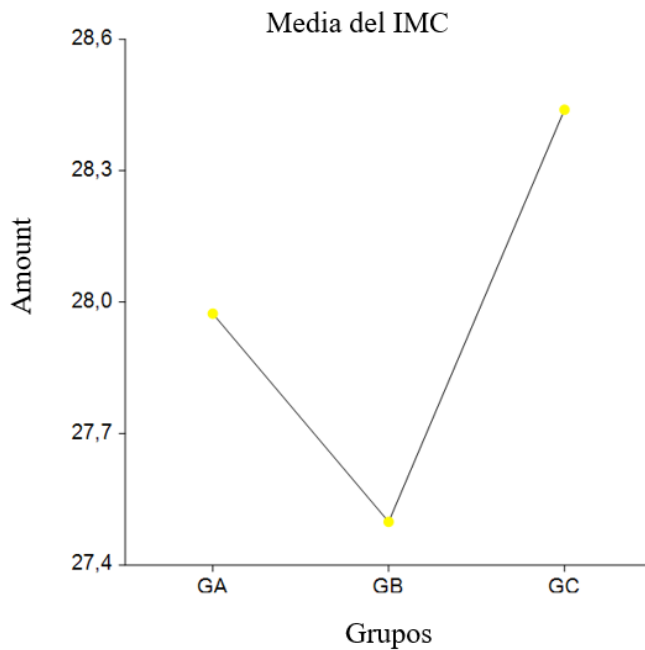


Figura 9. Media del IMC en el grupo general.

#### 4.1.3. Gastos en la profilaxis más el tratamiento de la infección urinaria en la muestra general y grupos GA, GB, GC

Las figuras 10 a 11, y la tabla 20 muestran la distribución del gasto total de profilaxis en el grupo general y en los grupos GA, GB y GC. La media del gasto total de

profilaxis en el grupo completo (no por pacientes es 4.908,07 €, SD 11.314,88 €, mediana 180 €, rango 28,54-34.116 €. La cifra de 4.808,07 € se refiere al promedio por pacientes del grupo general. El rango de gasto más alto se dispara en el grupo GC. El protocolo de instilaciones de GAG habitual utilizado en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) está valorado en 2.384,88 € según consta en precios públicos por actos asistenciales y servicios sanitarios prestados por Sacyl. Esto incluye la tanda de instilaciones, el trabajo de la enfermería, el tiempo de asistencia, sonda, lubricante, gasa, etc. La cifra aumenta cuando además en una paciente hay un tratamiento combinado de GAG y Biofeedback. El gasto en tratamiento en el grupo general fue inferior en GA ( $p=0,00001$ ).

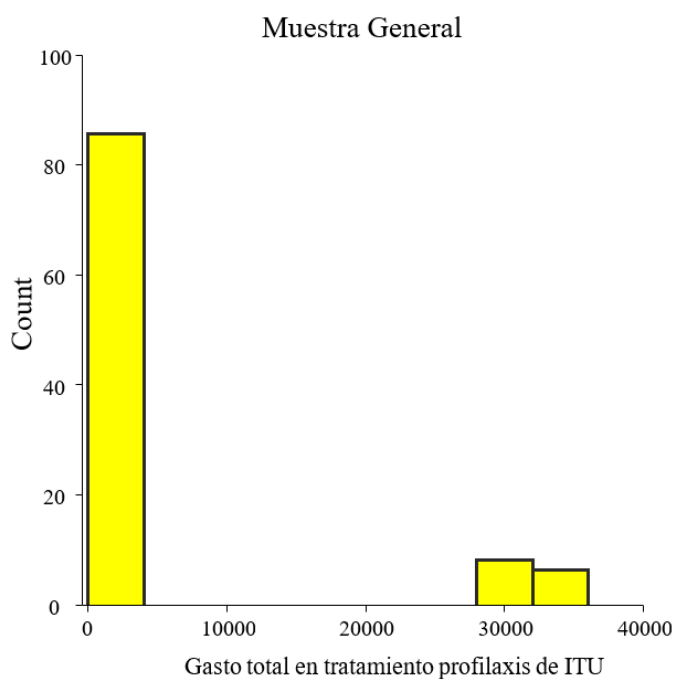


Figura 10. Distribución del gasto en tratamiento profilaxis de la ITU en la muestra general.

Grupo	Gastos en tratamiento, media	Sd	Mediana	Rango
GA	54.64	21.12	71.98	28.54-71.98
GB	180	0.10	180	180
GC	17729.7	15697.33	30916	36.85-34116

Tabla 20. Gasto total en tratamiento profilaxis de la ITU en GA, GB y GC.

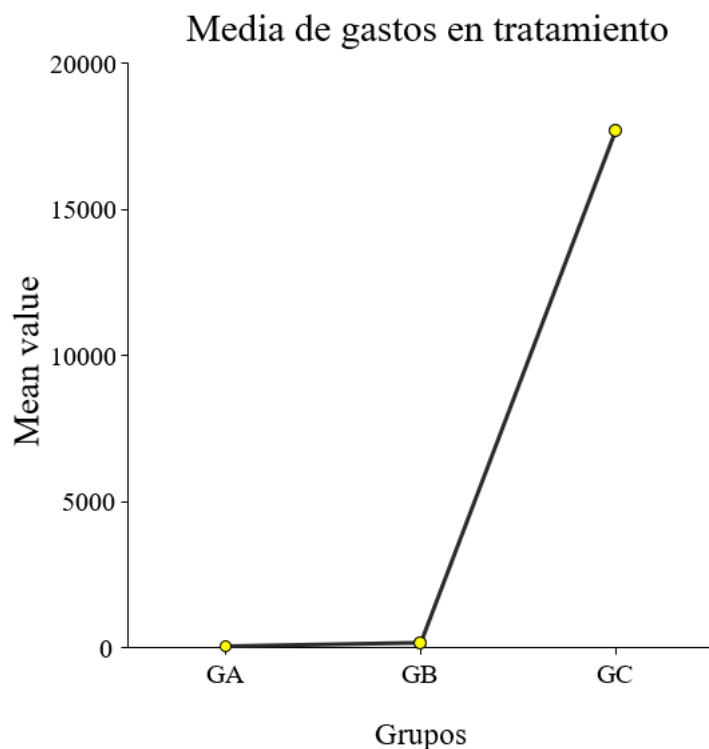


Figura 11. Media del gasto total en tratamiento profilaxis en el grupo general.

#### 4.1.4. Gasto por dosis de profilaxis de la infección urinaria en la muestra general y grupos GA, GB y GC

Las figuras 12 a 13, y la tabla 21 muestran la distribución del gasto por dosis de profilaxis en el grupo general y en los grupos GA, GB y GC. La media del gasto por dosis de profilaxis es 108,76 €, SD 160,17 €, mediana 79,54 €, rango 2,31-180 €. El gasto en tratamiento en el grupo general es inferior en GA ( $p=0,00001$ ).





Figura 12. Distribución del gasto en tratamiento de la ITU en la muestra general.

Grupo	Gastos en tratamiento, media	Sd	Mediana	Rango
GA	6.80	3.21	9.44	2.31-9.44
GB	180	0.10	180	180
GC	93.05	63.53	145.15	14.05-160.17

Tabla 21. Gasto por dosis de profilaxis en GA, GB y GC.

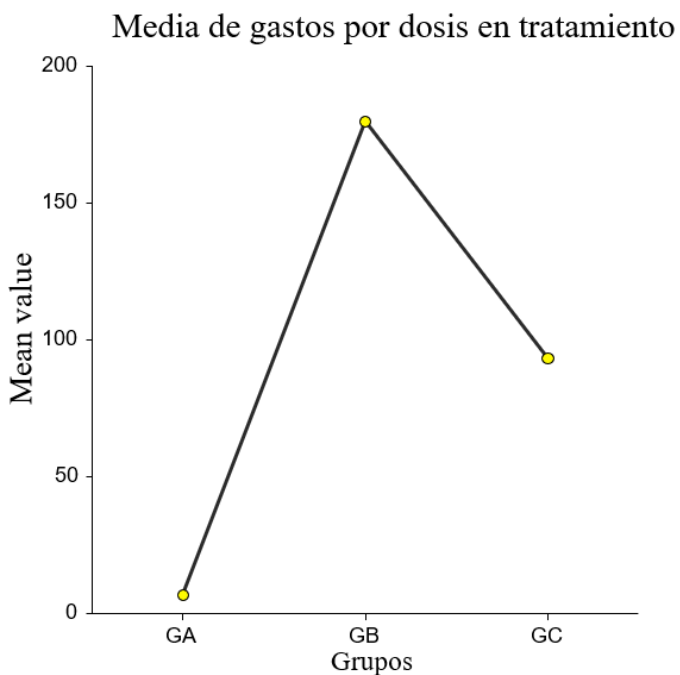


Figura 13. Media de gasto por dosis en el tratamiento en el grupo general.

#### 4.1.5. Días de duración de cada pauta de profilaxis en la muestra general y grupos GA, GB y GC

Las figuras 14 a 15, y la tabla 22 muestran la distribución de los días de duración de cada pauta de profilaxis en el grupo general y en los grupos GA, GB y GC. La media de los días de pauta de profilaxis de cada tratamiento es 132,37 días, SD 56,79 días, mediana 90 días, rango 30-213 días. Los días de cada tratamiento en el grupo general son inferiores en GB ( $p=0,00001$ ).

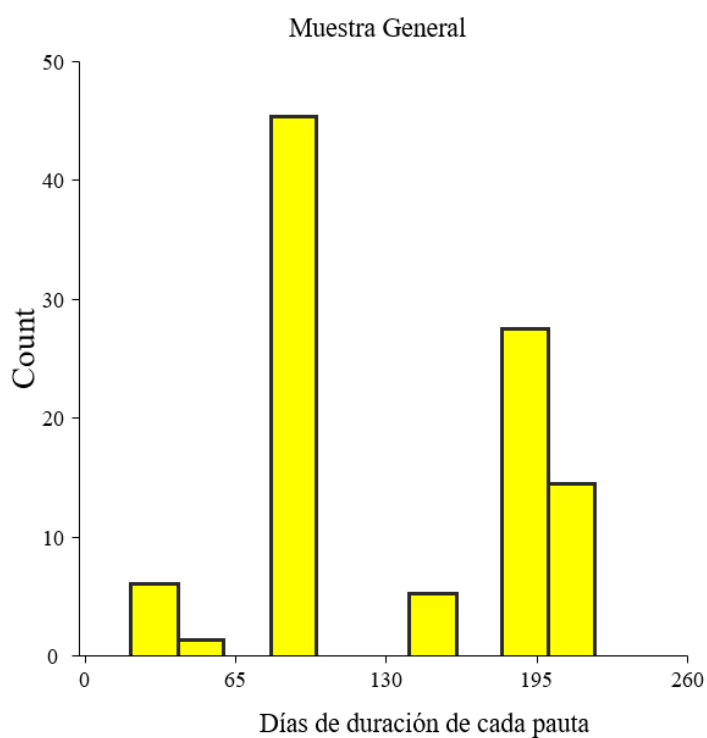


Figura 14. Distribución de los días de cada tratamiento en la muestra general.

Grupo	Días de cada tratamiento, media	Sd	Mediana	Rango
GA	183	0.5	183	183
GB	90	0.10	90	90
GC	151.88	76.90	213	30-213

Tabla 22. Días de cada tratamiento en GA, GB y GC.

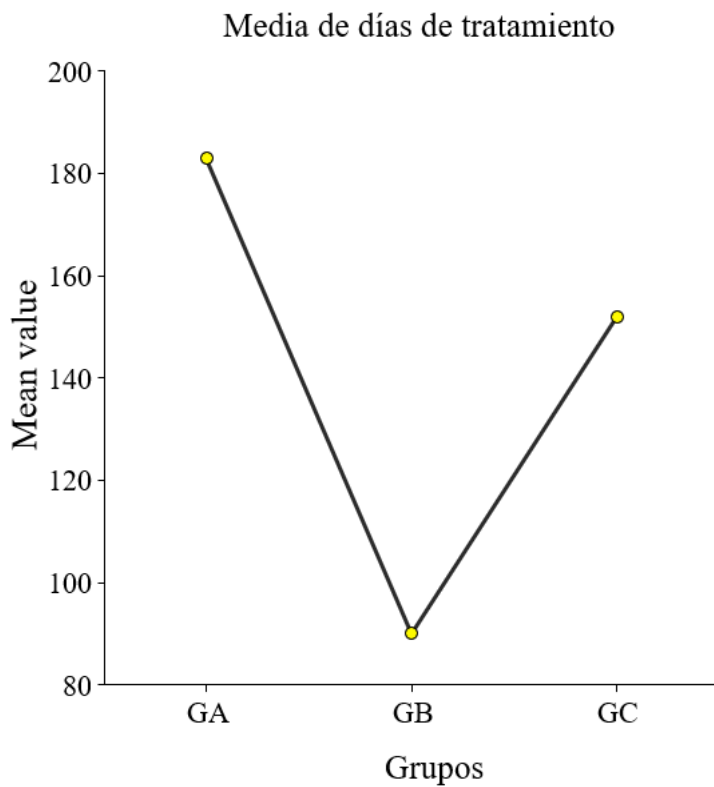


Figura 15. Media de los días de cada tratamiento en el grupo general.

#### 4.1.6. Tiempo de evolución del padecimiento de las ITUr en la muestra general y grupos GA,GB y GC

Las figuras 16 a 17, y la tabla 23 muestran la distribución del tiempo de evolución del padecimiento de la ITUr en el grupo general y en los grupos GA, GB y GC. El tiempo de evolución es de media 5,02 años, SD 0,58 años, mediana 5,4 años, rango 4,4-5,7 años. El tiempo de evolución en el grupo general es inferior en GB ( $p=0,0001$ ).

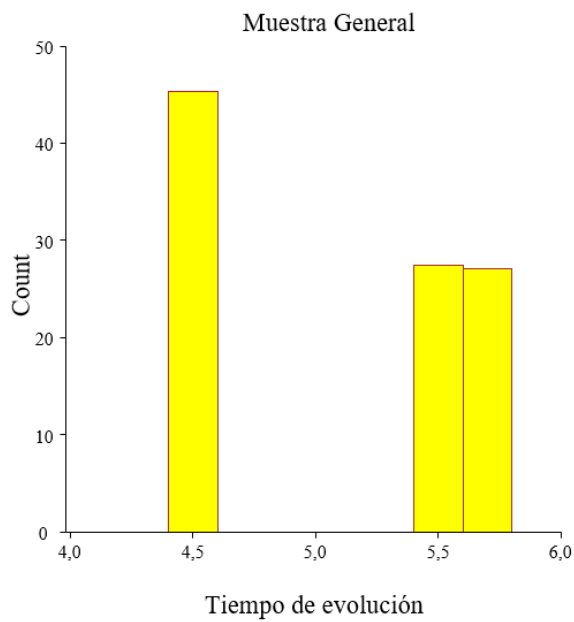


Figura 16. Distribución del tiempo de evolución de las ITUr en la muestra general.

Grupo	Tiempo de evolución, media	Sd	Mediana	Rango
GA	5.4	4	5.4	5-5.4
GB	4.4	6.00	4.4	4-4.4
GC	5.7	1	5.7	5-5.7

Tabla 23. Tiempo de evolución de las ITUr en GA, GB y GC.

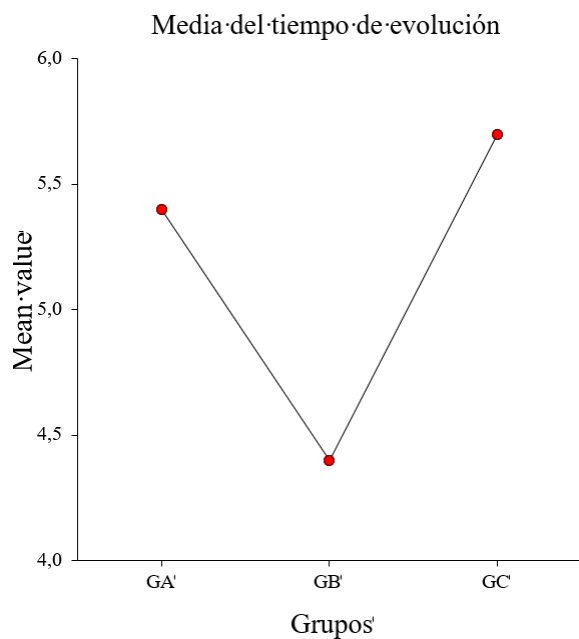


Figura 17. Media del tiempo de evolución de las ITUr en el grupo general.

#### 4.1.7. Número de primeras consultas de la muestra general y grupos GA, GB y GC

Las figuras 18 a 19, y las tablas 24 a 28 muestran la distribución y comparación del número de primeras consultas en la muestra general en los grupos GA, GB y GC. Se notifican diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de donde se han producido las primeras consultas en GA, GB y GC.

Número de primeras consultas	GA	GB	GC	General
Auto tratadas	44	37	13	94
Consulta Atención Primaria Urgencias	222	183	175	580
Consulta Atención Primaria ordinaria	44	329	110	483
Consulta Atención Especializada Urgente	134	183	140	457
	444	732	438	1614

Tabla 24. Distribución de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

Número de primeras consultas	n=1614	%		n=1614	%	P
GA	444	27,51	GB	732	45,35	<0,0001
GB	732	45,35	GC	438	27,14	<0,0001
GC	438	27,14	GA	444	27,51	0.8435

Tabla 25. Comparación de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

Número de primeras consultas	GA	GB	GC
%	27,51	45,35	27,14

Tabla 26. Distribución de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

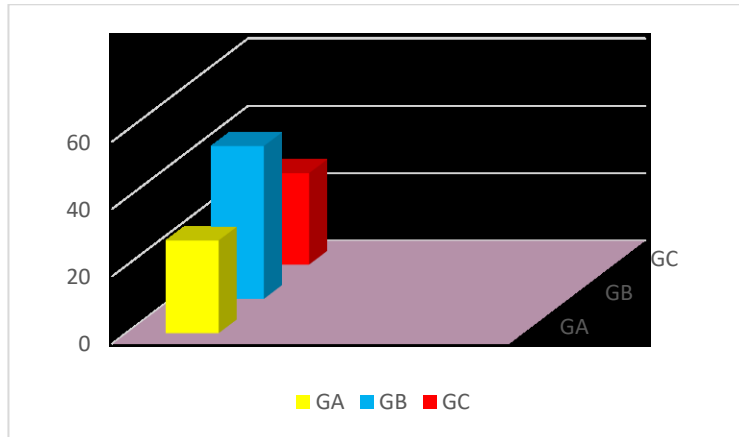


Figura 18. Distribución de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

Número de primeras consultas	GA	%	GB	%	p
Auto tratadas	44	9,91	37	5,05	0.0019
Consulta Atención Primaria Urgencias	222	50,00	183	25,00	0.0001
Consulta Atención Primaria ordinaria	44	9,91	329	44,95	0.0001
Consulta Atención Especializada Urgente	134	30,18	183	25,00	0.0577
Número de primeras consultas	GA	%	GC	%	p
Auto tratadas	44	9,91	13	2,97	0.0001
Consulta Atención Primaria Urgencias	222	50,00	175	39,95	0.0029
Consulta Atención Primaria ordinaria	44	9,91	110	25,11	0.0001
Consulta Atención Especializada Urgente	134	30,18	140	31,96	0.6106
Número de primeras consultas	GB	%	GC	%	p
Auto tratadas	37	5,05	13	2,97	0.0695
Consulta Atención Primaria Urgencias	183	25,00	175	39,95	0.0001
Consulta Atención Primaria ordinaria	329	44,95	110	25,11	0.0001
Consulta Atención Especializada Urgente	183	25,00	140	31,96	0.0103

Tabla 27. Comparación de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

Número de primeras consultas	GA	GB	GC
Auto tratadas	9,91	5,05	2,97
Consulta Atención Primaria Urgencias	50	25	39,95
Consulta Atención Primaria ordinaria	9,91	44,95	25,11
Consulta Atención Especializada Urgente	30,18	25	31,96

Tabla 28. Distribución de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

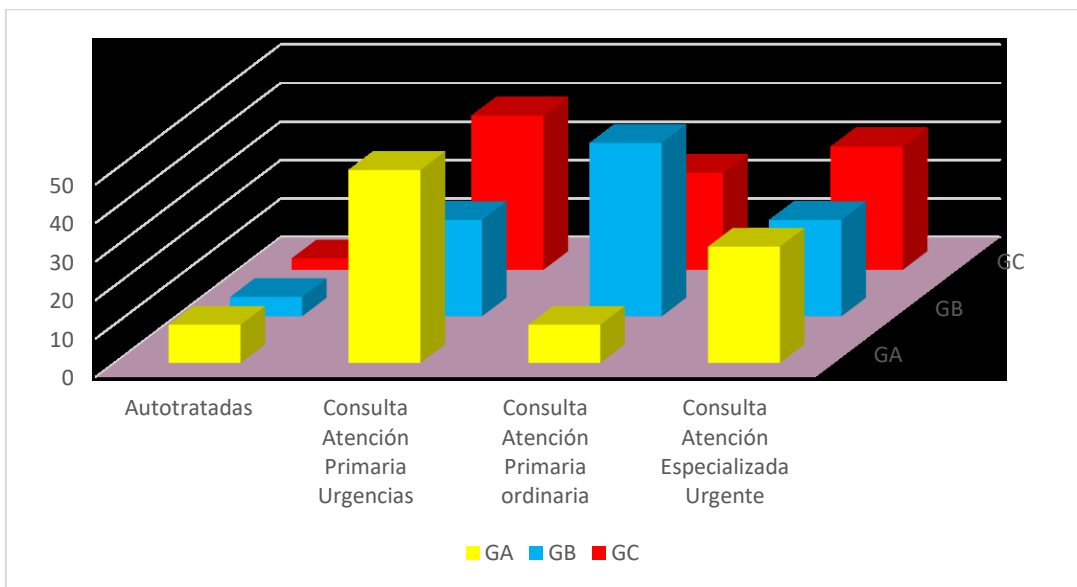
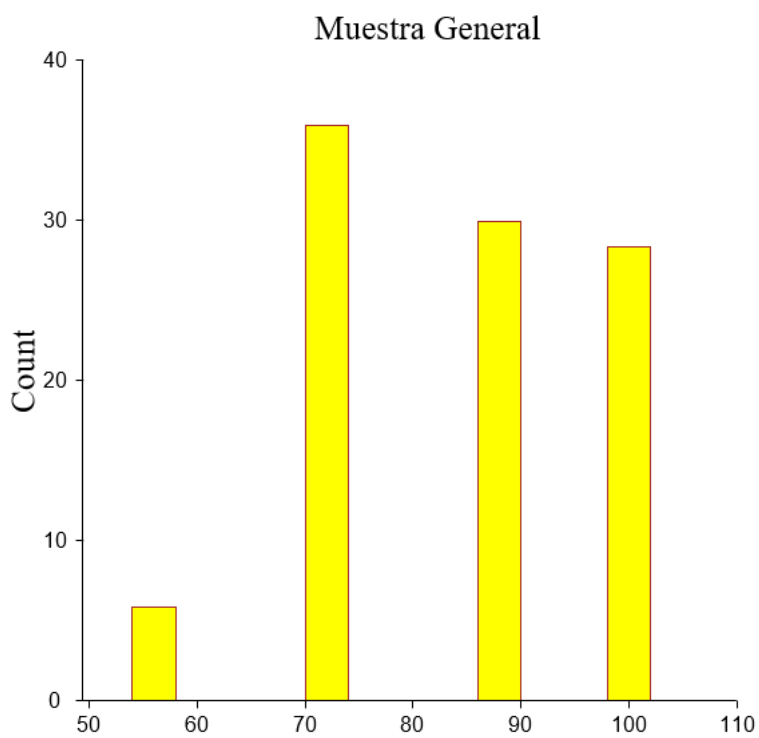


Figura 19. Distribución de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

#### 4.1.8. Gastos en primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC

Las figuras 20 a 23, y las tablas 29 a 32 muestran la distribución y comparación del gasto en primeras consultas en la muestra general en los grupos GA, GB y GC. El gasto en primeras consultas es de media 85,06 €, SD 13,43 €, mediana 89,11 €, rango 54,65-101,41 €. En el grupo general es inferior en GA ( $p=0,0001$ ).



**Gastos en primeras consultas**

Figura 20. Distribución del gasto en primeras consultas en la muestra general.

<b>Grupo</b>	<b>Gasto en primeras consultas, media</b>	<b>Sd</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>GA</b>	81.72	15.07	73.75	54.65-141.41
<b>GB</b>	86.60	12.27	89.11	54.65-101.41
<b>GC</b>	85.88	12.95	89.11	54.65-101.41

Tabla 29. Gasto en primera consulta en GA, GB y GC.



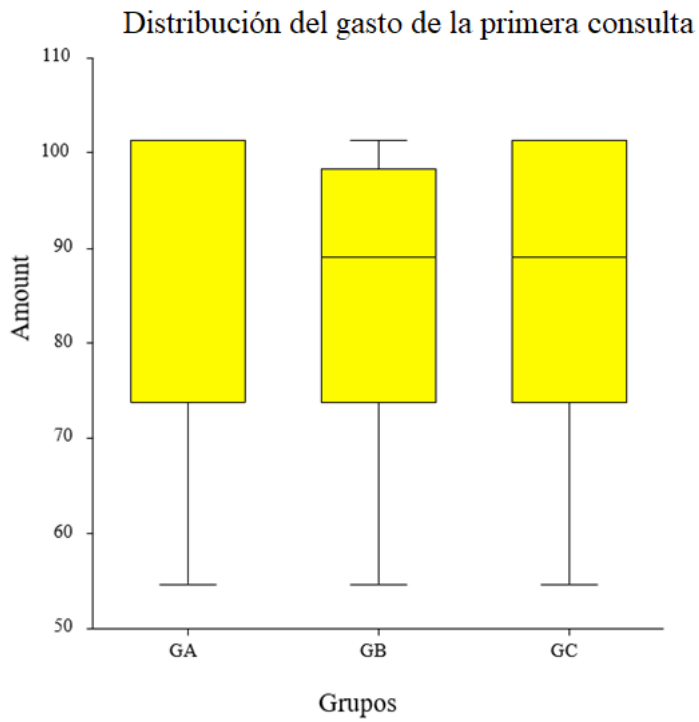


Figura 21. Distribución del gasto de la primera consulta en el grupo general.

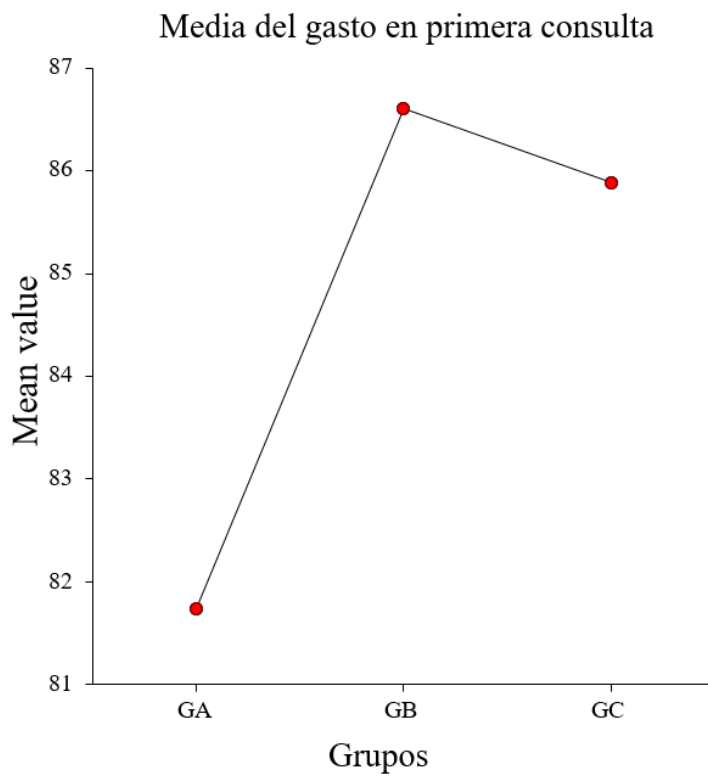


Figura 22. Media del gasto de la primera consulta en el grupo general.

Gastos de primeras consultas	Precio euros	Gasto GA	Gasto GB	Gasto GC	General
Auto tratadas	54,65 euros	2404,6	2022,05	710,45	5137,1
Consulta Atención Primaria Urgencias	73,75 euros	16372,5	13496,25	12906,25	42775
Consulta Atención Primaria ordinaria	89,11 euros	3920,84	29317,19	9802,1	43040,13
Consulta Atención Especializada Urgente	101,41 euros	13588,94	18558,03	14197,4	46344,37
<b>Total</b>		36286,88	63393,52	37616,2	137296,6

Tabla 30. Distribución del gasto en primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

Gastos de primeras consultas	Gasto GA n=36.286	%	Gasto GB n=63.393	%	p
Auto tratadas	2404,6	6,63	2022,05	3,19	0.0001
Consulta Atención Primaria Urgencias	16372,5	45,12	13496,25	21,29	0.0001
Consulta Atención Primaria ordinaria	3920,84	10,81	29317,19	46,25	0.0001
Consulta Atención Especializada Urgente	13588,94	37,45	18558,03	29,27	0.0001
Gastos de primeras consultas	Gasto GA n=36.286	%	Gasto GC n=37.616		
Auto tratadas	2404,6	6,63	710,45	1,89	0.0001
Consulta Atención Primaria Urgencias	16372,5	45,12	12906,25	34,31	0.0001
Consulta Atención Primaria ordinaria	3920,84	10,81	9802,1	26,06	0.0001
Consulta Atención Especializada Urgente	13588,94	37,45	14197,4	37,74	0.4123
Gastos de primeras consultas	Gasto GB n=63.393	%	Gasto GC n=37.616		
Auto tratadas	2022,05	3,19	710,45	1,89	0.0001
Consulta Atención Primaria Urgencias	13496,25	21,29	12906,25	34,31	0.0001
Consulta Atención Primaria ordinaria	29317,19	46,25	9802,1	26,06	0.0001
Consulta Atención Especializada Urgente	18558,03	29,27	14197,4	37,74	0.0001

Tabla 31. Comparación del porcentaje de gasto según donde se hayan realizado las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

Gastos de primeras consultas	GA	GB	GC
Auto tratadas	6,63	3,19	1,89
Consulta Atención Primaria Urgencias	45,12	21,29	34,31
Consulta Atención Primaria ordinaria	10,81	46,25	26,06
Consulta Atención Especializada Urgente	37,45	29,27	37,74

Tabla 32. Distribución del porcentaje de gasto según donde se hayan realizado las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

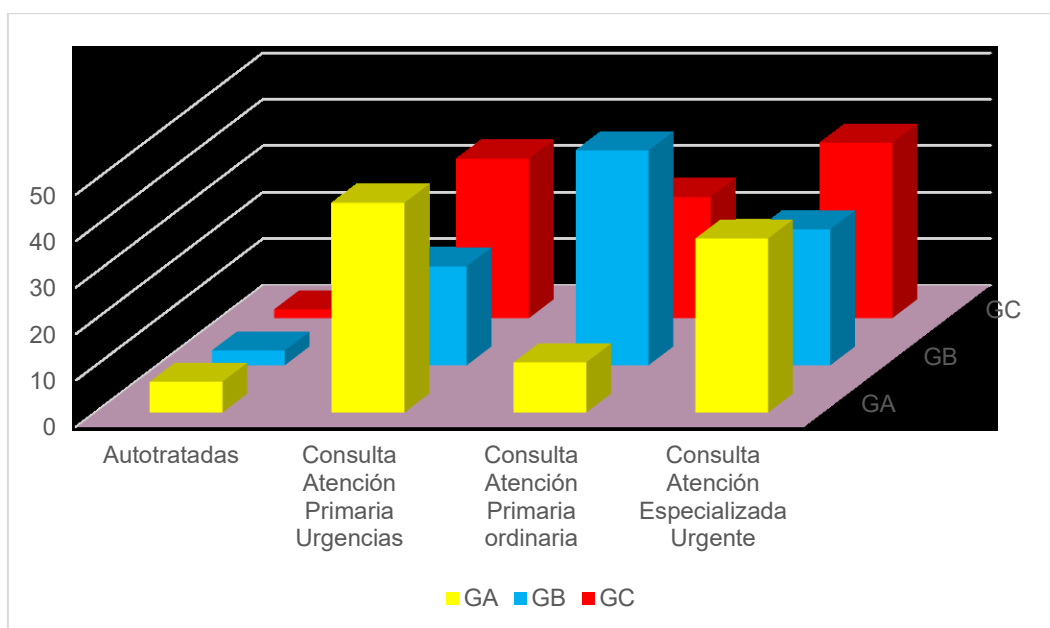


Figura 23. Distribución del porcentaje de gasto según donde se hayan realizado las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

#### 4.1.9. Número de consultas sucesivas en Urología pautadas en la muestra general y grupos GA, GB y GC

Las figuras 24 a 26, y la tabla 33 muestran la distribución y comparación del número de consultas sucesivas en la muestra general en los grupos GA, GB y GC. El número de consultas sucesivas es de media 2,47, SD 2,39, mediana 1, rango 1-10. El número de consultas sucesivas en el grupo general es inferior en GB ( $p=0,0001$ ).

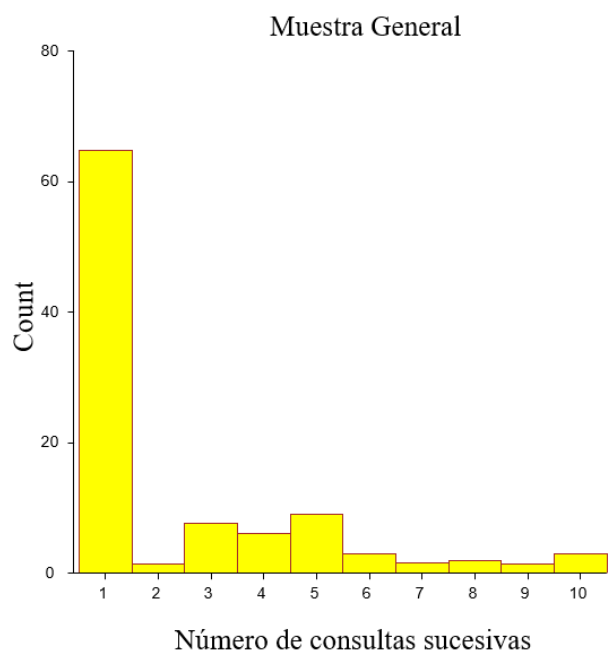


Figura 24. Distribución del número de consultas sucesivas en la muestra general.

Grupo	Número de consultas sucesivas, media	Sd	Mediana	Rango
GA	5.09	2.74	5	1-10
GB	1.09	0.39	1	1-3
GC	2.12	1.73	1	1-5

Tabla 33. Número de consultas sucesivas en GA, GB y GC.

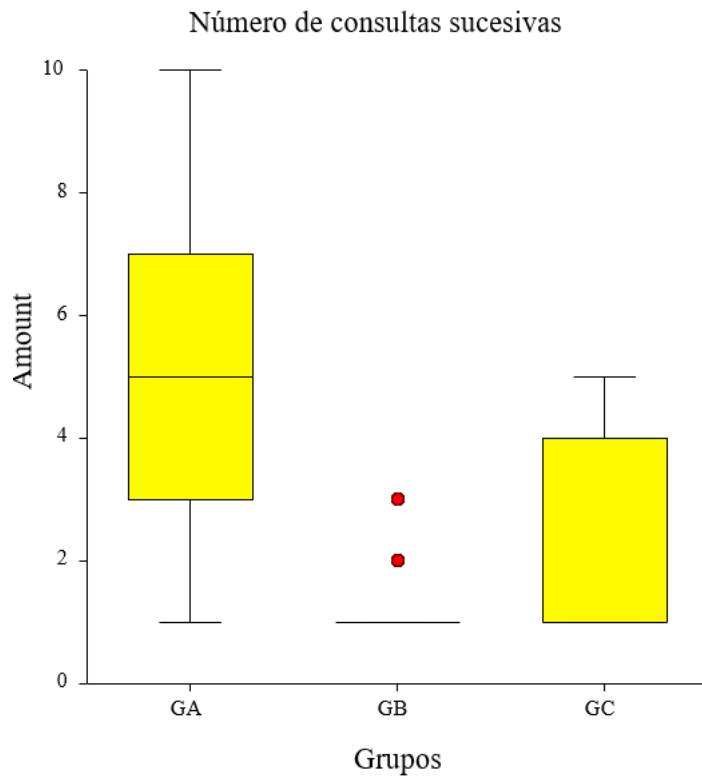


Figura 25. Distribución del número de consultas sucesivas en el grupo general.

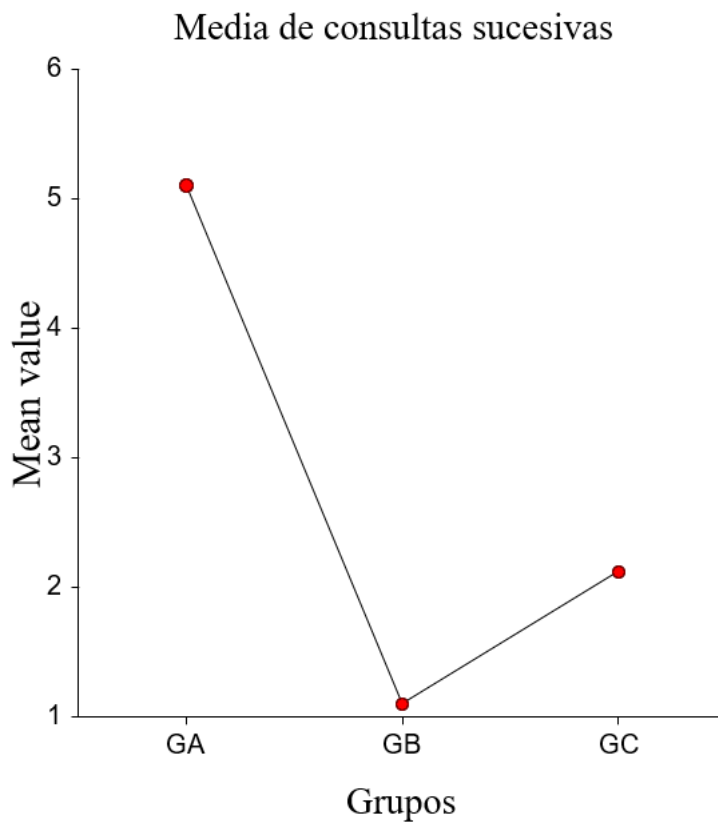


Figura 26. Media del número de consultas sucesivas en el grupo general.

#### 4.1.10. Gasto total en consultas sucesivas en Urología en la muestra general y grupos GA, GB y GC

Las figuras 27 a 29, y la tabla 34 muestran la distribución y comparación del gasto total en consultas sucesivas en Urología en la muestra general en los grupos GA, GB y GC. El gasto total de consultas sucesivas es de media 341,64 €, SD 330,84 €, mediana 137,99 €, rango 137,99-1.379,9 €. El gasto de consultas sucesivas en el grupo general es inferior en GB ( $p=0,0001$ ).

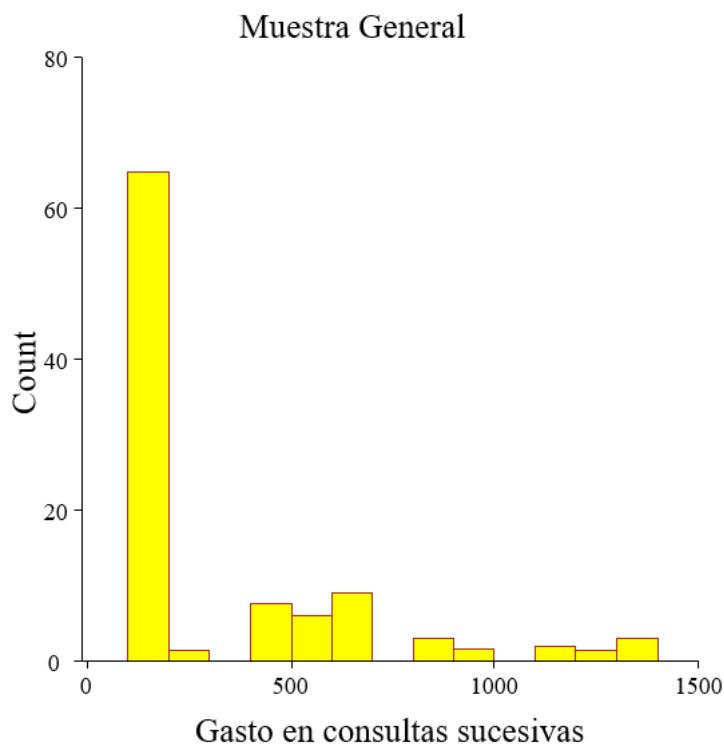


Figura 27. Distribución del gasto de consultas sucesivas en la muestra general.

Grupo	Gasto en consultas sucesivas, media	Sd	Mediana	Rango
GA	703.62	379.10	689.95	137.99-1379.9
GB	151.37	54.04	137.99	137.99-413.97
GC	292.67	239.33	137.99	137.99-689.95

Tabla 34. Gasto total de consultas sucesivas en GA, GB y GC.

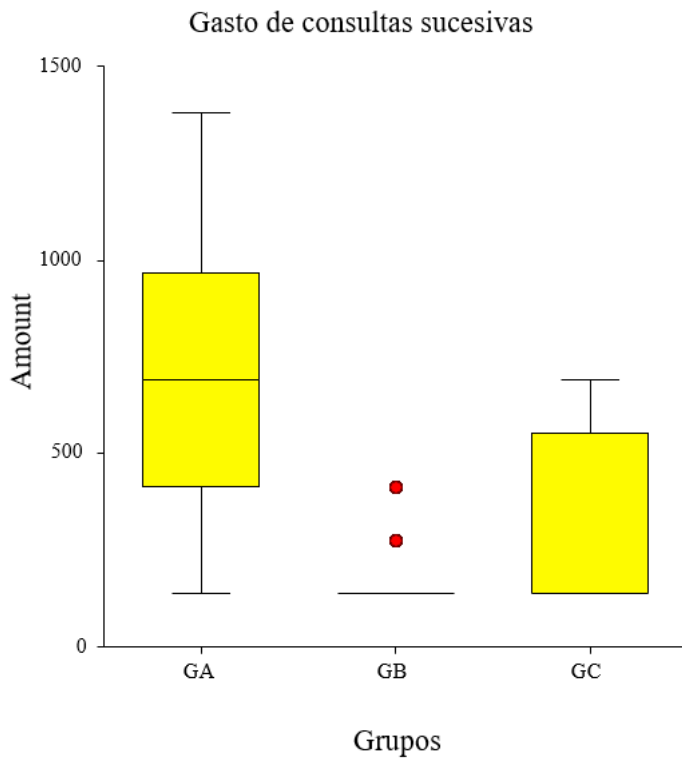


Figura 28. Distribución del gasto de consultas sucesivas en el grupo general.

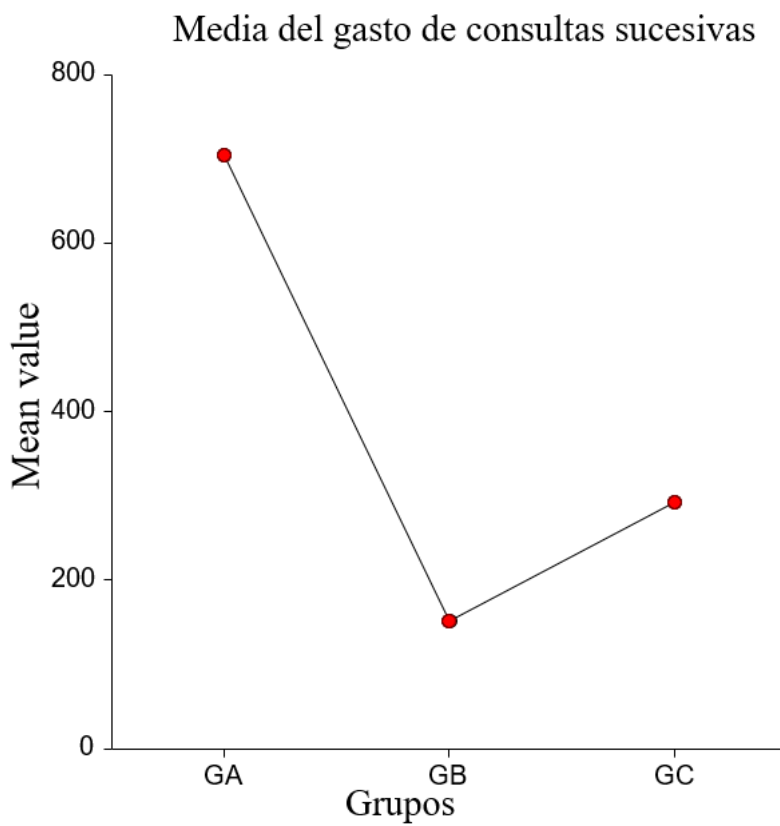


Figura 29. Media del gasto de consultas sucesivas en el grupo general.

#### 4.1.11. Número de ITUS a los 3 meses de revisión en la muestra general y grupos GA, GB y GC

Las figuras 30 a 31, y la tabla 35 muestran la distribución y comparación del número de ITU a los 3 meses de la revisión en la muestra general en los grupos GA, GB y GC. El número de ITUS es de media 4,83, SD 0,85, mediana 5, rango 1-7. El número de ITUS en el grupo general es inferior en GB ( $p=0,0001$ ).

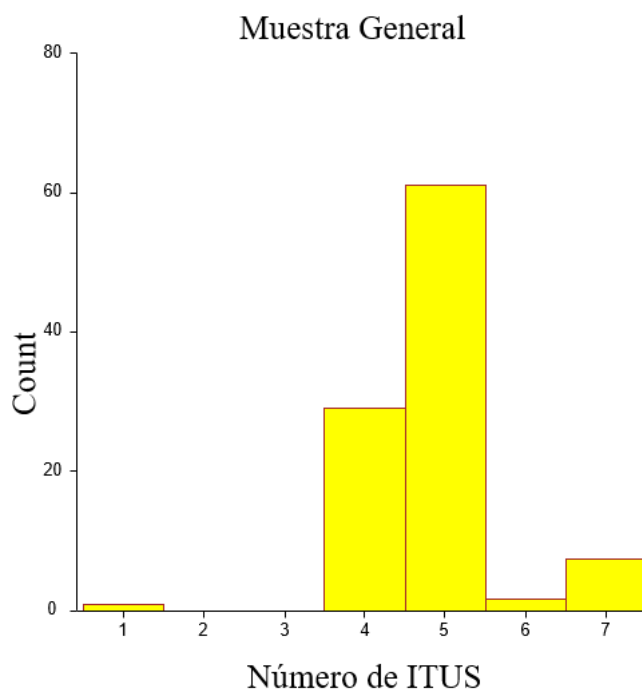


Figura 30. Distribución del número de ITUS a los 3 meses en la muestra general.

Grupo	Número de ITUS, media	Sd	Mediana	Rango
GA	4.67	0.46	5	4-5
GB	1	0.10	1	1-2
GC	6.81	0.39	7	6-7

Tabla 35. Número de ITUS a los 3 meses en GA, GB y GC.



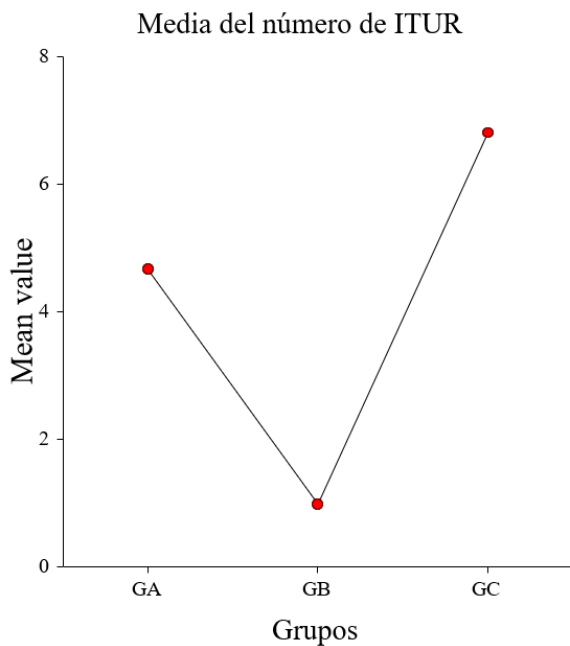


Figura 31. Media del número de ITUS a los 3 meses en el grupo general.

#### 4.1.12. Número de ITUS a los 12 meses de revisión en la muestra general y grupos GA, GB y GC

Las figuras 32 a 34, y la tabla 36 muestran la distribución y comparación del número de ITU a los 12 meses de la revisión en la muestra general en los grupos GA, GB y GC. El número de ITUS es de media 5,01, SD 2,33, mediana 5, rango 1-10. El número de ITUS en el grupo general es inferior en GB ( $p=0,0001$ ).

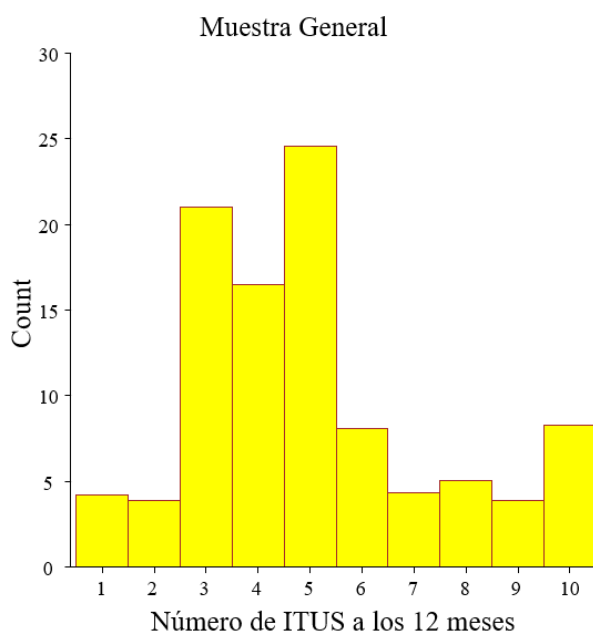


Figura 32. Distribución del número de ITUS a los 12 meses en la muestra general.

Grupo	Número de ITUS, media	Sd	Mediana	Rango
GA	5.66	2.43	5	3-10
GB	1.98	0.83	2	1-3
GC	4.74	0.43	5	4-5

Tabla 36. Número de ITUS a los 12 meses en GA, GB y GC.

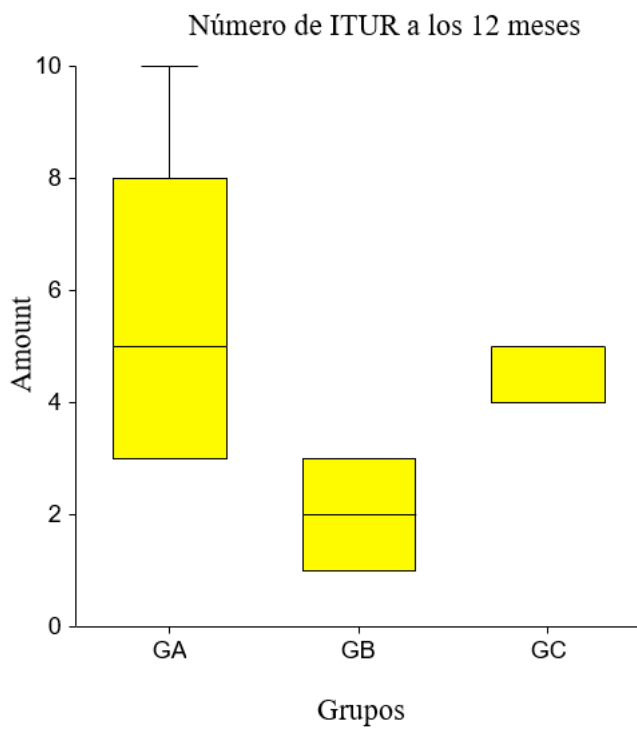


Figura 33. Distribución de del número de ITUS a los 12 meses en el grupo general.

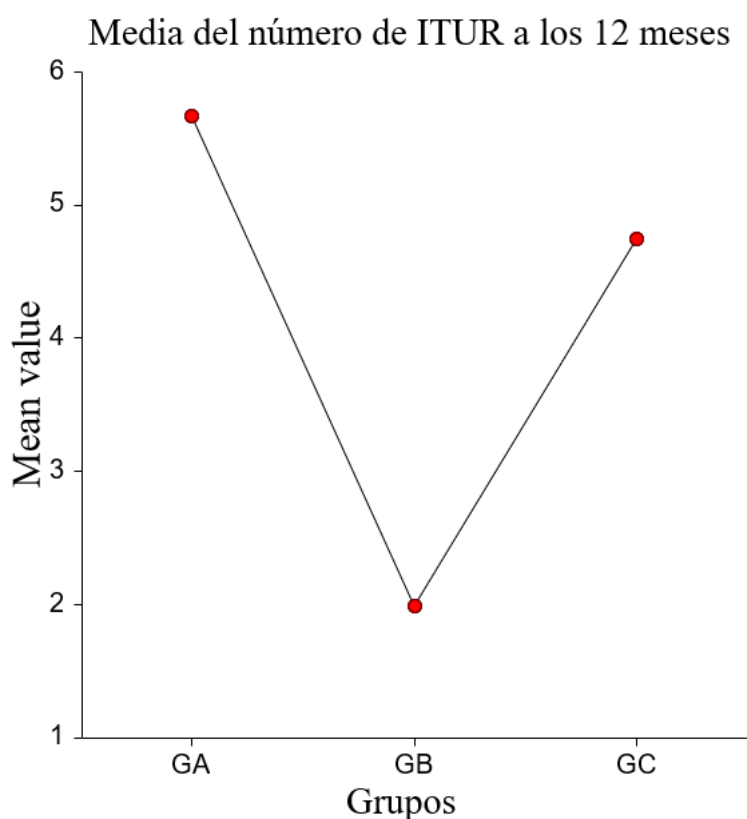


Figura 34. Media del número de ITUS a los 12 meses en el grupo general.

#### 4.1.13. Gasto total en tira reactiva en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 35, y las tablas 37 a 39 muestran la distribución y comparación del gasto en tira reactiva en la muestra general en los grupos GA, GB y GC. Se notifican diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto total en tira reactiva en GA, GB y GC.

Gasto tira reactiva	Precio euros	Gasto GA	Gasto GB	Gasto GC	General
<b>Auto tratadas</b>	8,57	377	317,09	111,41	805,5
<b>Consulta Atención Primaria Urgencias</b>	8,57	1902	1568,31	1499,75	4970,06
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	8,57	377	2819,53	942,7	4139,23
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	8,57	1148	1568,31	1199,8	3916,11
<b>Total</b>		3804	6273,24	3753,66	13830,9

Tabla 37. Distribución del gasto en tira reactiva en la primera consulta en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

<b>Gasto tira reactiva</b>	<b>Gasto GA n=3804</b>		<b>Gasto GB n=6273</b>		<b>p</b>
<b>Auto tratadas</b>	377	9,91	317,09	5,05	0.0001
<b>Consulta Atención Primaria Urgencias</b>	1902	50,00	1568,31	25,00	0.0001
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	377	9,91	2819,53	44,95	0.0001
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	1148	30,18	1568,31	25,00	0.0001
<b>Gasto tira reactiva</b>	<b>Gasto GA n=3804</b>		<b>Gasto GC n=3753</b>		
<b>Auto tratadas</b>	377	9,91	111,41	2,97	0.0001
<b>Consulta Atención Primaria Urgencias</b>	1902	50,00	1499,75	39,96	0.0001
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	377	9,91	942,7	25,12	0.0001
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	1148	30,18	1199,8	31,97	0.1000
<b>Gasto tira reactiva</b>	<b>Gasto GB</b>		<b>Gasto GC n=3753</b>		
<b>Auto tratadas</b>	317,09	5,05	111,41	2,97	0.0001
<b>Consulta Atención Primaria Urgencias</b>	1568,31	25,00	1499,75	39,96	0.0001
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	2819,53	44,95	942,7	25,12	0.0001
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	1568,31	25,00	1199,8	31,97	0.0001

Tabla 38. Comparación del gasto en tira reactiva en la primera consulta en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

<b>Gasto tira reactiva</b>	<b>GA</b>	<b>GB</b>	<b>GC</b>
<b>Auto tratadas</b>	9,91	5,05	2,97
<b>Consulta Atención Primaria Urgencias</b>	50	25	39,96
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	9,91	44,95	25,12
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	30,18	25	31,97

Tabla 39. Distribución del porcentaje de gasto en tira reactiva en la primera consulta correspondiente a cada grupo en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

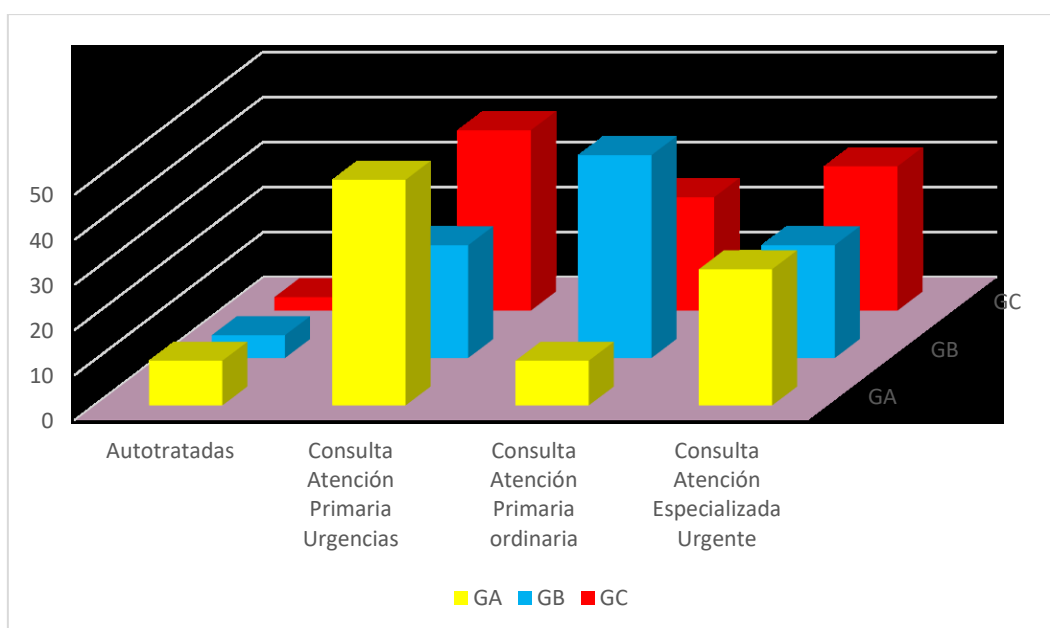


Figura 35. Distribución del porcentaje de gasto en tira reactiva en la primera consulta correspondiente a cada grupo en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

#### 4.1.14. Gasto total en uroanálisis en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 36, y las tablas 40 a 42 muestran la distribución y comparación del gasto en uroanálisis en la muestra general en los grupos GA, GB y GC. Se informan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto total en uroanálisis en GA, GB y GC.

Gasto Uroanálisis	Precio euros	Gasto GA	Gasto GB	Gasto GC	General
Consulta Atención Primaria ordinaria	59,4	2613,6	19542,6	6534	28690,2
Consulta Atención Especializada Urgente	59,4	7959,6	10870,2	8316	27145,8
<b>Total</b>		10573,2	30412,8	14850	55836

Tabla 40. Distribución del gasto en uroanálisis en la primera consulta en la muestra general y grupos GA, GB, GC.

<b>Gasto Uroanálisis</b>	<b>Gasto GA n=10573</b>		<b>Gasto GB n=30412</b>		<b>p</b>
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	2613,6	24,72	19542,6	64,26	0.0001
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	7959,6	75,28	10870,2	35,74	0.0001
<b>Gasto Uroanálisis</b>	<b>Gasto GA</b>		<b>Gasto GC n=14850</b>		
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	2613,6	24,72	6534	44,00	0.0001
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	7959,6	75,28	8316	56,00	0.0001
<b>Gasto Uroanálisis</b>	<b>Gasto GB n=30412</b>		<b>Gasto GC n=14850</b>		
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	19542,6	64,26	6534	44,00	0.0001
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	10870,2	35,74	8316	56,00	0.0001

Tabla 41. Comparación del gasto en uroanálisis en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

<b>Gasto Uroanálisis</b>	<b>GA</b>	<b>GB</b>	<b>GC</b>
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	24,72	64,26	44
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	75,28	35,74	56

Tabla 42. Distribución del porcentaje de gasto en uroanálisis en la primera consulta correspondiente a cada grupo muestra general y grupos GA,GB,GC.

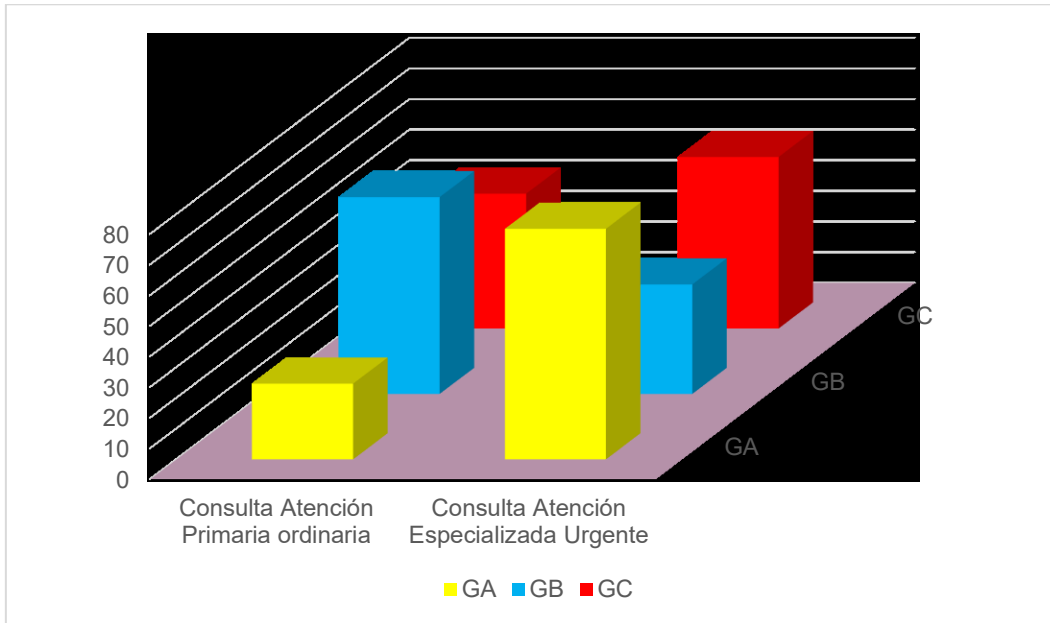


Figura 36. Distribución del porcentaje de gasto en uroanálisis en la primera consulta correspondiente a cada grupo muestra general y grupos GA,GB,GC.

#### 4.1.15. Gasto total en urocultivo en la muestra general y grupos GA,GB y GC

La figura 37, y las tablas 43 a 45 muestran la distribución y comparación del gasto en urocultivo en la muestra general en los grupos GA, GB y GC. Se informan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto total en urocultivo en GA, GB y GC.

Gasto Urocultivo	Precio euros	Gasto GA	Gasto GB	Gasto GC	General
Consulta Atención Primaria ordinaria	119,17	5243,48	39206,93	13108,7	57559,11
Consulta Atención Especializada Urgente	119,17	15968,78	21808,11	16683,8	54460,69
<b>Total</b>		21212,26	61015,04	29792,5	112019,8

Tabla 43. Distribución del gasto en urocultivo en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

<b>Gasto Urocultivo</b>	<b>Gasto GA n=21212</b>	<b>%</b>	<b>Gasto GB n=61015</b>		<b>p</b>
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	5243,48	24,72	39206,93	64,26	0.0001
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	15968,78	75,28	21808,11	35,74	0.0001
<b>Gasto Urocultivo</b>	<b>Gasto GA n=21212</b>		<b>Gasto GC n=29792</b>		
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	5243,48	24,72	13108,7	44,00	0.0001
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	15968,78	75,28	16683,8	56,00	0.0001
<b>Gasto Urocultivo</b>	<b>Gasto GB n=61015</b>		<b>Gasto GC n=29792</b>		
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	39206,93	64,26	13108,7	44,00	0.0001
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	21808,11	35,74	16683,8	56,00	0.0001

Tabla 44. Comparación del gasto en urocultivo en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

<b>Gasto Urocultivo</b>	<b>GA</b>	<b>GB</b>	<b>GC</b>
<b>Consulta Atención Primaria ordinaria</b>	24,72	64,26	44
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	75,28	35,74	56

Tabla 45. Distribución del porcentaje de gasto en urocultivo en la primera consulta correspondiente a cada grupo muestra general y grupos GA,GB y GC.



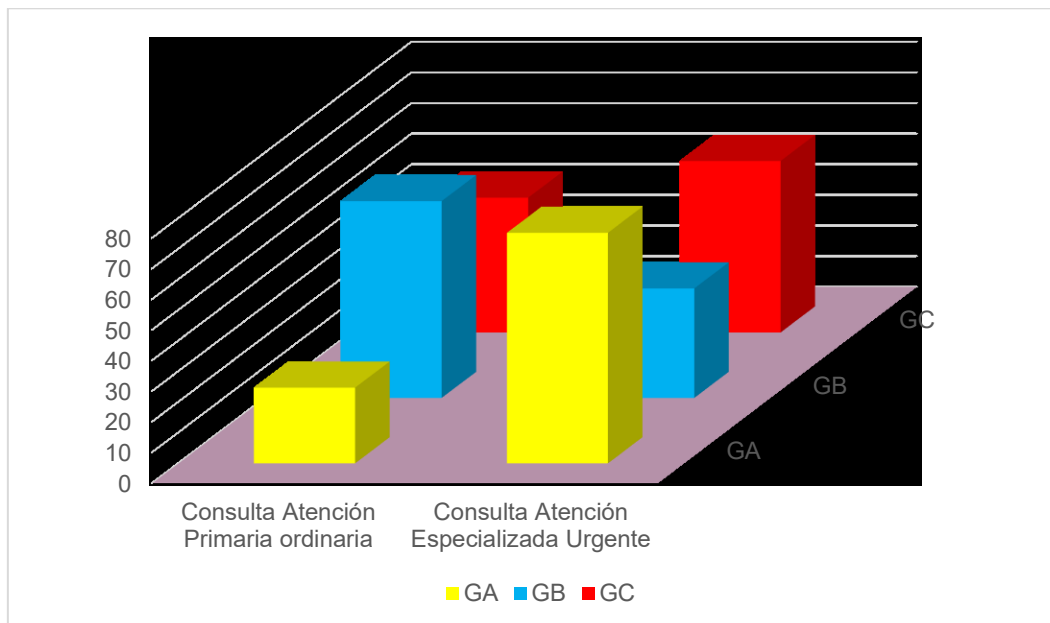


Figura 37. Distribución del porcentaje de gasto en urocultivo en la primera consulta correspondiente a cada grupo muestra general y grupos GA,GB y GC

#### 4.1.16. Gasto total en otras pruebas complementarias en la muestra general y grupos GA,GB y GC

La figura 38, y las tablas 46 a 48 muestran la distribución y comparación del gasto en otras pruebas complementarias en la muestra general en los grupos GA, GB y GC. Se informan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto total en otras pruebas complementarias en GA, GB y GC.

Consulta Atención Especializada Urgente	Precio euros	Gasto GA	Gasto GB	Gasto GC	General
Radiografía	42,87	5744,58	7845,21	6001,8	19591,59
Ecografía	79,45	10646,3	14539,35	11123	36308,65
Citología de orina	49,14	3243,24	8992,62	6879,6	19115,46
<b>Total</b>		19634,12	31377,18	24004,4	75015,7

Tabla 46. Distribución del gasto en otras pruebas complementarias en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	<b>Gasto GA n=19634</b>		<b>Gasto GB n=31377</b>		<b>p</b>
<b>Radiografía</b>	5744,58	29,26	7845,21	25,00	0.0001
<b>Ecografía</b>	10646,3	54,22	14539,35	46,34	0.0001
<b>Citología de orina</b>	3243,24	16,52	8992,62	28,66	0.0001
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	<b>Gasto GA n=19634</b>		<b>Gasto GC n=24004</b>		
<b>Radiografía</b>	5744,58	29,26	6001,8	25,00	0.0001
<b>Ecografía</b>	10646,3	54,22	11123	46,34	0.0001
<b>Citología de orina</b>	3243,24	16,52	6879,6	28,66	0.0001
<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	<b>Gasto GB n=31377</b>		<b>Gasto GC n=24004</b>		
<b>Radiografía</b>	7845,21	25,00	6001,8	25,00	0.9954
<b>Ecografía</b>	14539,35	46,34	11123	46,34	0.997
<b>Citología de orina</b>	8992,62	28,66	6879,6	28,66	0.9999

Tabla 47. Comparación del gasto en otras pruebas complementarias en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

<b>Consulta Atención Especializada Urgente</b>	<b>GA</b>	<b>GB</b>	<b>GC</b>
<b>Radiografía</b>	29,26	25	25
<b>Ecografía</b>	54,22	46,34	46,34
<b>Citología de orina</b>	16,52	28,66	28,66

Tabla 48. Distribución del gasto en otras pruebas complementarias en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

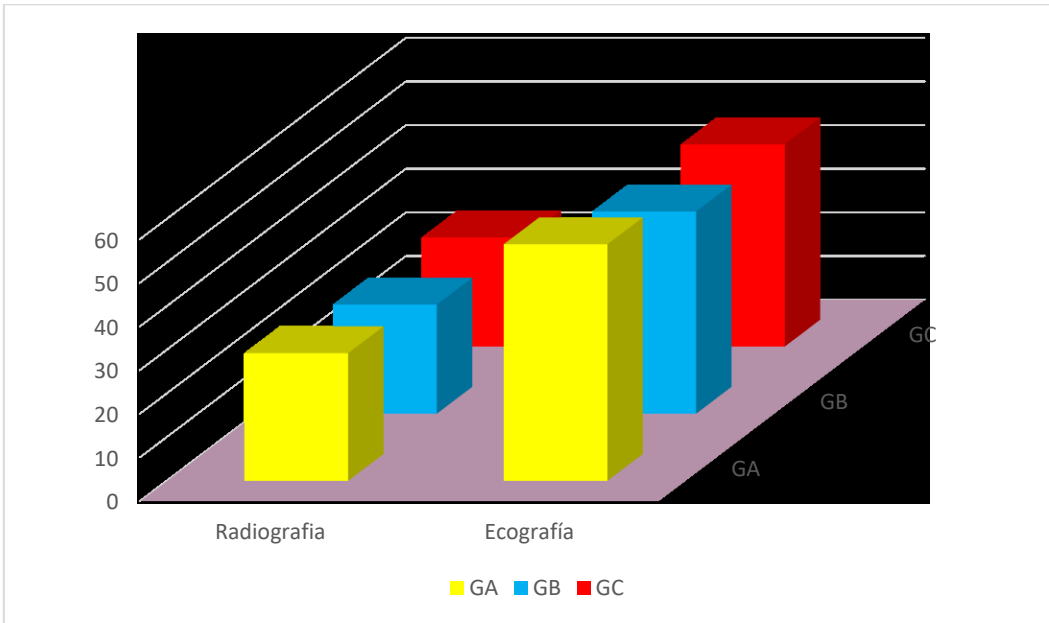


Figura 38. Distribución del gasto en otras pruebas complementarias en la primera consulta en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

#### 4.1.17. Baja laboral en la muestra general y grupos GA, GB y GC

Las figuras 39 a 41, y la tabla 49 muestran la distribución y comparación de los días de baja laboral en la muestra general en los grupos GA, GB y GC. Respecto a la baja laboral la media es de 5,85 días, SD 2,74 días, mediana 5 días, rango 3-10 días. No se encontraron diferencias en cuanto a la baja laboral en el grupo general ( $p=0,20970$ ).

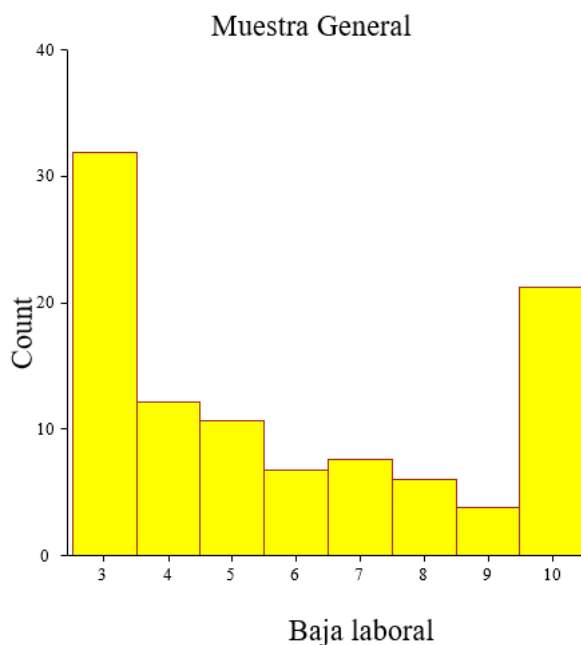


Figura 39. Distribución de la baja laboral en la muestra general.

Grupo	baja laboral, media	Sd	Mediana	Rango
GA	5.94	2.73	5	3-10
GB	4.95	2.59	4	3-7
GC	6.36	2.87	6.5	3-10

Tabla 49. Baja laboral en GA, GB y GC.

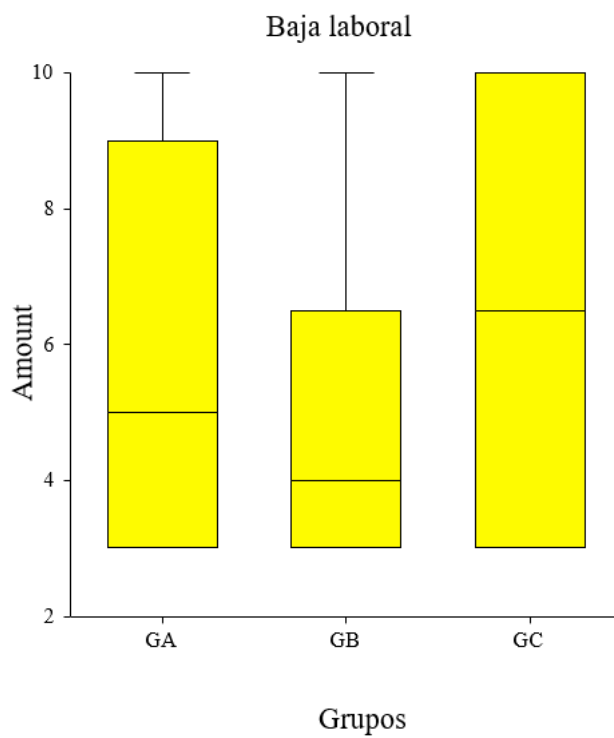


Figura 40. Distribución de la baja laboral en el grupo general.

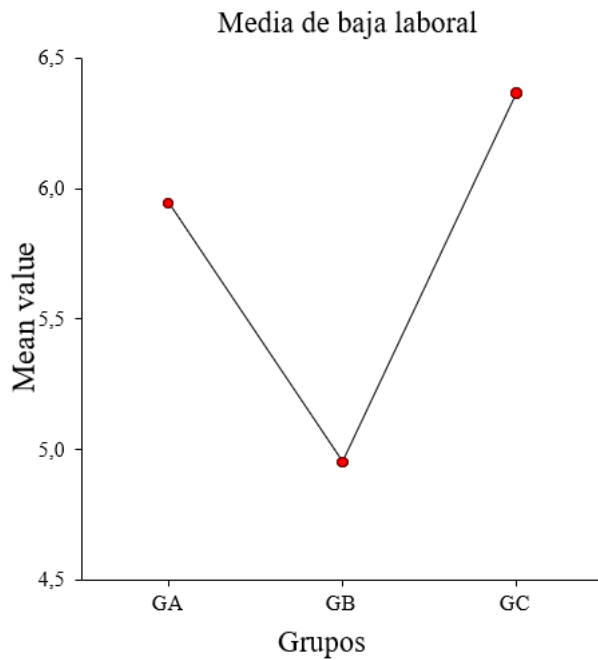


Figura 41. Media de la baja laboral en el grupo general.

#### 4.1.18. Gastos en otras pruebas de imágenes evaluadas en la primera consulta en la muestra general y grupos GA, GB y GC

Las figuras 42 a 44, y la tabla 50 muestran la distribución y comparación de los gastos en otras pruebas de imagen en la muestra general en los grupos GA, GB y GC. El gasto total en otras pruebas de imágenes es de media 326,37 €, SD 210,63 €, mediana 275,98 €, rango 79,45-888,56 €. No se hallaron diferencias en relación al gasto en otras pruebas de imágenes en el grupo general ( $p=0,101682$ ).

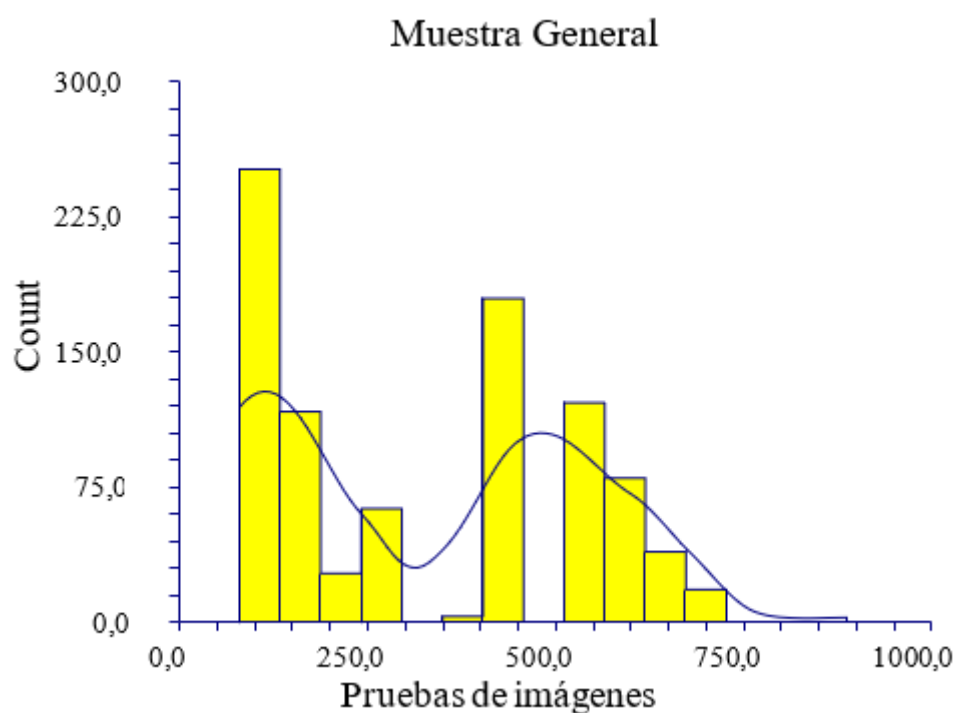


Figura 42. Distribución del gasto en otras pruebas de imágenes en la muestra general.

Grupo	Gasto en pruebas de imágenes, media	Sd	Mediana	Rango
GA	351.93	221.70	439.05	79.45-888.56
GB	303.16	200.67	249.85	79.45-688.9
GC	329.30	207.99	357.51	79.45-888

Tabla 50. Gasto en otras pruebas de imágenes en GA, GB y GC.

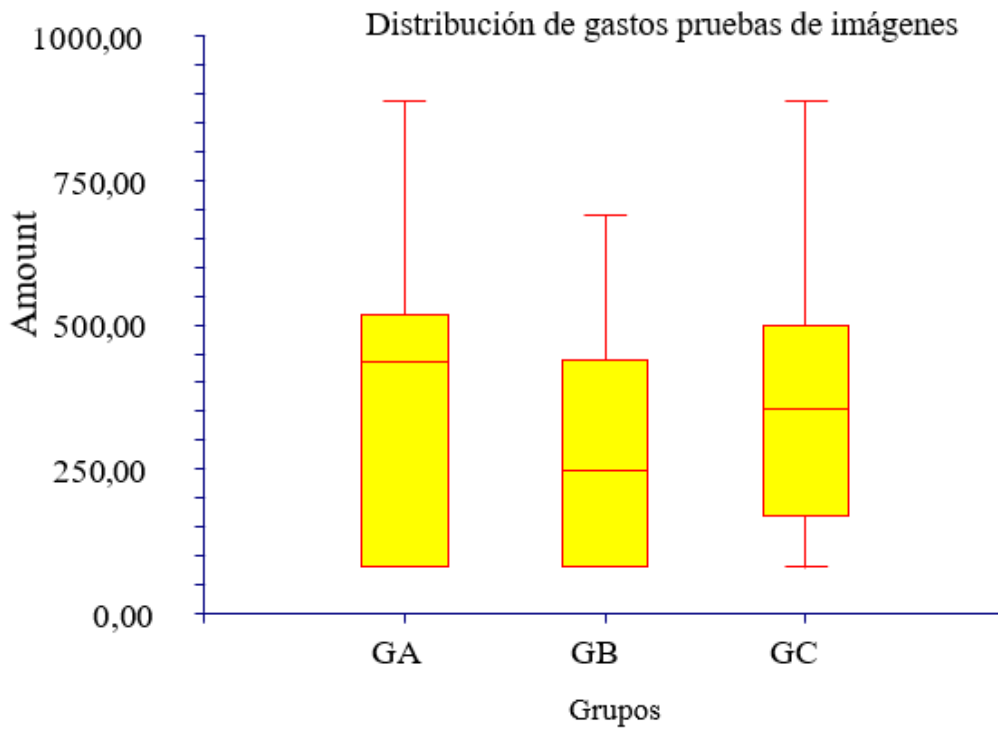


Figura 43. Distribución del gasto en otras pruebas de imágenes en el grupo general.

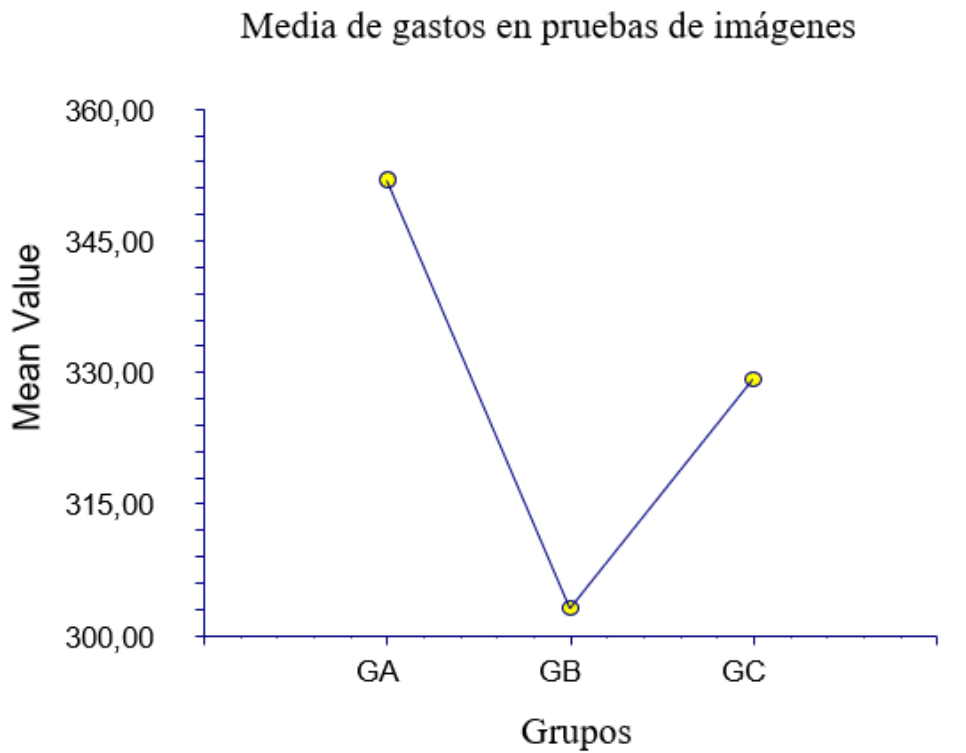


Figura 44. Media del gasto en otras pruebas de imágenes en el grupo general.

#### 4.1.19. Clasificación de ASA en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 45, y las tablas 51 a 53 muestran la distribución y comparación de la clasificación de ASA en la muestra general y en los grupos GA, GB y GC. Se advierten diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de la clasificación de ASA en GA, GB y GC.

ASA	GA	GB	GC	General
ASA I	279	462	213	954
ASA II	120	222	174	516
ASA III	45	48	51	144

Tabla 51. Distribución de variables y condiciones en la muestra general.

ASA	GA n=444	%	GB n=732	%	P
ASA I	279	62,84	462	63,11	0.9503
ASA II	120	27,03	222	30,33	0.2339
ASA III	45	10,14	48	6,56	0.0338
ASA	GA n=444	%	GC n=438	%	P
ASA I	279	62,84	213	48,63	0.0001
ASA II	120	27,03	174	39,73	0.0001
ASA III	45	10,14	51	11,64	0.5170
ASA	GB n=732	%	GC n=438	%	
ASA I	462	63,11	213	48,63	0.0001
ASA II	222	30,33	174	39,73	0.0011
ASA III	48	6,56	51	11,64	0.0032

Tabla 52. Comparación de variables y condiciones en la muestra general.

ASA	GA n=444	GB n=732	GC n=438
ASA I	62,84	63,11	48,63
ASA II	27,03	30,33	39,73
ASA III	10,14	6,56	11,64

Tabla 53. Distribución del porcentaje de la clasificación de ASA en la muestra general.



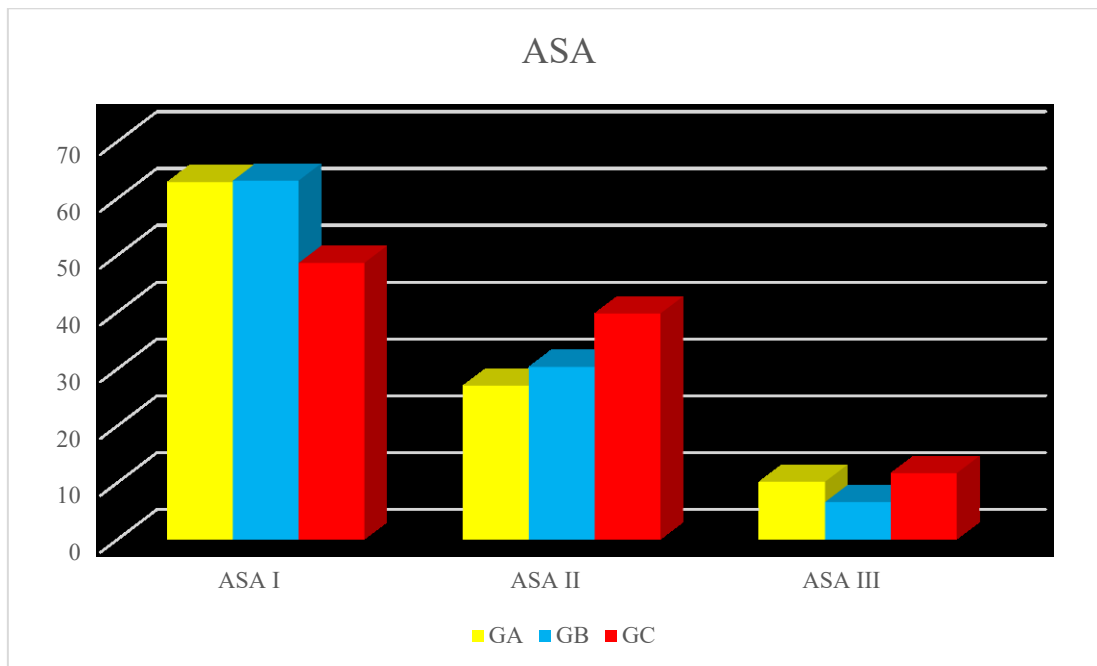


Figura 45. Distribución de variables y condiciones en la muestra general.

#### 4.1.20. Resultado del urocultivo en la primera consulta en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 46, y las tablas 54 a 58 muestran la distribución y comparación del resultado del urocultivo en la primera consulta en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. Se sugieren diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del resultado del urocultivo en GA, GB y GC.

Urocultivo, resultado	GA	GB	GC	General
<b>Candida albicans</b>	3	9	3	15
<b>Candida glabrata</b>	0	0	6	6
<b>Enterococcus faecalis</b>	57	132	66	255
<b>Escherichia coli</b>	345	453	300	1098
<b>Klebsiella oxytoca</b>	6	6	6	18
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	27	60	36	123
<b>Morganella morganii</b>	3	0	0	3
<b>Proteus mirabilis</b>	12	9	6	27
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	6	6	0	12
<b>Streptococcus agalactiae</b>	3	6	0	9
<b>Streptomonas maltophilia</b>	3	0	0	3
<b>Virus de papiloma humano</b>	3	0	0	3

Tabla 54. Distribución del resultado del urocultivo en la muestra general.

Urocultivo, resultado	GA n=444	%	GB n=732	%	P
<i>Candida albicans</i>	3	0,68	9	1,23	0.5513
<i>Candida glabrata</i>	0	0,00	0	0,00	1.0000
<i>Enterococcus faecalis</i>	57	12,84	132	18,03	0.0217
<i>Escherichia coli</i>	345	77,70	453	61,89	0.0001
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	1,35	6	0,82	0.3852
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27	6,08	60	8,20	0.2064
<i>Morganella morganii</i>	3	0,68	0	0,00	0.0536
<i>Proteus mirabilis</i>	12	2,70	9	1,23	0.0720
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	1,35	6	0,82	0.3852
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	0,68	6	0,82	0.3852
<i>Streptomonas maltophilia</i>	3	0,68	0	0,00	0.0536
Virus de papiloma humano	3	0,68	0	0,00	0.0536

Tabla 55.Comparación del resultado del urocultivo en la muestra general GA y GB.

Urocultivo, resultado	GA n=444	%	GC n=438	%	P
<i>Candida albicans</i>	3	0,68	3	0,68	1.0000
<i>Candida glabrata</i>	0	0,00	6	1,37	0.0147
<i>Enterococcus faecalis</i>	57	12,84	66	15,07	0.3818
<i>Escherichia coli</i>	345	77,70	300	68,49	0.0023
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	1,35	6	1,37	1.0000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27	6,08	36	8,22	0.2404
<i>Morganella morganii</i>	3	0,68	0	0,00	0.2492
<i>Proteus mirabilis</i>	12	2,70	6	1,37	0.2332
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	1,35	0	0,00	0.0307
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	0,68	0	0,00	0.2492
<i>Streptomonas maltophilia</i>	3	0,68	0	0,00	0.2492
Virus de papiloma humano	3	0,68	0	0,00	0.2492

Tabla 56.Comparación del resultado del urocultivo en la muestra general GA y GC.

Urocultivo, resultado	GB n=732	%	GC n=438	%	P
<b>Candida albicans</b>	9	1,23	3	0,68	0.5512
<b>Candida glabrata</b>	0	0,00	6	1,37	0.0027
<b>Enterococcus faecalis</b>	132	18,03	66	15,07	0.1983
<b>Escherichia coli</b>	453	61,89	300	68,49	0.0233
<b>Klebsiella oxytoca</b>	6	0,82	6	1,37	0.3816
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	60	8,20	36	8,22	1.0000
<b>Morganella morganii</b>	0	0,00	0	0,00	1.0000
<b>Proteus mirabilis</b>	9	1,23	6	1,37	0.7960
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	6	0,82	0	0,00	0.0895
<b>Streptococcus agalactiae</b>	6	0,82	0	0,00	0.0895
<b>Streptomonas maltophilia</b>	0	0,00	0	0,00	1.0000
<b>Virus de papiloma humano</b>	0	0,00	0	0,00	1.0000

Tabla 57.Comparación del resultado del urocultivo en la muestra general GB y GC.

Urocultivo, resultado	GA	GB	GC
<b>Candida albicans</b>	20,00	60,00	20,00
<b>Candida glabrata</b>	0,00	0,00	100,00
<b>Enterococcus faecalis</b>	22,35	51,76	25,88
<b>Escherichia coli</b>	31,42	41,26	27,32
<b>Klebsiella oxytoca</b>	33,33	33,33	33,33
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	21,95	48,78	29,27
<b>Morganella morganii</b>	100,00	0,00	0,00
<b>Proteus mirabilis</b>	44,44	33,33	22,22
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	50,00	50,00	0,00
<b>Streptococcus agalactiae</b>	33,33	66,67	0,00
<b>Streptomonas maltophilia</b>	100,00	0,00	0,00
<b>Virus de papiloma humano</b>	100,00	0,00	0,00

Tabla 58.Distribución del resultado del urocultivo en la muestra general.

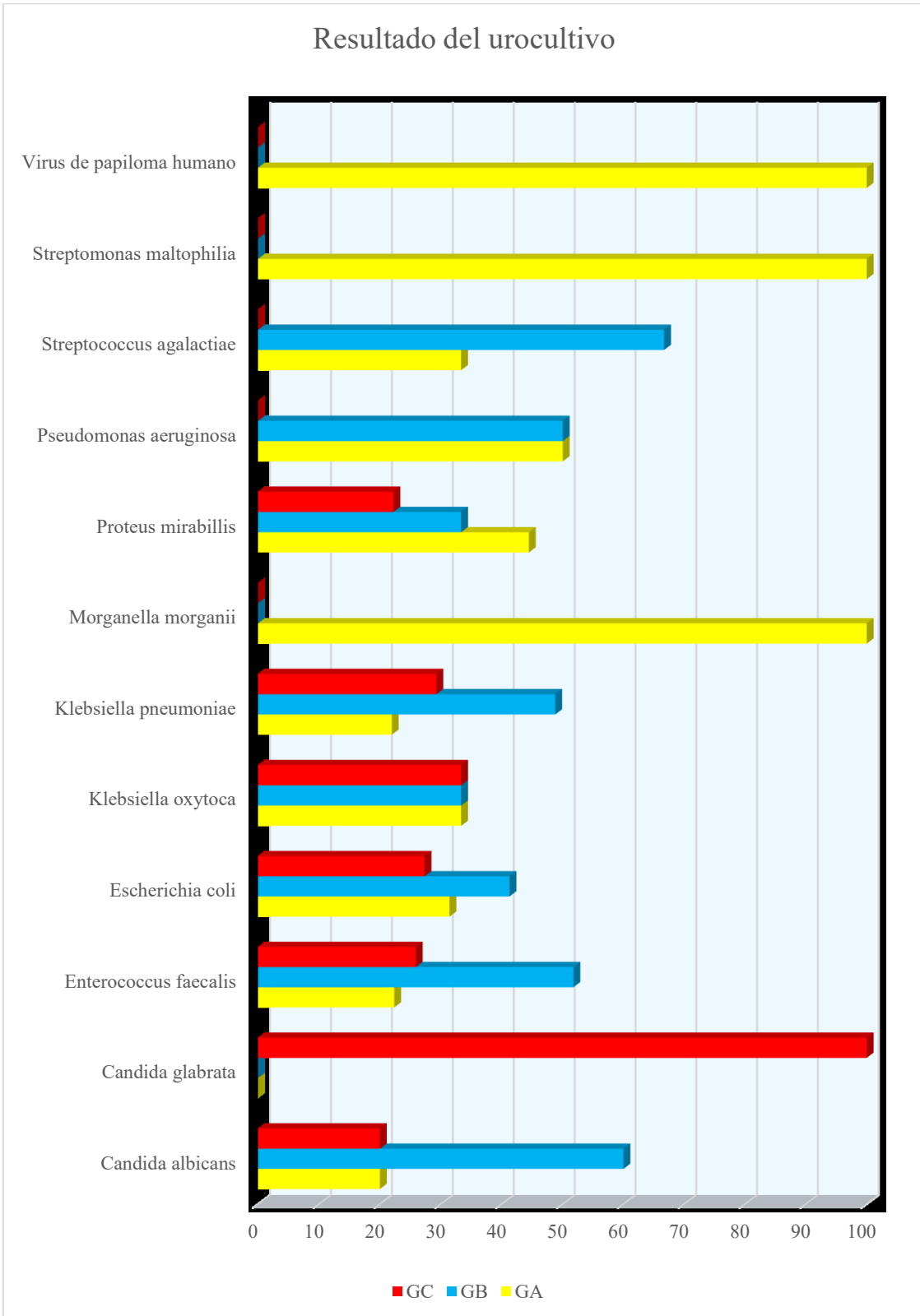


Figura 46. Distribución del resultado del urocultivo en la muestra general.

#### 4.1.21.Resultado de la citología de orina en la muestra general y grupos GA,GB,GC

La figura 47, y las tablas 59 a 61 muestran la distribución y comparación del resultado de la citología de orina en la muestra general y en los grupos GA, GB y GC. Se insinúan resultados muy similares en la citología de orina en los tres grupos.

Citología en orina, resultado	GA	GB	GC	General
Negativa/ normal	414	684	414	1512
Células escamosas	6	3	0	9
Hongos y Tricomonas	6	3	3	12
Leucocituria	9	33	18	60
Bacteriuria	12	36	21	69
Contaminada	3	3	0	6
<b>Total</b>	<b>450</b>	<b>762</b>	<b>456</b>	<b>1668</b>

Tabla 59.Distribución del resultado de la citología de orina en la primera consulta en la muestra general.

Citología en orina, resultado	GA n=450	%	GB n=762		P
Negativa/ normal	414	92,00	684	89,76	0.2220
Células escamosas	6	1,33	3	0,39	0.0850
Hongos y Tricomonas	6	1,33	3	0,39	0.0850
Leucocituria	9	2,00	33	4,33	0.0344
Bacteriuria	12	2,67	36	4,72	0.0930
Contaminada	3	0,67	3	0,39	0.6762
Citología en orina, resultado	GA n=450	%	GC n=456	%	P
Negativa/ normal	414	92,00	414	90,79	0.5547
Células escamosas	6	1,33	0	0,00	0.0148
Hongos y Tricomonas	6	1,33	3	0,66	0.3384
Leucocituria	9	2,00	18	3,95	0.1167
Bacteriuria	12	2,67	21	4,61	0.1553
Contaminada	3	0,67	0	0,00	0.1221
Citología en orina, resultado	GB n=762	%	GC n=456	%	P
Negativa/ normal	684	89,76	414	90,79	0.6197
Células escamosas	3	0,39	0	0,00	0.2968
Hongos y Tricomonas	3	0,39	3	0,66	0.6772
Leucocituria	33	4,33	18	3,95	0.8826
Bacteriuria	36	4,72	21	4,61	1
Contaminada	3	0,39	0	0,00	0.2968

Tabla 60.Comparación del resultado de la citología de orina en la primera consulta en la muestra general

Citología en orina, resultado	GA	GB	GC
Negativa/ normal	27,38	45,24	27,38
Células escamosas	66,67	33,33	0,00
Hongos y Tricomonas	50,00	25,00	25,00
Leucocituria	15,00	55,00	30,00
Bacteriuria	17,39	52,17	30,43
Contaminada	50,00	50,00	0,00

Tabla 61. Porcentaje del resultado de la citología de orina sobre el total del resultado en los grupos.

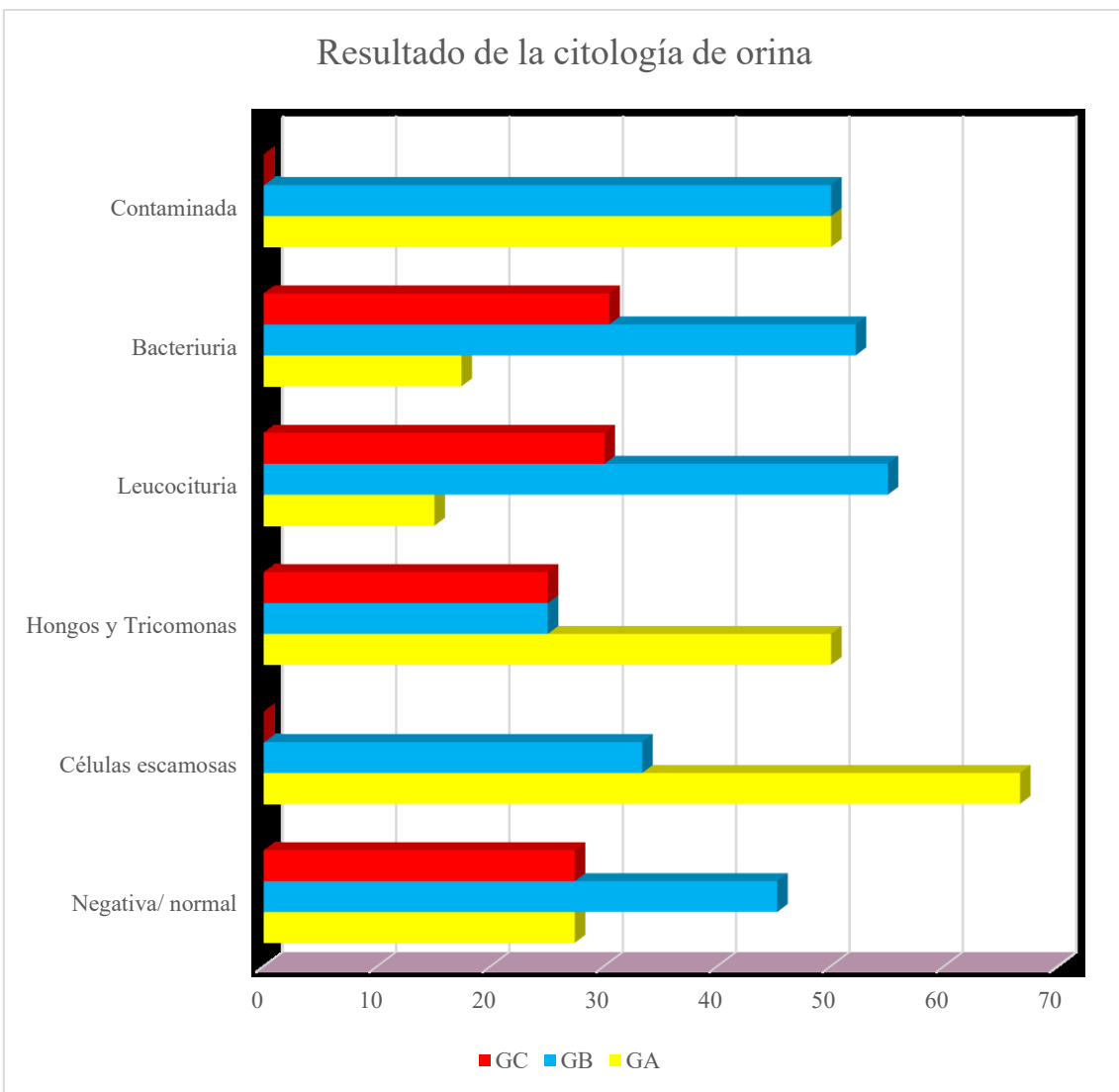


Figura 47. Distribución del resultado de la citología de orina en la muestra general.

#### 4.1.22. Diagnósticos secundarios en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 48, y las tablas 62 a 66 muestran la distribución y comparación de los diagnósticos secundarios en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. Se apuntan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de los diagnósticos secundarios en GA, GB y GC.

Diagnósticos secundarios	GA	GB	GC	General
HTA	138	105	100	343
Trastorno del ritmo	6	0	3	9
Diabetes no insulina	42	21	18	81
Dislipemia	57	27	33	117
Obesidad	36	27	18	81
Hernia de hiato	3	12	18	33
Gastritis	3	6	5	14
Estreñimiento	0	3	6	9
Fibromialgia	0	3	2	5
Migraña	3	6	0	9
Vértigo	3	6	9	18
Asma	9	18	9	36
Ansiedad	12	24	12	48
Depresión	45	18	12	75
Insomnio	15	6	9	30
Hipotiroidismo	69	48	36	153
Hipertiroidismo	15	3	0	18
Respiratorio	9	18	9	36
Traumatología	9	0	0	9
Artrosis	24	39	33	96
Insuficiencia venosa	3	3	0	6
Osteoporosis	27	33	21	81

Tabla 62. Distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

Diagnósticos secundarios	GA n=444	%	GB n=732	%	P
HTA	138	31,08	105	14,34	0.0001
Trastorno del ritmo	6	1,35	0	0,00	0.0063
Diabetes no insulina	42	9,46	21	2,87	0.0001
Dislipemia	57	12,84	27	3,69	0.0001
Obesidad	36	8,11	27	3,69	0.0018
Hernia de hiato	3	0,68	12	1,64	0.2462
Gastritis	3	0,68	6	0,82	0.7836
Estreñimiento	0	0,00	3	0,41	0.4506
Fibromialgia	0	0,00	3	0,41	0.4506
Migraña	3	0,68	6	0,82	0.7836
Vértigo	3	0,68	6	0,82	0.7836
Asma	9	2,03	18	2,46	0.7805
Ansiedad	12	2,70	24	3,28	0.7030
Depresión	45	10,14	18	2,46	0.0001
Insomnio	15	3,38	6	0,82	0.0028
Hipotiroidismo	69	15,54	48	6,56	0.0001
Hipertiroidismo	15	3,38	3	0,41	0.0002
Respiratorio	9	2,03	18	2,46	0.7805
Traumatología	9	2,03	0	0,00	0.0004
Artrosis	24	5,41	39	5,33	0.9543
Insuficiencia venosa	3	0,68	3	0,41	0.8429
Osteoporosis	27	6,08	33	4,51	0.2930

Tabla 63. Comparación de diagnósticos secundarios en la muestra general GA y GB.



Diagnósticos secundarios	GA n=444	%	GC n=438	%	P
HTA	138	31,08	100	22,83	0.0073
Trastorno del ritmo	6	1,35	3	0,68	0.5160
Diabetes no insulina	42	9,46	18	4,11	0.0025
Dislipemia	57	12,84	33	7,53	0.0128
Obesidad	36	8,11	18	4,11	0.0195
Hernia de hiato	3	0,68	18	4,11	0.0018
Gastritis	3	0,68	5	1,14	0.7080
Estreñimiento	0	0,00	6	1,37	0.0389
Fibromialgia	0	0,00	2	0,46	0.4730
Migraña	3	0,68	0	0,00	0.2523
Vértigo	3	0,68	9	2,05	0.1397
Asma	9	2,03	9	2,05	1.0000
Ansiedad	12	2,70	12	2,74	0.9730
Depresión	45	10,14	12	2,74	0.0001
Insomnio	15	3,38	9	2,05	0.0003
Hipotiroidismo	69	15,54	36	8,22	0.0011
Hipertiroidismo	15	3,38	0	0,00	0.0003
Respiratorio	9	2,03	9	2,05	0.9767
Traumatología	9	2,03	0	0,00	0.9767
Artrosis	24	5,41	33	7,53	0.2507
Insuficiencia venosa	3	0,68	0	0,00	0.2523
Osteoporosis	27	6,08	21	4,79	0.4879

Tabla 64. Comparación de diagnósticos secundarios en la muestra general GA y GC.

Diagnósticos secundarios	GB n=732	%	GC n=438	%	P
HTA	105	14,34	100	22,83	0.0003
Trastorno del ritmo	0	0,00	3	0,68	0.1000
Diabetes no insulina	21	2,87	18	4,11	0.3291
Dislipemia	27	3,69	33	7,53	0.0060
Obesidad	27	3,69	18	4,11	0.8373
Hernia de hiato	12	1,64	18	4,11	0.0166
Gastritis	6	0,82	5	1,14	0.8110
Estreñimiento	3	0,41	6	1,37	0.1407
Fibromialgia	3	0,41	2	0,46	0.9055
Migraña	6	0,82	0	0,00	0.1397
Vértigo	6	0,82	9	2,05	0.1214
Asma	18	2,46	9	2,05	0.8068
Ansiedad	24	3,28	12	2,74	0.7326
Depresión	18	2,46	12	2,74	0.8068
Insomnio	6	0,82	9	2,05	0.1214
Hipotiroidismo	48	6,56	36	8,22	0.2940
Hipertiroidismo	3	0,41	0	0,00	0.4567
Respiratorio	18	2,46	9	2,05	0.8068
Traumatología	0	0,00	0	0,00	1.0000
Artrosis	39	5,33	33	7,53	0.1633
Insuficiencia venosa	3	0,41	0	0,00	0.4672
Osteoporosis	33	4,51	21	4,79	0.9347

Tabla 65. Comparación de diagnósticos secundarios en la muestra general GB y GC.

<b>Diagnósticos secundarios</b>	<b>GA</b>	<b>GB</b>	<b>GC</b>
<b>HTA</b>	31,08	14,34	22,83
<b>Trastorno del ritmo</b>	1,35	0,00	0,68
<b>Diabetes no insulina</b>	9,46	2,87	4,11
<b>Dislipemia</b>	12,84	3,69	7,53
<b>Obesidad</b>	8,11	3,69	4,11
<b>Hernia de hiato</b>	0,68	1,64	4,11
<b>Gastritis</b>	0,68	0,82	1,14
<b>Estreñimiento</b>	0,00	0,41	1,37
<b>Fibromialgia</b>	0,00	0,41	0,46
<b>Migraña</b>	0,68	0,82	0,00
<b>Vértigo</b>	0,68	0,82	2,05
<b>Asma</b>	2,03	2,46	2,05
<b>Ansiedad</b>	2,70	3,28	2,74
<b>Depresión</b>	10,14	2,46	2,74
<b>Insomnio</b>	3,38	0,82	2,05
<b>Hipotiroidismo</b>	15,54	6,56	8,22
<b>Hipertiroidismo</b>	3,38	0,41	0,00
<b>Respiratorio</b>	2,03	2,46	2,05
<b>Traumatología</b>	2,03	0,00	0,00
<b>Artrosis</b>	5,41	5,33	7,53
<b>Insuficiencia venosa</b>	0,68	0,41	0,00
<b>Osteoporosis</b>	6,08	4,51	4,79

Tabla 66. Distribución de porcentajes de diagnósticos secundarios en la muestra general.

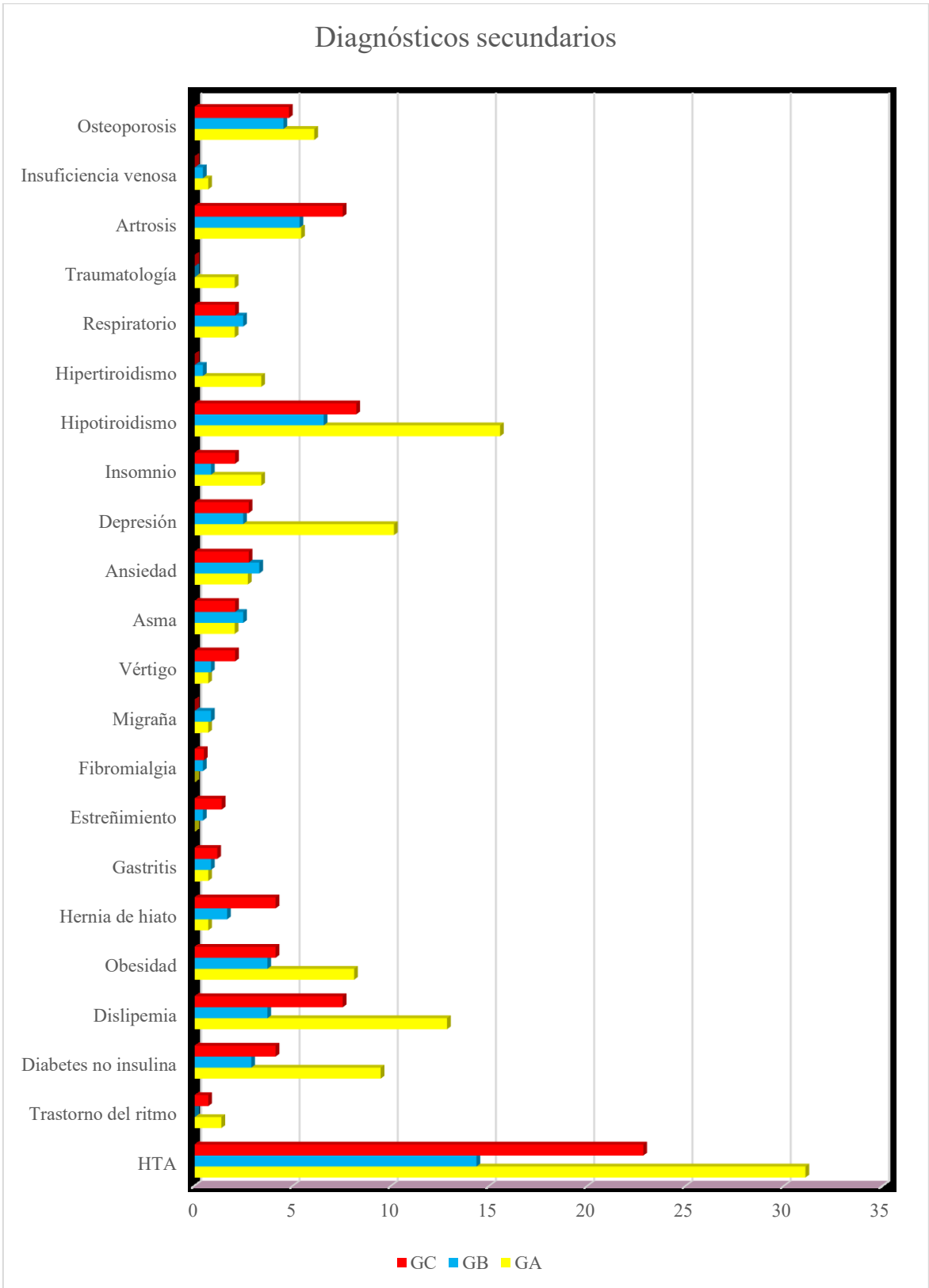


Figura 48. Distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

#### 4.1.23. Antecedentes obstétricos en la muestra general y grupos GA,GB y GC

La figura 49, y las tablas 67 a 71 muestran la distribución y comparación de los antecedentes obstétricos en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. Se registran diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de los antecedentes obstétricos en GA, GB y GC.

Antecedentes Gineco-obstétricos	GA	GB	GC	General
Parto eutócico	24	18	15	57
Parto distócico	12	9	12	33
Abortos	9	18	10	37
Histeroscopia	3	0	0	3
Histerectomía	45	21	18	84
Legrado	9	18	10	37

Tabla 67. Distribución de antecedentes obstétricos en la muestra general.

Antecedentes Gineco-obstétricos	GA n=444	%	GB n=732	%	P
Parto eutócico	24	5,41	18	2,46	0.0132
Parto distócico	12	2,70	9	1,23	0.1048
Abortos	9	2,03	18	2,46	0.7805
Histeroscopia	3	0,68	0	0,00	0.1030
Histerectomía	45	10,14	21	2,87	0.0001
Legrado	9	2,03	18	2,46	0.7805

Tabla 68. Comparación de antecedentes obstétricos en la muestra general GA y GB.

Antecedentes Gineco-obstétricos	GA n=444	%	GC n=438	%	P
Parto eutócico	24	5,41	15	3,42	0.2052
Parto distócico	12	2,70	12	2,74	0.9730
Abortos	9	2,03	10	2,28	0.9761
Histeroscopia	3	0,68	0	0,00	0.2523
Histerectomía	45	10,14	18	4,11	0.0008
Legrado	9	2,03	10	2,28	0.9761

Tabla 69. Comparación de antecedentes obstétricos en la muestra general GA y GC.

Antecedentes Gineco-obstétricos	GB n=732	%	GC n=438	%	P
Parto eutócico	18	2,46	15	3,42	0.4336
Parto distócico	9	1,23	12	2,74	0.0978
Abortos	18	2,46	10	2,28	1.0000
Histeroscopia	0	0,00	0	0,00	1.0000
Histerectomía	21	2,87	18	4,11	0.3124
Legrado	18	2,46	10	2,28	1.0000

Tabla 70.Comparación de antecedentes obstétricos en la muestra general GB y GC.

Antecedentes Gineco-obstétricos	GA	GB	GC
Parto eutócico	5,41	2,46	3,42
Parto distócico	2,70	1,23	2,74
Abortos	2,03	2,46	2,28
Histeroscopia	0,68	0,00	0,00
Histerectomía	10,14	2,87	4,11
Legrado	2,03	2,46	2,28

Tabla 71.Distribución de porcentajes de antecedentes obstétricos en la muestra general.

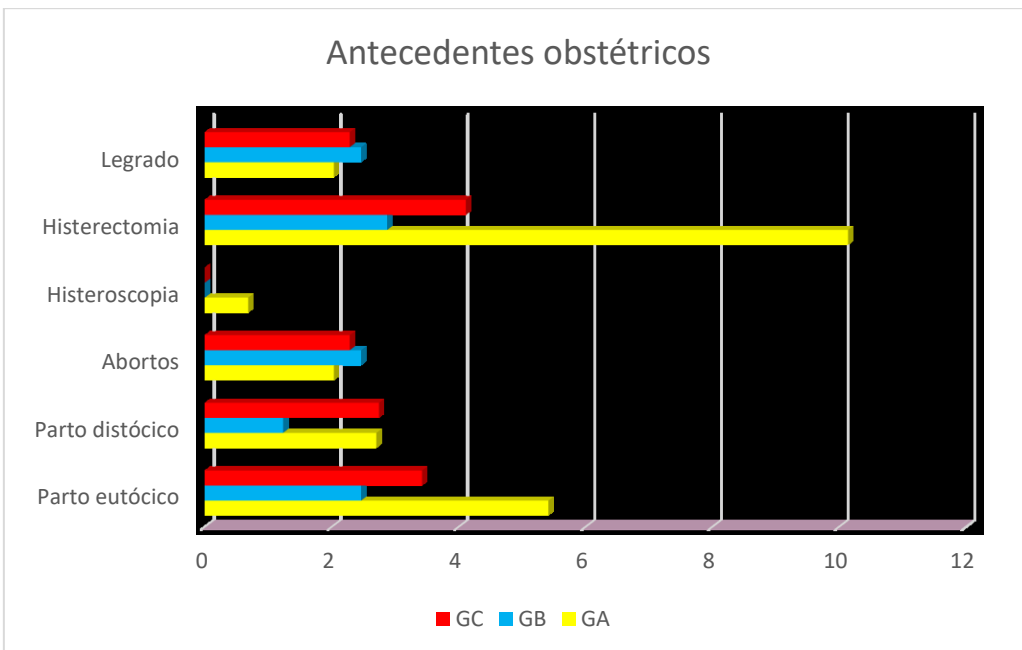


Figura 49.Distribución de antecedentes obstétricos en la muestra general.

#### 4.1.24. Antecedentes quirúrgicos en la muestra general y grupos GA,GB y GC

La figura 50, y las tablas 72 a 76 muestran la distribución y comparación de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. Se reconocen diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de los antecedentes quirúrgicos en GA, GB y GC.

Antecedentes Quirúrgicos	GA	GB	GC	General
Abdominal	69	72	69	210
Pelviano	11	6	8	25
ORL	30	18	6	54
Traumatológico	15	19	6	40

Tabla 72. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

Antecedentes Quirúrgicos	GA n=444	%	GB n=732	%	P
Abdominal	69	15,54	72	9,84	0.7829
Pelviano	11	2,48	6	0,82	0.3277
ORL	30	6,76	18	2,46	0.1020
Traumatológico	15	3,38	19	2,60	0.4885

Tabla 73. Comparación de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general, GA y GB.

Antecedentes Quirúrgicos	GA n=444	%	GC n=438	%	P
Abdominal	69	15,54	69	15,75	1.0000
Pelviano	11	2,48	8	1,83	0.6441
ORL	30	6,76	6	1,37	0.0001
Traumatológico	15	3,38	6	1,37	0.0750

Tabla 74. Comparación de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general GA y GC.

Antecedentes Quirúrgicos	GB n=732	%	GC n=438	%	P
Abdominal	72	9,84	69	15,75	0.8542
Pelviano	6	0,82	8	1,83	0.7888
ORL	18	2,46	6	1,37	0.0209
Traumatológico	19	2,60	6	1,37	0.0133

Tabla 75. Comparación de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general GB y GC.

Antecedentes Quirúrgicos	GA	GB	GC
Abdominal	15,54	9,84	15,75
Pelviano	2,48	0,82	1,83
ORL	6,76	2,46	1,37
Traumatológico	3,38	2,60	1,37

Tabla 76. Distribución de porcentajes de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

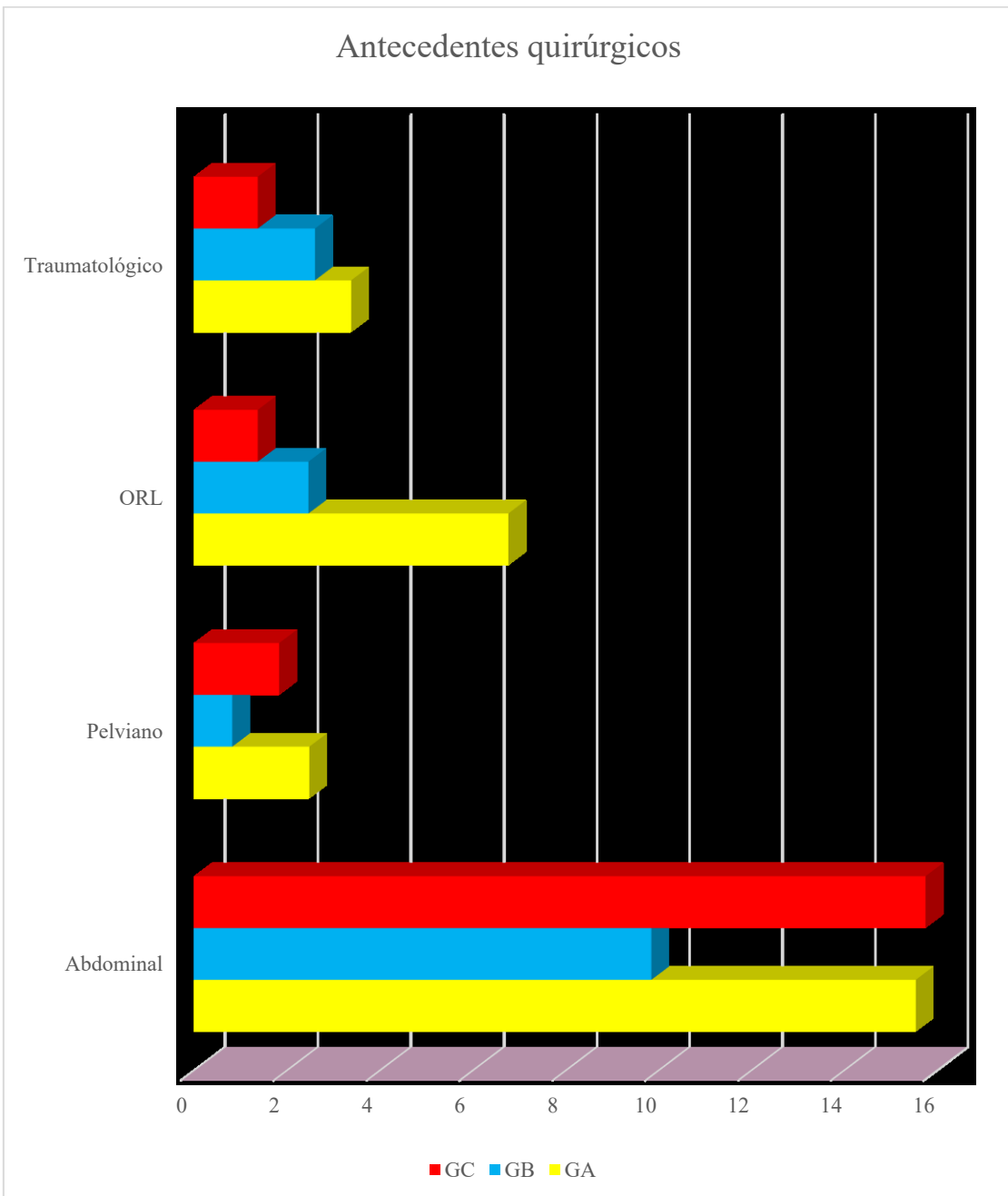


Figura 50. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general.



#### 4.1.25. Alergias en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 51, y las tablas 77 a 79 muestran la distribución y comparación de las alergias en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. Se reconocen diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de las alergias en GA, GB y GC.

Alergia	GA	GB	GC	General
<b>AINES</b>	33	15	9	57
<b>Antibióticos</b>	18	9	15	42
<b>Contraste</b>	3	3	4	10

Tabla 77. Distribución de las alergias en la muestra general.

Alergia	GA n=444	%	GB n=732	%	P
<b>AINES</b>	33	7,43	15	2,05	0.0110
<b>Antibióticos</b>	18	4,05	9	1,23	0.1166
<b>Contraste</b>	3	0,68	3	0,41	1.0000
Alergia	GA n=444	%	GC n=438	%	P
<b>AINES</b>	33	7,43	9	2,05	0.0002
<b>Antibióticos</b>	18	4,05	15	3,42	0.7235
<b>Contraste</b>	3	0,68	4	0,91	0.7238
Alergia	GB n=732	%	GC n=438	%	P
<b>AINES</b>	15	2,05	9	2,05	0.3007
<b>Antibióticos</b>	9	1,23	15	3,42	0.3007
<b>Contraste</b>	3	0,41	4	0,91	1.0000

Tabla 78. Comparación de las alergias en la muestra general y los grupos GA, GB y GC.

Alergia	GA	GB	GC
<b>AINES</b>	7,43	2,05	2,05
<b>Antibióticos</b>	4,05	1,23	3,42
<b>Contraste</b>	0,68	0,41	0,91

Tabla 79. Distribución de porcentajes de las alergias en la muestra general.

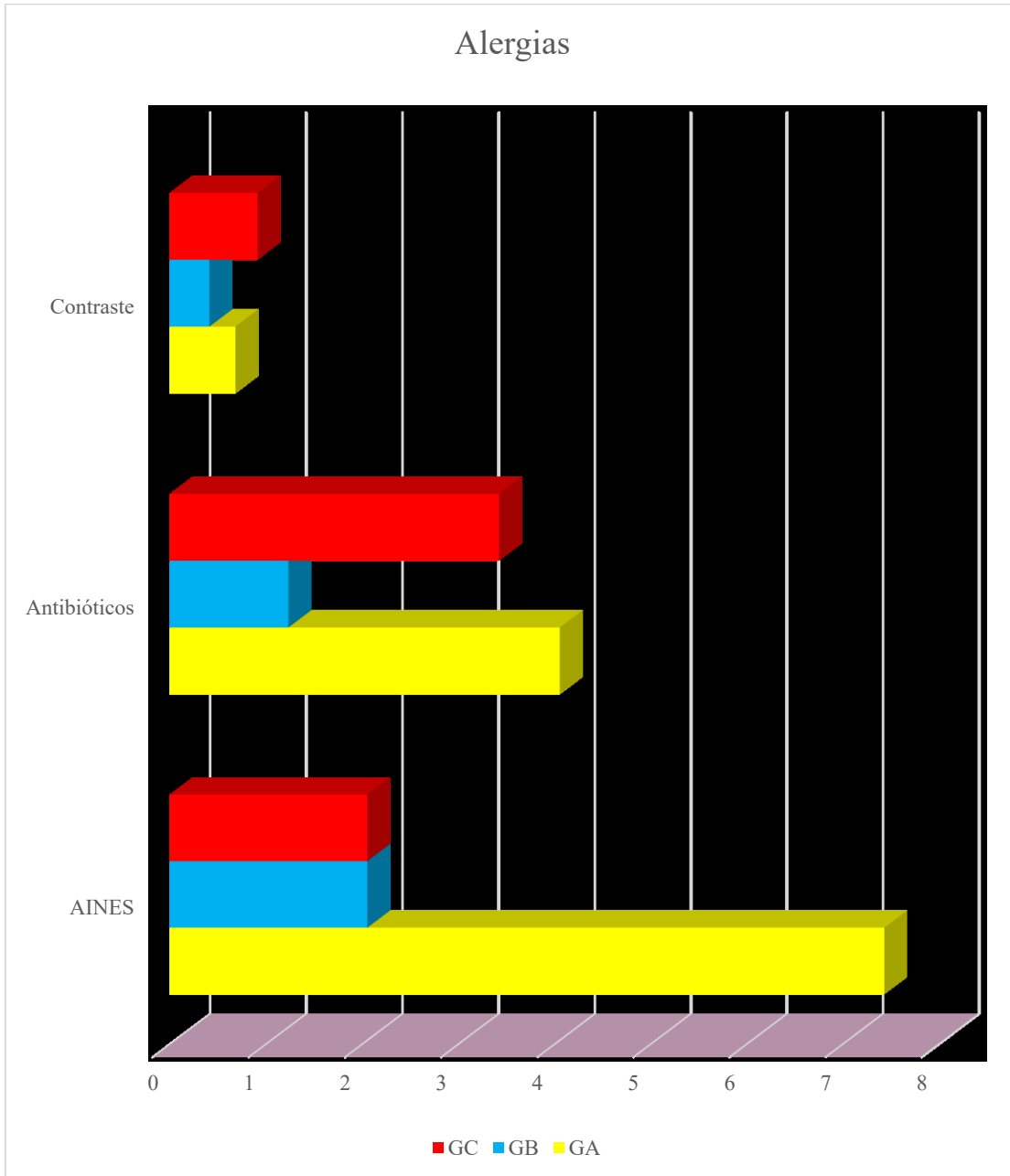


Figura 51. Distribución de las alergias en la muestra general.

#### 4.1.26. Hábito tabáquico en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 52, y las tablas 80 a 82 muestran la distribución y comparación del hábito tabáquico en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. No se encuentran diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del hábito tabáquico en GA, GB y GC, aunque sí en la condición de exfumadora.

Tóxicos	GA	GB	GC	General
Fumadora	27	30	18	75
Exfumadora	6	12	3	21

Tabla 80.Distribución del hábito tabáquico en la muestra general.

Tóxicos	GA n=444	%	GB n=732	%	p
Fumadora	27	6,08	30	4,10	0.6825
Exfumadora	6	1,35	12	1,64	0.1602
Tóxicos	GA n=444	%	GC n=438	%	p
Fumadora	27	6,08	18	4,11	0.2210
Exfumadora	6	1,35	3	0,68	0.5057
Tóxicos	GB n=732	%	GC n=438	%	p
Fumadora	30	4,10	18	4,11	0.1016
Exfumadora	12	1,64	3	0,68	0.0336

Tabla 81.Comparación del hábito tabáquico en la muestra general GA,GB y GC.

Tóxicos	GA	GB	GC
Fumadora	6,08	4,10	4,11
Exfumadora	1,35	1,64	0,68

Tabla 82.Distribución de porcentajes del hábito tabáquico en la muestra general.

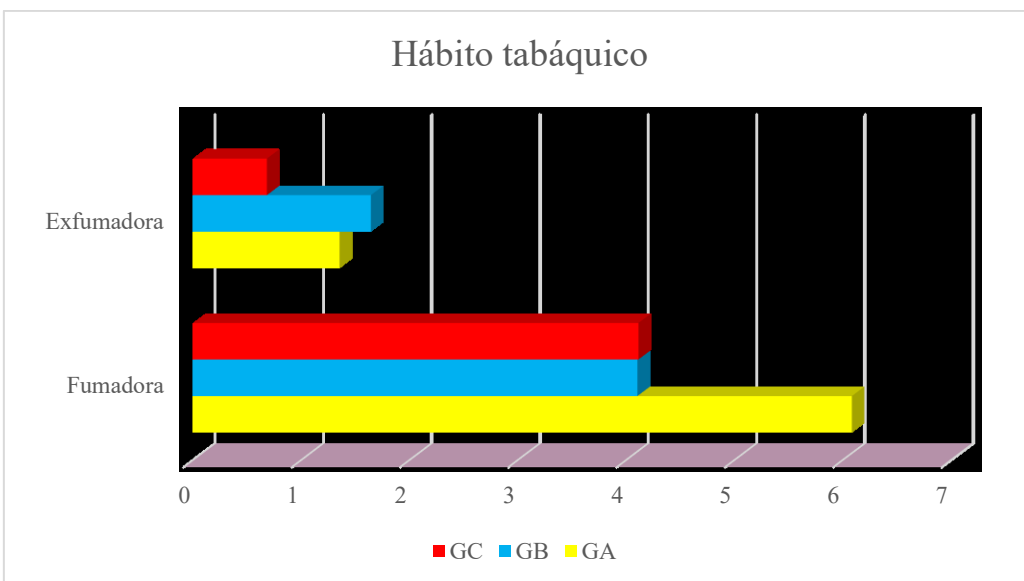


Figura 52.Distribución del hábito tabáquico en la muestra general.

#### 4.1.27. Tratamiento concomitante en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 53, y las tablas 83 a 87 muestran la distribución y comparación del tratamiento concomitante en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. Se anuncian diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del tratamiento concomitante en GA, GB y GC.

Tratamientos	GA	GB	GC	General
ARA2	54	27	30	111
IECA	55	28	34	117
Diuréticos	15	12	9	36
Metformina	42	21	18	81
Levotiroxina	69	48	36	153
Benzodiazepinas	27	24	18	69
Neurolépticos	7	0	5	12
Calcio	6	9	6	21
Estatinas	102	84	75	261
Hierro	6	3	0	9
Adiro	48	33	30	111
Respiratorio	3	6	2	11
Ninguno	198	489	237	924

Tabla 83. Distribución del tratamiento concomitante en la muestra general.

Tratamientos	GA n=444	%	GB n=732	%	P
ARA2	54	12,16	27	3,69	0.0023
IECA	55	12,39	28	3,83	0.0026
Diuréticos	15	3,38	12	1,64	0.6968
Metformina	42	9,46	21	2,87	0.0086
Levotiroxina	69	15,54	48	6,56	0.0474
Benzodiazepinas	27	6,08	24	3,28	0.7735
Neurolépticos	7	1,58	0	0,00	0.0153
Calcio	6	1,35	9	1,23	0.4478
Estatinas	102	22,97	84	11,48	0.1866
Hierro	6	1,35	3	0,41	0.4478
Adiro	48	10,81	33	4,51	0.1028
Respiratorio	3	0,68	6	0,82	0.3382
Ninguno	198	44,59	489	66,80	0.0001

Tabla 84. Comparación del tratamiento concomitante en la muestra general GA y GB.

Tratamientos	GA n=444	%	GC n=438	%	P
ARA2	54	12,16	30	6,85	0.0082
IECA	55	12,39	34	7,76	0.0252
Diuréticos	15	3,38	9	2,05	0.3010
Metformina	42	9,46	18	4,11	0.0019
Levotiroxina	69	15,54	36	8,22	0.0008
Benzodiazepinas	27	6,08	18	4,11	0.2210
Neurolépticos	7	1,58	5	1,14	0.7729
Calcio	6	1,35	6	1,37	1.0000
Estatinas	102	22,97	75	17,12	0.0354
Hierro	6	1,35	0	0,00	0.0307
Adiro	48	10,81	30	6,85	0.0436
Respiratorio	3	0,68	2	0,46	1.0000
Ninguno	198	44,59	237	54,11	0.0057

Tabla 85.Comparación del tratamiento concomitante en la muestra general GA y GC.

Tratamientos	GB n=732	%	GC n=438	%	P
ARA2	27	3,69	30	6,85	0.7844
IECA	28	3,83	34	7,76	0.5104
Diuréticos	12	1,64	9	2,05	0.6597
Metformina	21	2,87	18	4,11	0.7436
Levotiroxina	48	6,56	36	8,22	0.2066
Benzodiazepinas	24	3,28	18	4,11	0,4295
Neurolépticos	0	0,00	5	1,14	0,0618
Calcio	9	1,23	6	1,37	0,6041
Estatinas	84	11,48	75	17,12	0,4832
Hierro	3	0,41	0	0,00	0,2491
Adiro	33	4,51	30	6,85	0,7939
Respiratorio	6	0,82	2	0,46	0,2868
Ninguno	489	66,80	237	54,11	0,0001

Tabla 86.Comparación del tratamiento concomitante en la muestra general GB y GC.

Tratamientos	GA	GB	GC
ARA2	12,16	3,69	6,85
IECA	12,39	3,83	7,76
Diuréticos	3,38	1,64	2,05
Metformina	9,46	2,87	4,11
Levotiroxina	15,54	6,56	8,22
Benzodiazepinas	6,08	3,28	4,11
Neurolépticos	1,58	0,00	1,14
Calcio	1,35	1,23	1,37
Estatinas	22,97	11,48	17,12
Hierro	1,35	0,41	0,00
Adiro	10,81	4,51	6,85
Respiratorio	0,68	0,82	0,46
Ninguno	44,59	66,80	54,11

Tabla 87. Distribución de porcentajes del tratamiento concomitante sobre el total de tratamiento en los grupos en la muestra general.

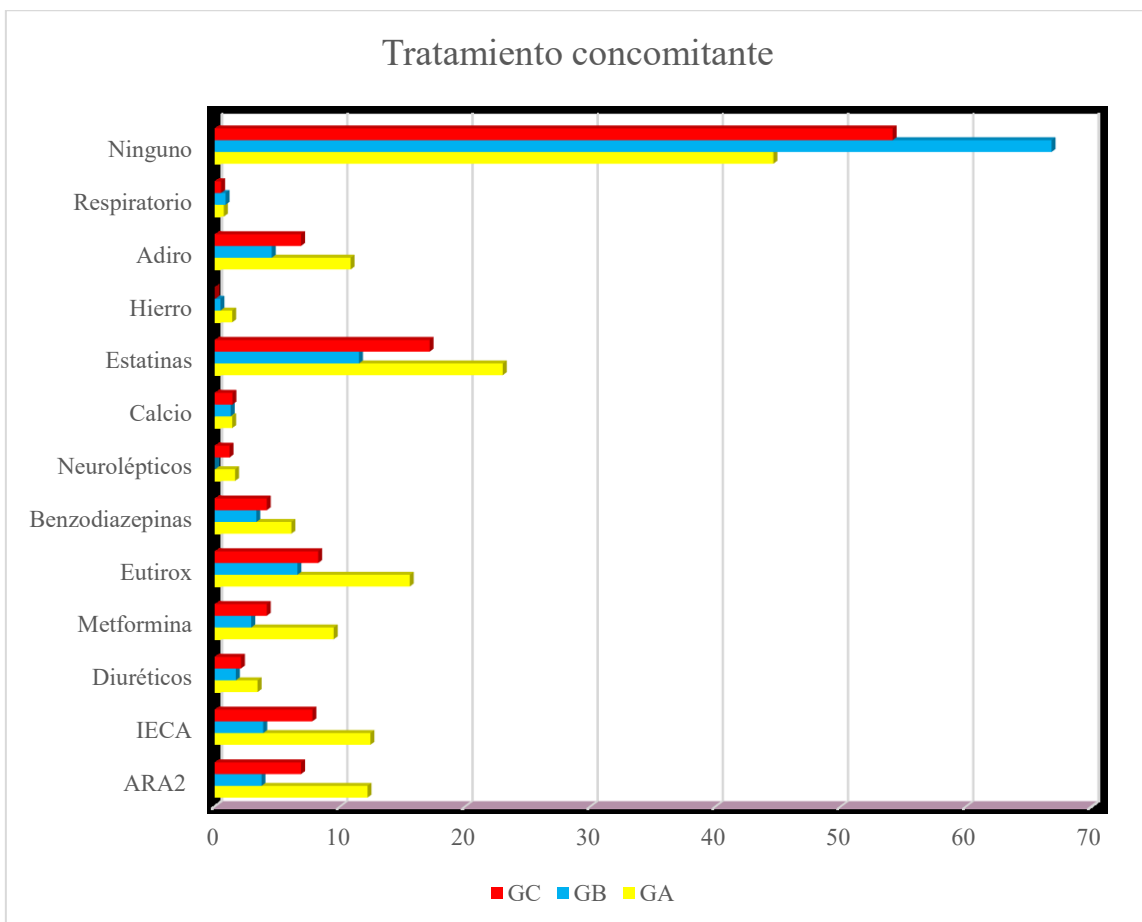


Figura 53. Distribución del tratamiento concomitante en la muestra general.

#### 4.1.28. Uso de analgésicos en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 54, y las tablas 88 a 92 muestran la distribución y comparación del uso de analgésicos en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. No se localizan grandes diferencias al realizar un análisis comparativo del uso de analgésicos en GA, GB y GC.

AINEs	GA	GB	GC	General
Artilog/ celecoxib	0	3	0	3
Tramadol	0	7	3	10
Ibuprofeno	12	14	12	38
Ketoprofeno	8	6	10	24
Metamizol/Nolotil	12	9	6	27
Paracetamol	24	15	12	51
Etoricoxib/Arcoxia	3	0	0	3
Naproxeno/ Antalgin	0	6	0	6

Tabla 88. Distribución del uso de analgésicos en la muestra general.

AINEs	GA n=444	%	GB n=732	%	P
Artilog/ celecoxib	0	0,00	3	0,41	0,122
Tramadol	0	0,00	7	0,96	0,0073
Ibuprofeno	12	2,70	14	1,91	0,6951
Ketoprofeno	8	1,80	6	0,82	0,7889
Metamizol/Nolotil	12	2,70	9	1,23	0,6599
Paracetamol	24	5,41	15	2,05	0,1899
Etoricoxib/Arcoxia	3	0,68	0	0,00	0,2492
Naproxeno/ Antalgin	0	0,00	6	0,82	0,0147

Tabla 89. Comparación del uso de analgésicos en la muestra general GA y GB.

AINEs	GA n=444	%	GC n=438	%	P
Artilog/ celecoxib	0	0,00	0	0,00	0,9999
Tramadol	0	0,00	3	0,68	0,122
Ibuprofeno	12	2,70	12	2,74	0,9999
Ketoprofeno	8	1,80	10	2,28	0,6421
Metamizol/Nolotil	12	2,70	6	1,37	0,2332
Paracetamol	24	5,41	12	2,74	0,06
Etoricoxib/Arcoxia	3	0,68	0	0,00	0,2492
Naproxeno/ Antalgin	0	0,00	0	0,00	0,2492

Tabla 90. Comparación del uso de analgésicos en la muestra general GA y GC.

AINEs	GB n=732	%	GC n=438	%	P
Artilog/ celecoxib	3	0,41	0	0,00	0,2491
Tramadol	7	0,96	3	0,68	0,3409
Ibuprofeno	14	1,91	12	2,74	0,8427
Ketoprofeno	6	0,82	10	2,28	0,6041
Metamizol/Nolotil	9	1,23	6	1,37	0,6041
Paracetamol	15	2,05	12	2,74	0,6966
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	0	0,00	1.0000
Naproxeno/ Antalgin	6	0,82	0	0,00	0,0307

Tabla 91.Comparación del uso de analgésicos en la muestra general GB y GC.

AINEs	GA	GB	GC
Artilog/ celecoxib	0,00	0,41	0,00
Tramadol	0,00	0,96	0,68
Ibuprofeno	2,70	1,91	2,74
Ketoprofeno	1,80	0,82	2,28
Metamizol/Nolotil	2,70	1,23	1,37
Paracetamol	5,41	2,05	2,74
Etoricoxib/Arcoxia	0,68	0,00	0,00
Naproxeno/ Antalgin	0,00	0,82	0,00

Tabla 92.Distribución del porcentaje del uso de analgésicos en la muestra general.

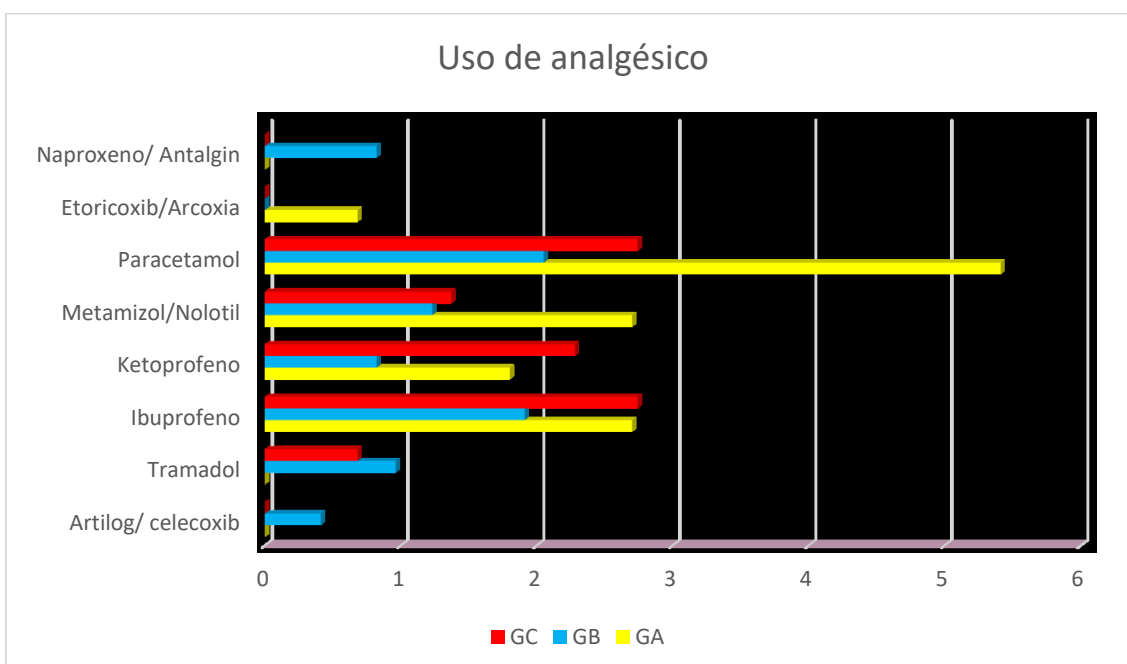


Figura 54.Distribución del uso de analgésicos en la muestra general.



#### 4.1.29. Gasto en analgésicos en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 55, y las tablas 93 a 97 muestran la distribución y comparación del gasto en analgésicos en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. Se declaran diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto en analgésicos en GA, GB y GC.

AINEs	Precio	Precio GA	Precio GB	Precio GC	General
Artilog/ celecoxib	22,28	0	66,84	0	66,84
Tramadol	2,5	0	17,5	7,5	25
Ibuprofeno	1,97	23,64	27,58	23,64	74,86
Ketoprofeno	6,06	48,48	36,36	60,6	145,44
Metamizol/Nolotil	2,26	27,12	20,34	13,56	61,02
Paracetamol	1,9	45,6	28,5	22,8	96,9
Etoricoxib/Arcoxia	19,5	58,5	0	0	58,5
Naproxeno/ Antalgin	3,12	0	18,72	0	18,72
<b>Total</b>		<b>203,34</b>	<b>215,84</b>	<b>128,1</b>	<b>128,1</b>

Tabla 93. Distribución del gasto en analgésicos en la muestra general.

AINEs	GA n=203,34	%	GB n=215,84	%	P
Artilog/ celecoxib	0	0,00	66,84	30,97	0,0001
Tramadol	0	0,00	17,5	8,11	0,0001
Ibuprofeno	23,64	11,63	27,58	12,78	0,7641
Ketoprofeno	48,48	23,84	36,36	16,85	0,0872
Metamizol/Nolotil	27,12	13,34	20,34	9,42	0,2172
Paracetamol	45,6	22,43	28,5	13,20	0,0144
Etoricoxib/Arcoxia	58,5	28,77	0	0,00	0,0001
Naproxeno/ Antalgin	0	0,00	18,72	8,67	0,0001

Tabla 94. Comparación del gasto en analgésicos en la muestra general GA y GB.

AINEs	GA n=203,34	%	GC n=128,10	%	P
Artilog/ celecoxib	0	0,00	0	0,00	0,9999
Tramadol	0	0,00	7,5	5,85	0,0011
Ibuprofeno	23,64	11,63	23,64	18,45	0,1027
Ketoprofeno	48,48	23,84	60,6	47,31	0,0001
Metamizol/Noloti l	27,12	13,34	13,56	10,59	0,4892
Paracetamol	45,6	22,43	22,8	17,80	0,3256
Etoricoxib/Arcoxi a	58,5	28,77	0	0,00	0,0001
Naproxeno/ Antalgin	0	0,00	0	0,00	1.0000

Tabla 95.Comparación del gasto en analgésicos en la muestra general GA y GC.

AINEs	GB n=215,84	%	GC n=128,10	%	p
Artilog/ celecoxib	66,84	30,97	0	0,00	0,0001
Tramadol	17,5	8,11	7,5	5,85	0,5129
Ibuprofeno	27,58	12,78	23,64	18,45	0,2046
Ketoprofeno	36,36	16,85	60,6	47,31	0,0001
Metamizol/Noloti l	20,34	9,42	13,56	10,59	0,8502
Paracetamol	28,5	13,20	22,8	17,80	0,3419
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	0	0,00	1.0000
Naproxeno/ Antalgin	18,72	8,67	0	0,00	0,0002

Tabla 96.Comparación del tratamiento concomitante en la muestra general GB y GC.

AINEs	Precio GA	Precio GB	Precio GC
Artilog/ celecoxib	0,00	30,97	0,00
Tramadol	0,00	8,11	5,85
Ibuprofeno	11,63	12,78	18,45
Ketoprofeno	23,84	16,85	47,31
Metamizol/Noloti l	13,34	9,42	10,59
Paracetamol	22,43	13,20	17,80
Etoricoxib/Arcoxia	28,77	0,00	0,00
Naproxeno/ Antalgin	0,00	8,67	0,00

Tabla 97.Distribución del porcentaje del gasto en analgésicos en la muestra general.

### Gastos en analgésicos

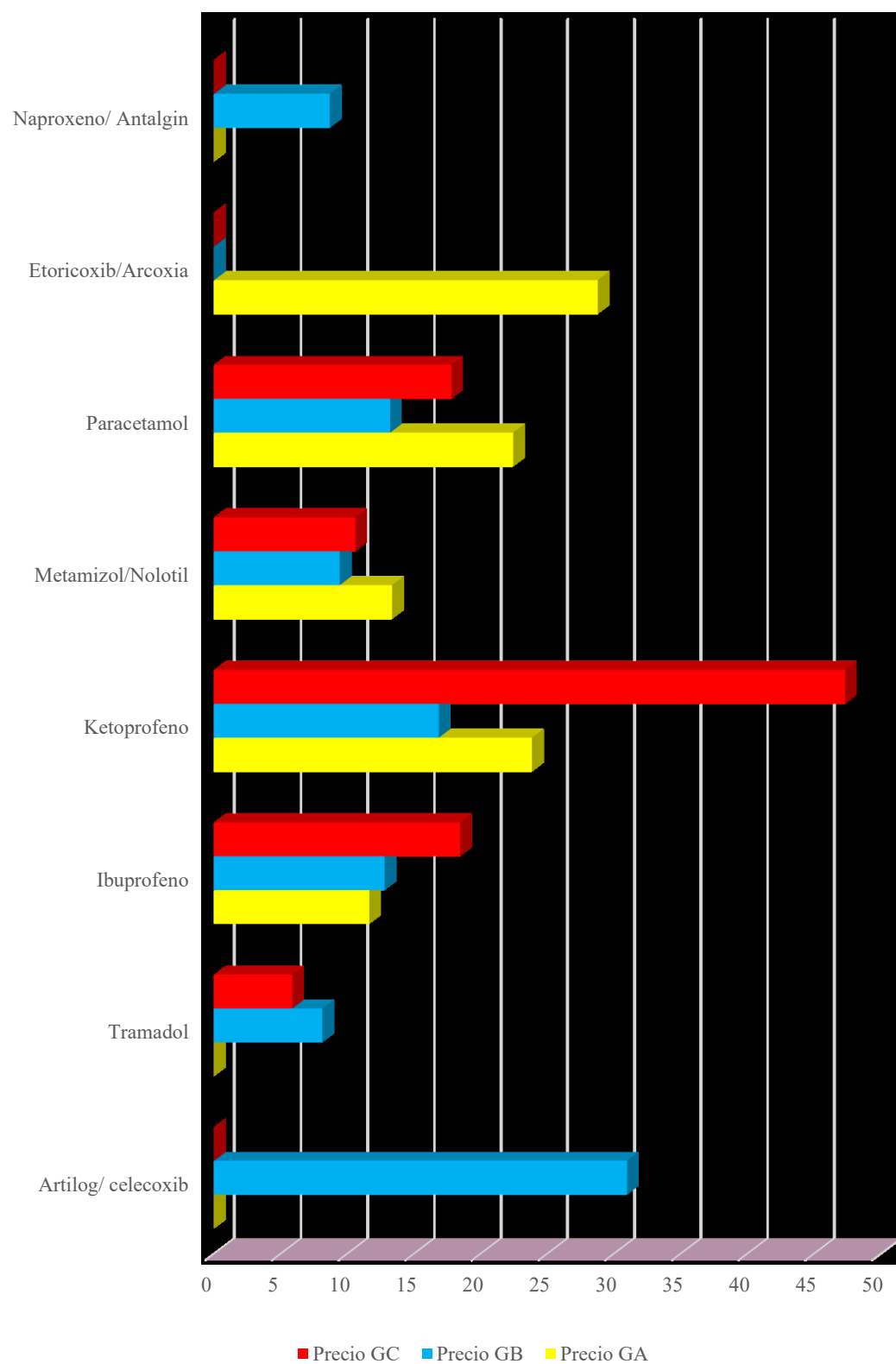


Figura 55. Distribución del gasto en analgésicos en la muestra general.

#### 4.1.30. Uso de protector gástrico en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 56, y las tablas 98 a 100 muestran la distribución y comparación del uso de protector gástrico en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. No se informan grandes diferencias al realizar un análisis comparativo del uso de protector gástrico en GA, GB y GC.

Protector gástrico	GA	GB	GC	General
Omeprazol	27	15	18	60
Lansoprazol	2	3	9	14
Rabeprazol	0	3	0	3

Tabla 98. Distribución del uso de protector gástrico en la muestra general.

Protector gástrico	GA n=444	%	GB n=732	%	P
Omeprazol	27	6,08	15	3,42	0,0812
Lansoprazol	2	0,45	3	0,68	0,6847
Rabeprazol	0	0,00	3	0,68	0,122
Protector gástrico	GA n=444	%	GC n=438	%	P
Omeprazol	27	6,08	18	4,11	0,221
Lansoprazol	2	0,45	9	2,05	0,0363
Rabeprazol	0	0,00	0	0,00	1.0000
Protector gástrico	GB n=732	%	GC n=438	%	P
Omeprazol	15	3,42	18	4,11	0,7232
Lansoprazol	3	0,68	9	2,05	0,1432
Rabeprazol	3	0,68	0	0,00	0,2491

Tabla 99. Comparación del uso de protector gástrico en la muestra general GA, GB y GC.

Protector gástrico	GA	GB	GC
Omeprazol	6,08	2,05	4,11
Lansoprazol	0,45	0,41	2,05
Rabeprazol	0,00	0,41	0,00

Tabla 100. Distribución del porcentaje del uso de protector gástrico en la muestra general.

### Uso de protector gástrico

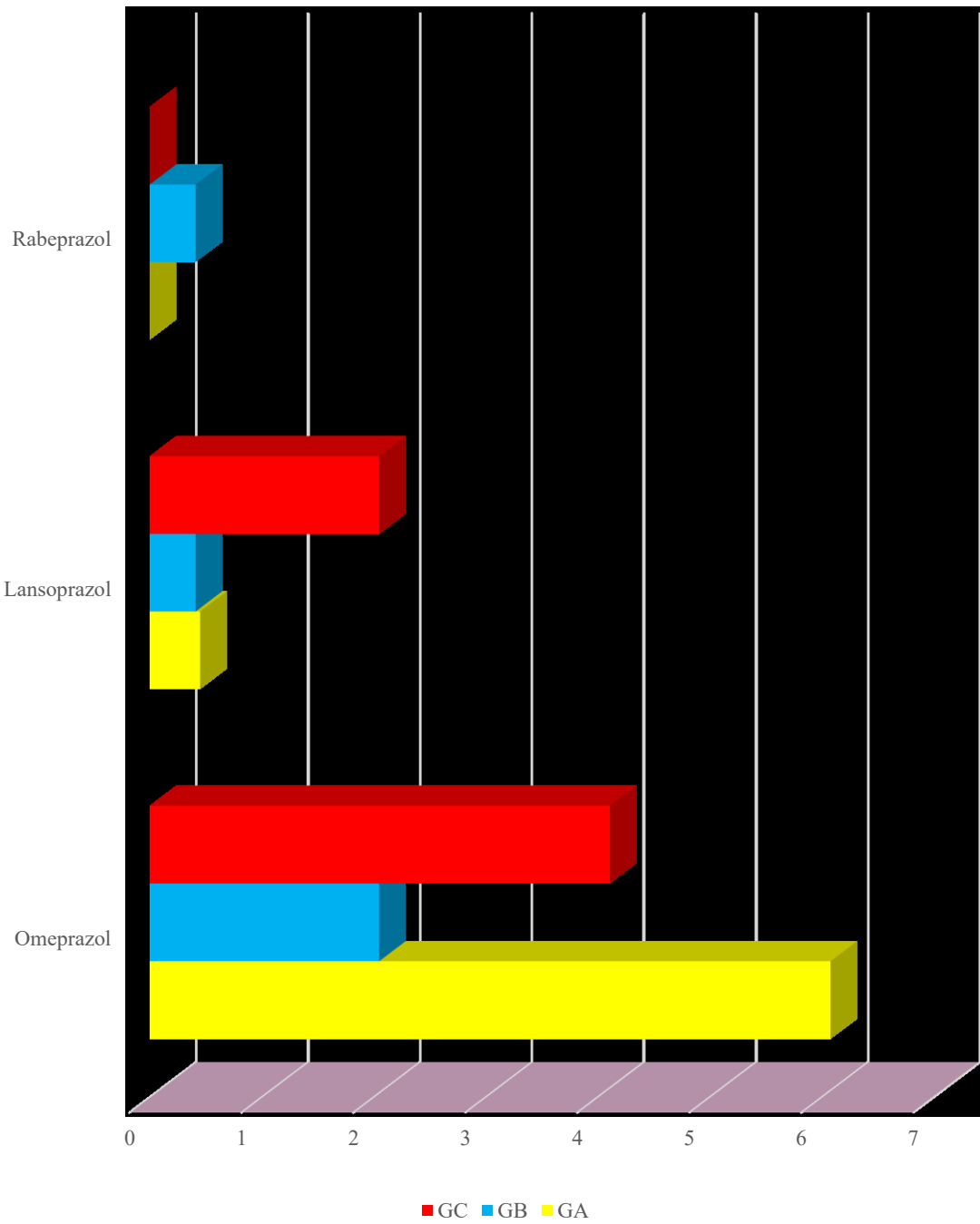


Figura 56. Distribución del uso de protector gástrico en la muestra general.

#### 4.1.31.Gasto en protector gástrico en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 57, y las tablas 101 a 103 muestran la distribución y comparación del gasto en protector gástrico en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. Se destacan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto en protector gástrico en GA, GB y GC.

Protector gástrico	Precio	Precio GA	Precio GB	Precio GC	General
Omeprazol	4,15	112,05	62,25	74,7	249
Lansoprazol	15,92	31,84	47,76	143,28	222,88
Rabeprazol	24,37	0	73,11	0	73,11
<b>Total</b>		143,89	183,12	217,98	544,99

Tabla 101.Distribución del gasto en protector gástrico en la muestra general.

Protector gástrico	GA n=143,89	%	GB n=183,12	%	p
Omeprazol	112,05	77,87	62,25	33,99	0,0001
Lansoprazol	31,84	22,13	47,76	26,08	0,4332
Rabeprazol	0	0,00	73,11	39,92	0,0001
Protector gástrico	GA n=143,89	%	GC n=217,98	%	p
Omeprazol	112,05	77,87	74,7	34,27	0,0001
Lansoprazol	31,84	22,13	143,28	65,73	0,0001
Rabeprazol	0	0,00	0	0,00	1.0000
Protector gástrico	GB n=183,12	%	GC n=438	%	P
Omeprazol	62,25	33,99	74,7	34,27	0,9999
Lansoprazol	47,76	26,08	143,28	65,73	0,0807
Rabeprazol	73,11	39,92	0	0,00	0,0001

Tabla 102.Comparación del gasto en protector gástrico en la muestra general GA,GB y GC.

Protector gástrico	Precio GA	Precio GB	Precio GC
Omeprazol	77,87	33,99	34,27
Lansoprazol	22,13	26,08	65,73
Rabeprazol	0,00	39,92	0,00

Tabla 103.Distribución del porcentaje de gasto en protector gástrico en la muestra general.

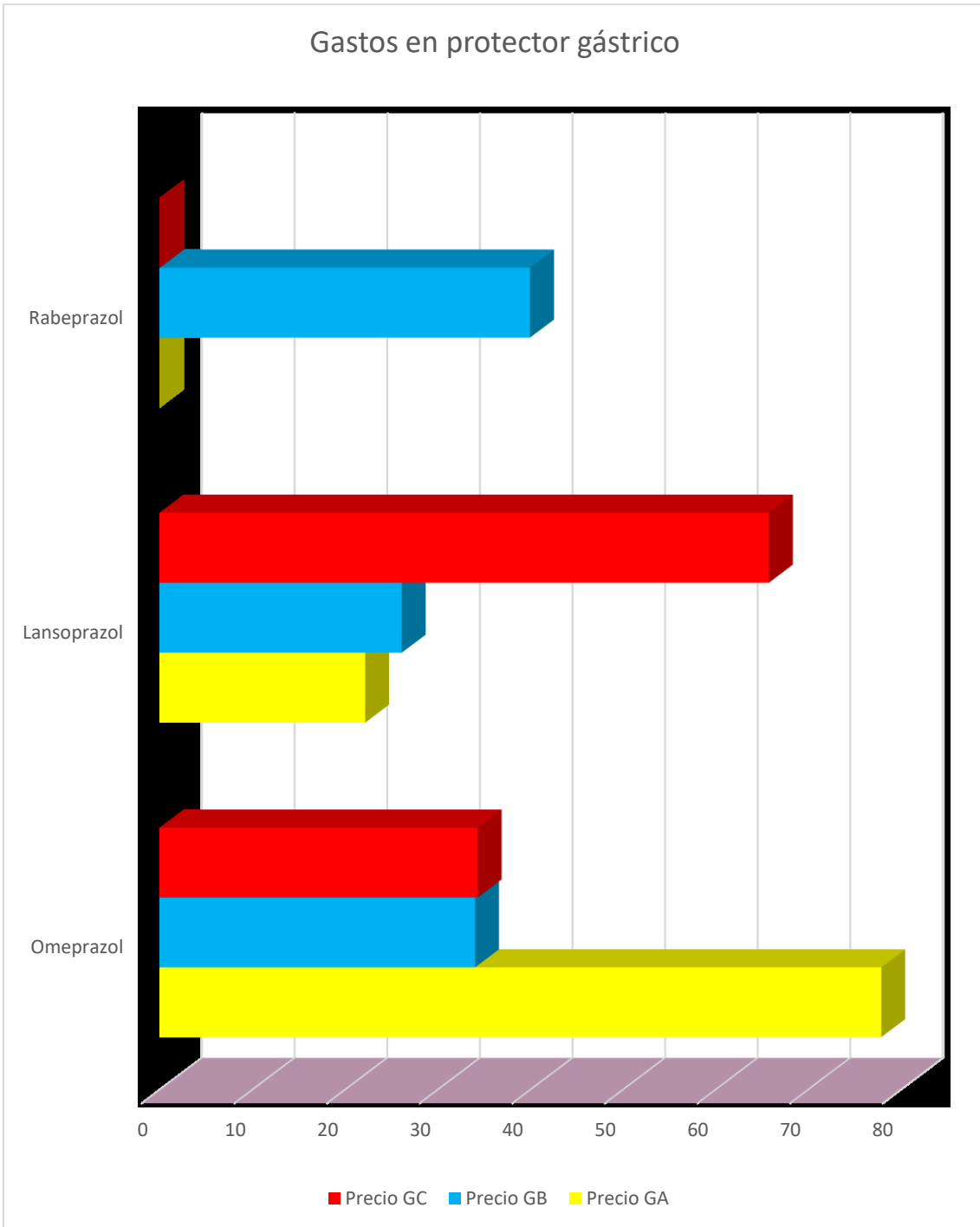


Figura 57. Distribución del gasto en protector gástrico en la muestra general.

#### 4.1.32. Realización de pruebas de imagen registradas en el historial clínico en la consulta de inicio o primera consulta en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 58, y las tablas 104 a 108 muestran la distribución y comparación de la realización de pruebas de imagen registradas en el historial clínico en la primera consulta en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. Se indican diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de la realización de pruebas de imagen registradas en el historial clínico en la primera consulta en GA, GB y GC.

Otras pruebas	GA	GB	GC	General
TAC	159	165	120	444
Cistografía	33	18	27	78
Urografía	9	0	3	12
CUMS	69	123	75	267

Tabla 104. Distribución de realización de pruebas de imágenes en la muestra general.

Otras pruebas	GA n=444	%	GB n=732	%	P
TAC	159	35,81	165	22,54	0,5769
Cistografía	33	7,43	18	2,46	0,0427
Urografía	9	2,03	0	0,00	0,0038
CUMS	69	15,54	123	16,80	0,0001

Tabla 105. Comparación de realización de pruebas de imágenes en la muestra general GA y GB.

Otras pruebas	GA n=444	%	GC n=438	%	P
TAC	159	35,81	120	27,40	0,0075
Cistografía	33	7,43	27	6,16	0,5047
Urografía	9	2,03	3	0,68	0,1434
CUMS	69	15,54	75	17,12	0,5847

Tabla 106. Comparación de realización de pruebas de imágenes en la muestra general GA y GC.

Otras pruebas	GB n=732	%	GC n=438	%	P
TAC	165	22,54	120	27,40	0,0673
Cistografía	18	2,46	27	6,16	0,2204
Urografía	0	0,00	3	0,68	0,2491
CUMS	123	16,80	75	17,12	0,9358

Tabla 107. Comparación de realización de pruebas de imágenes en la muestra general GB y GC.



Otras pruebas	GA	GB	GC
TAC	35,81	22,54	27,40
Cistografía	7,43	2,46	6,16
Urografía	2,03	0,00	0,68
CUMS	15,54	16,80	17,12

Tabla 108. Distribución de porcentaje de realización de pruebas de imágenes en la muestra general.

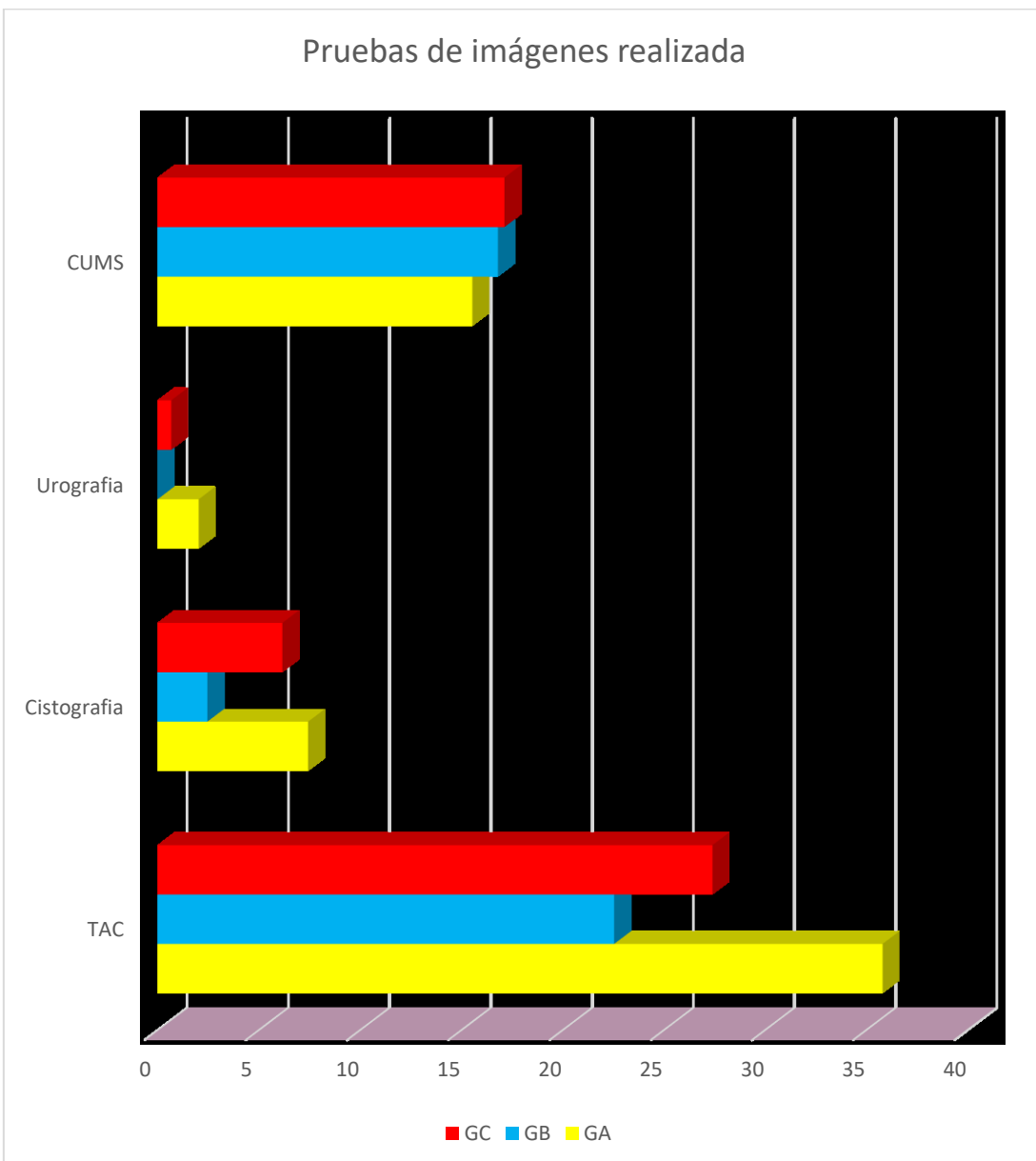


Figura 58. Distribución de realización de pruebas de imágenes en la muestra general.

#### 4.1.33. Gasto en pruebas de imagen en la muestra general y grupos GA, GB y GC

La figura 59, y las tablas 109 a 113 muestran la distribución y comparación del gasto en pruebas de imagen en la muestra general y los grupos GA, GB y GC. Se reportan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto en pruebas de imagen registradas en GA, GB y GC.

Otras pruebas	Precio	Precio GA	Precio GB	Precio GC	General
TAC	439,05	69808,95	72443,25	52686	194938,2
Cistografía	196,53	6485,49	3537,54	5306,31	15329,34
Urografía	370,06	3330,54	0	1110,18	4440,72
CUMS	170,4	11757,6	20959,2	12780	45496,8
<b>Total</b>		<b>106636,98</b>	<b>111479,34</b>	<b>79032,99</b>	<b>297149,31</b>

Tabla 109. Distribución del gasto de pruebas de imágenes en la muestra general.

Otras pruebas	GA n=106636,98	%	GB n=111479,34	%	P
TAC	69808,95	65,46	72443,25	64,98	0,0187
Cistografía	6485,49	1460,70	3537,54	807,66	0,0448
Urografía	3330,54	750,12	0	0,00	0,0001
CUMS	11757,6	2648,11	20959,2	4785,21	0,2931

Tabla 110. Comparación del gasto de pruebas de imágenes en la muestra general GA y GB.

Otras pruebas	GA n=106636,98	%	GC n=79032,99	%	p
TAC	69808,95	65,46	52686	66,66	0,0001
Cistografía	6485,49	1460,70	5306,31	1211,49	0,5748
Urografía	3330,54	750,12	1110,18	253,47	0,0001
CUMS	11757,6	2648,11	12780	2917,81	0,8481

Tabla 111. Comparación del gasto de pruebas de imágenes en la muestra general GA y GC.

Otras pruebas	GB n=732	%	GC n=438	%	p
TAC	72443,25	64,98	52686	66,66	0,0001
Cistografía	3537,54	807,66	5306,31	1211,49	0,1461
Urografía	0	0,00	1110,18	253,47	0,0001
CUMS	20959,2	4785,21	12780	2917,81	0,3923

Tabla 112. Comparación del gasto de pruebas de imágenes en la muestra general GB y GC.

Otras pruebas	Precio GA	Precio GB	Precio GC
TAC	65,46	64,98	66,66
Cistografía	6,08	3,17	6,71
Urografía	3,12	0,00	1,40
CUMS	11,03	18,80	16,17

Tabla 113. Distribución del porcentaje de gasto de pruebas de imágenes en la muestra general.

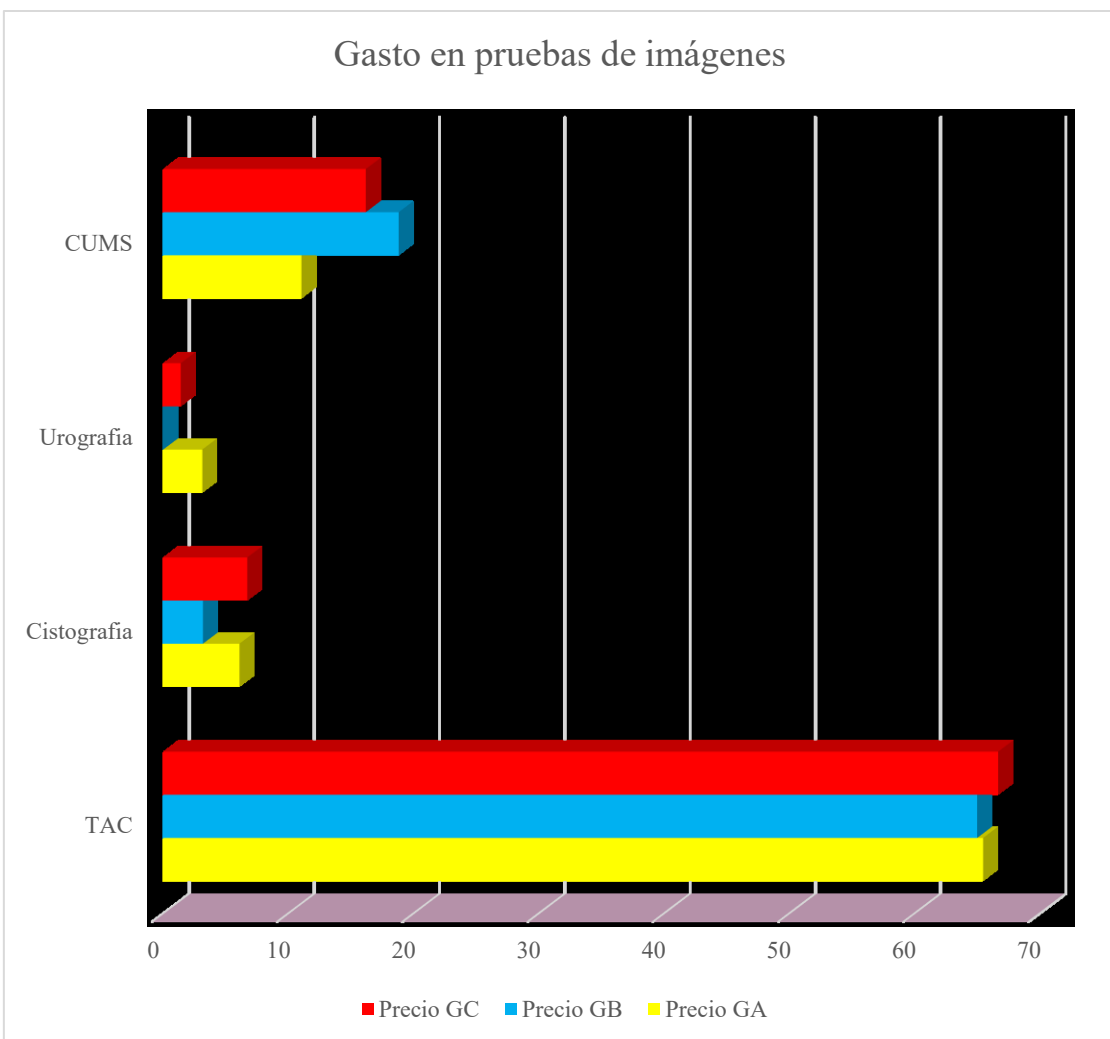


Figura 59. Distribución del gasto de pruebas de imágenes en la muestra general.

## 4.2. ANÁLISIS DEL GRUPO A

El análisis del GA de profilaxis con antibiótico en pauta supresiva convencional, y sus diferentes subgrupos GAa ciprofloxacino, GAb fosfomicina, GAc cotrimoxazol, GAd nitrofurantoina, y GAe Amoxicilina con o sin clavulánico permiten valorar la minuciosidad y rigor del análisis, evitando posibles sesgos relacionados con el uso de diferentes antibióticos.

### 4.2.1. Edad en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

Las figuras 60 a 62, y la tabla 114 muestran la distribución y comparación de la edad en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. La edad media es 58,85 años, SD 19,86 años, mediana 64 años, rango 18-87 años. No se manifiestan grandes diferencias respecto a la edad en el grupo GA y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe ( $p=0,755952$ ).

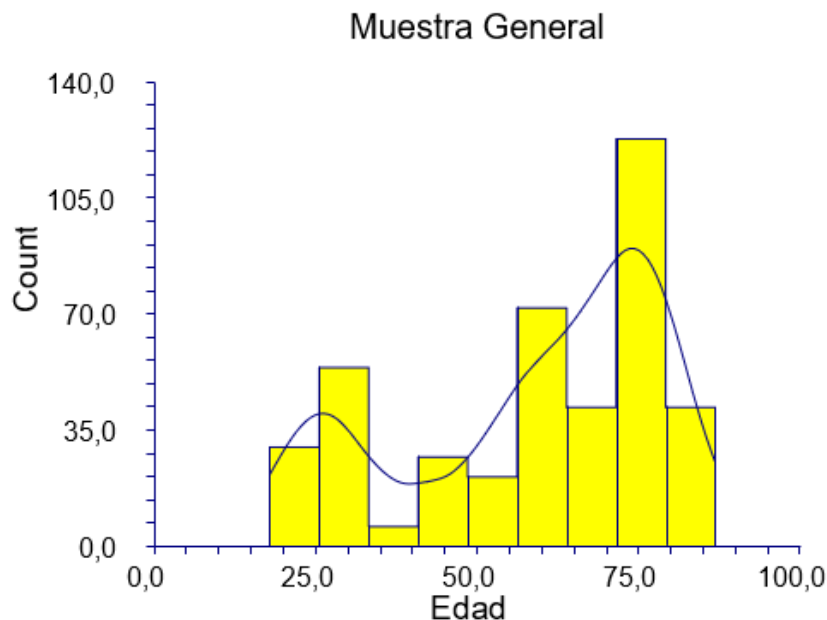


Figura 60. Distribución de la edad en el grupo A.

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
Aa	59.66	22.38	67	26-87
Ab	58.13	19.81	62	18-84
Ac	57.95	19.99	63	18-85
Ad	59.41	20.94	68	19-87
Ae	62.53	15.23	65	26-82

Tabla 114. Edad en subgrupos Aa,Ab,Ac,Ad,Ae.

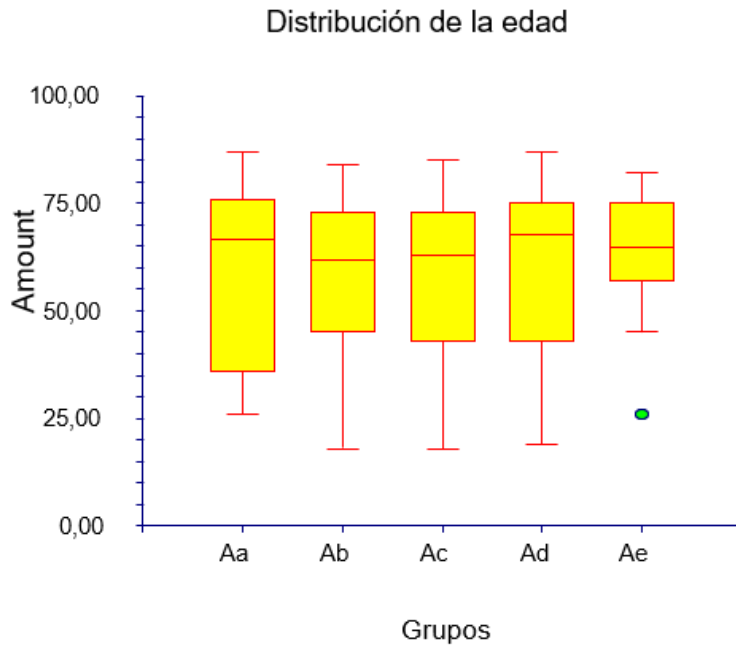


Figura 61. Distribución de la edad en el grupo GA.

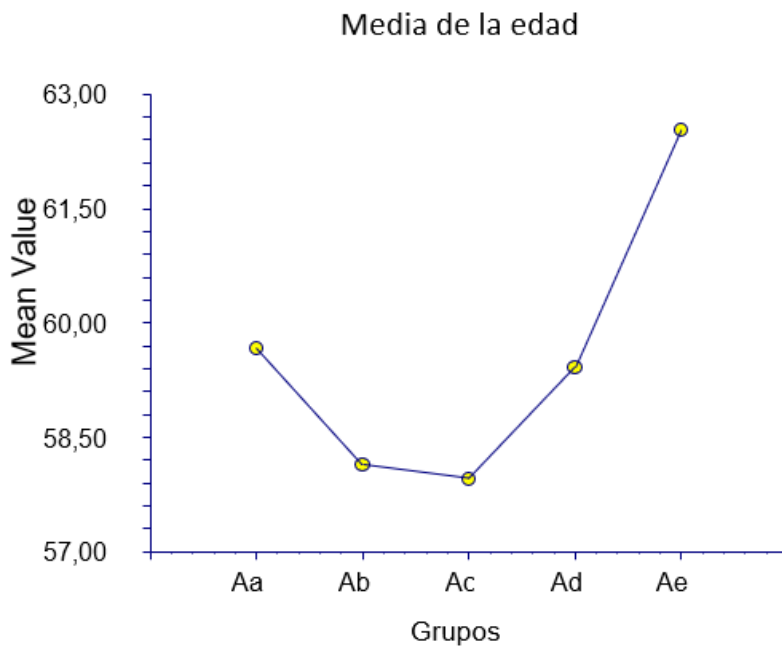


Figura 62. Media de la edad en el grupo GA.

#### 4.2.2. Índice de masa corporal en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

Las figuras 63 a 65, y la tabla 114 muestran la distribución y comparación del IMC en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. El IMC es de media 28,36 kg/m<sup>2</sup>, SD 5,04, mediana 26,67, rango 19,53-41,91. No se observan grandes diferencias respecto al IMC en el grupo GA y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe (p=0,995158).

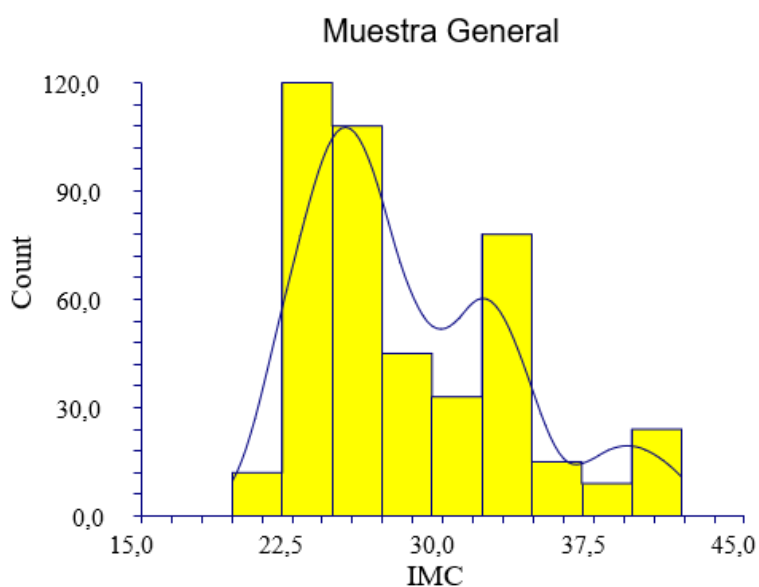


Figura 63. Distribución del IMC en grupo GA.

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
Aa	28.45	4.97	26.67	22.22-40.23
Ab	28.33	5.07	26.60	19.43-41.90
Ac	28.30	5.06	26.67	19.53-41.91
Ad	28.51	5.09	26.84	19.53-41.91
Ae	28.10	5.02	26.65	20.96-40.23

Tabla 115. IMC en Aa,Ab,Ac,Ad,Ae.

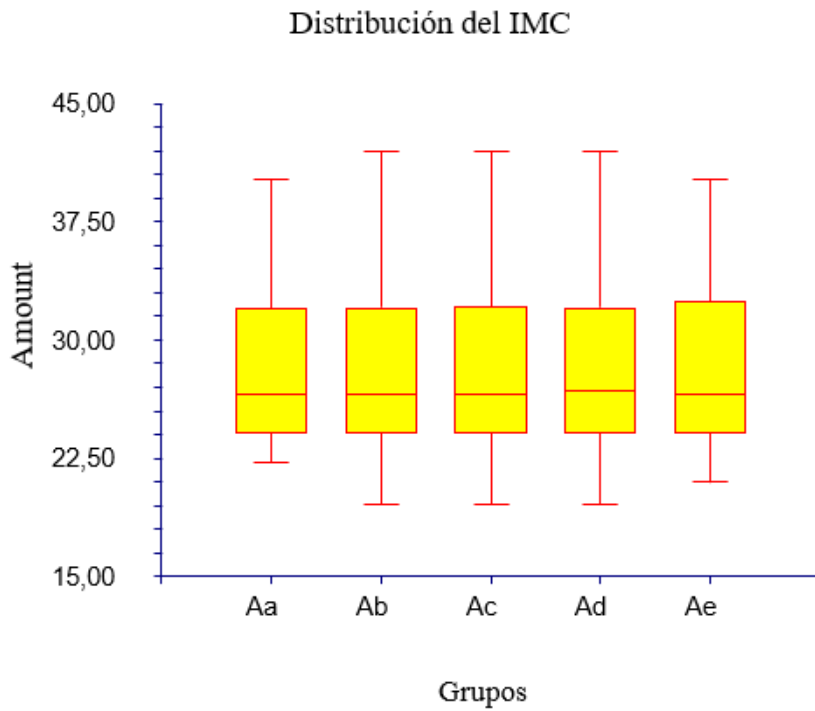


Figura 64. Distribución del IMC en el grupo GA.

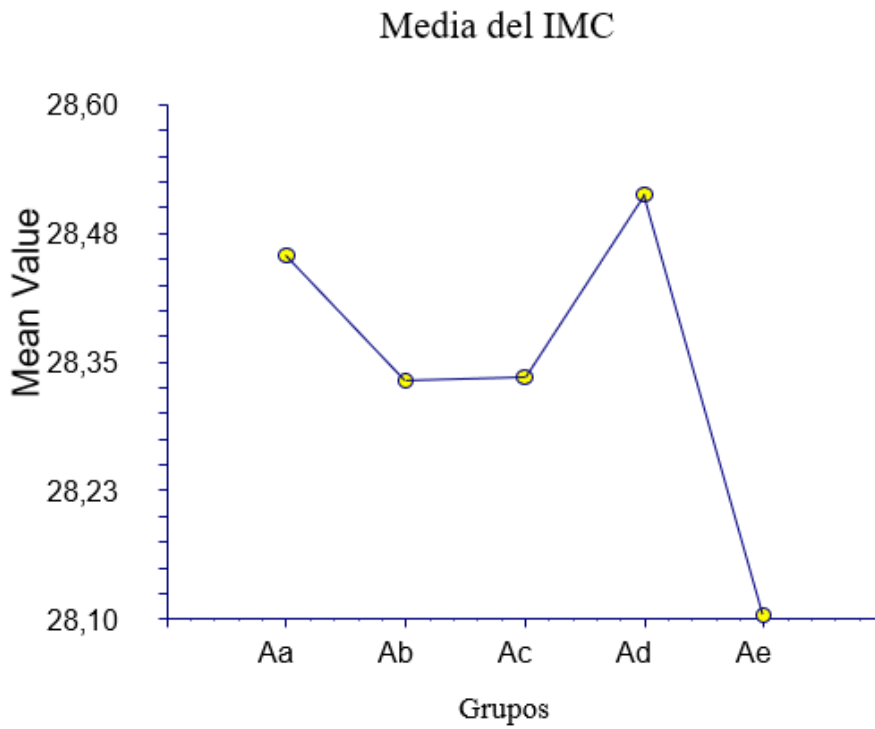


Figura 65. Media del IMC en el grupo GA.

#### 4.2.3. Clasificación de ASA en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 66, y las tablas 116 a 120 muestran la distribución y comparación de la clasificación de ASA en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se registran diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de la clasificación de ASA en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

ASA en GA	Aa	Ab	Ac	Ad	Ae	General
ASA I	21	81	90	66	21	279
ASA II	3	42	39	21	15	120
ASA III	9	24	3	6	3	45

Tabla 116. Distribución de variables y condiciones en el grupo GA.

ASA I n=279		%			%	p
Aa	21	7,53	Ab	81	29,03	0,0001
Aa	21	7,53	Ac	90	32,26	0,0001
Aa	21	7,53	Ad	66	23,66	0,0001
Aa	21	7,53	Ae	21	7,53	0,9999
Ab	81	29,03	Ac	90	32,26	0,4626
Ab	81	29,03	Ad	66	23,66	0,1784
Ab	81	29,03	Ae	21	7,53	0,0001
Ac	90	32,26	Ad	66	23,66	0,0299
Ac	90	32,26	Ae	21	7,53	0,0001
Ad	66	23,66	Ae	21	7,53	0,0001

Tabla 117. Comparación de variables y condiciones en el grupo GA, ASA I.

ASA II n=120		%			%	p
Aa	3	2,50	Ab	42	35,00	0,0001
Aa	3	2,50	Ac	39	32,50	0,0001
Aa	3	2,50	Ad	21	17,50	0,0001
Aa	3	2,50	Ae	15	12,50	0,0056
Ab	42	35,00	Ac	39	32,50	0,7849
Ab	42	35,00	Ad	21	17,50	0,0032
Ab	42	35,00	Ae	15	12,50	0,0001
Ac	39	32,50	Ad	21	17,50	0,0109
Ac	39	32,50	Ae	15	12,50	0,0003
Ad	21	17,50	Ae	15	12,50	0,3662

Tabla 118. Comparación de variables y condiciones en el grupo GA, ASA II.



ASA III n=45		%			%	p
Aa	9	20,00	Ab	24	53,33	0,002
Aa	9	20,00	Ac	3	6,67	0,1184
Aa	9	20,00	Ad	6	13,33	0,5728
Aa	9	20,00	Ae	3	6,67	0,1184
Ab	24	53,33	Ac	3	6,67	0,0001
Ab	24	53,33	Ad	6	13,33	0,0001
Ab	24	53,33	Ae	3	6,67	0,4845
Ac	3	6,67	Ad	6	13,33	0,4845
Ac	3	6,67	Ae	3	6,67	0,9999
Ad	6	13,33	Ae	3	6,67	0,4845

Tabla 119.Comparación de variables y condiciones en el grupo GA, ASA III.

ASA en GA	Aa	Ab	Ac	Ad	Ae
ASA I	63,64	55,10	68,18	70,97	53,85
ASA II	9,09	28,57	29,55	22,58	38,46
ASA III	27,27	16,33	2,27	6,45	7,69

Tabla 120.Distribución de variables y condiciones en el grupo GA.

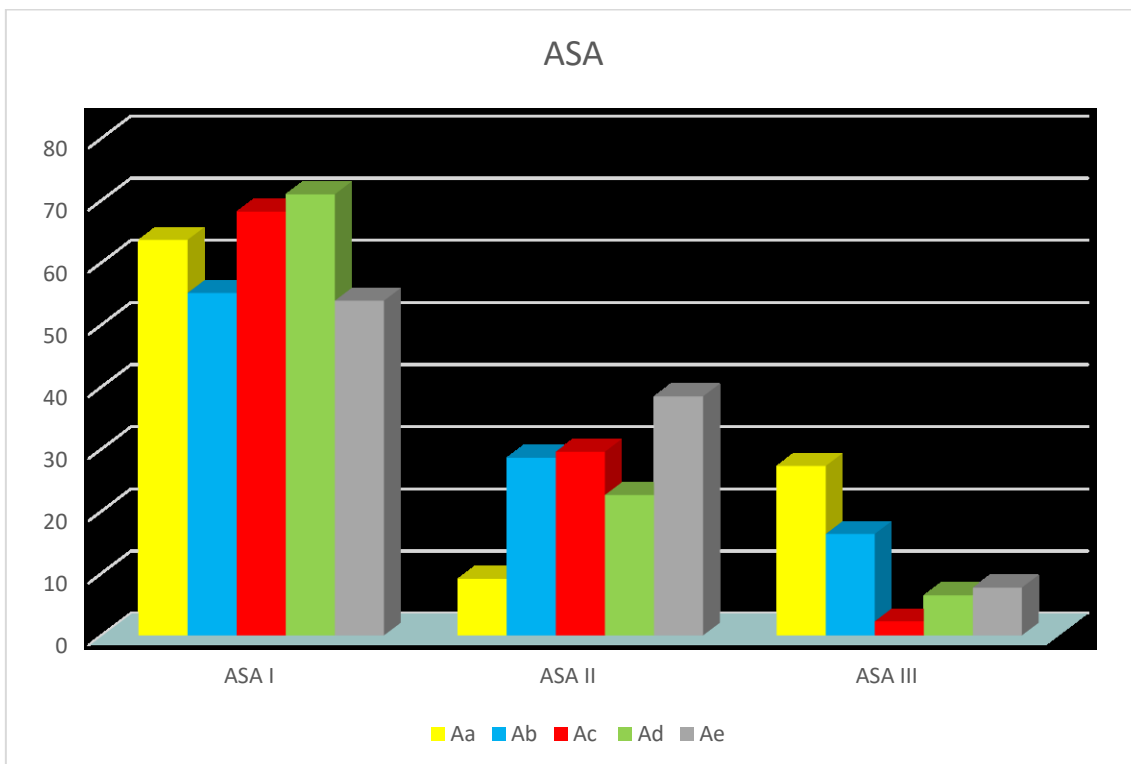


Figura 66.Distribución de variables y condiciones en el grupo GA.

#### 4.2.4.Resultado del urocultivo en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

##### 4.2.4.1.Resultado del urocultivo por gérmenes en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 67, y las tablas 121 a 132 muestran la distribución y comparación del resultado del urocultivo por gérmenes en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se reconocen diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del resultado del urocultivo por gérmenes en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

Urocultivo, resultado	Aa	Ab	Ac	Ad	Ae	General
<i>Candida albicans</i>	0	3	0	0	0	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	15	18	9	9	57
<i>Escherichia coli</i>	27	114	102	75	27	345
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	3	0	3	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	6	12	3	9	30
<i>Morganella morganii</i>	0	0	3	0	0	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0	0	3	0	6
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	0	0	3	3
<i>Streptomonas maltophilia</i>	0	0	3	0	0	3
Virus de papiloma humano	0	3	0	0	0	3
<b>Total</b>						459

Tabla 121.Distribución del resultado del urocultivo en el grupo GA.

<b>Candida Albicans</b>	<b>n= 3</b>	<b>%</b>		<b>n=3</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Aa</b>	0	0,00	<b>Ab</b>	3	100,00	1
<b>Aa</b>	0	0,00	<b>Ac</b>	0	0,00	1
<b>Aa</b>	0	0,00	<b>Ad</b>	0	0,00	1
<b>Aa</b>	0	0,00	<b>Ae</b>	0	0,00	1
<b>Ab</b>	3	100,00	<b>Ac</b>	0	0,00	0.1000
<b>Ab</b>	3	100,00	<b>Ad</b>	0	0,00	0.1000
<b>Ab</b>	3	100,00	<b>Ae</b>	0	0,00	0.1000
<b>Ac</b>	0	0,00	<b>Ad</b>	0	0,00	1
<b>Ac</b>	0	0,00	<b>Ae</b>	0	0,00	1
<b>Ad</b>	0	0,00	<b>Ae</b>	0	0,00	1

Tabla 122.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Candida albicans.

<b>Enterococcus faecalis</b>	<b>n=57</b>			<b>n=57</b>		<b>p</b>
<b>Aa</b>	6	10,53	<b>Ab</b>	15	26,32	0,0515
<b>Aa</b>	6	10,53	<b>Ac</b>	18	31,58	0,0105
<b>Aa</b>	6	10,53	<b>Ad</b>	9	15,79	0,5808
<b>Aa</b>	6	10,53	<b>Ae</b>	9	15,79	0,5808
<b>Ab</b>	15	26,32	<b>Ac</b>	18	31,58	0,68
<b>Ab</b>	15	26,32	<b>Ad</b>	9	15,79	0,2504
<b>Ab</b>	15	26,32	<b>Ae</b>	9	15,79	0,2504
<b>Ac</b>	18	31,58	<b>Ad</b>	9	15,79	0,0769
<b>Ac</b>	18	31,58	<b>Ae</b>	9	15,79	0,0769
<b>Ad</b>	9	15,79	<b>Ae</b>	9	15,79	1,00

Tabla 123.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Enterococcus faecalis.

<b>Escherichia coli</b>	<b>n=345</b>			<b>n=345</b>		<b>p</b>
<b>Aa</b>	27	7,83	<b>Ab</b>	114	33,04	0,0001
<b>Aa</b>	27	7,83	<b>Ac</b>	102	29,57	0,0001
<b>Aa</b>	27	7,83	<b>Ad</b>	75	21,74	0,0001
<b>Aa</b>	27	7,83	<b>Ae</b>	27	7,83	1,00
<b>Ab</b>	114	33,04	<b>Ac</b>	102	29,57	0,3665
<b>Ab</b>	114	33,04	<b>Ad</b>	75	21,74	0,0011
<b>Ab</b>	114	33,04	<b>Ae</b>	27	7,83	0,0001
<b>Ac</b>	102	29,57	<b>Ad</b>	75	21,74	0,0233
<b>Ac</b>	102	29,57	<b>Ae</b>	27	7,83	0,0001
<b>Ad</b>	75	21,74	<b>Ae</b>	27	7,83	0,0001

Tabla 124.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Escherichia coli.

Klebsiella oxytoca	n=6			n=6		p
Aa	0	0,00	Ab	0	0,00	1,00
Aa	0	0,00	Ac	3	50,00	0,1818
Aa	0	50,00	Ad	0	0,00	1,00
Aa	0	0,00	Ae	3	50,00	0,1818
Ab	0	50,00	Ac	3	50,00	0,1818
Ab	0	0,00	Ad	0	0,00	1,00
Ab	0	0,00	Ae	3	50,00	0,1818
Ac	3	50,00	Ad	0	0,00	0,1818
Ac	3	50,00	Ae	3	50,00	1,00
Ad	0	0,00	Ae	3	50,00	0,1818

Tabla 125. Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Klebsiella oxytoca.

Klebsiella pneumoniae	n=30			n=30		p
Aa	0	0,00	Ab	6	20,00	0,0237
Aa	0	0,00	Ac	12	40,00	0,0001
Aa	0	0,00	Ad	3	10,00	0,2373
Aa	0	0,00	Ae	9	30,00	0,0019
Ab	6	20,00	Ac	12	40,00	0,1581
Ab	6	20,00	Ad	3	10,00	0,4716
Ab	6	20,00	Ae	9	30,00	0,552
Ac	12	40,00	Ad	3	10,00	0,0153
Ac	12	40,00	Ae	9	30,00	0,5889
Ad	3	10,00	Ae	9	30,00	0,1042

Tabla 126. Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Klebsiella pneumoniae.

Morganella morganii	n=3	%		n=3	%	p
Aa	0	0,00	Ab	0	0,00	1
Aa	0	0,00	Ac	3	100,00	0.1000
Aa	0	0,00	Ad	0	0,00	1
Aa	0	0,00	Ae	0	0,00	1
Ab	0	0,00	Ac	3	100,00	0.1000
Ab	0	0,00	Ad	0	0,00	1
Ab	0	0,00	Ae	0	0,00	1
Ac	3	100,00	Ad	0	0,00	0.1000
Ac	0	0,00	Ae	0	0,00	1
Ad	0	0,00	Ae	0	0,00	1

Tabla 127. Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Morganella morganii.

<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	<b>n=6</b>	<b>%</b>		<b>n=6</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Aa	3	50,00	Ab	0	0,00	0,1818
Aa	3	0,00	Ac	0	0,00	0,1818
Aa	3	0,00	Ad	3	50,00	0,9999
Aa	3	50,00	Ae	0	0,00	0,1818
Ab	0	0,00	Ac	0	0,00	1
Ab	0	0,00	Ad	3	50,00	0,9999
Ab	0	0,00	Ae	0	0,00	1
Ac	0	0,00	Ad	3	50,00	0,9999
Ac	0	0,00	Ae	0	0,00	1
Ad	3	50,00	Ae	0	0,00	0,1818

Tabla 128.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Pseudomonas aeruginosa.

<b>Streptococcus agalactiae</b>	<b>n= 3</b>	<b>%</b>		<b>n=3</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Aa	0	0,00	Ab	0	0,00	1
Aa	0	0,00	Ac	0	0,00	1
Aa	0	0,00	Ad	0	0,00	1
Aa	0	0,00	Ae	3	100,00	0.1000
Ab	0	0,00	Ac	0	0,00	1
Ab	0	0,00	Ad	0	0,00	1
Ab	0	0,00	Ae	3	100,00	0.1000
Ac	0	0,00	Ad	0	0,00	1
Ac	0	0,00	Ae	3	100,00	0.1000
Ad	0	0,00	Ae	3	100,00	0.1000

Tabla 129.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Streptococcus agalactiae.

<b>Streptomonas maltophilia</b>	<b>n= 3</b>	<b>%</b>		<b>n=3</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Aa	0	0,00	Ab	0	0,00	1
Aa	0	0,00	Ac	3	100,00	0.1000
Aa	0	0,00	Ad	0	0,00	1
Aa	0	0,00	Ae	0	0,00	1
Ab	0	0,00	Ac	3	100,00	0.1000
Ab	0	0,00	Ad	0	0,00	1
Ab	0	0,00	Ae	0	0,00	1
Ac	3	100,00	Ad	0	0,00	0.1000
Ac	3	100,00	Ae	0	0,00	0.1000
Ad	0	0,00	Ae	0	0,00	1

Tabla 130.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Streptomonas maltophilia.

Virus de papiloma humano	n= 3	%		n=3	%	p
Aa	0	0,00	Ab	3	100,00	0.1000
Aa	0	0,00	Ac	0	0,00	1
Aa	0	0,00	Ad	0	0,00	1
Aa	0	0,00	Ae	0	0,00	1
Ab	3	100,00	Ac	0	0,00	0.1000
Ab	3	100,00	Ad	0	0,00	0.1000
Ab	3	100,00	Ae	0	0,00	1
Ac	0	0,00	Ad	0	0,00	1
Ac	0	0,00	Ae	0	0,00	1
Ad	0	0,00	Ae	0	0,00	1

Tabla 131.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Virus de papiloma humano.

Urocultivo, resultado	Aa	Ab	Ac	Ad	Ae
<i>Candida albicans</i>	0,00	2,13	0,00	0,00	0,00
<i>Candida glabrata</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>Enterococcus faecalis</i>	16,67	10,64	12,77	10,00	17,65
<i>Escherichia coli</i>	75,00	80,85	72,34	83,33	52,94
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,00	0,00	2,13	0,00	5,88
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,00	4,26	8,51	3,33	17,65
<i>Morganella morganii</i>	0,00	0,00	2,13	0,00	0,00
<i>Proteus mirabilis</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,33	0,00	0,00	3,33	0,00
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	5,88
<i>Streptomonas maltophilia</i>	0,00	0,00	2,13	0,00	0,00
Virus de papiloma humano	0,00	2,13	0,00	0,00	0,00

Tabla 132.Distribución del resultado del urocultivo en el grupo GA.

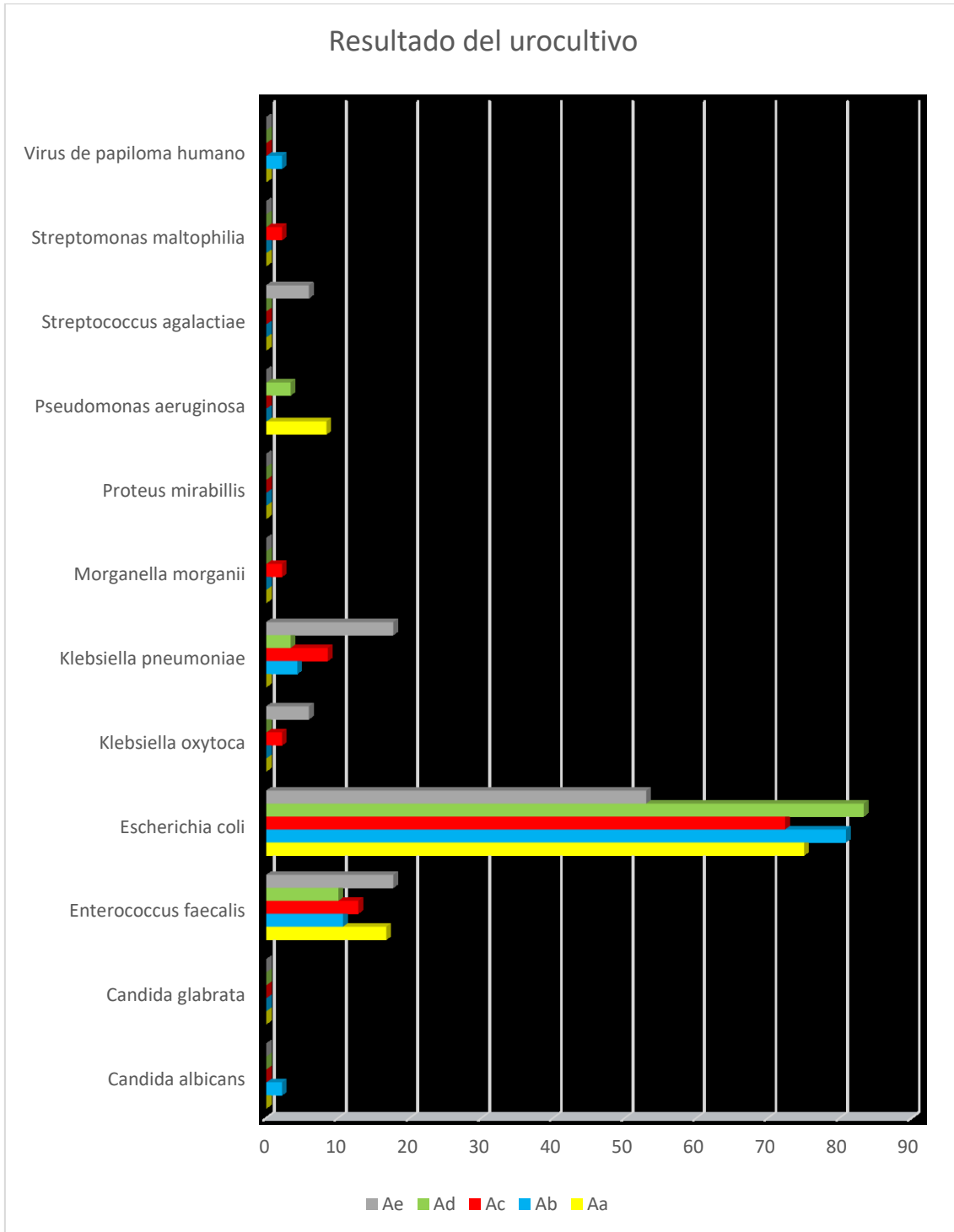


Figura 67. Distribución del resultado del urocultivo en el grupo GA.

**4.2.4.2. Resultado del urocultivo por positivo/negativo en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

La figura 68, y las tablas 133 a 136 muestran la distribución y comparación del resultado del primer urocultivo por positivo/negativo en el grupo A y subgrupos GAa,

GAb, GAc, GAd y GAe. Se reconocen diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del resultado del primer urocultivo por positivo/negativo en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

Resultado del primer urocultivo	Aa	Ab	Ac	Ad	Ae	General
Positivo	33	120	117	84	33	387
Negativo	0	27	15	9	6	57
Total	33	147	132	93	39	444

Tabla 133. Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GA.

Urocultivo , positivo	n= 387	%		n= 387	%	p
Aa	33	8,53	Ab	120	31,01	0,0001
Aa	33	8,53	Ac	117	30,23	0,0001
Aa	33	8,53	Ad	84	21,71	0,0001
Aa	33	8,53	Ae	33	8,53	1
Ab	120	31,01	Ac	117	30,23	0,8761
Ab	120	31,01	Ad	84	21,71	0,0042
Ab	120	31,01	Ae	33	8,53	0,0001
Ac	117	30,23	Ad	84	21,71	0,0086
Ac	117	30,23	Ae	33	8,53	0,0001
Ad	84	21,71	Ae	33	8,53	0,0001

Tabla 134. Comparación del resultado del primer urocultivo en el grupo GA, positivo.

Urocultivo, negativo	n= 57	%		n=57	%	p
Aa	0	0,00	Ab	27	47,37	0,0001
Aa	0	0,00	Ac	15	26,32	0,0001
Aa	0	0,00	Ad	9	15,79	0,0028
Aa	0	0,00	Ae	6	10,53	0,0272
Ab	27	47,37	Ac	15	26,32	0,0321
Ab	27	47,37	Ad	9	15,79	0,0005
Ab	27	47,37	Ae	6	10,53	0,0001
Ac	15	26,32	Ad	9	15,79	0,2504
Ac	15	26,32	Ae	6	10,53	0,0515
Ad	9	15,79	Ae	6	10,53	0,5808

Tabla 135. Comparación del resultado del primer urocultivo en el grupo GA, negativo.



Resultado del primer urocultivo	Aa	Ab	Ac	Ad	Ae
Positivo	100,00	81,63	88,64	90,32	84,62
Negativo	0,00	18,37	11,36	9,68	15,38

Tabla 136. Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GA.

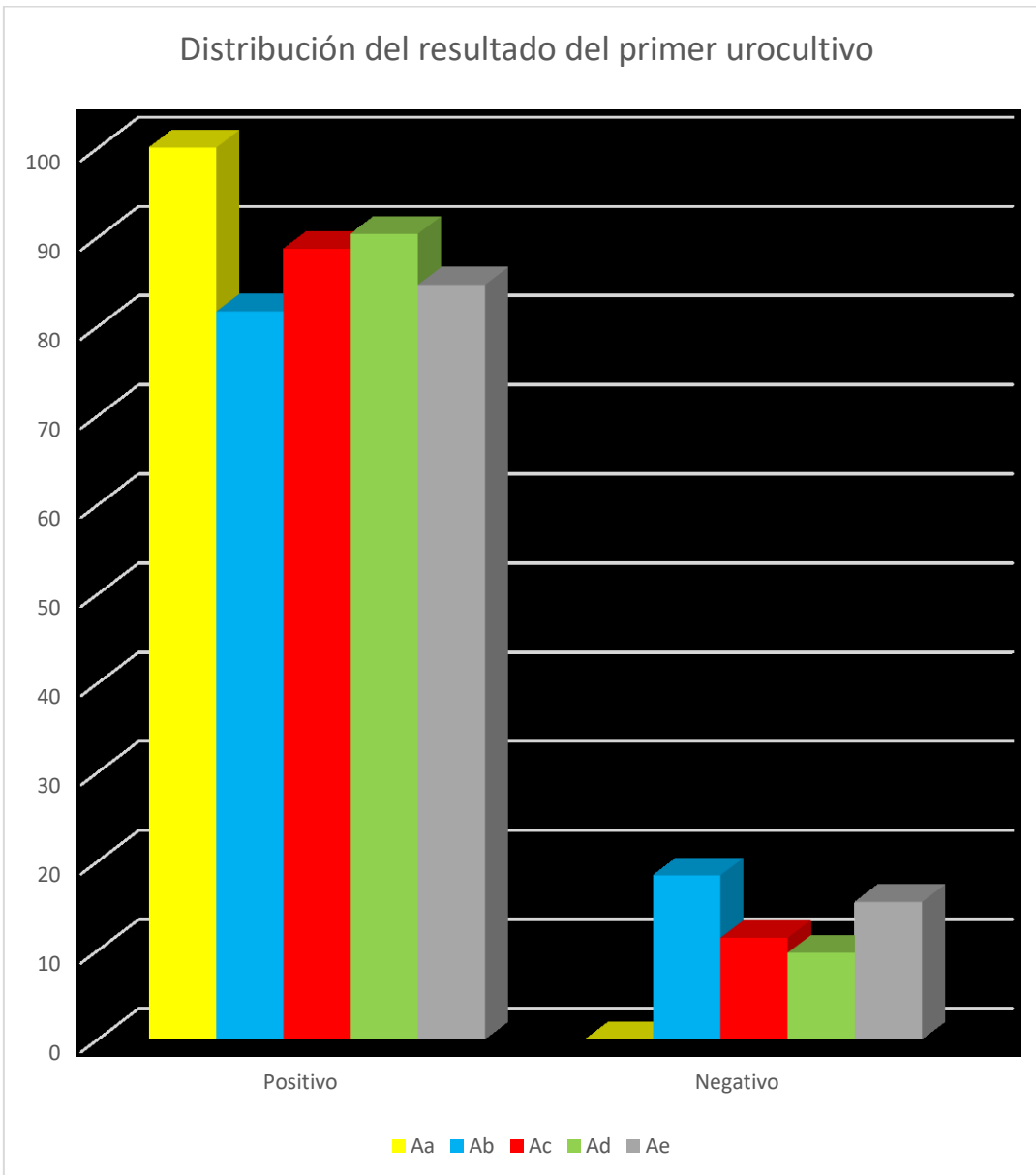


Figura 68. Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GA.

#### 4.2.5.Resultado de la citología de orina en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 69, y las tablas 137 a 144 muestran la distribución y comparación del resultado de la citología de orina en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se comunican diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del resultado de la citología de orina en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

Citología en orina, resultado	Aa	Ab	Ac	Ad	Ae	General
Negativa/normal	30	138	117	90	39	414
Células escamosas	3	0	3	0	0	6
Hongos y Tricomonas	0	3	0	3	0	6
Leucocituria	0	6	3	0	0	9
Bacteriuria	0	6	6	0	0	12
Contaminada	0	0	3	0	0	3

Tabla 137.Distribución del resultado de la citología de orina en el grupo GA.

Negativa/normal	n=414	%		n=414	%	p
Aa	30	7,25	Ab	138	33,33	0,0001
Aa	30	7,25	Ac	117	28,26	0,0001
Aa	30	7,25	Ad	90	21,74	0,0001
Aa	30	7,25	Ae	39	9,42	0,3145
Ab	138	33,33	Ac	117	28,26	0,1321
Ab	138	33,33	Ad	90	21,74	0,0002
Ab	138	33,33	Ae	39	9,42	0,0001
Ac	117	28,26	Ad	90	21,74	0,0368
Ac	117	28,26	Ae	39	9,42	0,0001
Ad	90	21,74	Ae	39	9,42	0,0001

Tabla 138.Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GA, negativa/normal

Células escamosas	n=6	%		n=6	%	p
Aa	3	50,00	Ab	0	0,00	0,1818
Aa	3	50,00	Ac	3	50,00	1,00
Aa	3	50,00	Ad	0	0,00	0,1818
Aa	3	50,00	Ae	0	0,00	0,1818
Ab	0	0,00	Ac	3	50,00	0,1818
Ab	0	0,00	Ad	0	0,00	1,00
Ab	0	0,00	Ae	0	0,00	1,00
Ac	3	50,00	Ad	0	0,00	0,1818
Ac	3	50,00	Ae	0	0,00	0,1818
Ad	0	0,00	Ae	0	0,00	1,00

Tabla 139. Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GA, células escamosas.

Hongos y Trichomonas	n=6	%		n=6	%	p
Aa	0	0,00	Ab	3	50,00	0,1818
Aa	0	0,00	Ac	0	0,00	1
Aa	0	0,00	Ad	3	50,00	0,1818
Aa	0	0,00	Ae	0	0,00	1
Ab	3	50,00	Ac	0	0,00	0,1818
Ab	3	50,00	Ad	3	50,00	1
Ab	3	50,00	Ae	0	0,00	0,1818
Ac	0	0,00	Ad	3	50,00	0,1818
Ac	0	0,00	Ae	0	0,00	1
Ad	3	50,00	Ae	0	0,00	0,1818

Tabla 140. Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GA, Hongos y Trichomonas.

Leucocituria	n=9	%		n=9	%	p
Aa	0	0,00	Ab	6	66,67	0,009
Aa	0	0,00	Ac	3	33,33	0,2059
Aa	0	0,00	Ad	0	0,00	1,00
Aa	0	0,00	Ae	0	0,00	1,00
Ab	6	66,67	Ac	3	33,33	0,3469
Ab	6	66,67	Ad	0	0,00	0,009
Ab	6	66,67	Ae	0	0,00	0,009
Ac	3	33,33	Ad	0	0,00	0,2059
Ac	3	33,33	Ae	0	0,00	0,2059
Ad	0	0,00	Ae	0	0,00	1,00

Tabla 141. Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GA, leucocituria.

Bacteriuria	n=12	%		n=12	%	p
Aa	0	0,00	Ab	6	50,00	0,0137
Aa	0	0,00	Ac	6	50,00	0,0137
Aa	0	0,00	Ad	0	0,00	1,00
Aa	0	0,00	Ae	0	0,00	1,00
Ab	6	50,00	Ac	6	50,00	1,00
Ab	6	50,00	Ad	0	0,00	0,0137
Ab	6	50,00	Ae	0	0,00	0,0137
Ac	6	50,00	Ad	0	0,00	0,0137
Ac	6	50,00	Ae	0	0,00	0,0137
Ad	0	0,00	Ae	0	0,00	1,00

Tabla 142.Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GA, bacteriuria.

Contaminada	n=3	%		n=3	%	p
Aa	0	0,00	Ab	0	0,00	1,00
Aa	0	0,00	Ac	3	100,00	0.1000
Aa	0	0,00	Ad	0	0,00	1,00
Aa	0	0,00	Ae	0	0,00	1,00
Ab	0	0,00	Ac	3	100,00	0.1000
Ab	0	0,00	Ad	0	0,00	1,00
Ab	0	0,00	Ae	0	0,00	1,00
Ac	3	100,00	Ad	0	0,00	0.1000
Ac	3	100,00	Ae	0	0,00	0.1000
Ad	0	0,00	Ae	0	0,00	1,00

Tabla 143.Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GA, contaminada.

Citología en orina, resultado	Aa	Ab	Ac	Ad	Ae
Negativa/ normal	7,25	33,33	28,26	21,74	9,42
Células escamosas	50	0	50	0	0
Hongos y Tricomonas	0	50	0	50	0
Leucocituria	0	75	25	0	0
Bacteriuria	0	50	50	0	0
Contaminada	0	0	100	0	0

Tabla 144.Distribución del resultado de la citología de orina en el grupo GA.

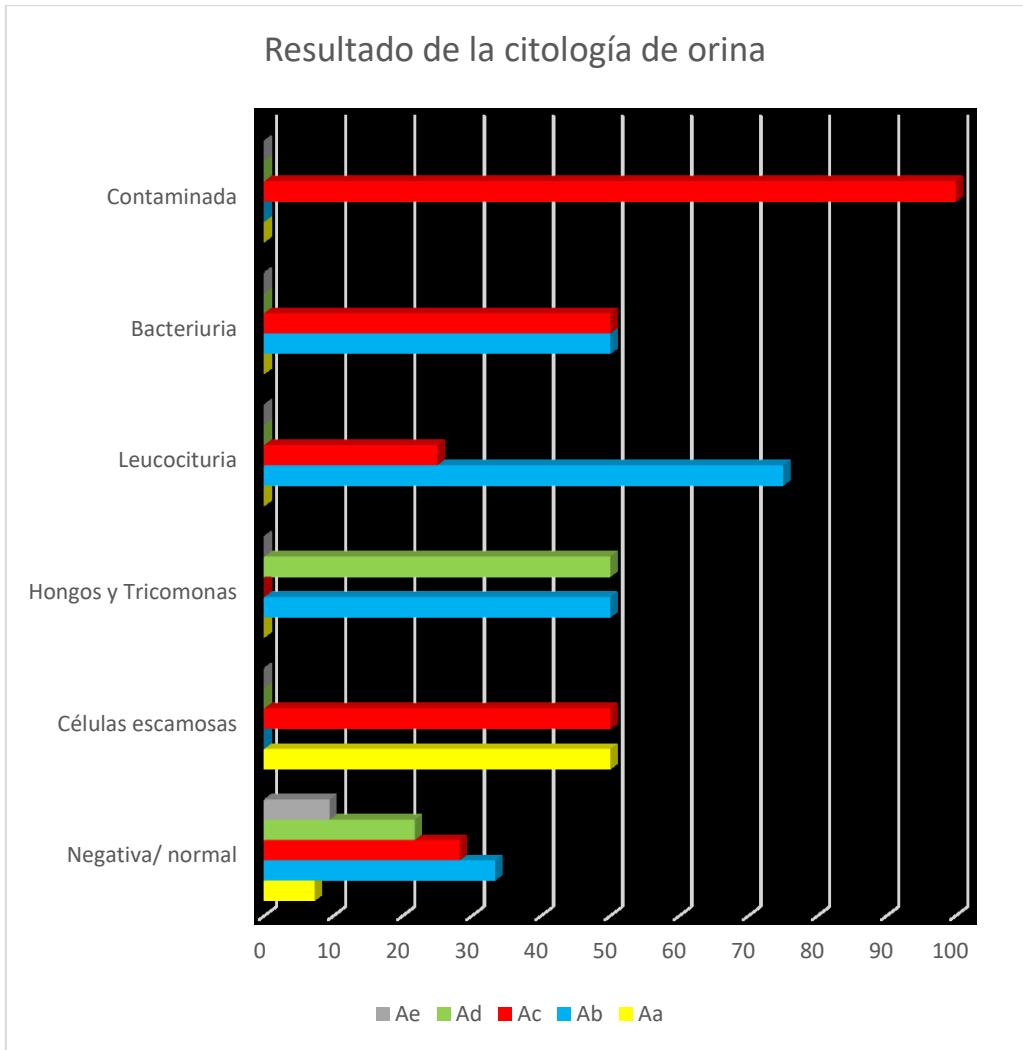


Figura 69. Distribución del resultado de la citología de orina en el grupo GA.

**4.2.6. Gasto en citología de orina en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

La figura 70, y las tablas 145 a 147 muestran la distribución y comparación del gasto en citología de orina en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se señalan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto en citología de orina en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

Grupo	Citología en orina	precio
Aa	33	1621,62
Ab	147	7223,58
Ac	132	6486,48
Ad	93	4570,02
Ae	39	1916,46
<b>Total</b>	<b>444</b>	<b>21818,16</b>

Tabla 145. Distribución del gasto en citología de orina en el grupo GA.

Citología en orina	n=21818,16	%			%	p
Aa	1621,62	7,43	Ab	7223,58	33,11	0,0001
Aa	1621,62	7,43	Ac	6486,48	29,73	0,0001
Aa	1621,62	7,43	Ad	4570,02	20,95	0,0001
Aa	1621,62	7,43	Ae	1916,46	8,78	0,0001
Ab	7223,58	33,11	Ac	6486,48	29,73	0,0001
Ab	7223,58	33,11	Ad	4570,02	20,95	0,0001
Ab	7223,58	33,11	Ae	1916,46	8,78	0,0001
Ac	6486,48	29,73	Ad	4570,02	20,95	0,0001
Ac	6486,48	29,73	Ae	1916,46	8,78	0,0001
Ad	4570,02	20,95	Ae	1916,46	8,78	0,0001

Tabla 146. Comparación del gasto en citología de orina en el grupo GA.

Grupo	Citología en orina
Aa	7,43
Ab	33,11
Ac	29,73
Ad	20,95
Ae	8,78

Tabla 147. Distribución del gasto en citología de orina en el grupo GA.

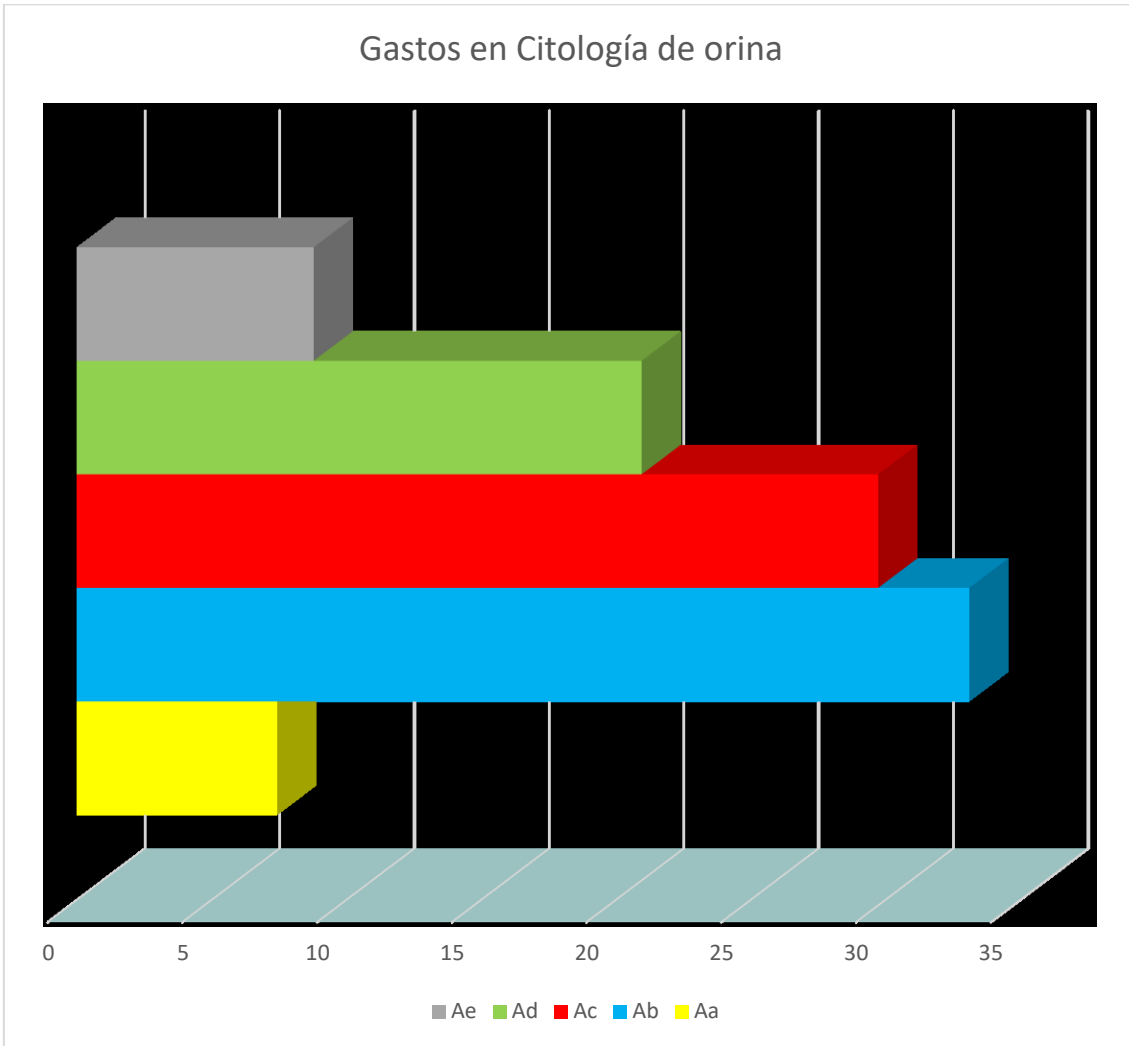


Figura 70. Distribución del gasto en citología de orina en el grupo GA.

**4.2.7. Diagnósticos secundarios en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

La figura 71, y las tablas 148 a 159 muestran la distribución y comparación de los diagnósticos secundarios en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se estiman diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de los diagnósticos secundarios en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

Diagnósticos secundarios	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39	General
HTA	15	30	36	36	21	138
Diabetes no insulina	3	12	9	9	9	42
Dislipemia	3	24	15	12	3	57
Obesidad	3	12	9	6	6	36
Asma	3	6	0	0	0	9
Ansiedad	0	6	0	3	3	12
Depresión	6	18	15	6	0	45
Insomnio	0	9	3	3	0	15
Hipotiroidismo	6	21	18	15	9	69
Hipertiroidismo	3	6	2	3	1	15
Traumatología	3	0	3	3	0	9
Artrosis	0	3	11	4	6	24
Insuficiencia venosa	0	0	0	3	0	3
Osteoporosis	0	16	3	5	3	27

Tabla 148. Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GA.

Diagnósticos secundarios	Aa n=33	%	Ab n=147	%	p
HTA	15	45,45	30	20,41	0,0028
Diabetes no insulina	3	9,09	12	1,64	0,7278
Dislipemia	3	9,09	24	3,28	0,5802
Obesidad	3	9,09	12	1,64	0,7278
Asma	3	9,09	6	0,82	0,2025
Ansiedad	0	0,00	6	0,82	0,593
Depresión	6	18,18	18	2,46	0,2541
Insomnio	0	0,00	9	1,23	0,3647
Hipotiroidismo	6	18,18	21	2,87	0,4088
Hipertiroidismo	3	9,09	6	0,82	0,2025
Traumatología	3	9,09	0	0,00	0,0057
Artrosis	0	0,00	3	0,41	0,9999
Insuficiencia venosa	0	0,00	0	0,00	1
Osteoporosis	0	0,00	16	2,19	0,0788

Tabla 149. Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAa y GAb.



Diagnósticos secundarios	Aa n=33	%	Ac n=132	%	p
HTA	15	45,45	36	27,27	0,0575
Diabetes no insulina	3	9,09	9	6,82	0,7081
Dislipemia	3	9,09	15	11,36	0,9999
Obesidad	3	9,09	9	6,82	0,7081
Asma	3	9,09	0	0,00	0,0074
Ansiedad	0	0,00	0	0,00	1
Depresión	6	18,18	15	11,36	0,3787
Insomnio	0	0,00	3	2,27	0,9999
Hipotiroidismo	6	18,18	18	13,64	0,5808
Hipertiroidismo	3	9,09	2	1,52	0,0551
Traumatología	3	9,09	3	2,27	0,0951
Artrosis	0	0,00	11	8,33	0,1231
Insuficiencia venosa	0	0,00	0	0,00	1
Osteoporosis	0	0,00	3	2,27	0,9999

Tabla 150.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAa y GAc.

Diagnósticos secundarios	Aa n=33	%	Ad n=93	%	p
HTA	15	45,45	36	38,71	0,5396
Diabetes no insulina	3	9,09	9	9,68	0,9999
Dislipemia	3	9,09	12	12,90	0,7576
Obesidad	3	9,09	6	6,45	0,6962
Asma	3	9,09	0	0,00	0,0168
Ansiedad	0	0,00	3	3,23	0,337
Depresión	6	18,18	6	6,45	0,0785
Insomnio	0	0,00	3	3,23	0,5663
Hipotiroidismo	6	18,18	15	16,13	0,7895
Hipertiroidismo	3	9,09	3	3,23	0,1144
Traumatología	3	9,09	3	3,23	0,184
Artrosis	0	0,00	4	4,30	0,5722
Insuficiencia venosa	0	0,00	3	3,23	0,5663
Osteoporosis	0	0,00	5	5,38	0,3249

Tabla 151.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAa y GAd.

Diagnósticos secundarios	Aa n=33	%	Ae n=39	%	p
HTA	15	45,45	21	53,85	0,6365
Diabetes no insulina	3	9,09	9	23,08	0,2032
Dislipemia	3	9,09	3	7,69	0,9999
Obesidad	3	9,09	6	15,38	0,4938
Asma	3	9,09	0	0,00	0,0915
Ansiedad	0	0,00	3	7,69	0,2447
Depresión	6	18,18	0	0,00	0,0071
Insomnio	0	0,00	0	0,00	1
Hipotiroidismo	6	18,18	9	23,08	0,7725
Hipertiroidismo	3	9,09	1	2,56	0,3266
Traumatología	3	9,09	0	0,00	0,0915
Artrosis	0	0,00	6	15,38	0,028
Insuficiencia venosa	0	0,00	0	0,00	1
Osteoporosis	0	0,00	3	7,69	0,2447

Tabla 152.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAa y GAe.

Diagnósticos secundarios	Ab n=147	%	Ac n=132	%	p
HTA	30	20,41	36	27,27	0,1222
Diabetes no insulina	12	1,64	9	6,82	0,8242
Dislipemia	24	3,28	15	11,36	0,4922
Obesidad	12	1,64	9	6,82	0,8242
Asma	6	0,82	0	0,00	0,0319
Ansiedad	6	0,82	0	0,00	0,0319
Depresión	18	2,46	15	11,36	>0,9999
Insomnio	9	1,23	3	2,27	0,1519
Hipotiroidismo	21	2,87	18	13,64	0,8636
Hipertiroidismo	6	0,82	2	1,52	0,292
Traumatología	0	0,00	3	2,27	0,1046
Artrosis	3	0,41	11	8,33	0,0248
Insuficiencia venosa	0	0,00	0	0,00	1
Osteoporosis	16	2,19	3	2,27	0,0081

Tabla 153.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAb y GAc.

Diagnósticos secundarios	Ab n=147	%	Ad n=93	%	p
HTA	30	20,41	36	38,71	0,001
Diabetes no insulina	12	1,64	9	9,68	0,6394
Dislipemia	24	3,28	12	12,90	0,8521
Obesidad	12	1,64	6	6,45	0,8049
Asma	6	0,82	0	0,00	0,0856
Ansiedad	6	0,82	3	3,23	>0,9999
Depresión	18	2,46	6	6,45	0,2693
Insomnio	9	1,23	3	3,23	0,5432
Hipotiroidismo	21	2,87	15	16,13	0,4592
Hipertiroidismo	6	0,82	3	3,23	>0,9999
Traumatología	0	0,00	3	3,23	0,057
Artrosis	3	0,41	4	4,30	0,4335
Insuficiencia venosa	0	0,00	3	3,23	0,057
Osteoporosis	16	2,19	5	5,38	0,2425

Tabla 154.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAb y GAd.

Diagnósticos secundarios	Ab n=147	%	Ae n=39	%	p
HTA	30	20,41	21	53,85	<0,0001
Diabetes no insulina	12	1,64	9	23,08	0,0166
Dislipemia	24	3,28	3	7,69	0,4279
Obesidad	12	1,64	6	15,38	0,2099
Asma	6	0,82	0	0,00	0,0915
Ansiedad	6	0,82	3	7,69	0,392
Depresión	18	2,46	0	0,00	0,0268
Insomnio	9	1,23	0	0,00	0,2083
Hipotiroidismo	21	2,87	9	23,08	0,1293
Hipertiroidismo	6	0,82	1	2,56	>0,9999
Traumatología	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Artrosis	3	0,41	6	15,38	0,0029
Insuficiencia venosa	0	0,00	0	0,00	1
Osteoporosis	16	2,19	3	7,69	>0,9999

Tabla 155.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAb y GAe.

Diagnósticos secundarios	Ac n=132	%	Ad n=93	%	p
HTA	36	27,27	36	38,71	0,0821
Diabetes no insulina	9	6,82	9	9,68	0,4627
Dislipemia	15	11,36	12	12,90	0,8355
Obesidad	9	6,82	6	6,45	>0,9999
Asma	0	0,00	0	0,00	1
Ansiedad	0	0,00	3	3,23	0,0693
Depresión	15	11,36	6	6,45	0,2506
Insomnio	3	2,27	3	3,23	0,6932
Hipotiroidismo	18	13,64	15	16,13	0,7025
Hipertiroidismo	2	1,52	3	3,23	0,4067
Traumatología	3	2,27	3	3,23	0,6932
Artrosis	11	8,33	4	4,30	0,2857
Insuficiencia venosa	0	0,00	3	3,23	0,0693
Osteoporosis	3	2,27	5	5,38	0,28

Tabla 156.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAc y GAd.

Diagnósticos secundarios	Ac n=132	%	Ae n=39	%	p
HTA	36	27,27	21	53,85	0,0034
Diabetes no insulina	9	6,82	9	23,08	0,007
Dislipemia	15	11,36	3	7,69	0,7669
Obesidad	9	6,82	6	15,38	0,1114
Asma	0	0,00	0	0,00	1
Ansiedad	0	0,00	3	7,69	0,0112
Depresión	15	11,36	0	0,00	0,0239
Insomnio	3	2,27	0	0,00	>0,9999
Hipotiroidismo	18	13,64	9	23,08	0,2093
Hipertiroidismo	2	1,52	1	2,56	0,5424
Traumatología	3	2,27	0	0,00	>0,9999
Artrosis	11	8,33	6	15,38	0,2245
Insuficiencia venosa	0	0,00	0	0,00	1
Osteoporosis	3	2,27	3	7,69	0,1326

Tabla 157.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAc y GAe.

Diagnósticos secundarios	Ad n=93	%	Ae n=39	%	p
HTA	36	38,71	21	53,85	0,1259
Diabetes no insulina	9	9,68	9	23,08	0,0528
Dislipemia	12	12,90	3	7,69	0,1915
Obesidad	6	6,45	6	15,38	0,1802
Asma	0	0,00	0	0,00	1
Ansiedad	3	3,23	3	7,69	1
Depresión	6	6,45	0	0,00	0,2051
Insomnio	3	3,23	0	0,00	0,5547
Hipotiroidismo	15	16,13	9	23,08	0,4582
Hipertiroidismo	3	3,23	1	2,56	>0,9999
Traumatología	3	3,23	0	0,00	0,5547
Artrosis	4	4,30	6	15,38	0,0637
Insuficiencia venosa	3	3,23	0	0,00	0,5547
Osteoporosis	5	5,38	3	7,69	0,6933

Tabla 158.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAd y GAe.

Diagnósticos secundarios	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39
HTA	45,45	20,41	27,27	38,71	53,85
Diabetes no insulina	9,09	8,16	6,82	9,68	23,08
Dislipemia	9,09	16,33	11,36	12,90	7,69
Obesidad	9,09	8,16	6,82	6,45	15,38
Asma	9,09	4,08	0,00	0,00	0,00
Ansiedad	0,00	4,08	0,00	3,23	7,69
Depresión	18,18	12,24	11,36	6,45	0,00
Insomnio	0,00	6,12	2,27	3,23	0,00
Hipotiroidismo	18,18	14,29	13,64	16,13	23,08
Hipertiroidismo	9,09	4,08	1,52	3,23	2,56
Traumatología	9,09	0,00	2,27	3,23	0,00
Artrosis	0,00	2,04	8,33	4,30	15,38
Insuficiencia venosa	0,00	0,00	0,00	3,23	0,00
Osteoporosis	0,00	10,88	2,27	5,38	7,69

Tabla 159.Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GA.

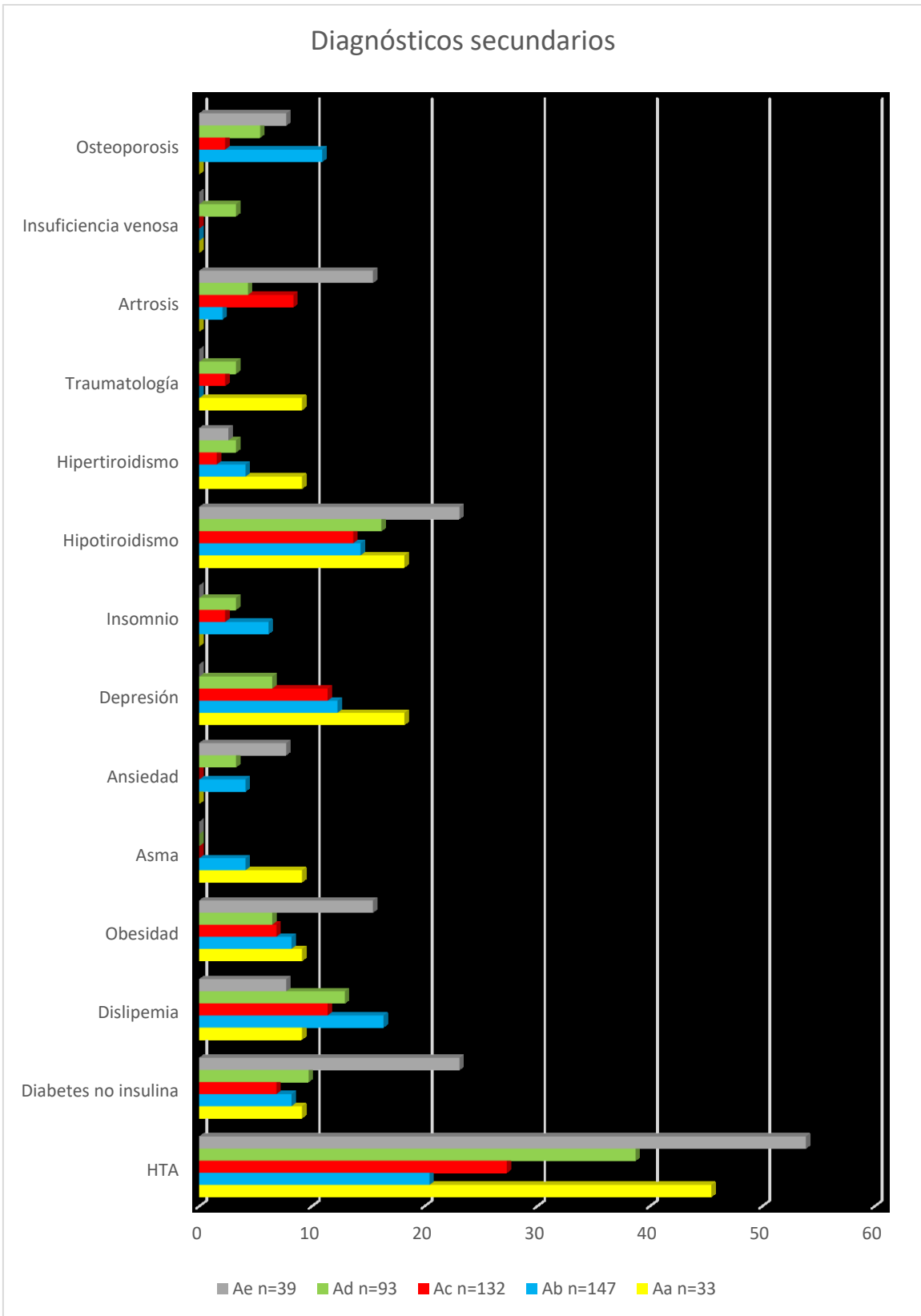


Figura 71. Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GA.

#### 4.2.8. Antecedentes obstétricos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 72, y las tablas 160 a 165 muestran la distribución y comparación de los antecedentes obstétricos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se computan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de los antecedentes obstétricos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

Antecedentes obstétricos	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39	General
Parto eutócico	3	9	6	0	6	24
Parto distócico	0	12	0	0	0	12
Abortos	0	0	6	3	0	9
Histeroscopia	0	0	3	0	0	3
Histerectomía	0	13	12	9	11	45
Legrado	0	0	6	3	0	9

Tabla 160. Distribución de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

<b>Antecedentes obstétricos</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>%</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Parto eutócico</b>	3	9,09	9	6,12	0,4581
<b>Parto distócico</b>	0	0,00	12	8,16	0,1281
<b>Abortos</b>	0	0,00	0	0,00	1,00
<b>Histeroscopia</b>	0	0,00	0	0,00	1,00
<b>Histerectomía</b>	0	0,00	13	8,84	0,1295
<b>Legrado</b>	0	0,00	0	0,00	1,00
<b>Antecedentes obstétricos</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>%</b>	<b>Ac n=132</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Parto eutócico</b>	3	9,09	6	4,55	0,3852
<b>Parto distócico</b>	0	0,00	0	0,00	1,00
<b>Abortos</b>	0	0,00	6	4,55	0,6007
<b>Histeroscopia</b>	0	0,00	3	2,27	>0,9999
<b>Histerectomía</b>	0	0,00	12	9,09	0,1269
<b>Legrado</b>	0	0,00	6	4,55	
<b>Antecedentes obstétricos</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>%</b>	<b>Ad n=93</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Parto eutócico</b>	3	9,09	0	0,00	0,0168
<b>Parto distócico</b>	0	0,00	0	0,00	1
<b>Abortos</b>	0	0,00	3	3,23	0,5663
<b>Histeroscopia</b>	0	0,00	0	0,00	1
<b>Histerectomía</b>	0	0,00	9	9,68	0,1104
<b>Legrado</b>	0	0,00	3	3,23	0,5663
<b>Antecedentes obstétricos</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>%</b>	<b>Ae n=39</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Parto eutócico</b>	3	9,09	6	15,38	0,4938
<b>Parto distócico</b>	0	0,00	0	0,00	1,00
<b>Abortos</b>	0	0,00	0	0,00	1,00
<b>Histeroscopia</b>	0	0,00	0	0,00	1,00
<b>Histerectomía</b>	0	0,00	11	28,21	0,0006
<b>Legrado</b>	0	0,00	0	0,00	1,00

Tabla 161. Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GA.



<b>Antecedentes obstétricos</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>Ac n=132</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Parto eutócico</b>	9	6,12	6	4,55	0,6078
<b>Parto distócico</b>	12	8,16	0	0,00	0,0005
<b>Abortos</b>	0	0,00	6	4,55	0,0106
<b>Histeroscopia</b>	0	0,00	3	2,27	0,1046
<b>Histerectomía</b>	13	8,84	12	9,09	>0,9999
<b>Legrado</b>	0	0,00	6	4,55	0,0106
<b>Antecedentes obstétricos</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>Ad n=93</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Parto eutócico</b>	9	6,12	0	0,00	0,0139
<b>Parto distócico</b>	12	8,16	0	0,00	0,0041
<b>Abortos</b>	0	0,00	3	3,23	0,057
<b>Histeroscopia</b>	0	0,00	0	0,00	1
<b>Histerectomía</b>	13	8,84	9	9,68	0,82
<b>Legrado</b>	0	0,00	3	3,23	0,057
<b>Antecedentes obstétricos</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>Ae n=39</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Parto eutócico</b>	9	6,12	6	15,38	0,0891
<b>Parto distócico</b>	12	8,16	0	0,00	0,1314
<b>Abortos</b>	0	0,00	0	0,00	1
<b>Histeroscopia</b>	0	0,00	0	0,00	1
<b>Histerectomía</b>	13	8,84	11	28,21	0,0024
<b>Legrado</b>	0	0,00	0	0,00	1

Tabla 162. Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

Antecedentes obstétricos	Ac n=132	%	Ad n=93	%	p
Parto eutócico	6	4,55	0	0,00	0,0434
Parto distócico	0	0,00	0	0,00	
Abortos	6	4,55	3	3,23	0,7392
Histeroscopia	3	2,27	0	0,00	0,2693
Histerectomía	12	9,09	9	9,68	>0,9999
Legrado	6	4,55	3	3,23	0,7392
Antecedentes obstétricos	Ac n=132	%	Ae n=39	%	p
Parto eutócico	6	4,55	6	15,38	0,0306
Parto distócico	0	0,00	0	0,00	1
Abortos	6	4,55	0	0,00	0,3386
Histeroscopia	3	2,27	0	0,00	>0,9999
Histerectomía	12	9,09	11	28,21	0,0056
Legrado	6	4,55	0	0,00	0,3386

Tabla 163.Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

Antecedentes obstétricos	Ad n=93	%	Ae n=39	%	p
Parto eutócico	0	0,00	6	15,38	0,0005
Parto distócico	0	0,00	0	0,00	1
Abortos	3	3,23	0	0,00	0,5547
Histeroscopia	0	0,00	0	0,00	1
Histerectomía	9	9,68	11	28,21	0,0143
Legrado	3	3,23	0	0,00	0,5547

Tabla 164.Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

Antecedentes obstétricos	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39
Parto eutócico	9,09	6,12	4,55	0,00	15,38
Parto distócico	0,00	8,16	0,00	0,00	0,00
Abortos	0,00	0,00	4,55	3,23	0,00
Histeroscopia	0,00	0,00	2,27	0,00	0,00
Histerectomía	0,00	8,84	9,09	9,68	28,21
Legrado	0,00	0,00	4,55	3,23	0,00

Tabla 165.Distribución de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

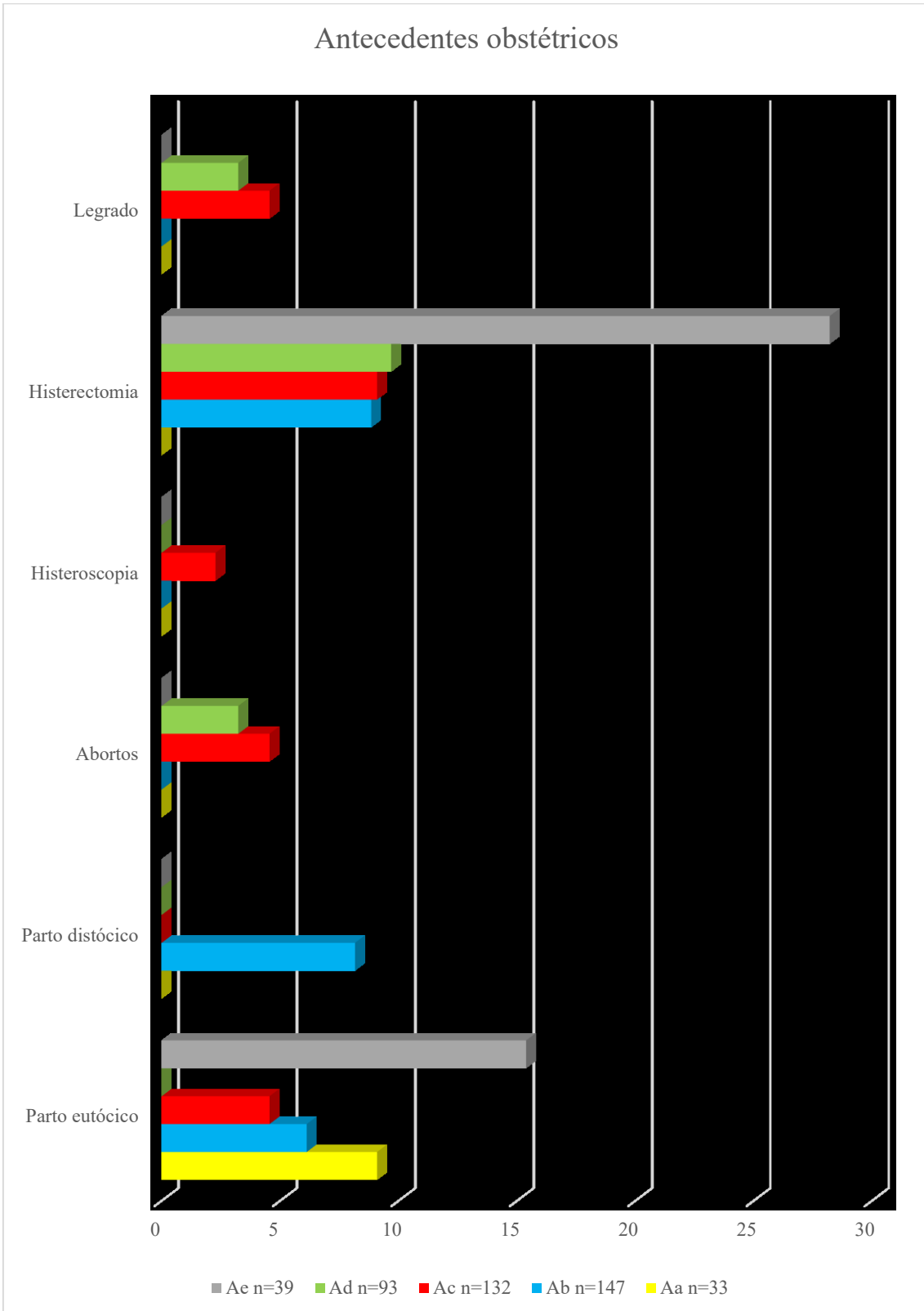


Figura 72. Distribución de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

#### 4.2.9. Antecedentes quirúrgicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 73, y las tablas 166 a 171 muestran la distribución y comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se contabilizan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de los antecedentes quirúrgicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

Antecedentes quirúrgicos	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39	General
Abdominal	6	25	17	9	12	69
Pelviano	2	1	0	3	5	11
ORL	4	6	9	2	9	30
Traumatológico	0	3	3	6	3	15

Tabla 166. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>%</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Abdominal</b>	6	18,18	25	17,01	0,798
<b>Pelviano</b>	2	6,06	1	0,68	0,0869
<b>ORL</b>	4	12,12	6	4,08	0,0859
<b>Traumatológico</b>	0	0,00	3	2,04	>0,9999
<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>%</b>	<b>Ac n=132</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Abdominal</b>	6	18,18	17	12,88	0,4109
<b>Pelviano</b>	2	6,06	0	0,00	0,039
<b>ORL</b>	4	12,12	9	6,82	0,2952
<b>Traumatológico</b>	0	0,00	3	2,27	>0,9999
<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>%</b>	<b>Ad n=93</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Abdominal</b>	6	18,18	9	9,68	0,2171
<b>Pelviano</b>	2	6,06	3	3,23	0,6055
<b>ORL</b>	4	12,12	2	2,15	0,0402
<b>Traumatológico</b>	0	0,00	6	6,45	0,3388
<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>%</b>	<b>Ae n=39</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Abdominal</b>	6	18,18	12	30,77	0,2794
<b>Pelviano</b>	2	6,06	5	12,82	0,4415
<b>ORL</b>	4	12,12	9	23,08	0,3573
<b>Traumatológico</b>	0	0,00	3	7,69	0,2447

Tabla 167. Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>Ac n=132</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Abdominal</b>	25	17,01	17	12,88	0,5035
<b>Pelviano</b>	1	0,68	0	0,00	>0,9999
<b>ORL</b>	6	4,08	9	6,82	0,4264
<b>Traumatológico</b>	3	2,04	3	2,27	>0,9999
<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>Ad n=93</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Abdominal</b>	25	17,01	9	9,68	0,1831
<b>Pelviano</b>	1	0,68	3	3,23	0,3017
<b>ORL</b>	6	4,08	2	2,15	0,7142
<b>Traumatológico</b>	3	2,04	6	6,45	0,093
<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>Ae n=39</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Abdominal</b>	25	17,01	12	30,77	0,0658
<b>Pelviano</b>	1	0,68	5	12,82	0,0017
<b>ORL</b>	6	4,08	9	23,08	0,0006
<b>Traumatológico</b>	3	2,04	3	7,69	0,1077

Tabla 168.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Ac n=132</b>	<b>%</b>	<b>Ad n=93</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Abdominal</b>	17	12,88	9	9,68	0,5294
<b>Pelviano</b>	0	0,00	3	3,23	0,0693
<b>ORL</b>	9	6,82	2	2,15	0,3675
<b>Traumatológico</b>	3	2,27	6	6,45	0,167
<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Ac n=132</b>	<b>%</b>	<b>Ae n=39</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Abdominal</b>	17	12,88	12	30,77	0,0142
<b>Pelviano</b>	0	0,00	5	12,82	0,0005
<b>ORL</b>	9	6,82	9	23,08	0,007
<b>Traumatológico</b>	3	2,27	3	7,69	0,1326

Tabla 169.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

Antecedentes quirúrgicos	Ad n=93	%	Ae n=39	%	p
Abdominal	9	9,68	12	30,77	0,0041
Pelviano	3	3,23	5	12,82	0,049
ORL	2	2,15	9	23,08	0,0003
Traumatológico	6	6,45	3	7,69	0,7233

Tabla 170.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

Antecedentes quirúrgicos	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39
Abdominal	18,18	17,01	12,88	9,68	30,77
Pelviano	6,06	0,68	0,00	3,23	12,82
ORL	12,12	4,08	6,82	2,15	23,08
Traumatológico	0,00	2,04	2,27	6,45	7,69

Tabla 171.Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

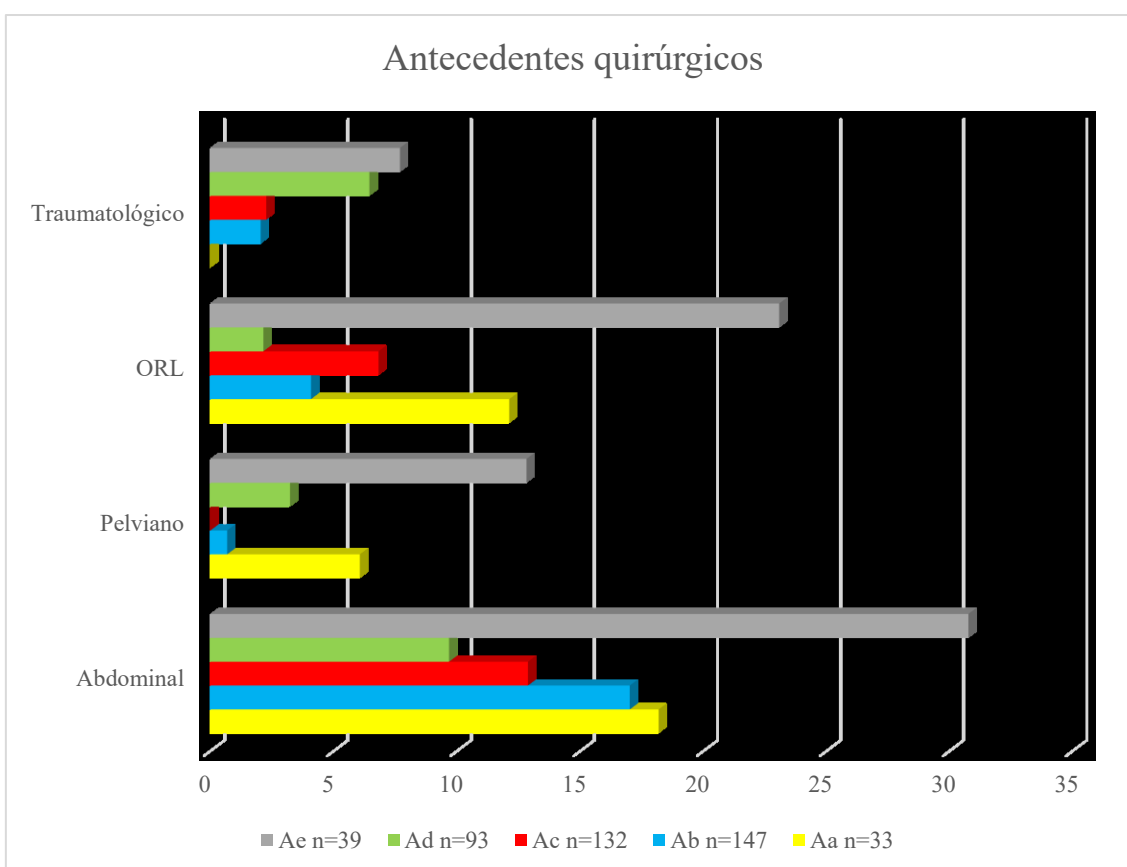


Figura 73.Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

#### 4.2.10. Alergias en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 74, y las tablas 172 a 177 muestran la distribución y comparación de las alergias en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se calculan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de las alergias en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

Alergia	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39	General
<b>AINES</b>	9	6	9	6	3	33
<b>Antibióticos</b>	4	6	3	3	2	18
<b>Contraste</b>	0	0	3	0	0	3

Tabla 172. Distribución de las alergias en el grupo GA.

Alergia	Aa n=33	%	Ab n=147	%	p
<b>AINES</b>	9	27,27	6	4,08	0,0002
<b>Antibióticos</b>	4	12,12	6	4,08	0,0859
<b>Contraste</b>	0	0,00	0	0,00	1,00
Alergia	Aa n=33	%	Ac n=132	%	p
<b>AINES</b>	9	27,27	9	6,82	0,0024
<b>Antibióticos</b>	4	12,12	3	2,27	0,0302
<b>Contraste</b>	0	0,00	3	2,27	>0,9999
Alergia	Aa n=33	%	Ad n=93	%	p
<b>AINES</b>	9	27,27	6	6,45	0,0034
<b>Antibióticos</b>	4	12,12	3	3,23	0,0762
<b>Contraste</b>	0	0,00	0	0,00	1
Alergia	Aa n=33	%	Ae n=39	%	p
<b>AINES</b>	9	27,27	3	7,69	0,0536
<b>Antibióticos</b>	4	12,12	2	5,13	0,4029
<b>Contraste</b>	0	0,00	0	0,00	1,00

Tabla 173. Comparación de las alergias en el grupo GA.



<b>Alergia</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>Ac n=132</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>AINES</b>	6	4,08	9	6,82	0,4264
<b>Antibióticos</b>	6	4,08	3	2,27	0,5073
<b>Contraste</b>	0	0,00	3	2,27	0,1046
<b>Alergia</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>Ad n=93</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>AINES</b>	6	4,08	6	6,45	0,5445
<b>Antibióticos</b>	6	4,08	3	3,23	>0,9999
<b>Contraste</b>	0	0,00	0	0,00	1
<b>Alergia</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>Ae n=39</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>AINES</b>	6	4,08	3	7,69	0,3977
<b>Antibióticos</b>	6	4,08	2	5,13	0,6729
<b>Contraste</b>	0	0,00	0	0,00	1

Tabla 174.Comparación de las alergias en el grupo GA.

<b>Alergia</b>	<b>Ac n=132</b>	<b>%</b>	<b>Ad n=93</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>AINES</b>	9	6,82	6	6,45	>0,9999
<b>Antibióticos</b>	3	2,27	3	3,23	0,6932
<b>Contraste</b>	3	2,27	0	0,00	0,6982
<b>Alergia</b>	<b>Ac n=132</b>	<b>%</b>	<b>Ae n=39</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>AINES</b>	9	6,82	3	7,69	>0,9999
<b>Antibióticos</b>	3	2,27	2	5,13	0,3204
<b>Contraste</b>	3	2,27	0	0,00	>0,9999

Tabla 175.Comparación de las alergias en el grupo GA.

<b>Alergia</b>	<b>Ad n=93</b>	<b>%</b>	<b>Ae n=39</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>AINES</b>	6	6,45	3	7,69	1
<b>Antibióticos</b>	3	3,23	2	5,13	0,1324
<b>Contraste</b>	0	0,00	0	0,00	1

Tabla 176.Comparación de las alergias en el grupo GA.

<b>Alergia</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>Ac n=132</b>	<b>Ad n=93</b>	<b>Ae n=39</b>
<b>AINES</b>	27,27	4,08	6,82	6,45	7,69
<b>Antibióticos</b>	12,12	4,08	2,27	3,23	5,13
<b>Contraste</b>	0,00	0,00	2,27	0,00	0,00

Tabla 177.Distribución de las alergias en el grupo GA.

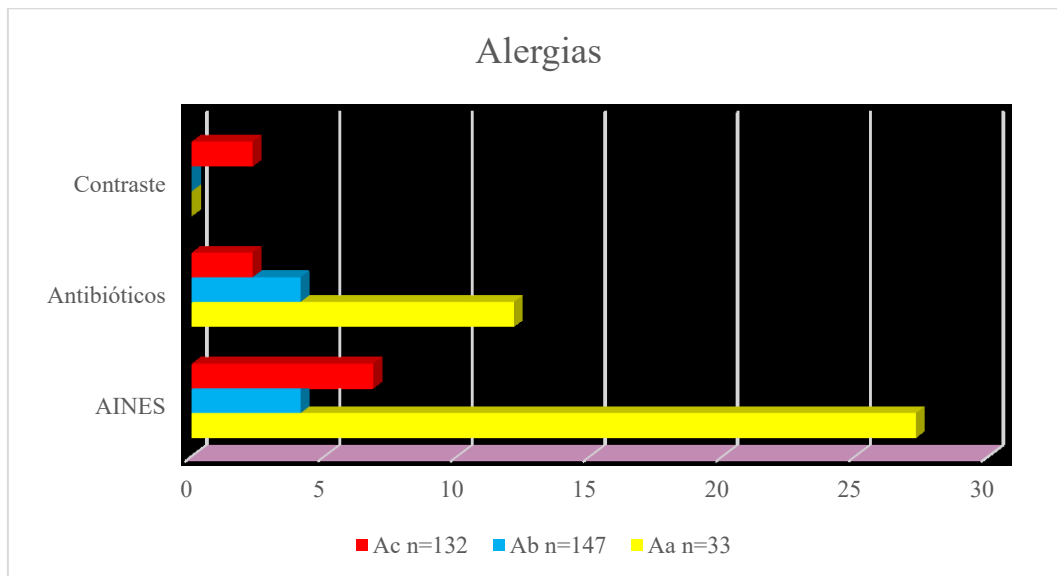


Figura 74. Distribución de las alergias en el grupo GA.

#### 4.2.11. Hábito tabáquico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 75, y las tablas 178 a 183 muestran la distribución y comparación del hábito tabáquico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se constatan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del hábito tabáquico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

Hábito tabáquico	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39	General
Fumadora	0	21	3	0	3	27
Exfumadora	0	6	0	0	0	6

Tabla 178. Distribución del hábito tabáquico en el grupo GA.

<b>Hábito tabáquico</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>%</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Fumadora	0	0,00	21	14,29	0,0285
Exfumadora	0	0,00	6	4,08	0,5939
<b>Hábito tabáquico</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>%</b>	<b>Ac n=132</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Fumadora	0	0,00	3	2,27	>0,9999
Exfumadora	0	0,00	0	0,00	1,00
<b>Hábito tabáquico</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>%</b>	<b>Ad n=93</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Fumadora	0	0,00	0	0,00	1
Exfumadora	0	0,00	0	0,00	1
<b>Hábito tabáquico</b>	<b>Aa n=33</b>	<b>%</b>	<b>Ae n=39</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Fumadora	0	0,00	3	7,69	1,00
Exfumadora	0	0,00	0	0,00	1,00

Tabla 179.Comparación del hábito tabáquico en el grupo GA.

<b>Hábito tabáquico</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>Ac n=132</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Fumadora	21	14,29	3	2,27	0,0004
Exfumadora	6	4,08	0	0,00	0,0311
<b>Hábito tabáquico</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>Ad n=93</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Fumadora	21	14,29	0	0,00	<0,0001
Exfumadora	6	4,08	0	0,00	0,0846
<b>Hábito tabáquico</b>	<b>Ab n=147</b>	<b>%</b>	<b>Ae n=39</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Fumadora	21	14,29	3	7,69	0,4205
Exfumadora	6	4,08	0	0,00	0,3468

Tabla 180.Comparación del hábito tabáquico en el grupo GA.

Hábito tabáquico	Ac n=132	%	Ad n=93	%	p
Fumadora	3	2,27	0	0,00	0,2693
Exfumadora	0	0,00	0	0,00	1
Hábito tabáquico	Ac n=132	%	Ae n=39	%	p
Fumadora	3	2,27	3	7,69	0,1326
Exfumadora	0	0,00	0	0,00	1

Tabla 181.Comparación del hábito tabáquico en el grupo GA.

Hábito tabáquico	Ad n=93	%	Ae n=39	%	p
Fumadora	0	0,00	3	7,69	0,0244
Exfumadora	0	0,00	0	0,00	1

Tabla 182.Comparación del hábito tabáquico en el grupo GA.

Hábito tabáquico	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39
Fumadora	0,00	14,29	2,27	0,00	7,69
Exfumadora	0,00	4,08	0,00	0,00	0,00

Tabla 183.Distribución del hábito tabáquico en el grupo GA.

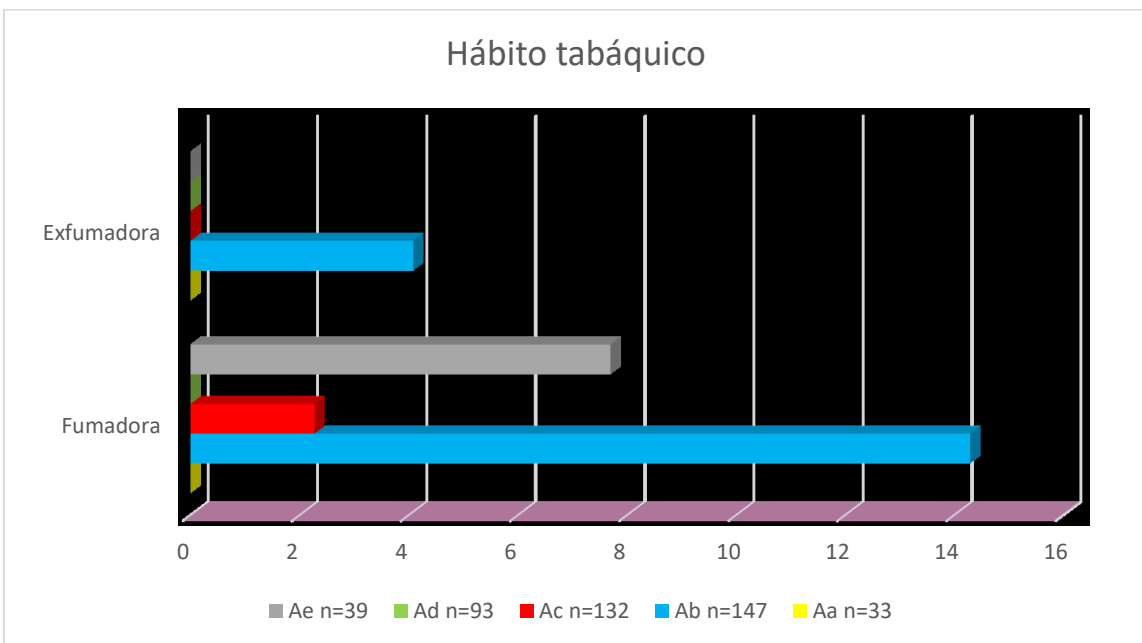


Figura 75.Distribución del hábito tabáquico en el grupo GA.

#### 4.2.12. Tratamiento concomitante en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 76, y las tablas 184 a 195 muestran la distribución y comparación del tratamiento concomitante en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. No se encuentran grandes diferencias al realizar un análisis comparativo del tratamiento concomitante en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe, siendo resaltable que lo más frecuente es que no haya tratamiento concomitante.

Tratamientos	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39	General
ARA2	6	12	12	15	9	54
IECA	4	6	19	16	10	55
Diuréticos	3	3	3	3	3	15
Metformina	3	18	9	12	0	42
Levotiroxina	6	21	18	15	9	69
Benzodiazepinas	3	6	6	9	3	27
Neurolépticos	0	7	0	0	0	7
Calcio	0	0	3	0	3	6
Estatinas	3	31	35	18	15	102
Hierro	3	0	0	3	0	6
Adiro	0	11	15	10	12	48
Respiratorio	0	0	0	3	0	3
Ninguno	12	75	57	45	9	198

Tabla 184. Distribución del tratamiento concomitante en el grupo GA.

Tratamientos	Aa n=33	%	Ab n=147	%	p
ARA2	6	18,18	12	8,16	0,1016
IECA	4	12,12	6	0,82	0,0802
Diuréticos	3	9,09	3	0,41	0,074
Metformina	3	9,09	18	2,46	>0,9999
Levotiroxina	6	18,18	21	2,87	0,4088
Benzodiazepinas	3	9,09	6	0,82	0,2025
Neurolépticos	0	0,00	7	0,96	0,3561
Calcio	0	0,00	0	0,00	1
Estatinas	3	9,09	31	4,23	0,3064
Hierro	3	9,09	0	0,00	0,0057
Adiro	0	0,00	11	1,50	0,2169
Respiratorio	0	0,00	0	0,00	1
Ninguno	12	36,36	75	10,25	>0,9999

Tabla 185. Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAa y GAb.

Tratamientos	Aa n=33	%	Ac n=132	%	p
ARA2	6	18,18	12	9,09	0,2065
IECA	4	12,12	19	14,39	>0,9999
Diuréticos	3	9,09	3	2,27	0,0951
Metformina	3	9,09	9	6,82	0,7081
Levotiroxina	6	18,18	18	13,64	0,5808
Benzodiazepinas	3	9,09	6	4,55	0,3852
Neurolépticos	0	0,00	0	0,00	1
Calcio	0	0,00	3	2,27	>0,9999
Estatinas	3	9,09	35	26,52	0,0375
Hierro	3	9,09	0	0,00	0,0074
Adiro	0	0,00	15	11,36	0,0432
Respiratorio	0	0,00	0	0,00	1
Ninguno	12	36,36	57	43,18	0,5562

Tabla 186.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAa y GAc.

Tratamientos	Aa n=33	%	Ad n=93	%	p
ARA2	6	18,18	15	16,13	0,7895
IECA	4	12,12	16	17,20	0,5889
Diuréticos	3	9,09	3	3,23	0,184
Metformina	3	9,09	12	12,90	0,7576
Levotiroxina	6	18,18	15	16,13	0,7895
Benzodiazepinas	3	9,09	9	9,68	>0,9999
Neurolépticos	0	0,00	0	0,00	1
Calcio	0	0,00	0	0,00	1
Estatinas	3	9,09	18	19,35	0,276
Hierro	3	9,09	3	3,23	0,184
Adiro	0	0,00	10	10,75	0,0619
Respiratorio	0	0,00	3	3,23	0,5663
Ninguno	12	36,36	45	48,39	0,3091

Tabla 187.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAa y GAd.

Tratamientos	Aa n=33	%	Ae n=39	%	p
ARA2	6	18,18	9	23,08	0,7725
IECA	4	12,12	10	25,64	0,2322
Diuréticos	3	9,09	3	7,69	>0,9999
Metformina	3	9,09	0	0,00	0,0915
Levotiroxina	6	18,18	9	23,08	0,7725
Benzodiazepinas	3	9,09	3	7,69	>0,9999
Neurolépticos	0	0,00	0	0,00	1
Calcio	0	0,00	3	7,69	
Estatinas	3	9,09	15	38,46	0,0057
Hierro	3	9,09	0	0,00	0,0915
Adiro	0	0,00	12	30,77	0,0003
Respiratorio	0	0,00	0	0,00	1
Ninguno	12	36,36	9	23,08	0,2988

Tabla 188.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAa y GAe.

Tratamientos	Ab n=147	%	Ac n=132	%	p
ARA2	12	8,16	12	9,09	0,8318
IECA	6	0,82	19	14,39	0,0027
Diuréticos	3	0,41	3	2,27	>0,9999
Metformina	18	2,46	9	6,82	0,8636
Levotiroxina	21	2,87	18	13,64	0,8636
Benzodiazepinas	6	0,82	6	4,55	>0,9999
Neurolépticos	7	0,96	0	0,00	0,0162
Calcio	0	0,00	3	2,27	0,1046
Estatinas	31	4,23	35	26,52	0,0917
Hierro	0	0,00	0	0,00	1
Adiro	11	1,50	15	11,36	0,2213
Respiratorio	0	0,00	0	0,00	1
Ninguno	75	10,25	57	43,18	0,172

Tabla 189.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAb y GAc.

Tratamientos	Ab n=147	%	Ad n=93	%	p
ARA2	12	8,16	15	16,13	0,0597
IECA	6	0,82	16	17,20	0,0008
Diuréticos	3	0,41	3	3,23	0,6781
Metformina	18	2,46	12	12,90	0,6896
Levotiroxina	21	2,87	15	16,13	0,4592
Benzodiazepinas	6	0,82	9	9,68	0,0977
Neurolépticos	7	0,96	0	0,00	0,0468
Calcio	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Estatinas	31	4,23	18	19,35	0,3494
Hierro	0	0,00	3	3,23	0,057
Adiro	11	1,50	10	10,75	0,3494
Respiratorio	0	0,00	3	3,23	0,057
Ninguno	75	10,25	45	48,39	0,0416

Tabla 190.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAb y GAd.

Tratamientos	Ab n=147	%	Ae n=39	%	p
ARA2	12	8,16	9	23,08	0,0179
IECA	6	0,82	10	25,64	0,0001
Diuréticos	3	0,41	3	7,69	0,1049
Metformina	18	2,46	0	0,00	0,0268
Levotiroxina	21	2,87	9	23,08	0,1293
Benzodiazepinas	6	0,82	3	7,69	0,392
Neurolépticos	7	0,96	0	0,00	0,3481
Calcio	0	0,00	3	7,69	0,0087
Estatinas	31	4,23	15	38,46	0,0089
Hierro	0	0,00	0	0,00	1
Adiro	11	1,50	12	30,77	0,0002
Respiratorio	0	0,00	0	0,00	1
Ninguno	75	10,25	9	23,08	0,1438

Tabla 191.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAb y GAe.



Tratamientos	Ac n=132	%	Ad n=93	%	p
ARA2	12	9,09	15	16,13	0,1443
IECA	19	14,39	16	17,20	0,5802
Diuréticos	3	2,27	3	3,23	0,6932
Metformina	9	6,82	12	12,90	0,1623
Levotiroxina	18	13,64	15	16,13	0,7025
Benzodiazepinas	6	4,55	9	9,68	0,1747
Neurolépticos	0	0,00	0	0,00	1
Calcio	3	2,27	0	0,00	0,2693
Estatinas	35	26,52	18	19,35	0,2644
Hierro	0	0,00	3	3,23	0,0693
Adiro	15	11,36	10	10,75	>0,9999
Respiratorio	0	0,00	3	3,23	0,0693
Ninguno	57	43,18	45	48,39	0,4971

Tabla 192.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAc y GAd.

Tratamientos	Ac n=132	%	Ae n=39	%	p
ARA2	12	9,09	9	23,08	0,027
IECA	19	14,39	10	25,64	0,1426
Diuréticos	3	2,27	3	7,69	0,1326
Metformina	9	6,82	0	0,00	0,1211
Levotiroxina	18	13,64	9	23,08	0,2093
Benzodiazepinas	6	4,55	3	7,69	0,4278
Neurolépticos	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Calcio	3	2,27	3	7,69	0,1326
Estatinas	35	26,52	15	38,46	0,1642
Hierro	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Adiro	15	11,36	12	30,77	0,0059
Respiratorio	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Ninguno	57	43,18	9	23,08	<0,0001

Tabla 193.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAc y GAe.

Tratamientos	Ad n=93	%	Ae n=39	%	p
ARA2	15	16,13	9	23,08	0,4582
IECA	16	17,20	10	25,64	0,3374
Diuréticos	3	3,23	3	7,69	0,36
Metformina	12	12,90	0	0,00	0,018
Levotiroxina	15	16,13	9	23,08	0,4582
Benzodiazepinas	9	9,68	3	7,69	>0,9999
Neurolépticos	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Calcio	0	0,00	3	7,69	0,0244
Estatinas	18	19,35	15	38,46	0,0277
Hierro	3	3,23	0	0,00	0,5547
Adiro	10	10,75	12	30,77	0,0091
Respiratorio	3	3,23	0	0,00	0,5547
Ninguno	45	48,39	9	23,08	<0,0001

Tabla 194.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAd y GAe.

Tratamientos	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39
ARA2	18,18	8,16	9,09	16,13	23,08
IECA	12,12	4,08	14,39	17,20	25,64
Diuréticos	9,09	2,04	2,27	3,23	7,69
Metformina	9,09	12,24	6,82	12,90	0,00
Levotiroxina	18,18	14,29	13,64	16,13	23,08
Benzodiazepinas	9,09	4,08	4,55	9,68	7,69
Neurolépticos	0,00	4,76	0,00	0,00	0,00
Calcio	0,00	0,00	2,27	0,00	7,69
Estatinas	9,09	21,09	26,52	19,35	38,46
Hierro	9,09	0,00	0,00	3,23	0,00
Adiro	0,00	7,48	11,36	10,75	30,77
Respiratorio	0,00	0,00	0,00	3,23	0,00
Ninguno	36,36	51,02	43,18	48,39	23,08

Tabla 195.Distribución del tratamiento concomitante en el grupo GA.

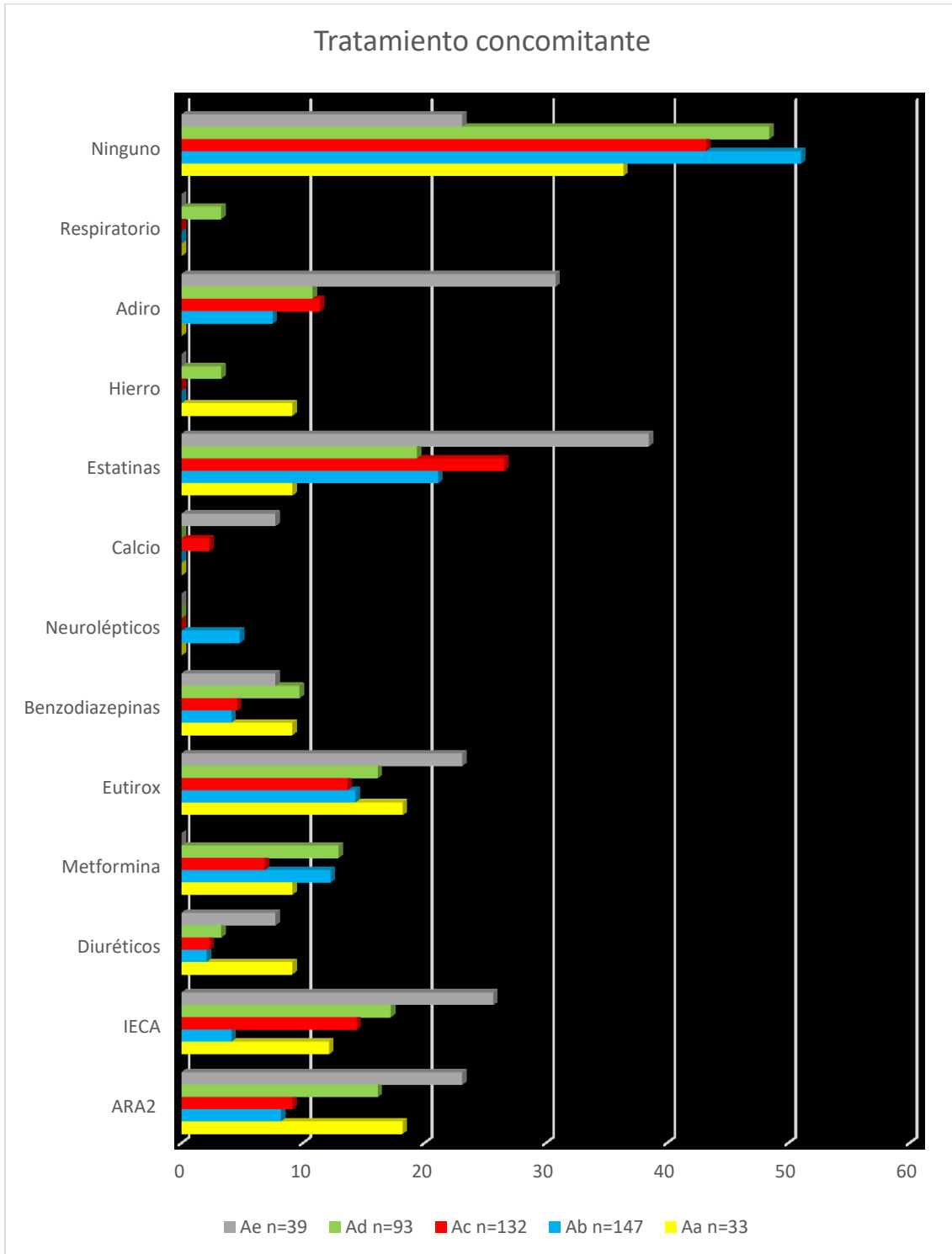


Figura 76. Distribución del tratamiento concomitante en el grupo GA.

#### 4.2.13. Uso de analgésicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 77, y las tablas 196 a 201 muestran la distribución y comparación del uso de analgésicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se notifican

diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del uso de analgésicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

AINEs	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39	General
Ibuprofeno	3	3	0	0	6	12
Ketoprofeno	2	3	3	0	0	8
Metamizol/Nolotil	0	6	3	0	3	12
Paracetamol	0	12	3	0	9	24
Etoricoxib/Arcoxia	0	0	0	0	3	3

Tabla 196. Distribución del uso de analgésicos en el grupo GA.

AINEs	Aa n=33	%	Ab n=147	%	p
Ibuprofeno	3	9,09	3	2,04	0,074
Ketoprofeno	2	6,06	3	2,04	0,2234
Metamizol/Nolotil	0	0,00	6	4,08	0,593
Paracetamol	0	0,00	12	8,16	0,1313
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	0	0,00	>0,9999
AINEs	Aa n=33	%	Ac n=132	%	p
Ibuprofeno	3	9,09	0	0,00	0,0074
Ketoprofeno	2	6,06	3	2,27	0,2614
Metamizol/Nolotil	0	0,00	3	2,27	>0,9999
Paracetamol	0	0,00	3	2,27	>0,9999
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	0	0,00	1
AINEs	Aa n=33	%	Ad n=93	%	p
Ibuprofeno	3	9,09	0	0,00	0,0168
Ketoprofeno	2	6,06	0	0,00	0,0405
Metamizol/Nolotil	0	0,00	0	0,00	1
Paracetamol	0	0,00	0	0,00	1
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	0	0,00	1
AINEs	Aa n=33	%	Ae n=39	%	p
Ibuprofeno	3	9,09	6	15,38	0,4938
Ketoprofeno	2	6,06	0	0,00	0,2066
Metamizol/Nolotil	0	0,00	3	7,69	0,2447
Paracetamol	0	0,00	9	23,08	0,0029
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	3	7,69	0,2447

Tabla 197. Comparación del uso de analgésicos en el grupo GA.

AINEs	Ab n=147	%	Ac n=132	%	p
Ibuprofeno	3	2,04	0	0,00	0,2501
Ketoprofeno	3	2,04	3	2,27	>0,9999
Metamizol/Nolotil	6	4,08	3	2,27	0,5108
Paracetamol	12	8,16	3	2,27	0,0598
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	0	0,00	1
AINEs	Ab n=147	%	Ad n=93	%	p
Ibuprofeno	3	2,04	0	0,00	0,2872
Ketoprofeno	3	2,04	0	0,00	0,2872
Metamizol/Nolotil	6	4,08	0	0,00	0,0856
Paracetamol	12	8,16	0	0,00	0,0043
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	0	0,00	>0,9999
AINEs	Ab n=147	%	Ae n=39	%	p
Ibuprofeno	3	2,04	6	15,38	0,0029
Ketoprofeno	3	2,04	0	0,00	>0,9999
Metamizol/Nolotil	6	4,08	3	7,69	0,392
Paracetamol	12	8,16	9	23,08	0,0166
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	3	7,69	0,0087

Tabla 198.Comparación del uso de analgésicos en el grupo GA.

AINEs	Ac n=132	%	Ad n=93	%	p
Ibuprofeno	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Ketoprofeno	3	2,27	0	0,00	0,2693
Metamizol/Nolotil	3	2,27	0	0,00	0,2693
Paracetamol	3	2,27	0	0,00	0,2693
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	0	0,00	>0,9999
AINEs	Ac n=132	%	Ae n=39	%	p
Ibuprofeno	0	0,00	6	15,38	0,0001
Ketoprofeno	3	2,27	0	0,00	>0,9999
Metamizol/Nolotil	3	2,27	3	7,69	0,1326
Paracetamol	3	2,27	9	23,08	<0,0001
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	3	7,69	0,0112

Tabla 199.Comparación del uso de analgésicos en el grupo GA.

AINEs	Ad n=93	%	Ae n=39	%	p
Ibuprofeno	0	0,00	6	15,38	0,0005
Ketoprofeno	0	0,00	0	0,00	1
Metamizol/Nolotil	0	0,00	3	7,69	0,0244
Paracetamol	0	0,00	9	23,08	<0,0001
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	3	7,69	0,0244

Tabla 200.Comparación del uso de analgésicos en el grupo GA.

AINEs	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39
Ibuprofeno	9,09	2,04	0,00	0,00	15,38
Ketoprofeno	6,06	2,04	2,27	0,00	0,00
Metamizol/Nolotil	0,00	4,08	2,27	0,00	7,69
Paracetamol	0,00	8,16	2,27	0,00	23,08
Etoricoxib/Arcoxia	0,00	0,00	0,00	0,00	7,69

Tabla 201.Distribución del uso de analgésicos en el grupo GA.

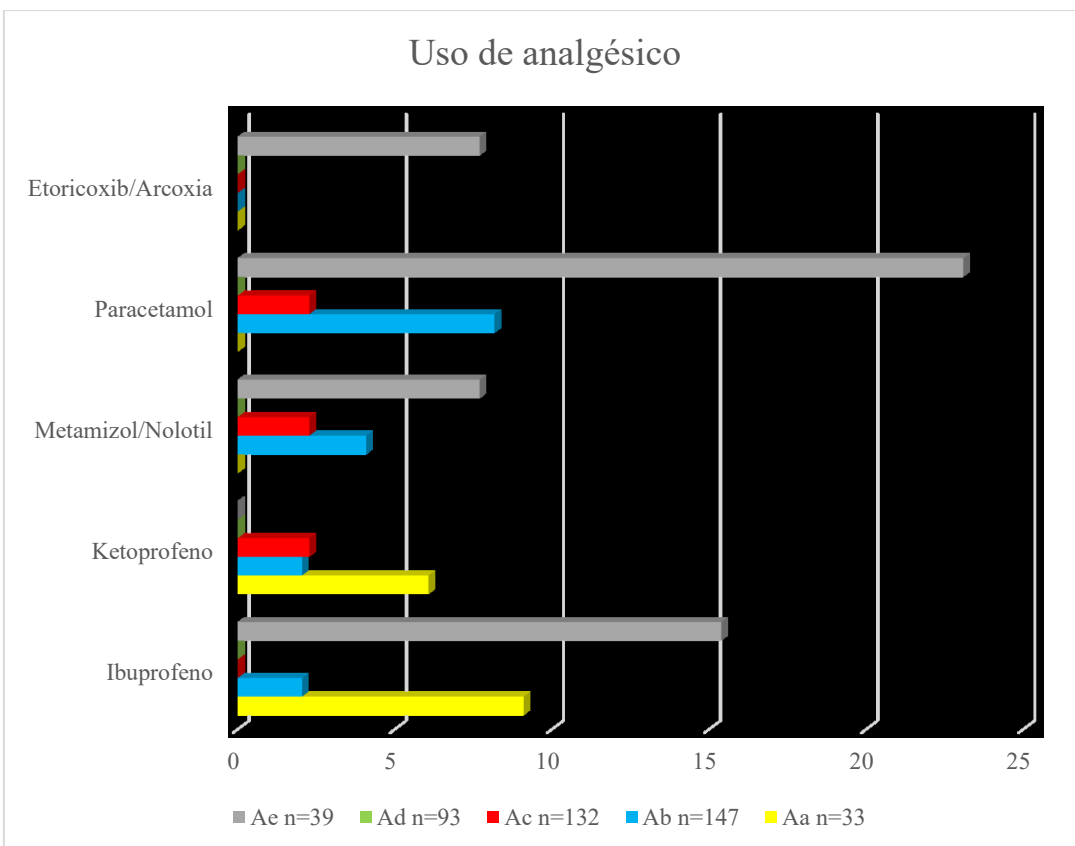


Figura 77.Distribución del uso de analgésicos en el grupo GA.

#### 4.2.14. Gasto en analgésicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 78, y las tablas 202 a 206 muestran la distribución y comparación del gasto en analgésicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se subrayan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto en analgésicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

AINES	Precio	Aa n=18,03	Ab n=78,63	Ac n=184,26	Ae n=128,10	General
Ibuprofeno	1,97	5,91	5,91	0	11,82	23,64
Ketoprofeno	6,06	12,12	36,36	109,08	0	157,56
Metamizol/Nolotil	2,26	0	13,56	6,78	40,68	61,02
Paracetamol	1,9	0	22,8	68,4	17,1	108,3
Etoricoxib/Arcoxia	19,5	0	0	0	58,5	58,5

Tabla 202. Distribución del gasto en analgésicos en el grupo GA.

AINES	Aa n=18,03	%	Ab n=78,63	%	p
Ibuprofeno	5,91	32,78	5,91	7,52	0,0026
Ketoprofeno	12,12	67,22	36,36	46,24	0,2749
Metamizol/Nolotil	0	0,00	13,56	17,25	0,0648
Paracetamol	0	0,00	22,8	29,00	0,0047
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	0	0,00	>0,9999
AINES	Aa n=18,03	%	Ac n=184,26	%	p
Ibuprofeno	5,91	32,78	0	0,00	<0,0001
Ketoprofeno	12,12	67,22	109,08	59,20	0,3045
Metamizol/Nolotil	0	0,00	6,78	3,68	<0,0001
Paracetamol	0	0,00	68,4	37,12	<0,0001
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	0	0,00	<0,0001
AINES	Aa n=18,03	%	Ae n=128,10	%	p
Ibuprofeno	5,91	32,78	11,82	9,23	0,0038
Ketoprofeno	12,12	67,22	0	0,00	<0,0001
Metamizol/Nolotil	0	0,00	40,68	31,76	0,0034
Paracetamol	0	0,00	17,1	13,35	0,1312
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	58,5	45,67	<0,0001

Tabla 203. Comparación del gasto en analgésicos en el grupo GA.

AINEs	Ab n=78,63	%	Ac n=184,26	%	p
Ibuprofeno	5,91	7,52	0	0,00	0,0019
Ketoprofeno	36,36	46,24	109,08	59,20	0,3915
Metamizol/Nolotil	13,56	17,25	6,78	3,68	0,0002
Paracetamol	22,8	29,00	68,4	37,12	0,3836
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	0	0,00	>0,9999
AINEs	Ab n=78,63	%	Ae n=128,10	%	p
Ibuprofeno	5,91	7,52	11,82	9,23	0,789
Ketoprofeno	36,36	46,24	0	0,00	<0,0001
Metamizol/Nolotil	13,56	17,25	40,68	31,76	0,0322
Paracetamol	22,8	29,00	17,1	13,35	0,0047
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	58,5	45,67	<0,0001

Tabla 204.Comparación del gasto en analgésicos en el grupo GA.

AINEs	Ac n=184,26	%	Ae n=128,10	%	p
Ibuprofeno	0	0,00	11,82	9,23	<0,0001
Ketoprofeno	109,08	59,20	0	0,00	<0,0001
Metamizol/Nolotil	6,78	3,68	40,68	31,76	<0,0001
Paracetamol	68,4	37,12	17,1	13,35	<0,0001
Etoricoxib/Arcoxia	0	0,00	58,5	45,67	<0,0001

Tabla 205.Comparación del gasto en analgésicos en el grupo GA.

AINEs	Aa	Ab	Ac	Ae
Ibuprofeno	25,00	25,00	0,00	50,00
Ketoprofeno	7,69	23,08	69,23	0,00
Metamizol/Nolotil	0,00	22,22	11,11	66,67
Paracetamol	0,00	21,05	63,16	15,79
Etoricoxib/Arcoxia	0,00	0,00	0,00	100,00

Tabla 206.Distribución del gasto en analgésicos en el grupo GA.



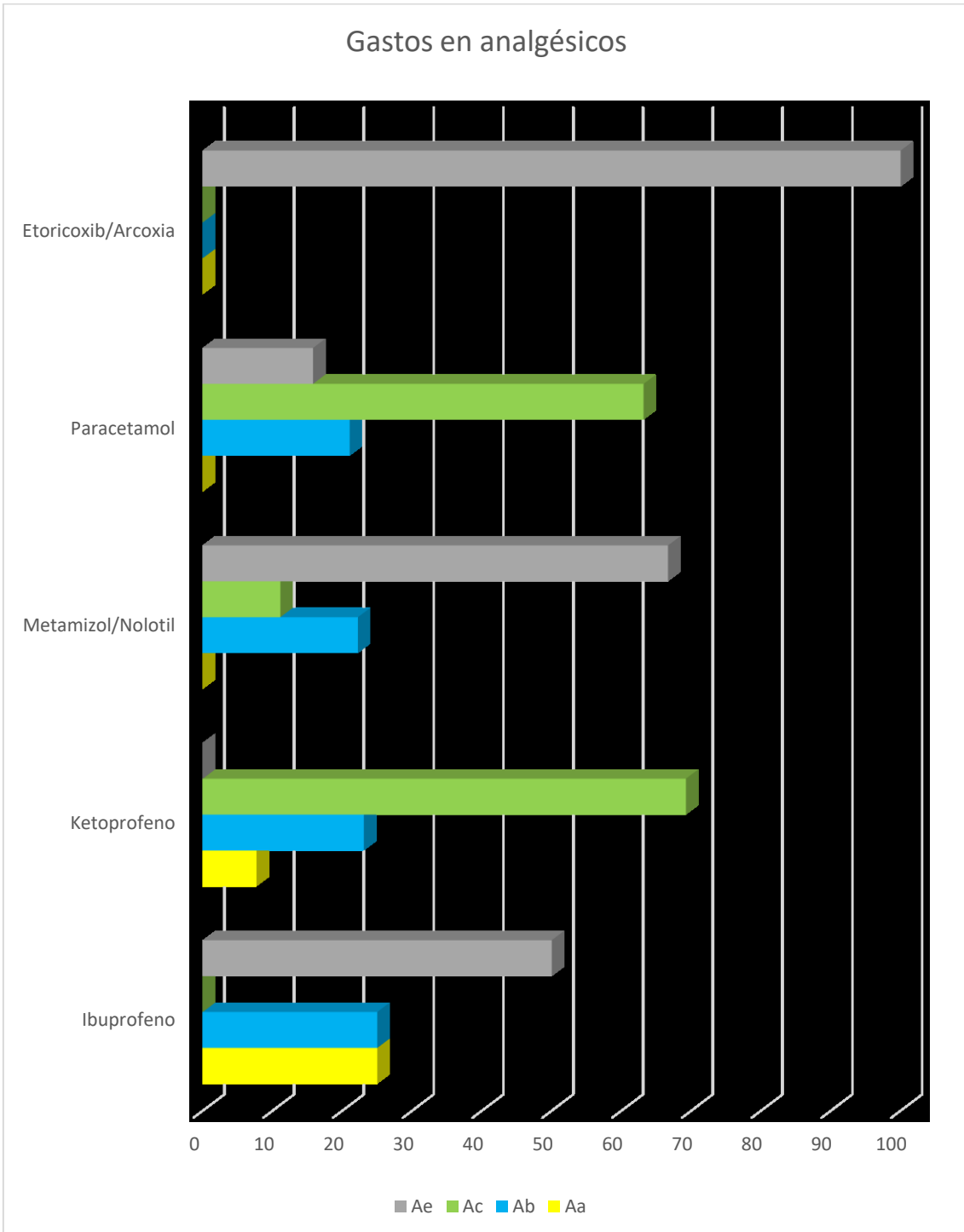


Figura 78. Distribución del gasto en analgésicos en el grupo GA.

#### 4.2.15. Uso de protector gástrico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 79, y las tablas 207 a 211 muestran la distribución y comparación del uso de protector gástrico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se declaran diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del uso de protector gástrico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

Protector gástrico	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ae n=39	General
Omeprazol	0	6	9	12	27
Lansoprazol	0	0	2	0	2

Tabla 207. Distribución del uso de protector gástrico en el grupo GA.

Protector gástrico	Aa n=33	%	Ab n=147	%	p
Omeprazol	0	0,00	6	4,08	0,593
Lansoprazol	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Protector gástrico	Aa n=33	%	Ac n=132	%	p
Omeprazol	0	0,00	9	6,82	0,2067
Lansoprazol	0	0,00	2	1,52	>0,9999
Protector gástrico	Aa n=33	%	Ae n=39	%	p
Omeprazol	0	0,00	12	30,77	0,0003
Lansoprazol	0	0,00	0	0,00	>0,9999

Tabla 208. Comparación del uso de protector gástrico en el grupo GA.

Protector gástrico	Ab n=147	%	Ac n=132	%	p
Omeprazol	6	4,08	9	6,82	0,0347
Lansoprazol	0	0,00	2	1,52	0,0466
Protector gástrico	Ab n=147	%	Ae n=39	%	p
Omeprazol	6	4,08	12	30,77	<0,0001
Lansoprazol	0	0,00	0	0,00	1

Tabla 209. Comparación del uso de protector gástrico en el grupo GA.

Protector gástrico	Ac n=132	%	Ae n=39	%	p
Omeprazol	9	6,82	12	30,77	0,0003
Lansoprazol	2	1,52	0	0,00	>0,9999

Tabla 210. Comparación del uso de protector gástrico en el grupo GA.

Protector gástrico	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ae n=39
Omeprazol	0,00	4,08	6,82	30,77
Lansoprazol	0,00	0,00	1,52	0,00

Tabla 211. Distribución del uso de protector gástrico en el grupo GA.

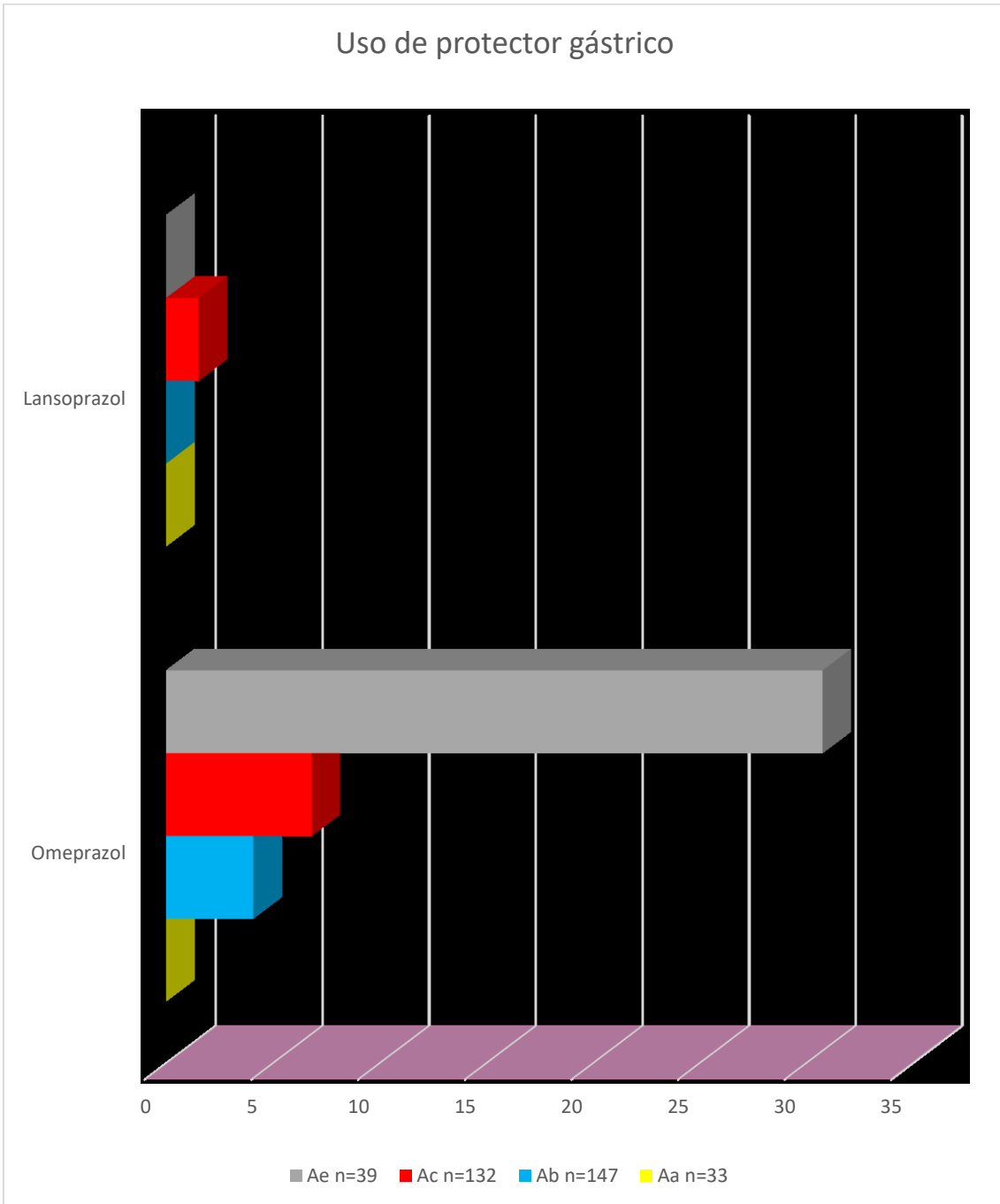


Figura 79. Distribución del uso de protector gástrico en el grupo GA.

#### 4.2.16. Gasto en protector gástrico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 80, y las tablas 212 a 215 muestran la distribución y comparación del gasto en protector gástrico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se resaltan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto en protector gástrico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

Protector gástrico	Precio	Ab n=24,90	Ac n=69,19	Ae n=49,80	General
Omeprazol	4,15	24,9	37,35	49,8	112,05
Lansoprazol	15,92	0	31,84	0	31,84
<b>Total</b>		24,9	69,19	49,8	143,89

Tabla 212. Distribución del gasto en protector gástrico en el grupo GA.

Protector gástrico	Ab n=24,90	%	Ac n=69,19	%	p
Omeprazol	24,9	100,00	37,35	53,98	<0,0001
Lansoprazol	0	0,00	31,84	46,02	<0,0001
Protector gástrico	Ab n=24,90	%	Ae n=49,80	%	p
Omeprazol	24,9	100,00	49,8	100,00	1
Lansoprazol	0	0,00	0	0,00	1

Tabla 213. Comparación del gasto en protector gástrico en el grupo GA.

Protector gástrico	Ac n=69,19	%	Ae n=49,80	%	p
Omeprazol	37,35	53,98	49,8	100,00	<0,0001
Lansoprazol	31,84	46,02	0	0,00	<0,0001

Tabla 214. Comparación del gasto en protector gástrico en el grupo GA.

Protector gástrico	Ab	Ac	Ae
Omeprazol	22,22	33,33	44,44
Lansoprazol	0,00	100,00	0,00

Tabla 215. Distribución del gasto en protector gástrico en el grupo A.

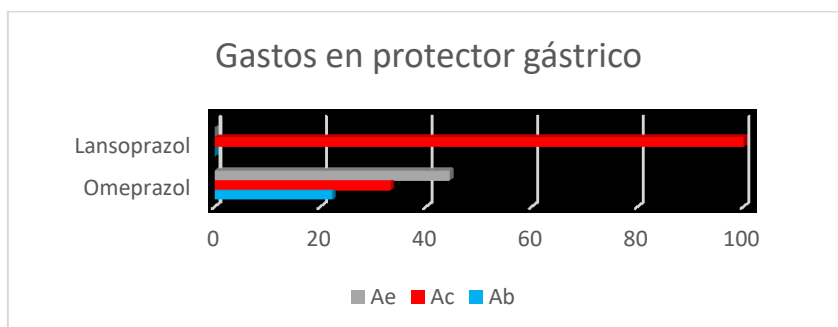


Figura 80. Distribución del gasto en protector gástrico en el grupo GA.

#### 4.2.17. Realización de pruebas de imagen en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe

La figura 81, y las tablas 216 a 221 muestran la distribución y comparación de la realización de pruebas de imagen en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe. Se informan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de la realización de pruebas de imagen en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe.

Otras pruebas	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39	General
TAC	18	33	48	45	15	159
Ecografía renal-vejiga	19	61	55	51	6	192
Cistografía	0	12	9	3	9	33
Urografía	0	6	3	0	0	9
CUMS	9	15	18	15	12	69

Tabla 216. Distribución de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

Otras pruebas	Aa n=33	%	Ab n=147	%	p
TAC	18	54,55	33	22,45	0,0002
Ecografía renal-vejiga	19	57,58	61	8,33	0,0049
Cistografía	0	0,00	12	1,64	0,1313
Urografía	0	0,00	6	0,82	0,593
CUMS	9	27,27	15	2,05	0,009
Otras pruebas	Aa n=33	%	Ac n=132	%	p
TAC	18	54,55	48	36,36	0,0736
Ecografía renal-vejiga	19	57,58	55	41,67	0,1191
Cistografía	0	0,00	9	6,82	0,2067
Urografía	0	0,00	3	2,27	>0,9999
CUMS	9	27,27	18	13,64	0,0686
Otras pruebas	Aa n=33	%	Ad n=93	%	p
TAC	18	54,55	45	48,39	0,6857
Ecografía renal-vejiga	19	57,58	51	54,84	0,8404
Cistografía	0	0,00	3	3,23	0,5663
Urografía	0	0,00	0	0,00	>0,9999
CUMS	9	27,27	15	16,13	0,1979
Otras pruebas	Aa n=33	%	Ae n=39	%	
TAC	18	54,55	15	38,46	0,2359
Ecografía renal-vejiga	19	57,58	6	15,38	0,0004
Cistografía	0	0,00	9	23,08	>0,9999
Urografía	0	0,00	0	0,00	>0,9999
CUMS	9	27,27	12	30,77	0,7992

Tabla 217. Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

Otras pruebas	Ab n=147	%	Ac n=132	%	p
TAC	33	22,45	48	36,36	0,0056
Ecografía renal-vejiga	61	8,33	55	41,67	0,0457
Cistografía	12	1,64	9	6,82	0,8242
Urografía	6	0,82	3	2,27	0,5108
CUMS	15	2,05	18	13,64	0,2716
Otras pruebas	Ab n=147	%	Ad n=93	%	p
TAC	33	22,45	45	48,39	<0,0001
Ecografía renal-vejiga	61	8,33	51	54,84	0,0001
Cistografía	12	1,64	3	3,23	0,18
Urografía	6	0,82	0	0,00	0,0856
CUMS	15	2,05	15	16,13	0,1571
Otras pruebas	Ab n=147	%	Ae n=39	%	p
TAC	33	22,45	15	38,46	0,036
Ecografía renal-vejiga	61	8,33	6	15,38	0,0541
Cistografía	12	1,64	9	23,08	0,0166
Urografía	6	0,82	0	0,00	0,3496
CUMS	15	2,05	12	30,77	0,0014

Tabla 218. Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

Otras pruebas	Ac n=132	%	Ad n=93	%	p
TAC	48	36,36	45	48,39	0,0758
Ecografía renal-vejiga	55	41,67	51	54,84	0,0583
Cistografía	9	6,82	3	3,23	0,3675
Urografía	3	2,27	0	0,00	0,2693
CUMS	18	13,64	15	16,13	0,7025
Otras pruebas	Ac n=132	%	Ae n=39	%	p
TAC	48	36,36	15	38,46	0,8513
Ecografía renal-vejiga	55	41,67	6	15,38	0,0023
Cistografía	9	6,82	9	23,08	0,007
Urografía	3	2,27	0	0,00	>0,9999
CUMS	18	13,64	12	30,77	0,0286

Tabla 219. Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

Otras pruebas	Ad n=93	%	Ae n=39	%	p
TAC	45	48,39	15	38,46	0,3411
Ecografía renal-vejiga	51	54,84	6	15,38	<0,0001
Cistografía	3	3,23	9	23,08	0,0009
Urografía	0	0,00	0	0,00	>0,9999
CUMS	15	16,13	12	30,77	0,0635

Tabla 220.Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

Otras pruebas	Aa n=33	Ab n=147	Ac n=132	Ad n=93	Ae n=39
TAC	54,55	22,45	36,36	48,39	38,46
Ecografía renal-vejiga	57,58	41,50	41,67	54,84	15,38
Cistografía	0,00	8,16	6,82	3,23	23,08
Urografía	0,00	4,08	2,27	0,00	0,00
CUMS	27,27	10,20	13,64	16,13	30,77

Tabla 221.Distribución de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.



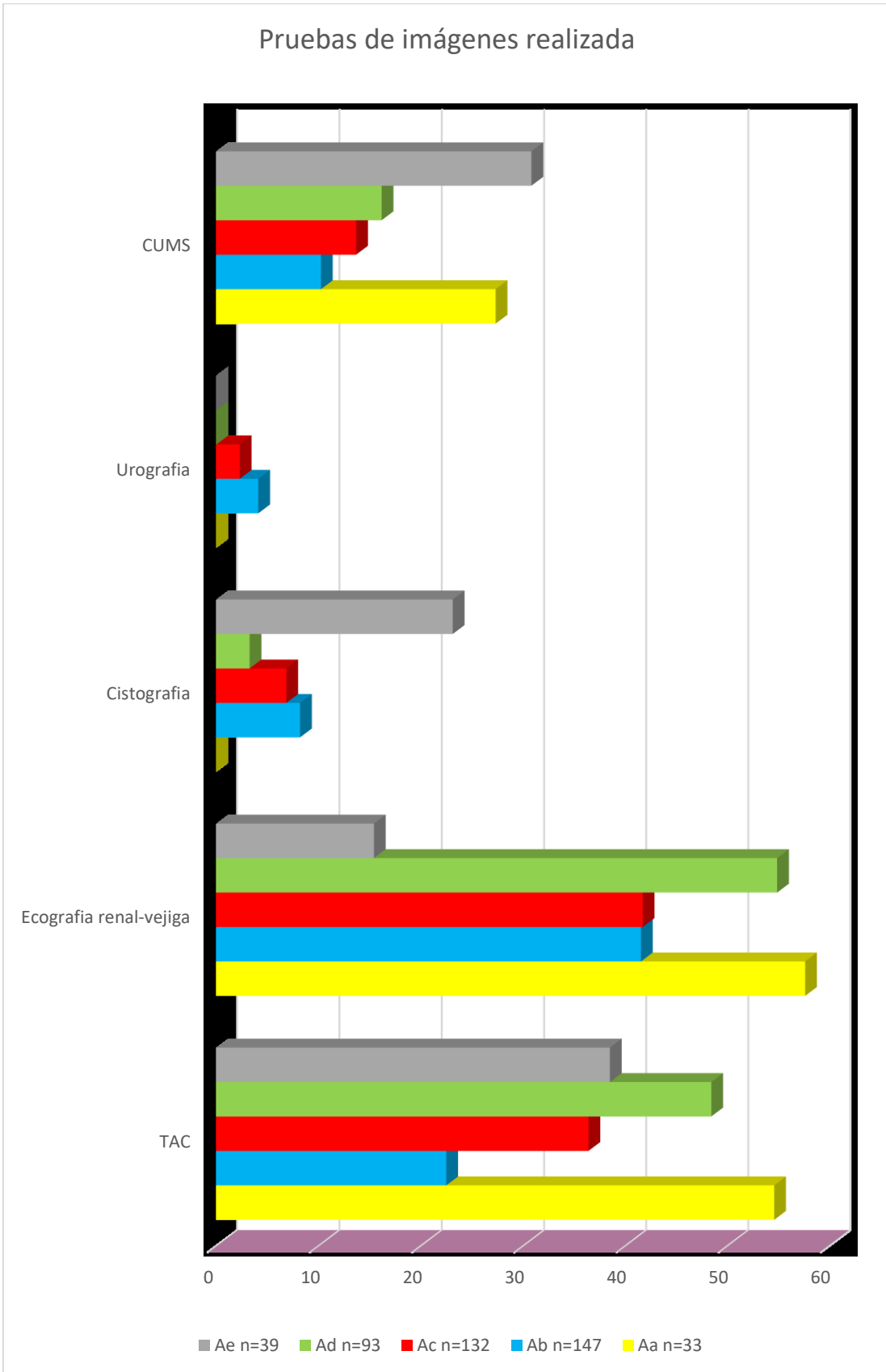


Figura 81. Distribución de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

### 4.3. ANÁLISIS DEL GRUPO C

En el estudio del grupo C es importante definir los diferentes subgrupos, GCa que son las pacientes que han recibido tratamiento con biofeedback de suelo pelviano con electrodos de superficie sin electroestimulación, GCb que han utilizado como tratamiento Manosar de la marca Arafarma, GCc que han recibido glicosaminoglicanos endovesicales con o sin toxina botulínica también endovesical, y GCd que han recibido estrógenos tópicos (Colpotrofin).

#### 4.3.1. Edad en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

Las figuras 82 a 84, y la tabla 222 muestran la distribución y comparación de la edad en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GC y GCd. La edad media es de 61,11 años, SD 16,48 años, mediana 63 años, rango 19-88 años. La edad en el grupo C, es inferior en GCa ( $p=0,000001$ ).

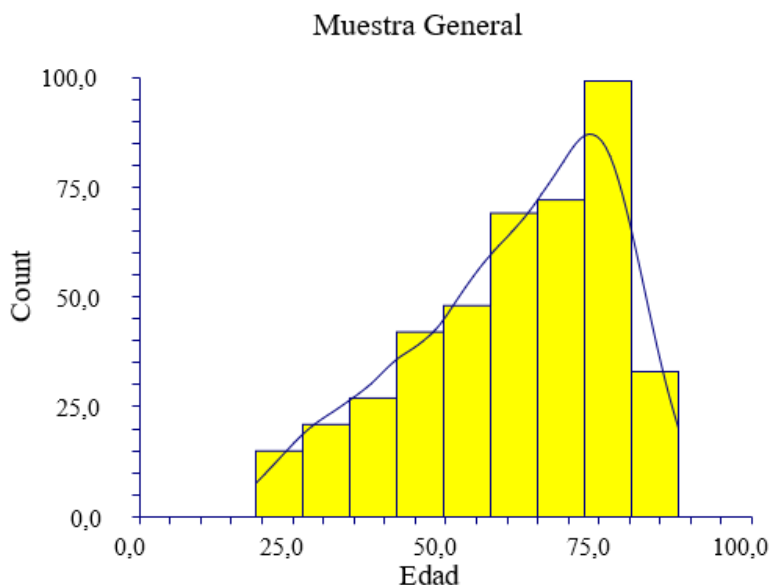


Figura 82. Distribución de la edad en el grupo GC.

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
Ca	52.70	13.95	56	23-71
Cb	60.35	20.16	69	19-88
Cc	63.90	14.94	68	25-87
Cd	66.28	12.28	61	51-85

Tabla 222. Edad en Ca,Cb,Cc,Cd

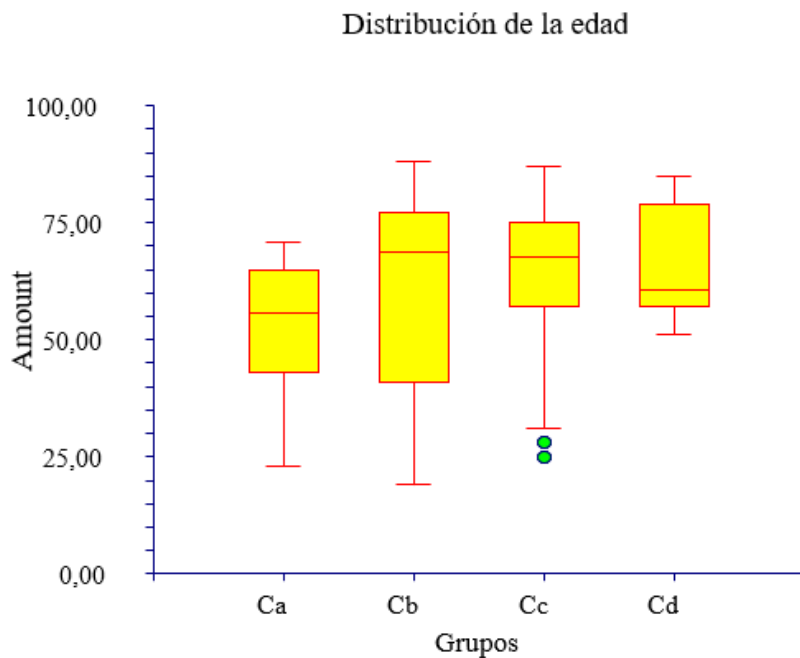


Figura 83. Distribución de la edad en el grupo GC.

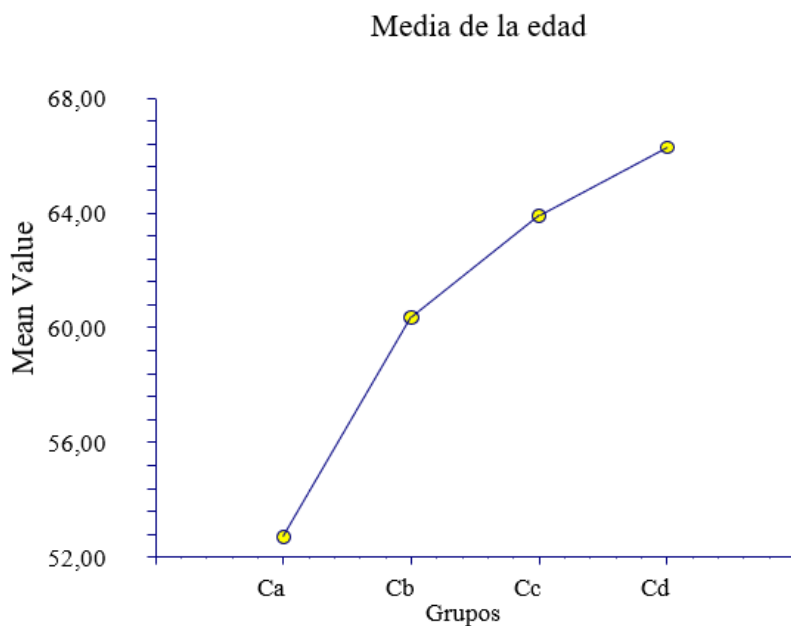


Figura 84. Media de la edad en el grupo GC.

#### 4.3.2. Índice de masa corporal en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

Las figuras 85 a 87, y la tabla 223 muestran la distribución y comparación del IMC en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. El IMC es de media 28,86 kg/m<sup>2</sup>, SD 4,42, mediana 28,12, rango 21,83-41,91. No se encuentran diferencias respecto al IMC en el grupo GC ( $p=0,291800$ ).

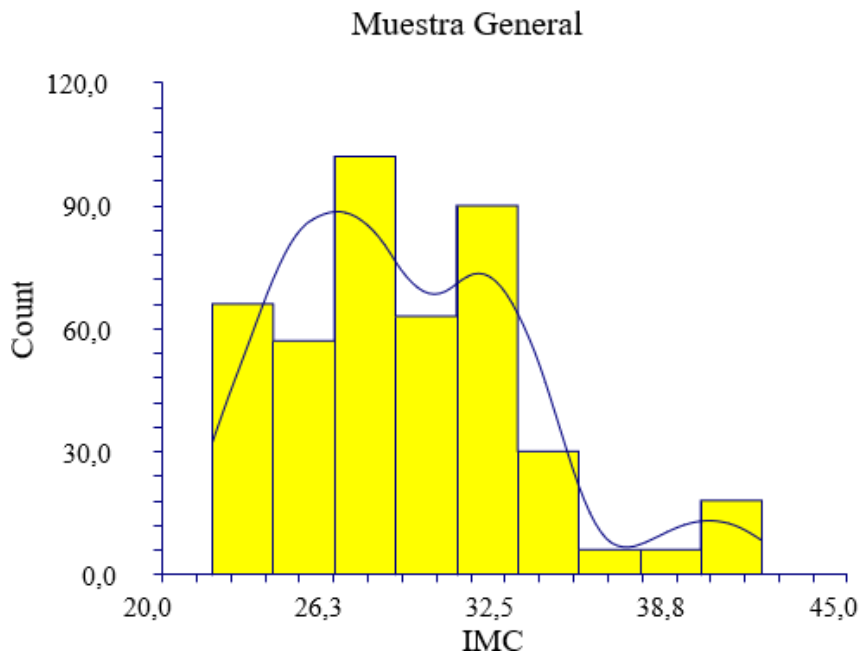


Figura 85. Distribución del IMC en grupo GC.

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
Ca	29.04	4.29	28.92	22.22-40.23
Cb	28.49	4.92	26.95	21.83-40.23
Cc	29.09	4.36	28.63	22.22-41.91
Cd	27.41	2.79	26.84	23.44-32.46

Tabla 223. IMC en Ca,Cb,Cc,Cd

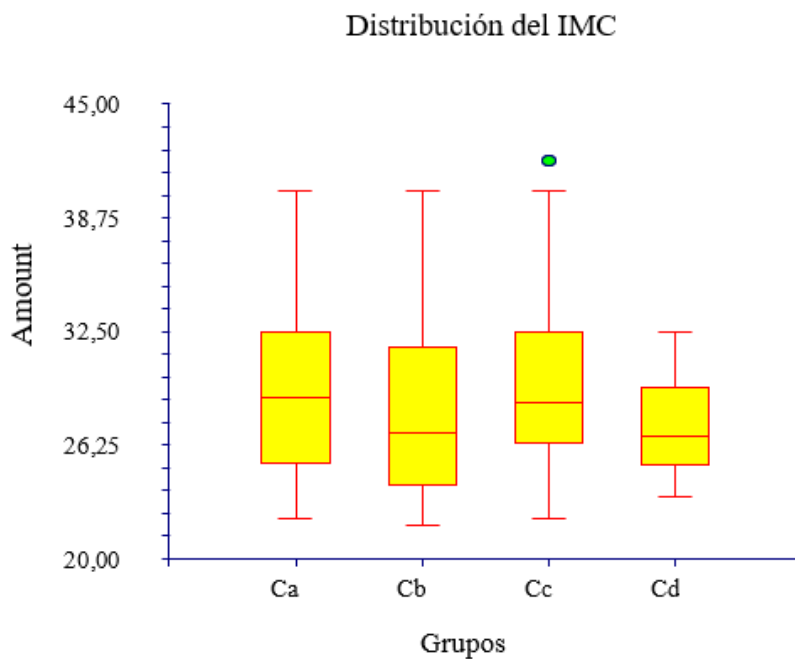


Figura 86. Distribución del IMC en el grupo GC.

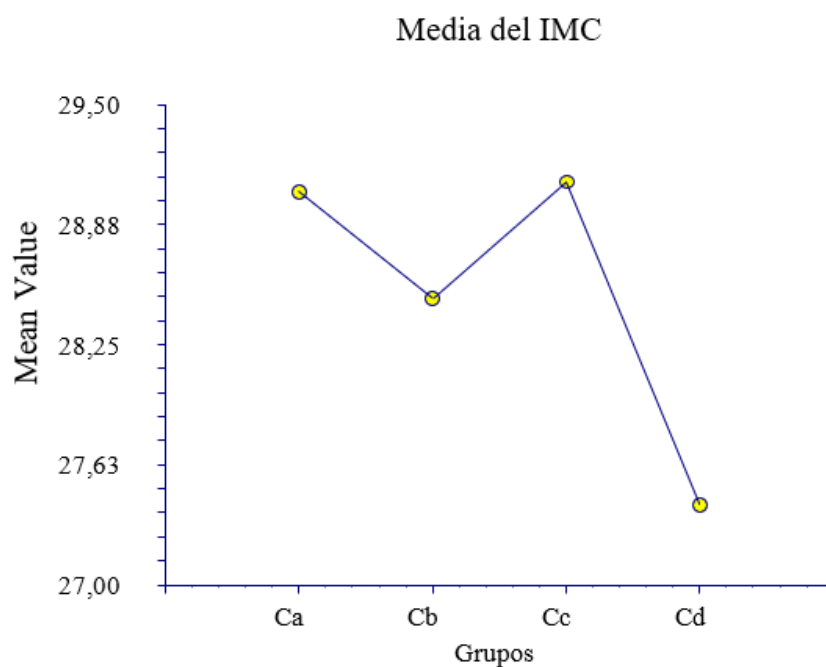


Figura 87. Media del IMC en el grupo GC.

#### 4.3.3. Gastos en tratamiento en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

Las figuras 88 a 90, y las tablas 224 a 225 muestran la distribución y comparación del gasto en tratamiento en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. La media del gasto es 587,71 €, SD 294,15 €, mediana 767,84 €, rango 234,36-960 €. El gasto en tratamiento en el grupo GC es inferior en GCb ( $p=0,00001$ ).

Tratamiento	Grupo	Precio	n	Total	%
Biofeedback	Ca	310,6	84	26090,4	9,23
Manosa	Cb	234,36	99	23201,64	8,20
Botox/GAG/laluril/Citistal	Cc	960	234	224640	79,44
Colpotrofin	Cd	421,5	21	8851,5	3,13
<b>Total</b>		<b>1926,46</b>	<b>438</b>	<b>282783,54</b>	<b>100,00</b>

Tabla 224. Distribución del tratamiento en el grupo GC.

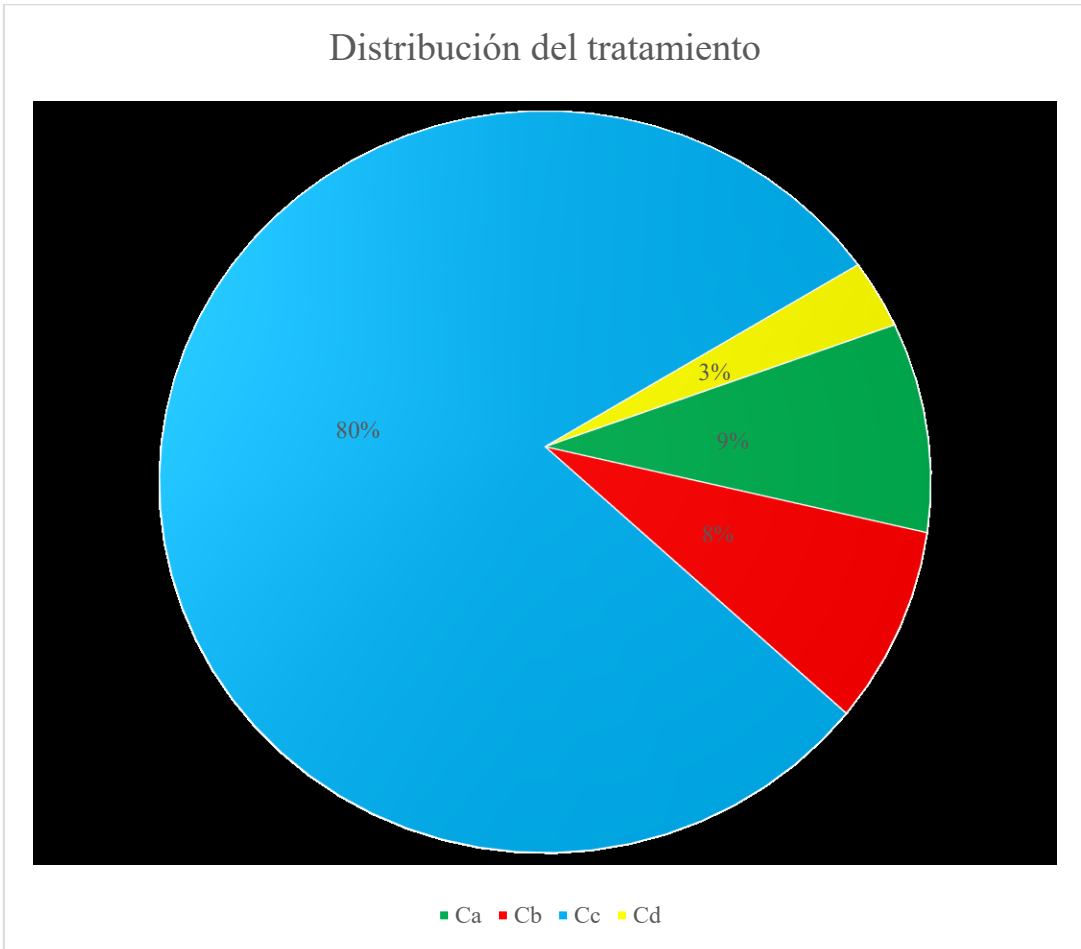


Figura 88. Distribución del tratamiento en el grupo GC.

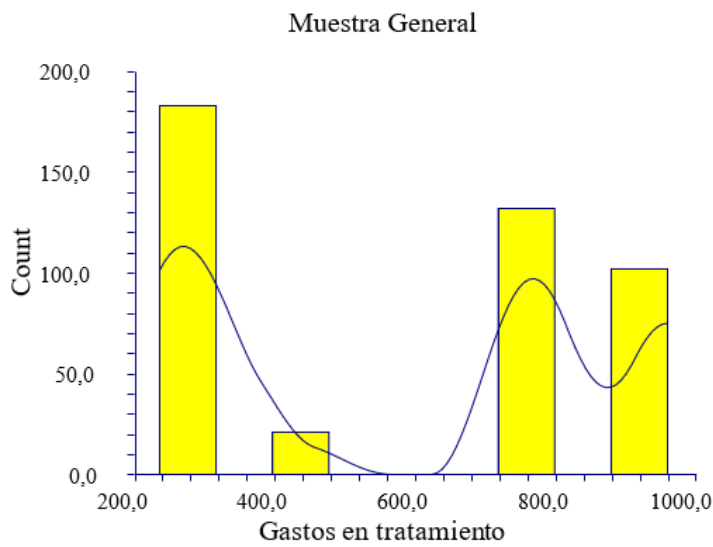


Figura 89. Distribución del gasto en tratamiento en el grupo GC.

Grupo	media	Sd	Mediana	Rango
Ca	310.60	0.10	310	310-310,60
Cb	234.36	0.30	234	234-234.36
Cc	851.60	95.49	767.84	767.84-960
Cd	421.5	0.50	421	421-421.50

Tabla 225. Gasto en tratamiento en Ca, Cb, Cc, Cd.

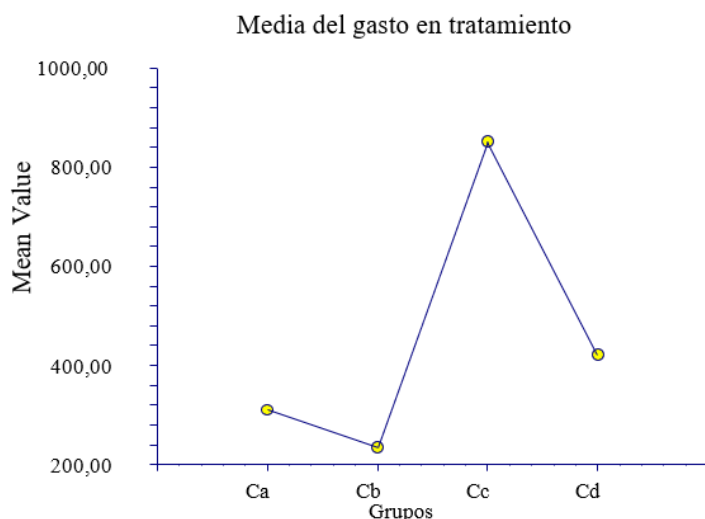


Figura 90. Media del gasto en tratamiento en el grupo GC.

#### 4.3.4. Días de tratamiento en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

Las figuras 91 a 94, y las tablas 226 a 227 muestran la distribución y comparación de los días de tratamiento en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. La media de los días de tratamiento es 67,28 días, SD 83,57 días, mediana 20 días, rango 2-248 días. Los días de tratamiento en el grupo GC son menores en GCc ( $p=0,00001$ ).

Tratamiento	Grupo	n	Días totales de duración del protocolo	%
Biofeedback	Ca	84	140	8,37
Manosa	Cb	99	183	76,57
Botox/GAG/laluril®/Cystistat®	Cc	234	210	5,02
Colpotrofin®	Cd	21	42	5,02
<b>Total</b>		<b>438</b>		

Tabla 226. Distribución de días en tratamiento en el grupo GC.

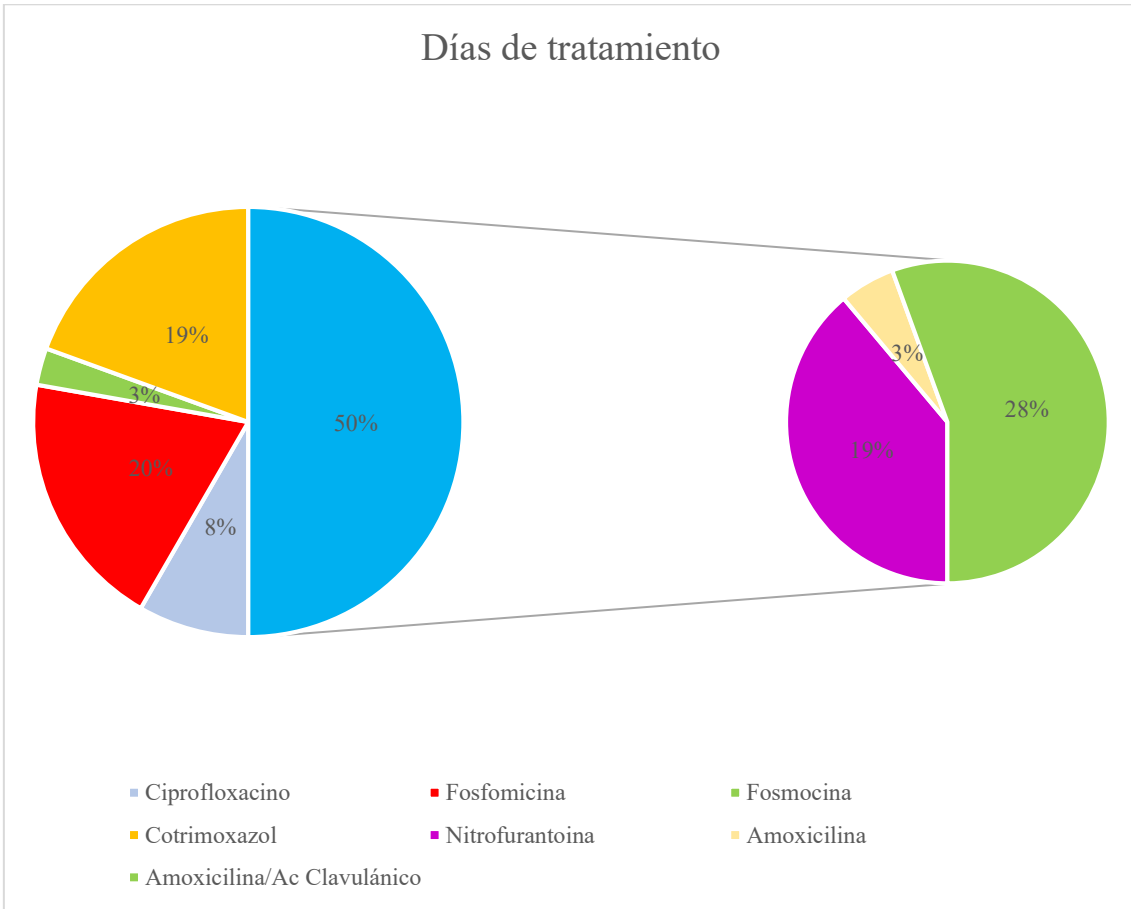


Figura 91. Distribución de días en tratamiento en el grupo GC.

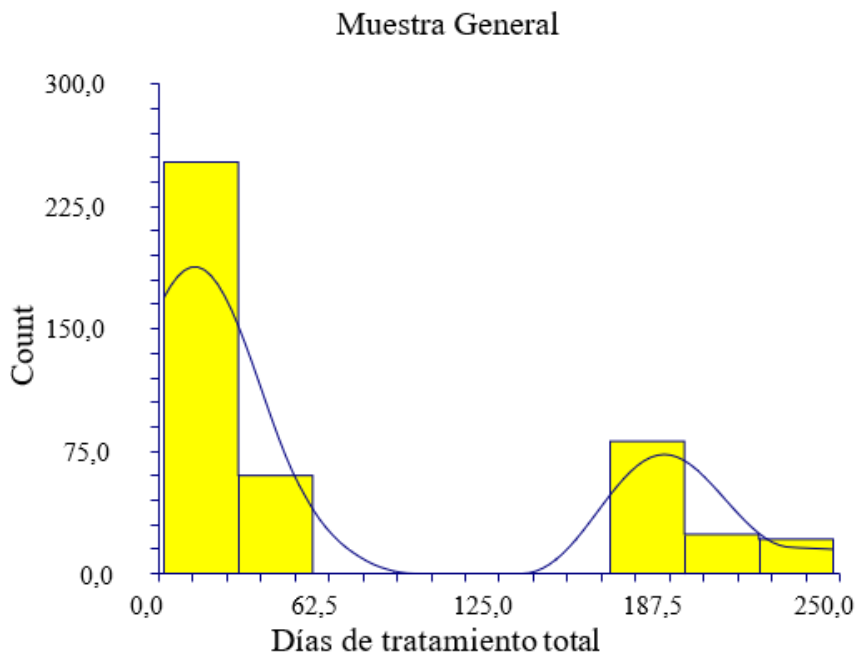


Figura 92. Distribución de los días de cada tratamiento en el grupo GC.



Grupo	media	Sd	Mediana	Rango
Ca	39.03	52.97	20	20-248
Cb	188.39	14.99	183	183-248
Cc	23.05	51.83	7	2-248
Cd	102.14	91.96	45	45-248

Tabla 227. Días de cada tratamiento en Ca,Cb,Cc,Cd

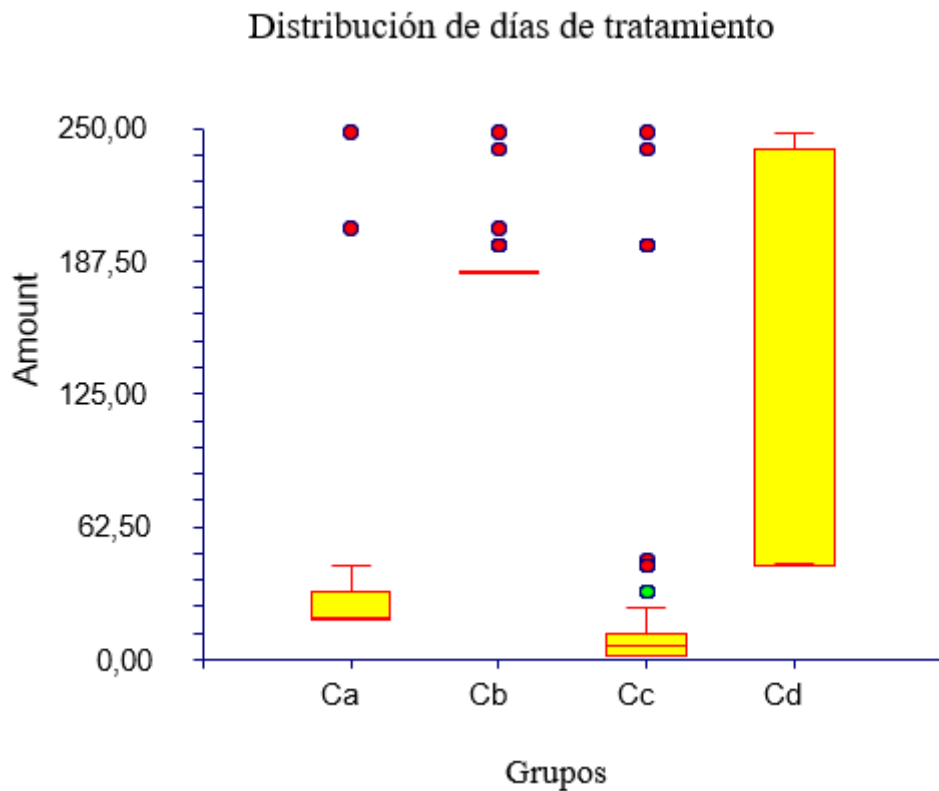


Figura 93. Distribución de los días de cada tratamiento en el grupo GC.

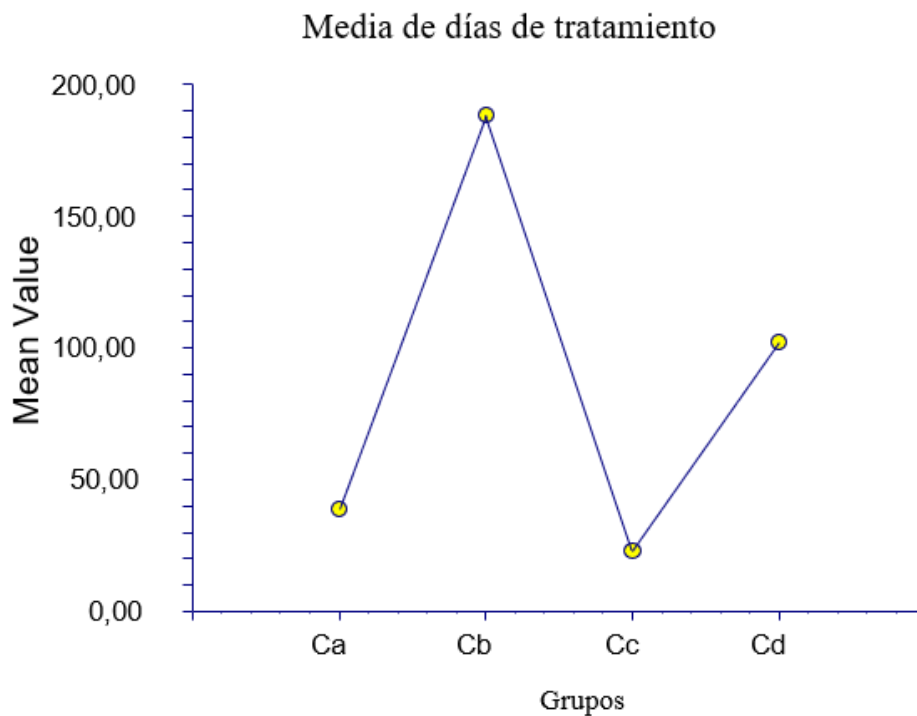


Figura 94. Media de los días de cada tratamiento en el grupo GC.

#### **4.3.5. Tiempo de evolución de padecimiento de la ITU en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Las figuras 95 a 98, y la tabla 228 muestran la distribución y comparación del tiempo de evolución de padecimiento de la ITU en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. El tiempo de evolución es de media 2.754,80 días, SD 268,82 días, mediana 2.727 días, rango 2.372-3.477 días. No se encuentran diferencias en el tiempo de evolución de padecimiento de la ITU en el grupo C ( $p=0,063887$ ).

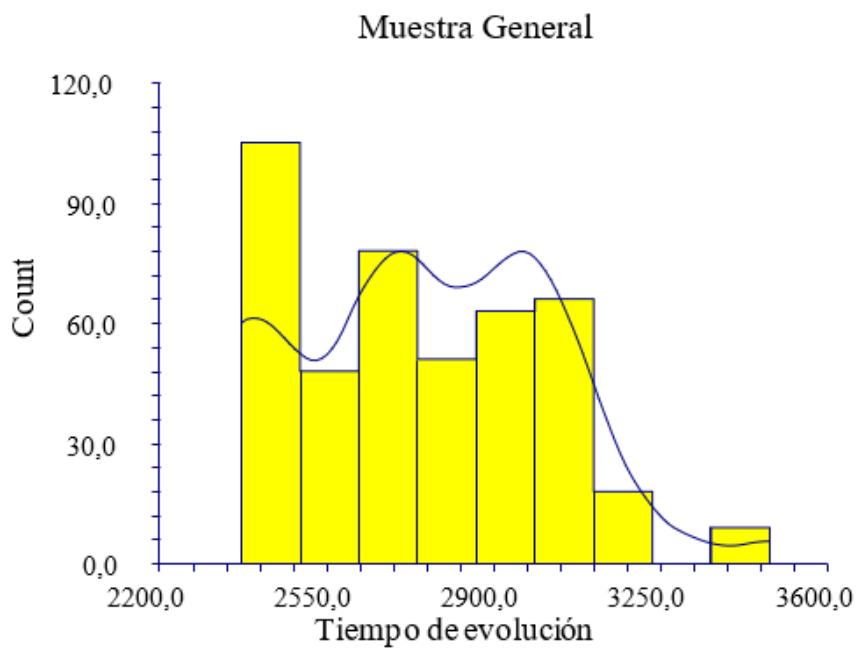


Figura 95. Distribución del tiempo de evolución en el grupo GC.

<b>Grupo</b>	<b>media</b>	<b>Sd</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Ca</b>	2785.57	280.77	2772	2372-3477
<b>Cb</b>	2751.39	262.04	2727	2372-3477
<b>Cc</b>	2733.79	259.41	2727	2372-3207
<b>Cd</b>	2882	324.32	2847	2372-3477

Tabla 228. Tiempo de evolución en Ca,Cb,Cc,Cd

Distribución del tiempo de evolución

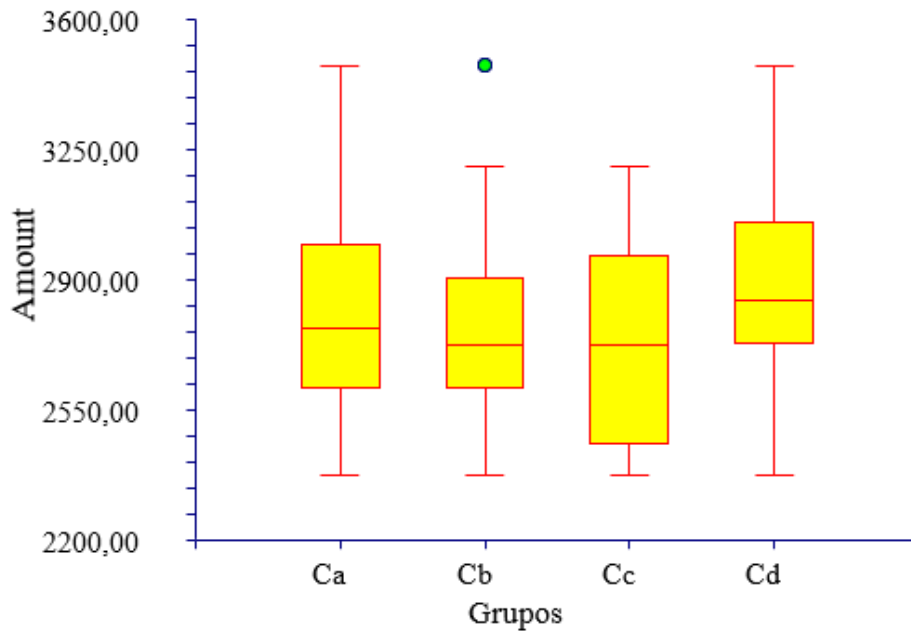


Figura 96. Distribución del tiempo de evolución en el grupo GC.

Media del tiempo de evolución

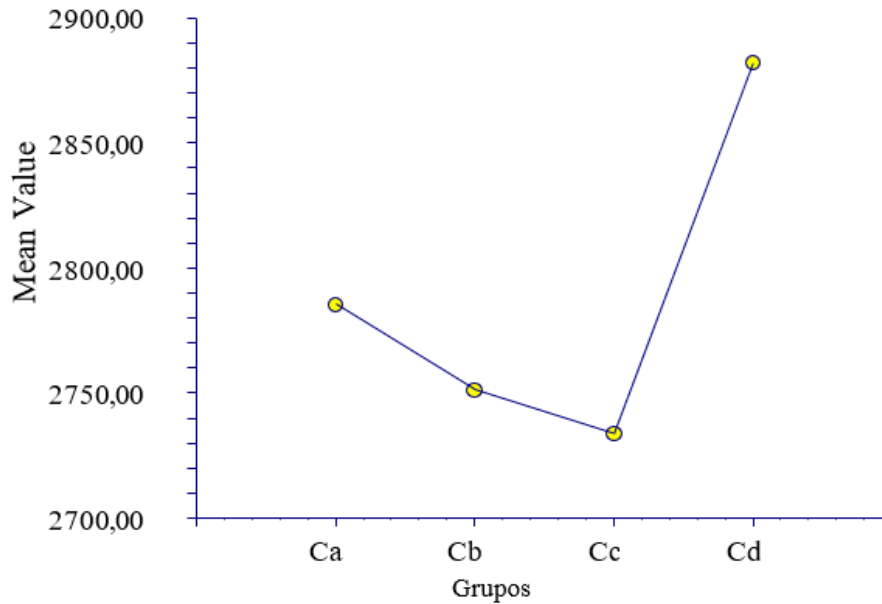


Figura 97. Media del tiempo de evolución en el grupo GC.

#### 4.3.6. Primeras consultas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

Las figuras 98 a 99, y las tablas 229 a 230 muestran la distribución y comparación del número de primeras consultas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se destacan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del número de primeras consultas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Grupo	Primeras consultas n=438	%
Ca	84	19,18
Cb	99	22,60
Cc	234	53,42
Cd	21	4,79

Tabla 229. Distribución del número de primeras consultas en el grupo GC.

Primeras consultas n=438	n	%		n	%	p
Ca	84	19,18	Cb	99	22,60	0,2446
Ca	84	19,18	Cc	234	53,42	<0,0001
Ca	84	19,18	Cd	21	4,79	<0,0001
Cb	99	22,60	Cc	234	53,42	<0,0001
Cb	99	22,60	Cd	21	4,79	<0,0001
Cc	234	53,42	Cd	21	4,79	<0,0001

Tabla 230. Comparación del número de primeras consultas en el grupo GC.

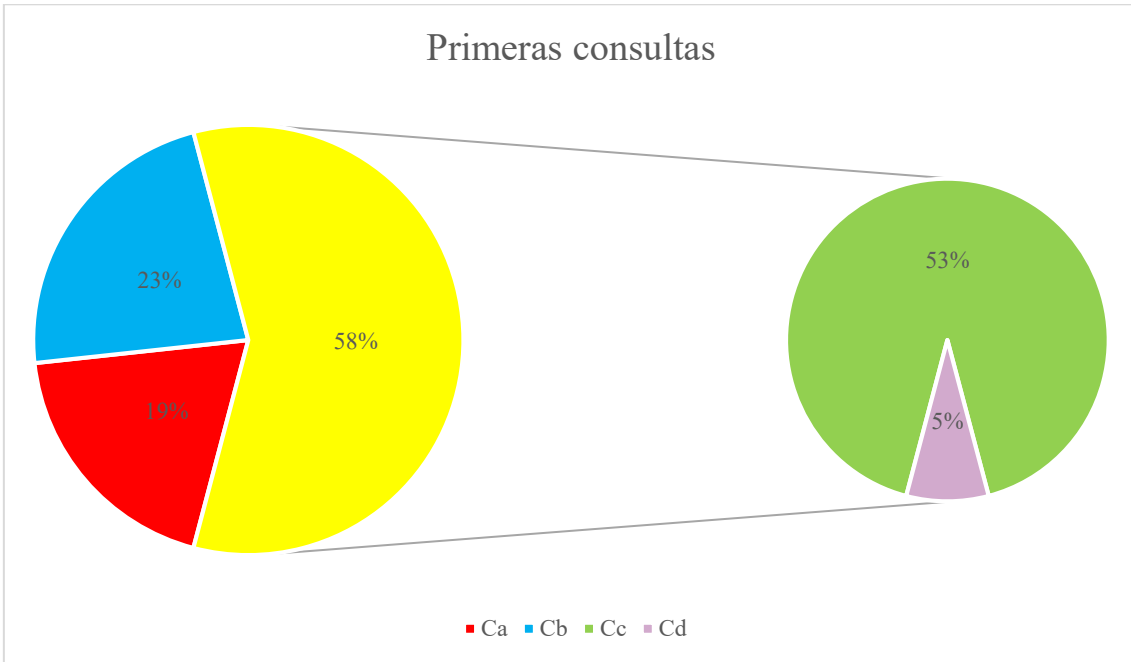


Figura 98. Distribución del número de primeras consultas en el grupo GC.

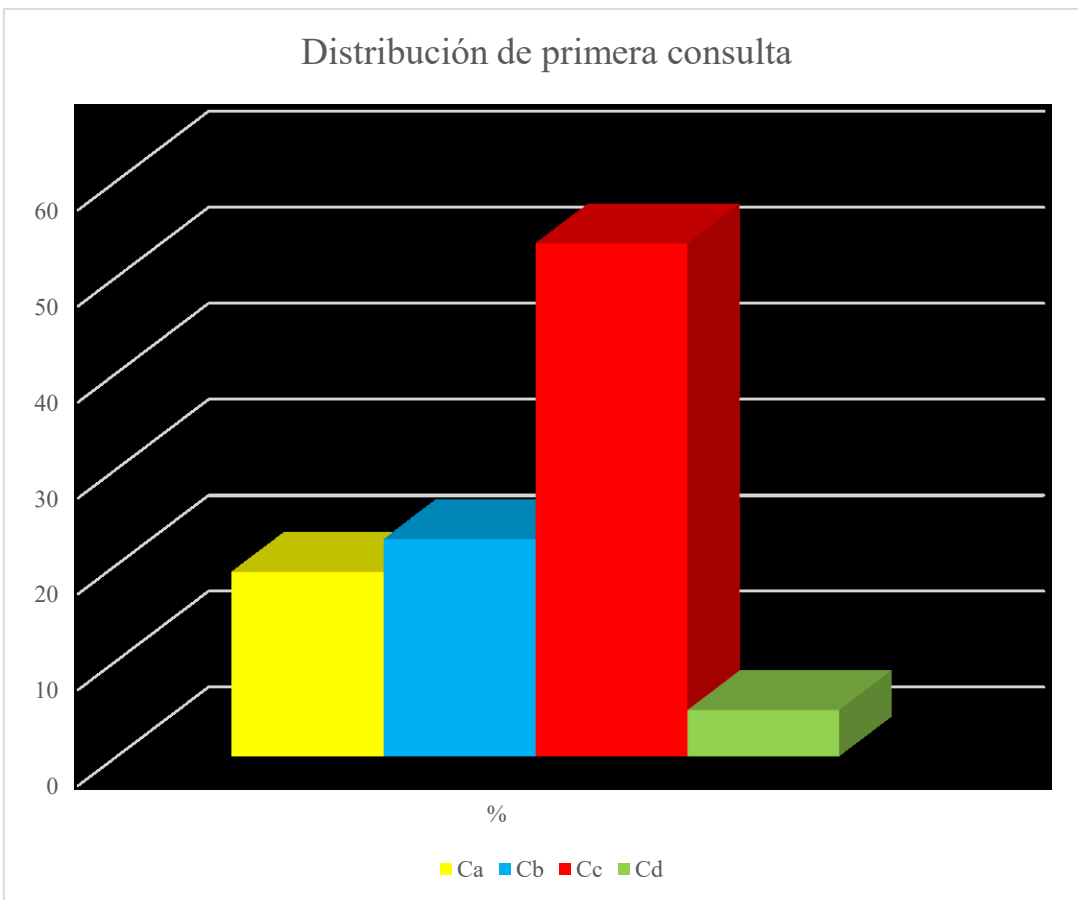


Figura 99. Distribución de número de primeras consultas en el grupo GC.

#### 4.3.7. Gasto en primeras consultas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 100, y las tablas 231 a 232 muestran la distribución y comparación del gasto en primeras consultas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se indican diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto en primeras consultas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Grupo	Primeras consultas	Total, n=98.825,94euros	%
Ca	84	18.952,92	19,18
Cb	99	22.337,37	22,60
Cc	234	52.797,42	53,42
Cd	21	4.738,23	4,79
<b>Total</b>		98.825,94	

Tabla 231. Distribución del gasto de primeras consultas en el grupo GC.

Primeras consultas n=98825,94	n (euros)	%	Subgrupo	n (euros)	%	P
Ca	18.952,92	19.18	Cb	22.337,37	22.60	<0,0001
Ca	18.952,92	19.18	Cc	52.797,42	53.42	<0,0001
Ca	18.952,92	19.18	Cd	4.738,23	4.79	<0,0001
Cb	22.337,37	22.60	Cc	52.797,42	53.42	<0,0001
Cb	22.337,37	22.60	Cd	4.738,23	4.79	<0,0001
Cc	52.797,42	53.42	Cd	4.738,23	4.79	<0,0001

Tabla 232. Comparación del gasto de primeras consultas en el grupo GC.

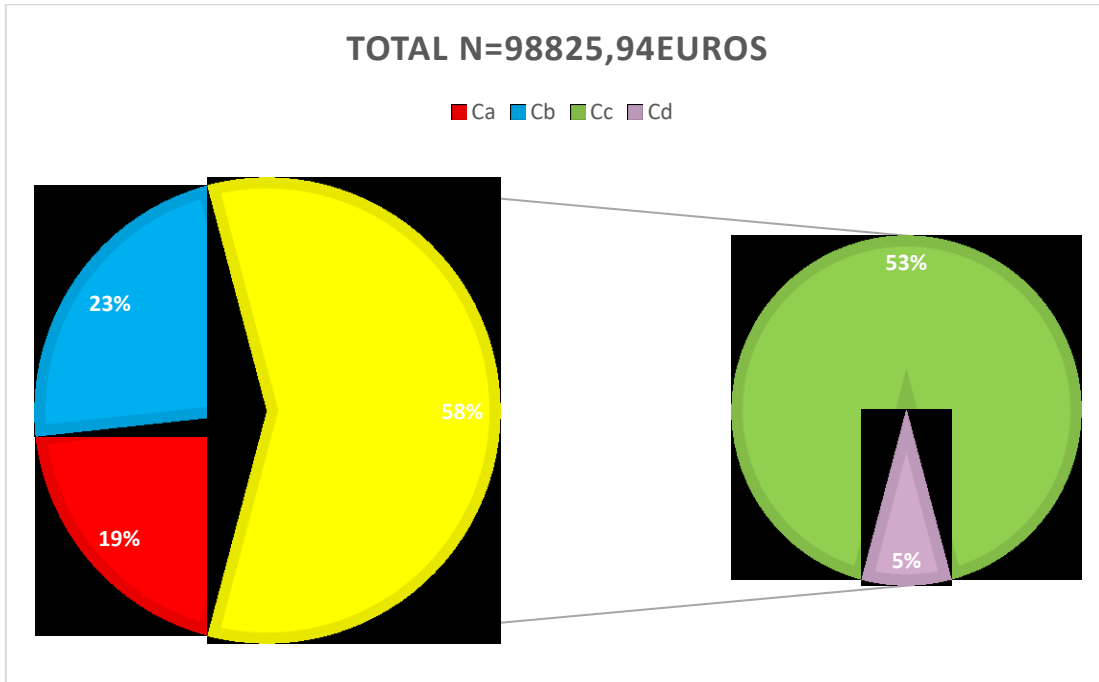


Figura 100. Distribución del gasto de primeras consultas en el grupo GC.

#### 4.3.8. Consultas sucesivas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

Las figuras 101 a 103, y la tabla 233 muestran la distribución y comparación del número de consulta sucesivas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. El número de consultas sucesivas es de media 3,24 consultas, SD 1,99 consultas, mediana 3 consultas, rango 1-12 consultas. No se encuentran diferencias en el número de consultas sucesivas en el grupo GC y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd ( $p=0,702677$ ).



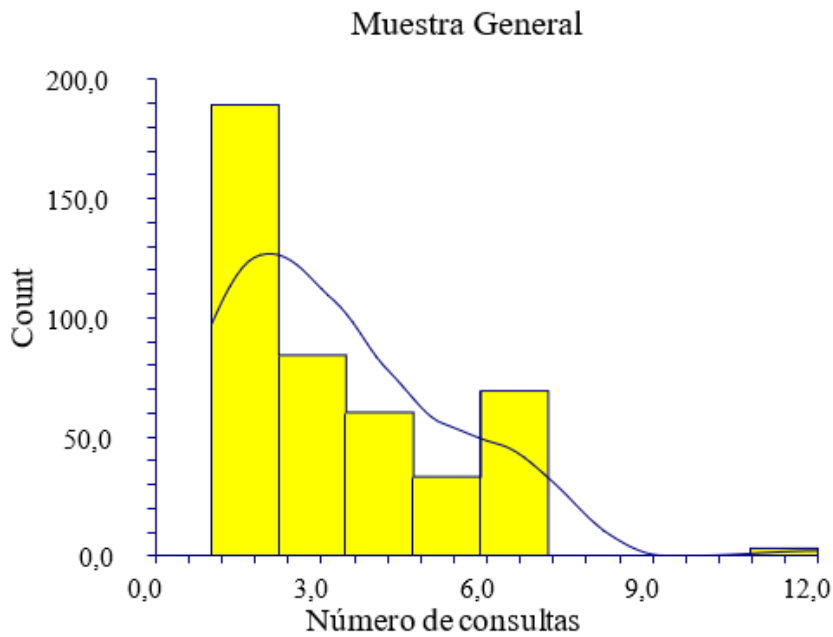


Figura 101. Distribución del número de consultas sucesivas en el grupo GC.

Grupo	media	Sd	Mediana	Rango
Ca	3.14	2.38	2.5	1-12
Cb	3.21	1.79	3	1-7
Cc	3.25	1.84	3	1-7
Cd	3.71	2.72	3	1-7

Tabla 233. Número de consultas sucesivas en Ca,Cb,Cc,Cd.

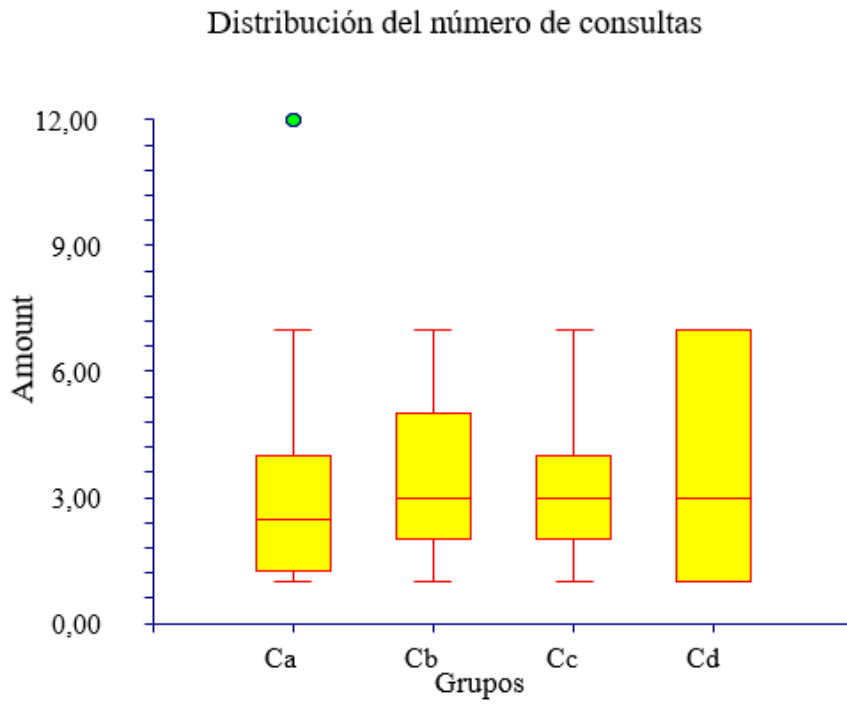


Figura 102. Distribución del número de consultas sucesivas en el grupo GC.

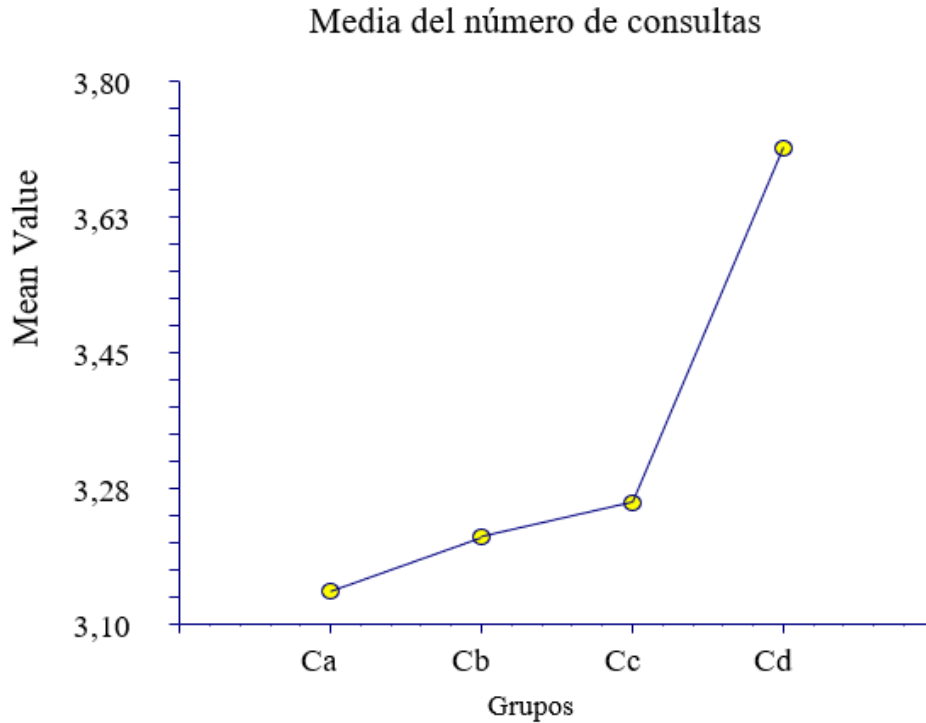


Figura 103. Media del número de consultas sucesivas en el grupo GC.

#### 4.3.9. Gasto en consultas sucesivas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

Las figuras 104 a 106, y la tabla 234 muestran la distribución y comparación del gasto en consultas sucesivas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. El gasto total de consultas sucesivas es de media 447,99 €, SD 275,13 €, mediana 413,97 €, rango 137,99-1.655,88 €. No se encuentran diferencias en el gasto en consultas sucesivas en el grupo GC y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd ( $p=0,702677$ ).

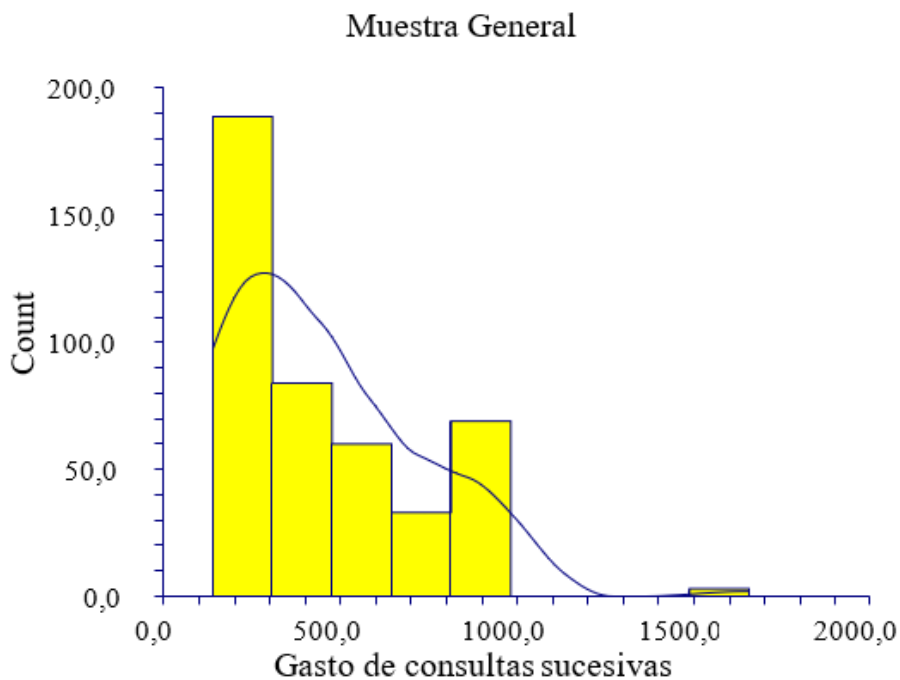


Figura 104. Distribución del gasto de consultas sucesivas en el grupo GC.

Grupo	media	Sd	Mediana	Rango
Ca	433.68	329.16	344.97	137.99-1655.88
Cb	443.24	248	413.97	137.99-965.93
Cc	449.35	254.82	413.97	137.99-965.93
Cd	512.53	375.73	413.97	137.99-965.93

Tabla 234. Gasto total de consultas sucesivas en Ca, Cb, Cc, Cd

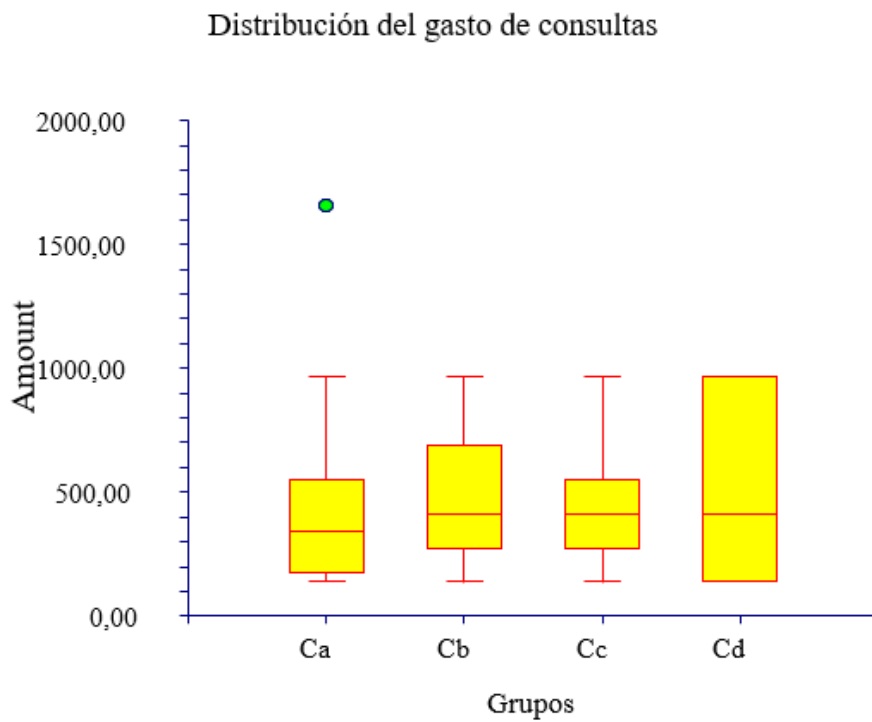


Figura 105. Distribución del gasto de consultas sucesivas en el grupo GC.

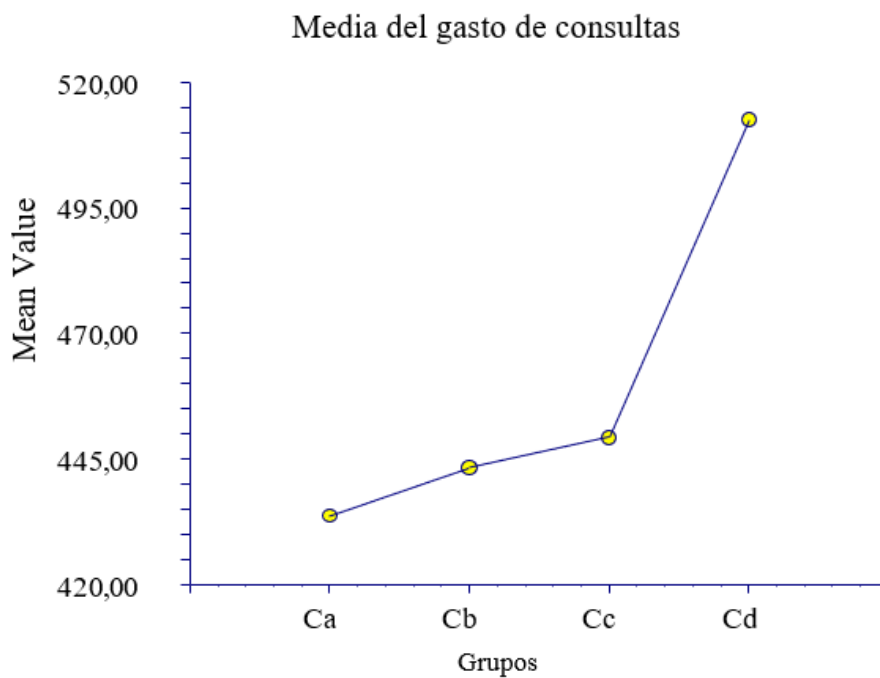


Figura 106. Media del gasto de consultas sucesivas en el grupo GC.

#### 4.3.10. Gasto en pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

Las figuras 107 a 109, y la tabla 235 muestran la distribución y comparación del gasto en pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GC y GCd. El gasto total en pruebas de imágenes es de media 329,30 €, SD 207,99 €, mediana 357,51 €, rango 79,45-888,56 €. No se encuentran diferencias en el gasto en pruebas de imagen en el grupo GC y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd ( $p=0,162287$ ).

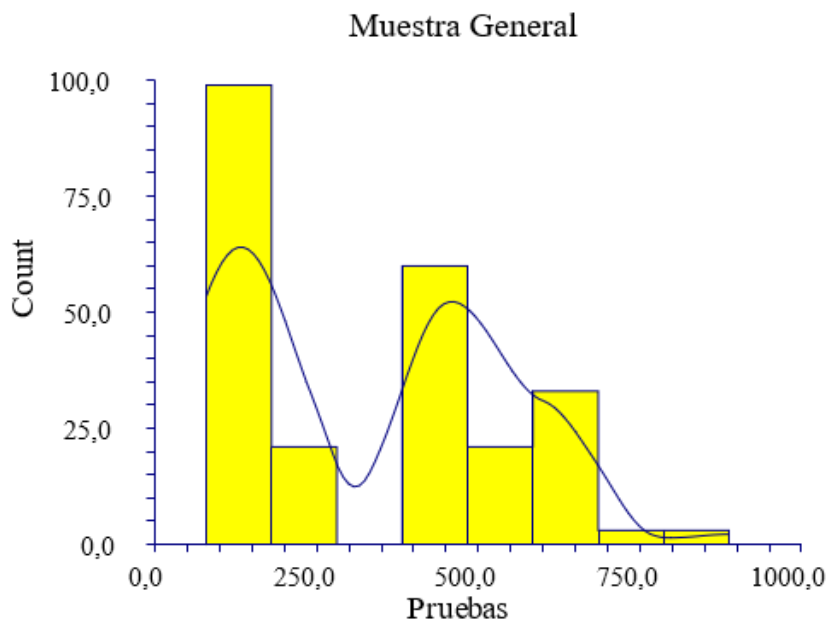


Figura 107. Distribución del gasto en pruebas de imágenes en el grupo GC.

Grupo	media	Sd	Mediana	Rango
Ca	275.56	202.04	170.4	79.45-609.45
Cb	352,15	238.46	196.53	79-888.56
Cc	344.99	200.65	439.05	79.45-688.90
Cd	280.78	174.05	196.53	79.35-518.5

Tabla 235. Gasto en pruebas de imágenes en Ca, Cb, Cc, Cd

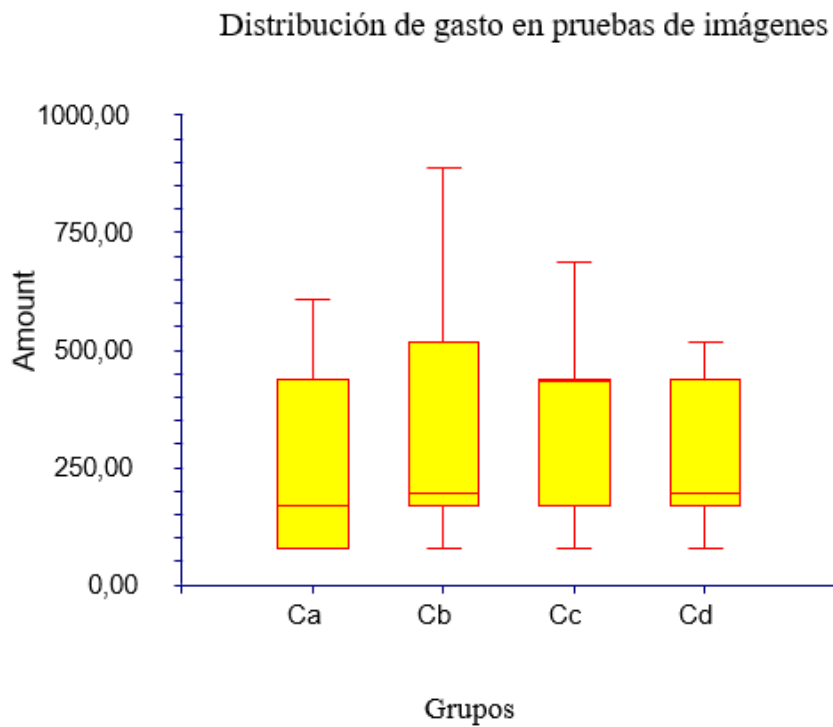


Figura 108. Distribución del gasto en pruebas de imágenes en el grupo GC.

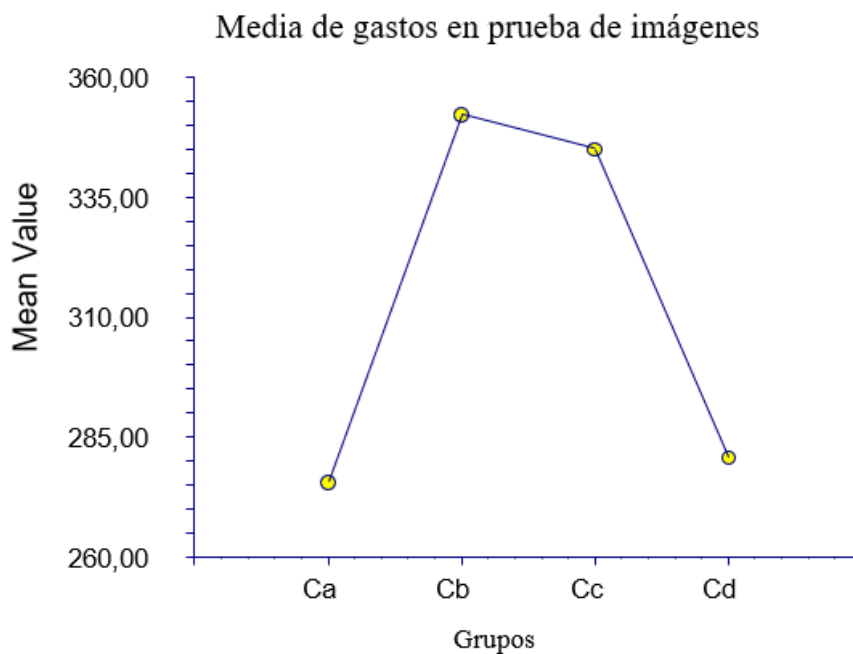


Figura 109. Media del gasto en pruebas de imágenes en el grupo GC.

#### 4.3.11. Clasificación de ASA en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 110, y las tablas 236 a 240 muestran la distribución y comparación de la clasificación de ASA en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se reportan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de la clasificación de ASA en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

ASA en GA	Ca	Cb	Cc	Cd	General
ASA I	63	60	84	6	213
ASA II	21	36	102	15	174
ASA III	0	3	48	0	51
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>99</b>	<b>234</b>	<b>21</b>	<b>438</b>

Tabla 236. Distribución de variables y condiciones en el grupo GC.

ASA I n=213	n	%		n	%	p
Ca	63	29,58	Cb	60	28,17	0,8307
Ca	63	29,58	Cc	84	39,44	0,0413
Ca	63	29,58	Cd	6	2,82	<0,0001
Cb	60	28,17	Cc	84	39,44	0,0183
Cb	60	28,17	Cd	6	2,82	<0,0001
Cc	84	39,44	Cd	6	2,82	<0,0001

Tabla 237. Comparación de variables y condiciones en el grupo GC, ASA I.

ASA II n=174	n	%		n	%	p
Ca	21	12,07	Cb	36	20,69	0,0419
Ca	21	12,07	Cc	102	58,62	<0,0001
Ca	21	12,07	Cd	15	8,62	0,379
Cb	36	20,69	Cc	102	58,62	<0,0001
Cb	36	20,69	Cd	15	8,62	0,0022
Cc	102	58,62	Cd	15	8,62	<0,0001

Tabla 238. Comparación de variables y condiciones en el grupo GC, ASA II.

ASA III n=51		%			%	p
Ca	0	0,00	Cb	3	5,88	0,2426
Ca	0	0,00	Cc	48	94,12	<0,0001
Ca	0	0,00	Cd	0	0,00	>0,9999
Cb	3	5,88	Cc	48	94,12	<0,0001
Cb	3	5,88	Cd	0	0,00	0,2426
Cc	48	94,12	Cd	0	0,00	<0,0001

Tabla 239.Comparación de variables y condiciones en el grupo GC, ASA III.

ASA en GA	Aa	Ab	Ac	Ad
ASA I	75,00	60,61	35,90	28,57
ASA II	25,00	36,36	43,59	71,43
ASA III	0,00	3,03	20,51	0,00

Tabla 240.Distribución de variables y condiciones en el grupo GC.

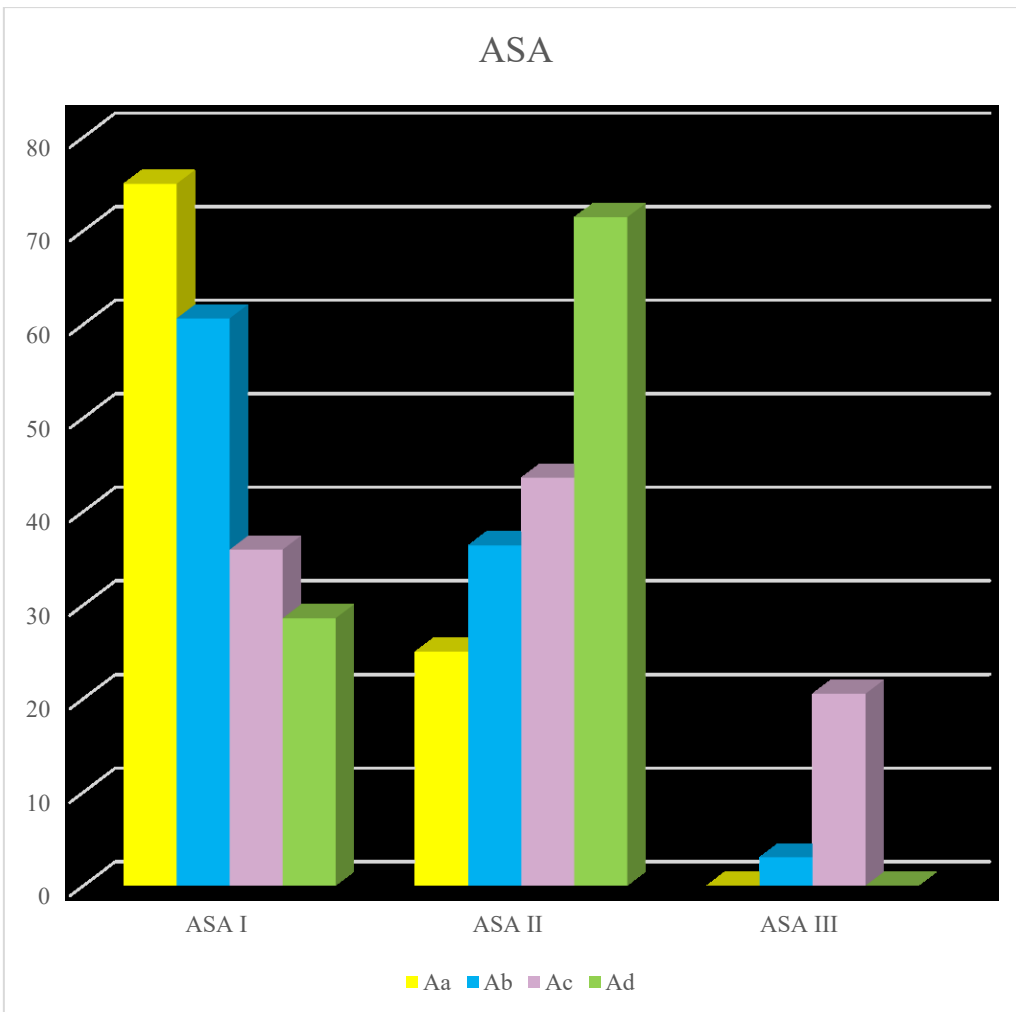


Figura 110.Distribución de variables y condiciones en el grupo GC.



#### 4.3.12.Resultado del urocultivo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

##### 4.3.12.1.Resultado del urocultivo por gérmenes en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 111, y las tablas 241 a 247 muestran la distribución y comparación del resultado del urocultivo por gérmenes en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se manifiestan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del resultado del urocultivo por gérmenes en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Urocultivo, resultado	Ca	Cb	Cc	Cd	General
<i>Candida albicans</i>	0	0	3	0	3
<i>Candida glabrata</i>	0	3	3	0	6
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	18	33	3	66
<i>Escherichia coli</i>	45	63	171	21	300
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	3	3	0	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	9	21	3	36

Tabla 241.Distribución del resultado del urocultivo en el grupo GC.

Urocultivo, Candida Albicans	n= 3	%		n=3	%	p
Ca	0	0,00	Cb	0	0,00	>0,9999
Ca	0	0,00	Cc	3	100,00	0.1000
Ca	0	0,00	Cd	0	0,00	>0,9999
Cb	0	0,00	Cc	3	100,00	0.1000
Cb	0	0,00	Cd	0	0,00	>0,9999
Cc	3	100,00	Cd	0	0,00	0.1000
<b>Candida glabrata</b>	n=6			n=6		p
Ca	0	0,00	Cb	3	50,00	0,1818
Ca	0	0,00	Cc	3	50,00	0,1818
Ca	0	0,00	Cd	0	0,00	>0,9999
Cb	3	50,00	Cc	3	50,00	1
Cb	3	50,00	Cd	0	0,00	0,1818
Cc	0	0,00	Cd	0	0,00	1

Tabla 242.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GC, *Candida albicans* y *glabrata*.

<b>Enterococcus faecalis</b>	<b>n=66</b>			<b>n=66</b>		<b>p</b>
<b>Ca</b>	12	18,18	<b>Cb</b>	18	27,27	0,299
<b>Ca</b>	12	18,18	<b>Cc</b>	33	50,00	0,0002
<b>Ca</b>	12	18,18	<b>Cd</b>	3	4,55	0,0255
<b>Cb</b>	18	27,27	<b>Cc</b>	33	50,00	0,012
<b>Cb</b>	18	27,27	<b>Cd</b>	3	4,55	0,0006
<b>Cc</b>	33	50,00	<b>Cd</b>	3	4,55	<0,0001

Tabla 243.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GC, Enterococcus faecalis.

<b>Escherichia coli</b>	<b>n=300</b>			<b>n=300</b>		<b>p</b>
<b>Ca</b>	45	15,00	<b>Cb</b>	63	21,00	0,0705
<b>Ca</b>	45	15,00	<b>Cc</b>	171	57,00	<0,0001
<b>Ca</b>	45	15,00	<b>Cd</b>	21	7,00	0,0025
<b>Cb</b>	63	21,00	<b>Cc</b>	171	57,00	<0,0001
<b>Cb</b>	63	21,00	<b>Cd</b>	21	7,00	<0,0001
<b>Cc</b>	171	57,00	<b>Cd</b>	21	7,00	<0,0001

Tabla 244.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GC, Escherichia coli.

<b>Klebsiella oxytoca</b>	<b>n=6</b>			<b>n=6</b>		<b>p</b>
<b>Ca</b>	0	0,00	<b>Cb</b>	3	50,00	0,1818
<b>Ca</b>	0	0,00	<b>Cc</b>	3	50,00	0,1818
<b>Ca</b>	0	0,00	<b>Cd</b>	0	0,00	>0,9999
<b>Cb</b>	3	50,00	<b>Cc</b>	3	50,00	>0,9999
<b>Cb</b>	3	50,00	<b>Cd</b>	0	0,00	0,1818
<b>Cc</b>	3	50,00	<b>Cd</b>	0	0,00	0,1818

Tabla 245.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GC, Klebsiella oxytoca.

<b>Klebsiella pneumoniae</b>	<b>n=36</b>			<b>n=36</b>		<b>p</b>
<b>Ca</b>	3	8,33	<b>Cb</b>	9	25,00	0,1113
<b>Ca</b>	3	8,33	<b>Cc</b>	21	58,33	<0,0001
<b>Ca</b>	3	8,33	<b>Cd</b>	3	8,33	>0,9999
<b>Cb</b>	9	25,00	<b>Cc</b>	21	58,33	0,008
<b>Cb</b>	9	25,00	<b>Cd</b>	3	8,33	0,1113
<b>Cc</b>	21	58,33	<b>Cd</b>	3	8,33	<0,0001

Tabla 246.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GC, Klebsiella pneumoniae.

Urocultivo, resultado	Ca	Cb	Cc	Cd
<b>Candida albicans</b>	0,00	0,00	100,00	0,00
<b>Candida glabrata</b>	0,00	50,00	50,00	0,00
<b>Enterococcus faecalis</b>	18,18	27,27	50,00	4,55
<b>Escherichia coli</b>	15,00	21,00	57,00	7,00
<b>Klebsiella oxytoca</b>	0,00	50,00	50,00	0,00
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	8,33	25,00	58,33	8,33

Tabla 247. Distribución del resultado del urocultivo en el grupo GC.

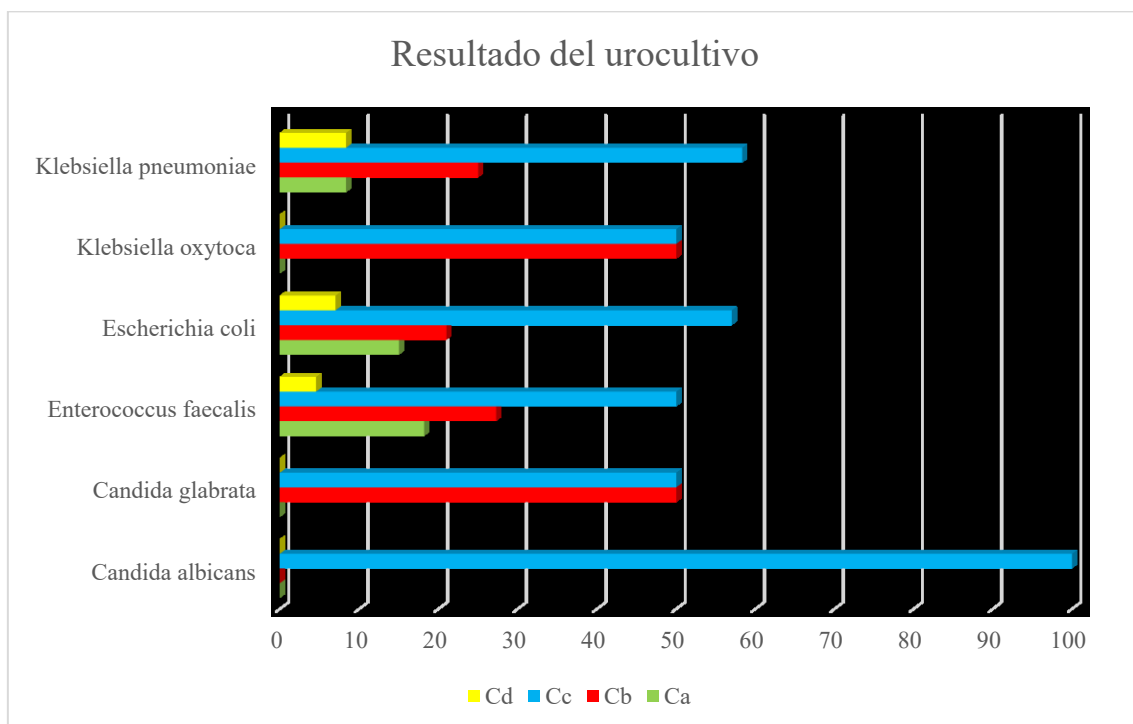


Figura 111. Distribución del resultado del urocultivo en el grupo GC.

#### 4.3.12.2. Resultado del urocultivo por positivo/negativo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 112, y las tablas 248 a 251 muestran la distribución y comparación del resultado del primer urocultivo por positivo/negativo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se observan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del resultado del urocultivo por positivo/negativo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Resultado del primer urocultivo	Ca	Cb	Cc	Cd	General
Positivo	48	69	174	21	312
Negativo	36	30	51	0	117
Total	84	99	225	21	429

Tabla 248. Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GC.

Urocultivo , positivo	n= 312	%		n= 312	%	p
Ca	48	15,38	Cb	69	22,12	0,0399
Ca	48	15,38	Cc	174	55,77	<0,0001
Ca	48	15,38	Cd	21	6,73	0,0008
Cb	69	22,12	Cc	174	55,77	<0,0001
Cb	69	22,12	Cd	21	6,73	<0,0001
Cc	174	55,77	Cd	21	6,73	<0,0001

Tabla 249. Comparación del resultado del primer urocultivo en el grupo GC, positivo.

Urocultivo , negativo	n=117	%		n=117	%	p
Ca	36	30,77	Cb	30	25,64	0,4678
Ca	36	30,77	Cc	51	43,59	0,058
Ca	36	30,77	Cd	0	0,00	<0,0001
Cb	30	25,64	Cc	51	43,59	0,0058
Cb	30	25,64	Cd	0	0,00	<0,0001
Cc	51	43,59	Cd	0	0,00	<0,0001

Tabla 250. Comparación del resultado del primer urocultivo en el grupo GC, negativo.

Resultado del primer urocultivo	Aa	Ab	Ac	Ad
Positivo	15,38	22,12	55,77	6,73
Negativo	30,77	25,64	43,59	0,00

Tabla 251. Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GC.

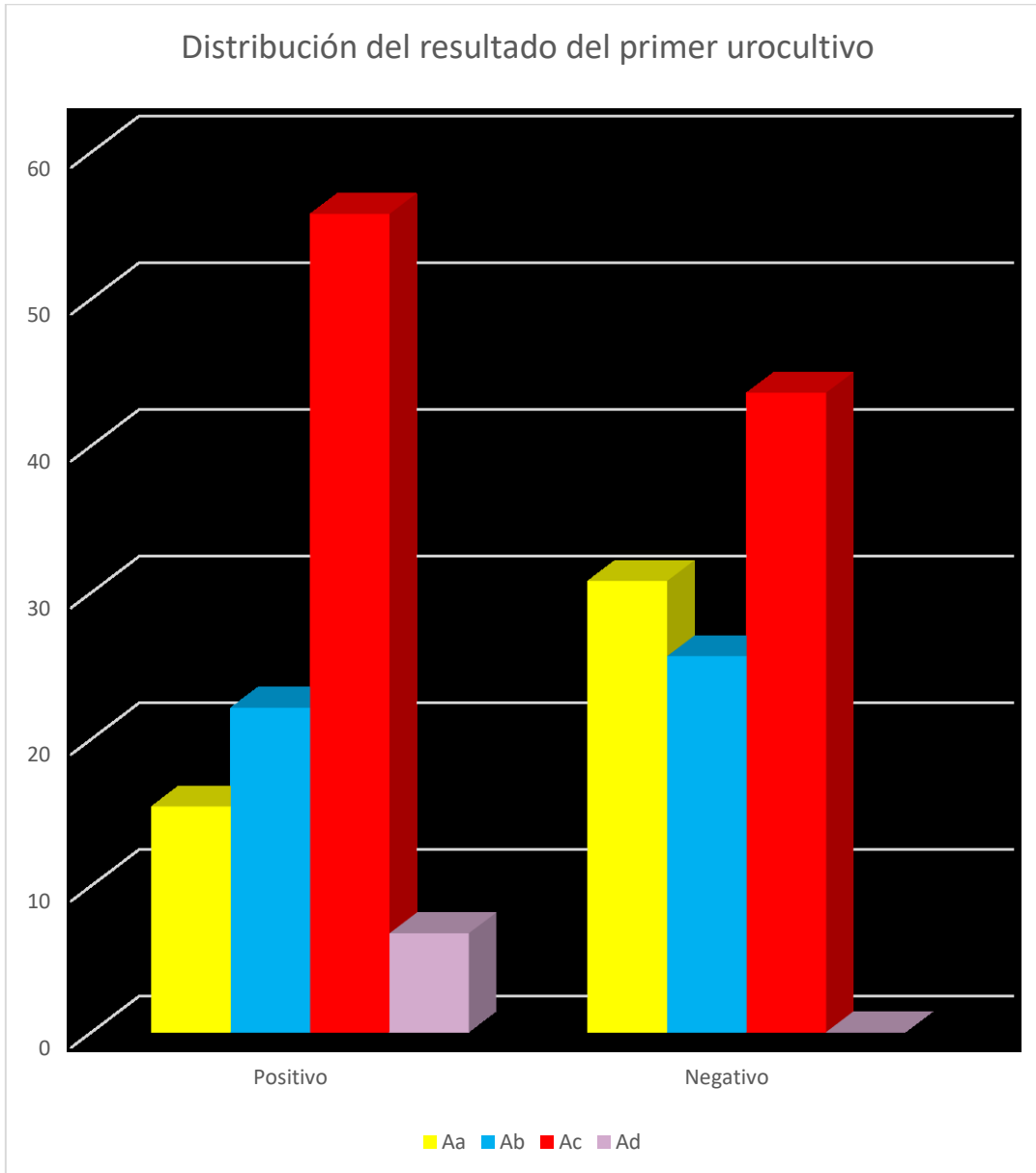


Figura 112. Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GC.

#### 4.3.13. Distribución del gasto según resultado del urocultivo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 113, y las tablas 252 a 255 muestran la distribución y comparación del gasto según resultado del primer urocultivo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se registran diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto según resultado del urocultivo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Resultado del primer urocultivo	Ca	Cb	Cc	Cd	General
Positivo	48	69	174	21	312
Negativo	36	30	51	0	117
Total	84	99	225	21	429

Tabla 252. Distribución del gasto según resultado del urocultivo en el grupo GC.

Urocultivo , positivo	n= 37181,04	%		n= 37181,04	%	p
Ca	5720,16	15,38	Cb	8222,73	22,12	<0,0001
Ca	5720,16	15,38	Cc	20735,58	55,77	<0,0001
Ca	5720,16	15,38	Cd	2502,57	6,73	<0,0001
Cb	8222,73	22,12	Cc	20735,58	55,77	<0,0001
Cb	8222,73	22,12	Cd	2502,57	6,73	<0,0001
Cc	20735,58	55,77	Cd	2502,57	6,73	<0,0001

Tabla 253. Comparación del resultado del primer urocultivo en el grupo GC, positivo.

Urocultivo , positivo	n=13942,93	%		n=13942,93	%	p
Ca	4290,12	30,77	Cb	3575,1	25,64	<0,0001
Ca	4290,12	30,77	Cc	6077,67	43,59	<0,0001
Ca	4290,12	30,77	Cd	0	0,00	<0,0001
Cb	3575,1	25,64	Cc	6077,67	43,59	<0,0001
Cb	3575,1	25,64	Cd	0	0,00	<0,0001
Cc	6077,67	43,59	Cd	0	0,00	<0,0001

Tabla 254. Comparación del resultado del primer urocultivo en el grupo GC, negativo.

Resultado del primer urocultivo	Ca	Cb	Cc	Cd
Positivo	15,38	22,12	55,77	6,73
Negativo	30,77	25,64	43,59	0,00

Tabla 255. Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GC.

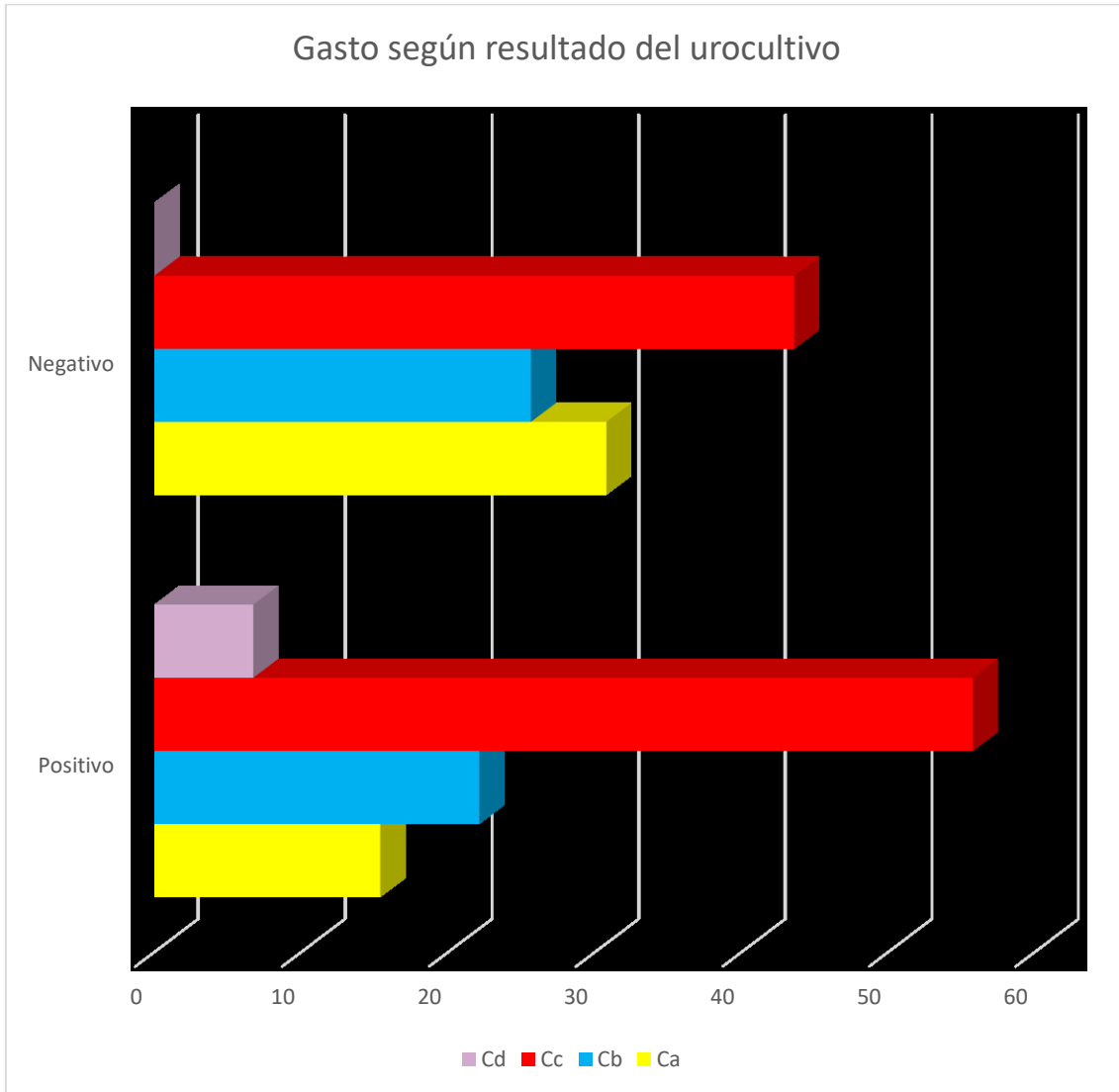


Figura 113. Distribución del gasto según resultado del urocultivo en el grupo GC.

#### 4.3.14. Resultado de la citología de orina en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 114, y las tablas 256 a 261 muestran la distribución y comparación del resultado de la citología de orina en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se reconocen diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del resultado de la citología de orina en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Citología en orina, resultado	Ca	Cb	Cc	Cd	General
Negativa/ normal	84	90	216	24	414
Hongos y Tricomonas	0	0	3	0	3
Leucocituria	0	6	12	0	18
Bacteriuria	0	9	9	3	21

Tabla 256. Distribución del resultado de la citología de orina en el grupo GC.

Negativa/ normal	n=414	%		n=414	%	p
Ca	84	20,29	Cb	90	21,74	0,6698
Ca	84	20,29	Cc	216	52,17	<0,0001
Ca	84	20,29	Cd	24	5,80	<0,0001
Cb	90	21,74	Cc	216	52,17	<0,0001
Cb	90	21,74	Cd	24	5,80	<0,0001
Cc	216	52,17	Cd	24	5,80	<0,0001

Tabla 257. Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GC, Negativa/normal.

Hongos y Tricomona s	n=3	%		n=3	%	p
Ca	0	0,00	Cb	0	0,00	>0,9999
Ca	0	0,00	Cc	3	100,00	0.1000
Ca	0	0,00	Cd	0	0,00	>0,9999
Cb	0	0,00	Cc	3	100,00	0.1000
Cb	0	0,00	Cd	0	0,00	1
Cc	3	100,00	Cd	0	0,00	0.1000

Tabla 258. Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GC, Hongos y Tricomonas.



Leucocituri a	n=18	%		n=18	%	p
Ca	0	0,00	Cb	6	33,33	0,0191
Ca	0	0,00	Cc	12	66,67	<0,0001
Ca	0	0,00	Cd	0	0,00	>0,9999
Cb	6	33,33	Cc	12	66,67	0,0943
Cb	6	33,33	Cd	0	0,00	0,0191
Cc	12	66,67	Cd	0	0,00	<0,0001

Tabla 259.Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GC, Leucocituria.

Bacteriuria	n=21	%		n=21	%	p
Ca	0	0,00	Cb	9	42,86	0,0013
Ca	0	0,00	Cc	9	42,86	0,0013
Ca	0	0,00	Cd	3	14,29	0,2317
Cb	9	42,86	Cc	9	42,86	>0,9999
Cb	9	42,86	Cd	3	14,29	0,0855
Cc	9	42,86	Cd	3	14,29	0,0855

Tabla 260.Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GC, Bacteriuria.

Citología en orina, resultado	Ca	Cb	Cc	Cd
Negativa/ normal	20,29	21,74	52,17	5,80
Hongos y Tricomonas	0,00	0,00	100,00	0,00
Leucocituria	0,00	33,33	66,67	0,00
Bacteriuria	0,00	42,86	42,86	14,29

Tabla 261.Distribución del resultado de la citología de orina en el grupo GC.

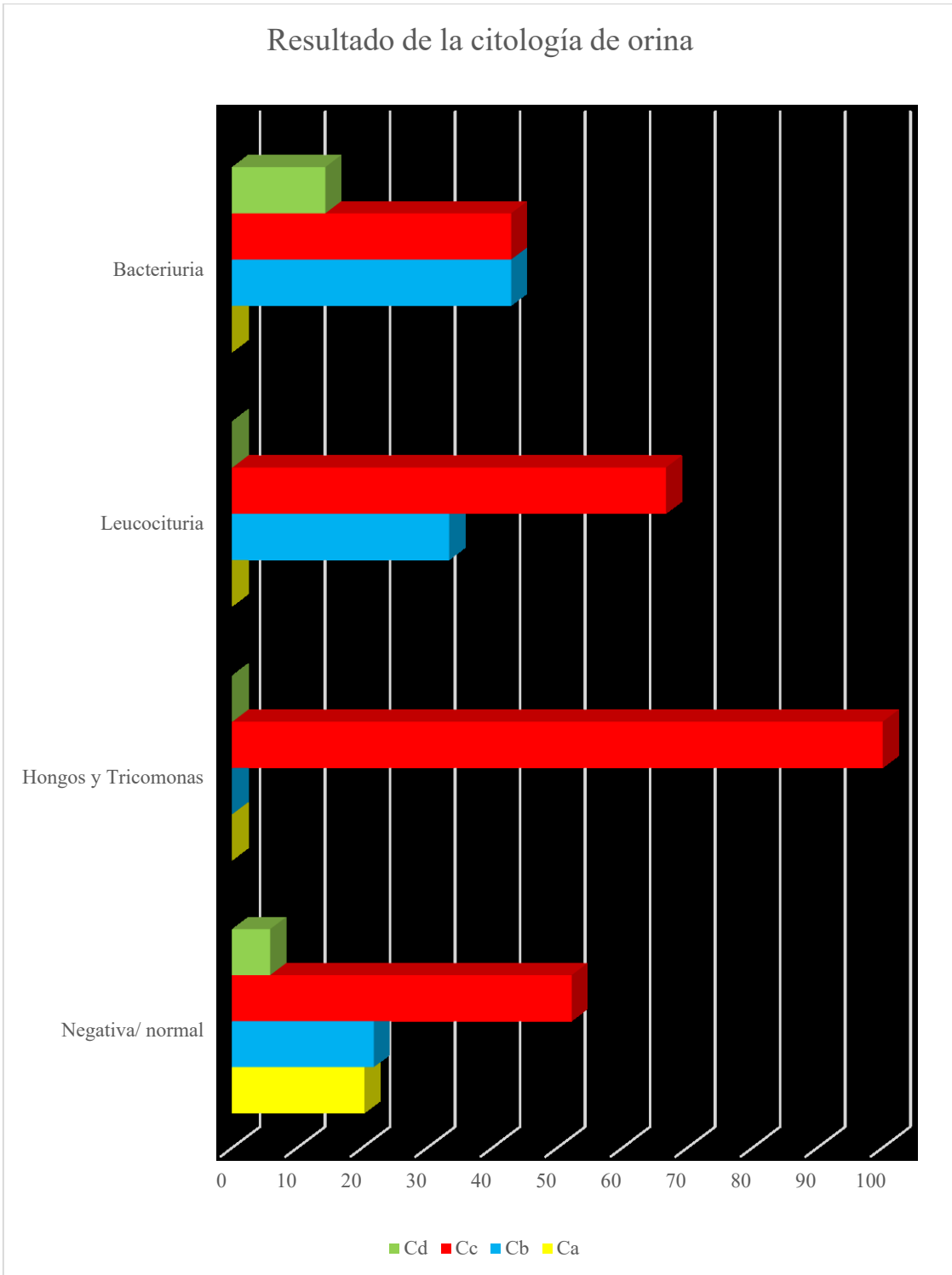


Figura 114. Distribución del resultado de la citología de orina en el grupo GC.

**4.3.15. Gasto en citología de orina en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

La figura 115, y las tablas 262 a 264 muestran la distribución y comparación del gasto en citología de orina en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se

comunican diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto en citología de orina en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Grupo	Citología en orina	precio 49,14 c/u
Ca	84	4127,76
Cb	99	4864,86
Cc	234	11498,76
Cd	21	1031,94
<b>Total</b>	<b>438</b>	<b>21523,32</b>

Tabla 262. Distribución del gasto en citología de orina en el grupo GC.

Citología en orina	n=21523,32	%			%	p
Aa	4127,76	19,18	Ab	4864,86	22,60	<0,0001
Aa	4127,76	19,18	Ac	11498,76	53,42	<0,0001
Aa	4127,76	19,18	Ad	1031,94	4,79	<0,0001
Ab	4864,86	22,60	Ac	11498,76	53,42	<0,0001
Ab	4864,86	22,60	Ad	1031,94	4,79	<0,0001
Ac	11498,76	53,42	Ad	1031,94	4,79	<0,0001

Tabla 263. Comparación del gasto en citología de orina en el grupo GC.

Grupo	Citología en orina	precio 49,14 c/u	%
Ca	84	4127,76	19,18
Cb	99	4864,86	22,60
Cc	234	11498,76	53,42
Cd	21	1031,94	4,79
<b>Total</b>	<b>438</b>	<b>21523,32</b>	<b>100,00</b>

Tabla 264. Distribución del gasto en citología de orina en el grupo GC.

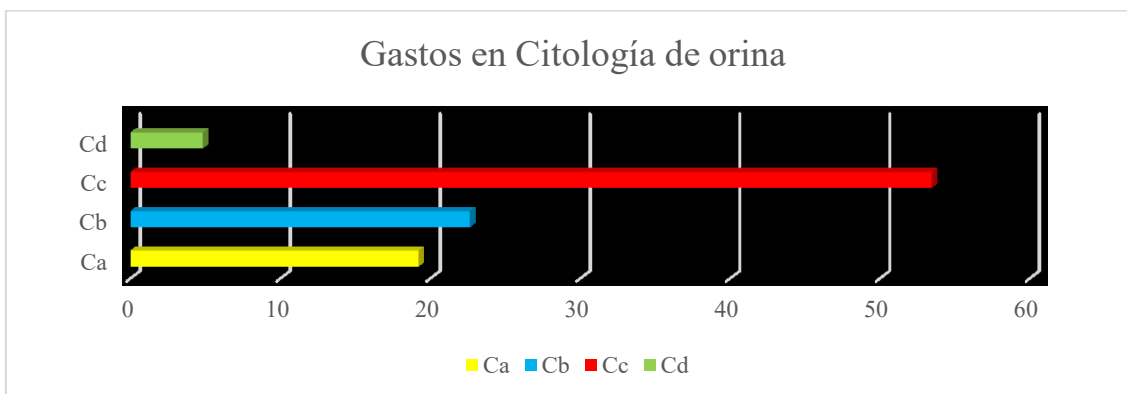


Figura 115. Distribución del gasto en citología de orina en el grupo GC.

#### 4.3.16. Diagnósticos secundarios en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

La figura 116, y las tablas 265 a 272 muestran la distribución y comparación de los diagnósticos secundarios en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se señalan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de los diagnósticos secundarios en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

Diagnósticos secundarios	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21	General
HTA	3	18	73	6	100
Diabetes no insulina	0	3	15	0	18
Dislipemia	3	12	18	0	33
Obesidad	3	3	12	0	18
Asma	0	0	9	0	9
Ansiedad	0	3	6	3	12
Depresión	3	6	0	3	12
Insomnio	3	0	6	0	9
Hipotiroidismo	3	6	27	0	36
Artrosis	3	3	21	6	33
Osteoporosis	0	6	15	0	21

Tabla 265. Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GC.

Diagnósticos secundarios	Ca n=84	%	Cb n=99	%	p
HTA	3	3,57	18	18,18	0,002
Diabetes no insulina	0	0,00	3	3,03	0,2503
Dislipemia	3	3,57	12	12,12	0,0555
Obesidad	3	3,57	3	3,03	>0,9999
Asma	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Ansiedad	0	0,00	3	3,03	0,2503
Depresión	3	3,57	6	6,06	0,5089
Insomnio	3	3,57	0	0,00	0,0948
Hipotiroidismo	3	3,57	6	6,06	0,5089
Artrosis	3	3,57	3	3,03	>0,9999
Osteoporosis	0	0,00	6	6,06	0,0314

Tabla 266. Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GC, GCa y GCb.

Diagnósticos secundarios	Ca n=84	%	Cc n=234	%	p
HTA	3	3,57	73	31,20	<0,0001
Diabetes no insulina	0	0,00	15	6,41	0,014
Dislipemia	3	3,57	18	7,69	0,3042
Obesidad	3	3,57	12	5,13	<0,0001
Asma	0	0,00	9	3,85	0,3467
Ansiedad	0	0,00	6	2,56	>0,9999
Depresión	3	3,57	0	0,00	0,7031
Insomnio	3	3,57	6	2,56	0,0307
Hipotiroidismo	3	3,57	27	11,54	0,1479
Artrosis	3	3,57	21	8,97	0,4196
Osteoporosis	0	0,00	15	6,41	0,8031

Tabla 267. Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GC, GCa y GCc.

Diagnósticos secundarios	Ca n=84	%	Cd n=21	%	
HTA	3	3,57	6	28,57	0,0019
Diabetes no insulina	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Dislipemia	3	3,57	0	0,00	>0,9999
Obesidad	3	3,57	0	0,00	>0,9999
Asma	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Ansiedad	0	0,00	3	14,29	0,0071
Depresión	3	3,57	3	14,29	0,0928
Insomnio	3	3,57	0	0,00	>0,9999
Hipotiroidismo	3	3,57	0	0,00	>0,9999
Artrosis	3	3,57	6	28,57	0,0019
Osteoporosis	0	0,00	0	0,00	>0,9999

Tabla 268. Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GC, GCa y GCd.

Diagnósticos secundarios	Cb n=99	%	Cc n=234	%	p
HTA	18	18,18	73	31,20	0,0214
Diabetes no insulina	3	3,03	15	6,41	0,2924
Dislipemia	12	12,12	18	7,69	0,2094
Obesidad	3	3,03	12	5,13	0,5663
Asma	0	0,00	9	3,85	0,0625
Ansiedad	3	3,03	6	2,56	0,7266
Depresión	6	6,06	0	0,00	0,0006
Insomnio	0	0,00	6	2,56	0,1847
Hipotiroidismo	6	6,06	27	11,54	0,161
Artrosis	3	3,03	21	8,97	0,0645
Osteoporosis	6	6,06	15	6,41	>0,9999

Tabla 269. Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GC, GCb y GCc.

Diagnósticos secundarios	Cb n=99	%	Cd n=21	%	p
HTA	18	18,18	6	28,57	0,3676
Diabetes no insulina	3	3,03	0	0,00	>0,9999
Dislipemia	12	12,12	0	0,00	0,1222
Obesidad	3	3,03	0	0,00	>0,9999
Asma	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Ansiedad	3	3,03	3	14,29	0,0671
Depresión	6	6,06	3	14,29	0,0673
Insomnio	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Hipotiroidismo	6	6,06	0	0,00	0,589
Artrosis	3	3,03	6	28,57	0,0009
Osteoporosis	6	6,06	0	0,00	0,589

Tabla 270. Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GC, GCb y GCd.

Diagnósticos secundarios	Cc n=234	%	Cd n=21	%	p
HTA	73	31,20	6	28,57	>0,9999
Diabetes no insulina	15	6,41	0	0,00	0,6204
Dislipemia	18	7,69	0	0,00	0,3763
Obesidad	12	5,13	0	0,00	0,6066
Asma	9	3,85	0	0,00	>0,9999
Ansiedad	6	2,56	3	14,29	0,0294
Depresión	0	0,00	3	14,29	0,0005
Insomnio	6	2,56	0	0,00	>0,9999
Hipotiroidismo	27	11,54	0	0,00	0,1418
Artrosis	21	8,97	6	28,57	0,0143
Osteoporosis	15	6,41	0	0,00	0,6204

Tabla 271. Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GC, GCc y GCd.

Diagnósticos secundarios	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21
HTA	3,57	18,18	31,20	28,57
Diabetes no insulina	0,00	3,03	6,41	0,00
Dislipemia	3,57	12,12	7,69	0,00
Obesidad	3,57	3,03	5,13	0,00
Asma	0,00	0,00	3,85	0,00
Ansiedad	0,00	3,03	2,56	14,29
Depresión	3,57	6,06	0,00	14,29
Insomnio	3,57	0,00	2,56	0,00
Hipotiroidismo	3,57	6,06	11,54	0,00
Artrosis	3,57	3,03	8,97	28,57
Osteoporosis	0,00	6,06	6,41	0,00

Tabla 272. Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GC.

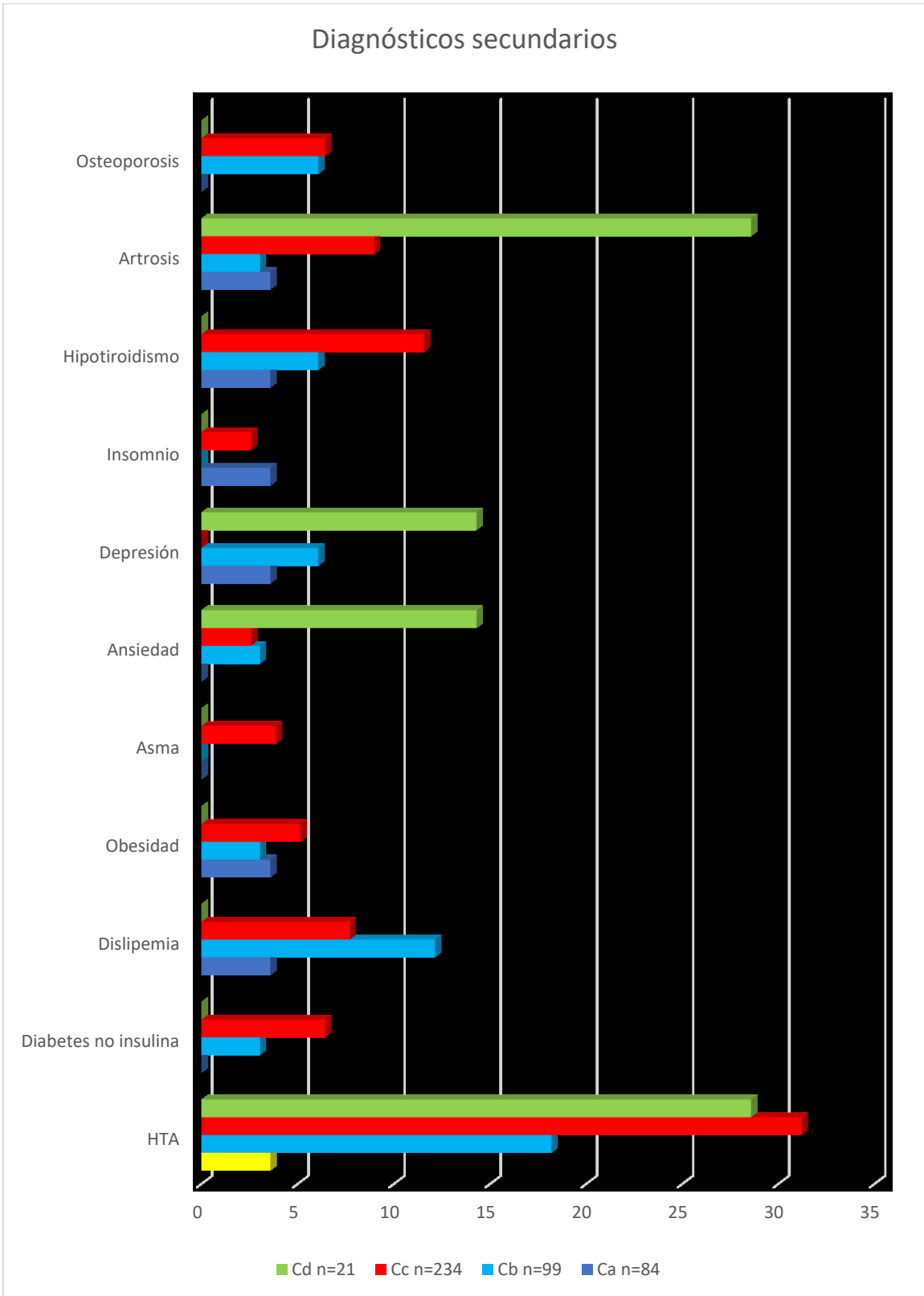


Figura 116. Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GC.



#### 4.3.17. Antecedentes obstétricos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 117, y las tablas 273 a 277 muestran la distribución y comparación de los antecedentes obstétricos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se estiman diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de los antecedentes obstétricos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Antecedentes obstétricos	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21	General
Parto eutócico	0	3	9	3	15
Parto distócico	2	4	3	3	12
Abortos	3	3	4	0	10
Histerectomía	0	3	9	6	18
Legrado	3	3	4	0	10

Tabla 273. Distribución de antecedentes obstétricos en el grupo GC.

<b>Antecedentes obstétricos</b>	<b>Ca n=84</b>	<b>%</b>	<b>Cb n=99</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Parto eutócico</b>	0	0,00	3	3,03	0,2503
<b>Parto distócico</b>	2	2,38	4	4,04	0,688
<b>Abortos</b>	3	3,57	3	3,03	>0,9999
<b>Histerectomía</b>	0	0,00	3	3,03	0,2503
<b>Legrado</b>	3	3,57	3	3,03	>0,9999
<b>Antecedentes obstétricos</b>	<b>Ca n=84</b>	<b>%</b>	<b>Cc n=234</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Parto eutócico</b>	0	0,00	9	3,85	0,1188
<b>Parto distócico</b>	2	2,38	3	1,28	0,6105
<b>Abortos</b>	3	3,57	4	1,71	0,3861
<b>Histerectomía</b>	0	0,00	9	3,85	0,1188
<b>Legrado</b>	3	3,57	4	1,71	0,3861
<b>Antecedentes obstétricos</b>	<b>Ca n=84</b>	<b>%</b>	<b>Cd n=21</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Parto eutócico</b>	0	0,00	3	14,29	0,0071
<b>Parto distócico</b>	2	2,38	3	14,29	0,0534
<b>Abortos</b>	3	3,57	0	0,00	>0,9999
<b>Histerectomía</b>	0	0,00	6	28,57	<0,0001
<b>Legrado</b>	3	3,57	0	0,00	>0,9999

Tabla 274. Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GC.

Antecedentes obstétricos	Cb n=99	%	Cc n=234	%	p
Parto eutócico	3	3,03	9	3,85	>0,9999
Parto distócico	4	4,04	3	1,28	0,2016
Abortos	3	3,03	4	1,71	0,4253
Histerectomía	3	3,03	9	3,85	>0,9999
Legrado	3	3,03	4	1,71	0,4253
Antecedentes obstétricos	Cb n=99	%	Cd n=21	%	p
Parto eutócico	3	3,03	3	14,29	0,0671
Parto distócico	4	4,04	3	14,29	0,1038
Abortos	3	3,03	0	0,00	>0,9999
Histerectomía	3	3,03	6	28,57	0,0009
Legrado	3	3,03	0	0,00	>0,9999

Tabla 275.Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GC.

Antecedentes obstétricos	Cc n=234	%	Cd n=21	%	p
Parto eutócico	9	3,85	3	14,29	0,0654
Parto distócico	3	1,28	3	14,29	0,0083
Abortos	4	1,71	0	0,00	>0,9999
Histerectomía	9	3,85	6	28,57	0,0005
Legrado	4	1,71	0	0,00	>0,9999

Tabla 276.Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GC.

Antecedentes obstétricos	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21
Parto eutócico	0,00	3,03	3,85	14,29
Parto distócico	2,38	4,04	1,28	14,29
Abortos	3,57	3,03	1,71	0,00
Histerectomía	0,00	3,03	3,85	28,57
Legrado	3,57	3,03	1,71	0,00

Tabla 277.Distribución de antecedentes obstétricos en el grupo GC.

### Antecedentes obstétricos

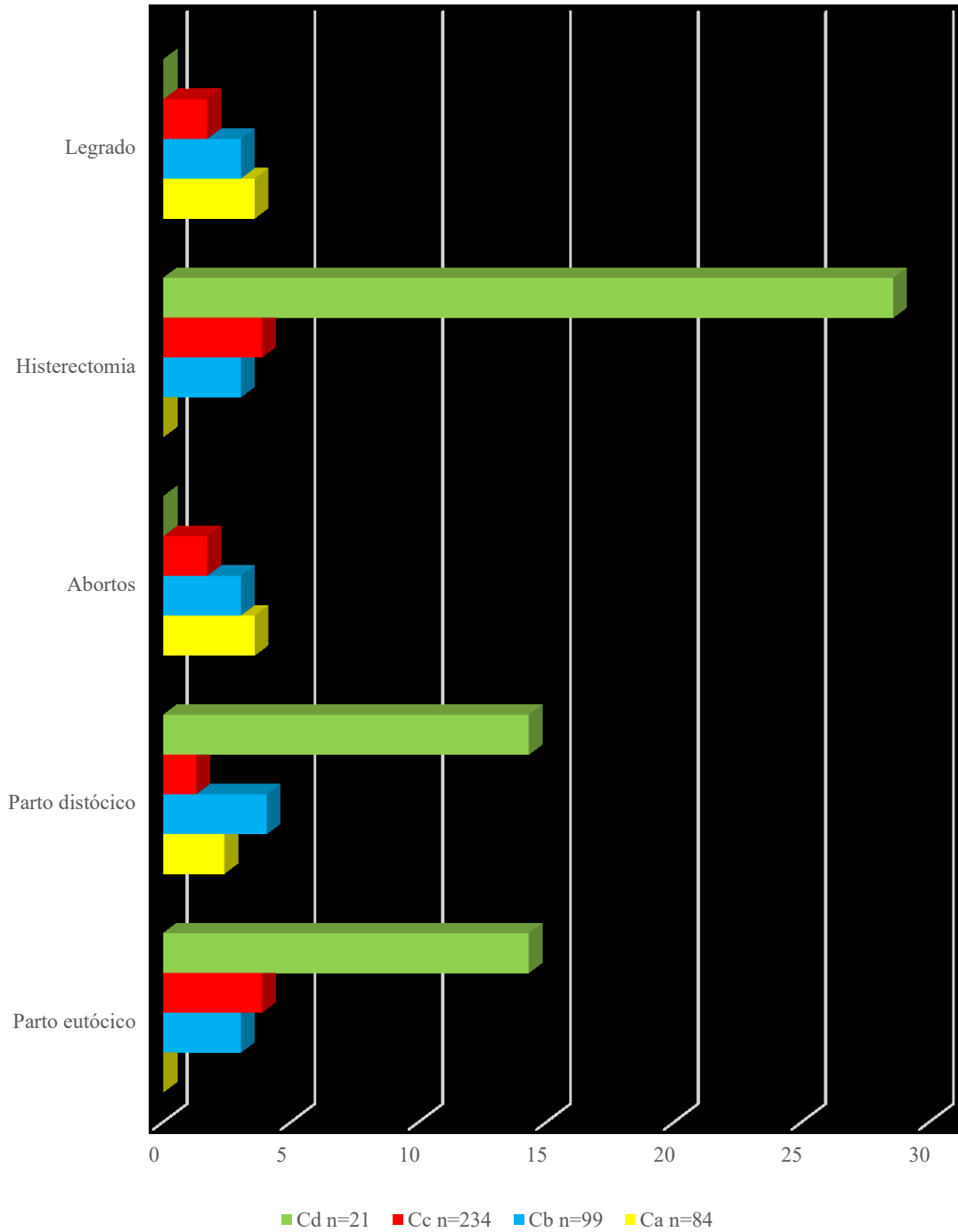


Figura 117. Distribución de antecedentes obstétricos en el grupo GC.

#### 4.3.18. Antecedentes quirúrgicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 118, y las tablas 278 a 282 muestran la distribución y comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se computan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de los antecedentes quirúrgicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Antecedentes quirúrgicos	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21	General
Abdominal	3	15	42	9	69
Pelviano	3	5	0	0	8
ORL	0	0	3	3	6
Traumatológico	3	0	3	0	6

Tabla 278. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GC.

Antecedentes quirúrgicos	Ca n=84	%	Cb n=99	%	p
Abdominal	3	3,57	15	15,15	0,0112
Pelviano	3	3,57	5	5,05	0,7271
ORL	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Traumatológico	3	3,57	0	0,00	0,0948
Antecedentes quirúrgicos	Ca n=84	%	Cc n=234	%	p
Abdominal	3	3,57	42	17,95	0,0008
Pelviano	3	3,57	0	0,00	0,0179
ORL	0	0,00	3	1,28	0,5687
Traumatológico	3	3,57	3	1,28	0,1906
Antecedentes quirúrgicos	Ca n=84	%	Cd n=21	%	p
Abdominal	3	3,57	9	42,86	<0,0001
Pelviano	3	3,57	0	0,00	>0,9999
ORL	0	0,00	3	14,29	0,0071
Traumatológico	3	3,57	0	0,00	>0,9999

Tabla 279. Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GC.

<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Cb n=99</b>	<b>%</b>	<b>Cc n=234</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Abdominal</b>	15	15,15	42	17,95	0,6339
<b>Pelviano</b>	5	5,05	0	0,00	0,0021
<b>ORL</b>	0	0,00	3	1,28	0,5575
<b>Traumatológico</b>	0	0,00	3	1,28	0,5575
<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Cb n=99</b>	<b>%</b>	<b>Cd n=21</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Abdominal</b>	15	15,15	9	42,86	0,013
<b>Pelviano</b>	5	5,05	0	0,00	0,5847
<b>ORL</b>	0	0,00	3	14,29	0,0047
<b>Traumatológico</b>	0	0,00	0	0,00	>0,9999

Tabla 280.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GC.

<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Cc n=234</b>	<b>%</b>	<b>Cd n=21</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Abdominal</b>	42	17,95	9	42,86	0,0183
<b>Pelviano</b>	0	0,00	0	0,00	>0,9999
<b>ORL</b>	3	1,28	3	14,29	0,0083
<b>Traumatológico</b>	3	1,28	0	0,00	>0,9999

Tabla 281.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GC.

<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	<b>Ca n=84</b>	<b>Cb n=99</b>	<b>Cc n=234</b>	<b>Cd n=21</b>
<b>Abdominal</b>	3,57	15,15	17,95	42,86
<b>Pelviano</b>	3,57	5,05	0,00	0,00
<b>ORL</b>	0,00	0,00	1,28	14,29
<b>Traumatológico</b>	3,57	0,00	1,28	0,00

Tabla 282.Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GC.

### Antecedentes quirúrgicos

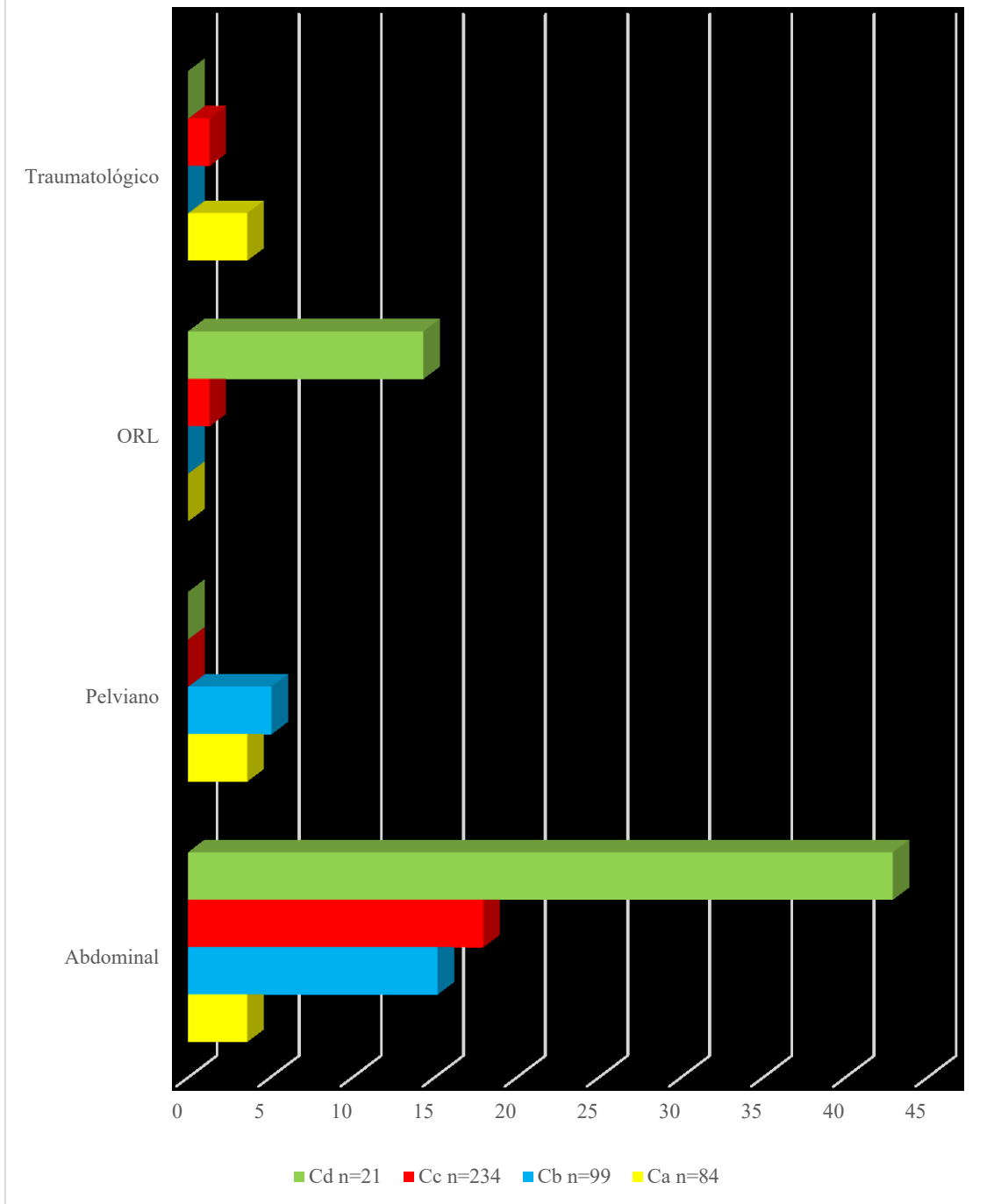


Figura 118. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GC.

#### 4.3.19. Alergias en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 119, y las tablas 283 a 287 muestran la distribución y comparación de las alergias en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. No se encuentran grandes diferencias respecto a las alergias al realizar un análisis comparativo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Alergia	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21	General
<b>AINES</b>	2	3	4	0	9
<b>Antibióticos</b>	3	4	8	0	15
<b>Contraste</b>	1	0	3	0	4

Tabla 283. Distribución de las alergias en el grupo GC.

Alergia	Ca n=84	%	Cb n=99	%	p
<b>AINES</b>	2	2,38	3	3,03	>0,9999
<b>Antibióticos</b>	3	3,57	4	4,04	>0,9999
<b>Contraste</b>	1	1,19	0	0,00	0,459
Alergia	Ca n=84	%	Cc n=234	%	p
<b>AINES</b>	2	2,38	4	1,71	0,6565
<b>Antibióticos</b>	3	3,57	8	3,42	>0,9999
<b>Contraste</b>	1	1,19	3	1,28	>0,9999
Alergia	Ca n=84	%	Cd n=21	%	p
<b>AINES</b>	2	2,38	0	0,00	>0,9999
<b>Antibióticos</b>	3	3,57	0	0,00	>0,9999
<b>Contraste</b>	1	1,19	0	0,00	>0,9999

Tabla 284. Comparación de las alergias en el grupo GC.

Alergia	Cb n=99	%	Cc n=234	%	p
<b>AINES</b>	3	3,03	4	1,71	0,4253
<b>Antibióticos</b>	4	4,04	8	3,42	0,7536
<b>Contraste</b>	0	0,00	3	1,28	0,5575
Alergia	Cb n=99	%	Cd n=21	%	p
<b>AINES</b>	3	3,03	0	0,00	>0,9999
<b>Antibióticos</b>	4	4,04	0	0,00	>0,9999
<b>Contraste</b>	0	0,00	0	0,00	>0,9999

Tabla 285. Comparación de las alergias en el grupo GC.



Alergia	Cc n=234	%	Cd n=21	%	p
<b>AINES</b>	4	1,71	0	0,00	>0,9999
<b>Antibióticos</b>	8	3,42	0	0,00	>0,9999
<b>Contraste</b>	3	1,28	0	0,00	>0,9999

Tabla 286.Comparación de las alergias en el grupo GC.

Alergia	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21
<b>AINES</b>	2,38	3,03	1,71	0,00
<b>Antibióticos</b>	3,57	4,04	3,42	0,00
<b>Contraste</b>	1,19	0,00	1,28	0,00

Tabla 287.Distribución de las alergias en el grupo GC.

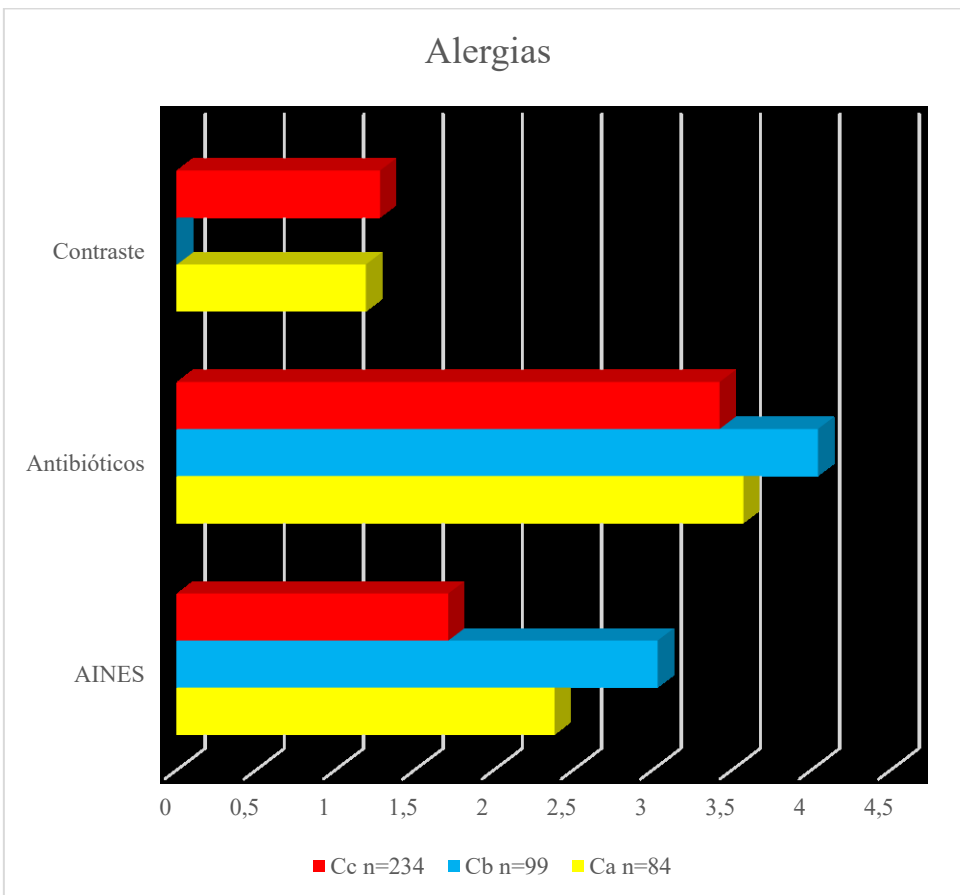


Figura 119.Distribución de las alergias en el grupo GC.

#### 4.3.20. Hábito tabáquico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

La figura 120, y las tablas 288 a 292 muestran la distribución y comparación del hábito tabáquico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. No se encuentran grandes diferencias respecto al hábito tabáquico al realizar un análisis comparativo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Hábito tabáquico	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21	General
Fumadora	0	3	15	0	18
Exfumadora	0	0	3	0	3

Tabla 288. Distribución del hábito tabáquico en el grupo GC.

Hábito tabáquico	Ca n=84	%	Cb n=99	%	p
Fumadora	0	0,00	3	3,03	0,2503
Exfumadora	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Hábito tabáquico	Ca n=84	%	Cc n=234	%	p
Fumadora	0	0,00	15	6,41	0,014
Exfumadora	0	0,00	3	1,28	0,5687

Tabla 289. Comparación del hábito tabáquico en el grupo GC.

Hábito tabáquico	Cb n=99	%	Cc n=234	%	p
Fumadora	3	3,03	15	6,41	0,2924
Exfumadora	0	0,00	3	1,28	0,5575
Hábito tabáquico	Cb n=99	%	Cd n=21	%	p
Fumadora	3	3,03	0	0,00	>0,9999
Exfumadora	0	0,00	0	0,00	>0,9999

Tabla 290. Comparación del hábito tabáquico en el grupo GC.

Hábito tabáquico	Cc n=234	%	Cd n=21	%	p
Fumadora	15	6,41	0	0,00	0,6204
Exfumadora	3	1,28	0	0,00	>0,9999

Tabla 291.Comparación del hábito tabáquico en el grupo GC.

Hábito tabáquico	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21
Fumadora	0,00	3,03	6,41	0,00
Exfumadora	0,00	0,00	1,28	0,00

Tabla 292.Distribución del hábito tabáquico en el grupo GC.

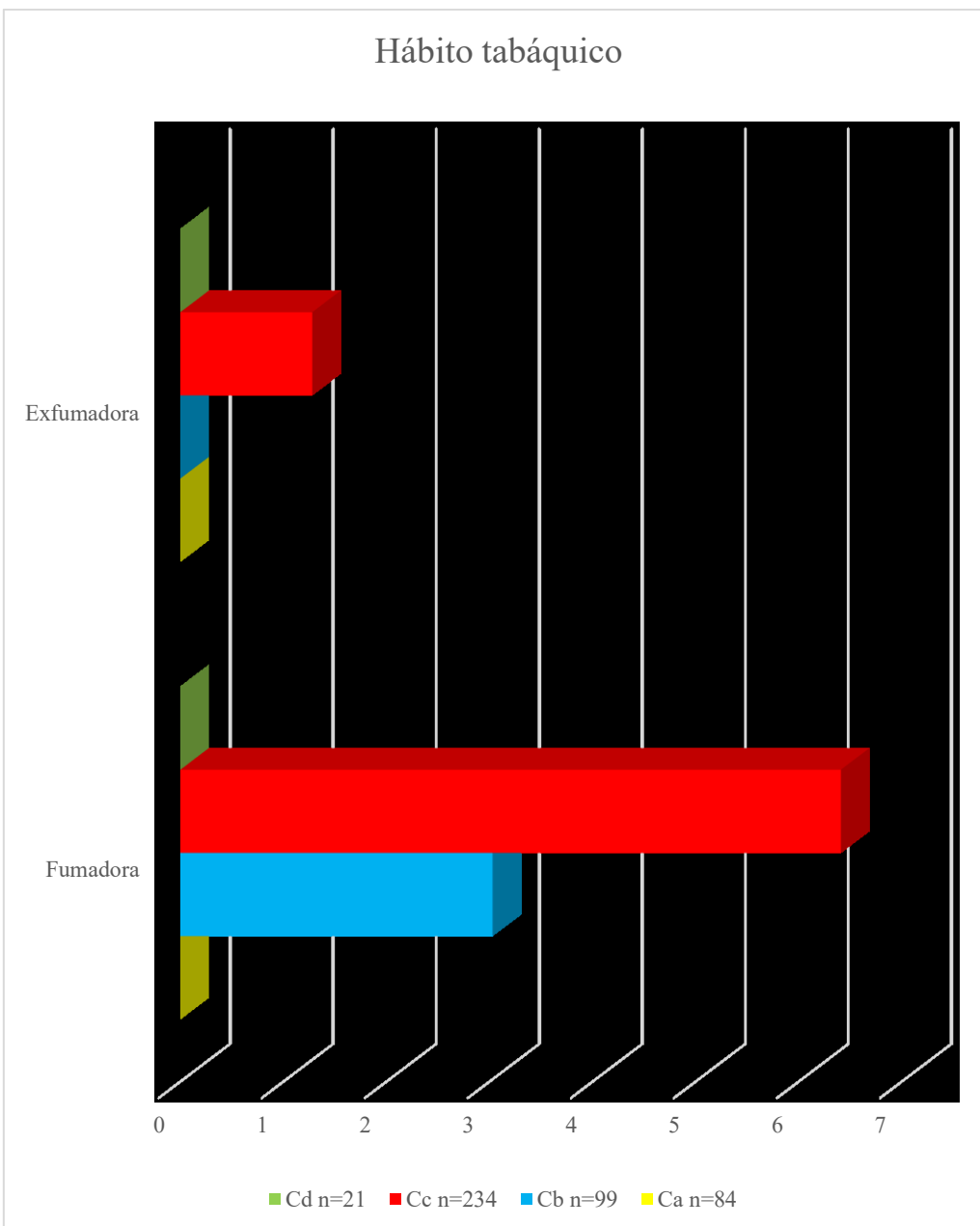


Figura 120.Distribución del hábito tabáquico en el grupo GC.

#### 4.3.21. Tratamiento concomitante en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 121, y las tablas 293 a 300 muestran la distribución y comparación del tratamiento concomitante en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Lo más habitual es que no haya tratamiento concomitante.

Tratamientos	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21	General
ARA2	3	6	21	0	30
IECA	1	4	31	0	36
Diuréticos	0	3	6	0	9
Metformina	3	3	33	0	39
Levotiroxina	3	6	24	3	36
Benzodiazepinas	9	6	9	0	24
Neurolépticos	0	3	0	0	3
Calcio	0	3	3	0	6
Estatinas	0	15	54	6	75
Hierro	0	0	0	0	0
Adiro	0	6	21	3	30
Respiratorio	0	0	3	0	3
Ninguno	66	69	99	3	237

Tabla 293. Distribución del tratamiento concomitante en el grupo GC.

Tratamientos	Ca n=84	%	Cb n=99	%	p
ARA2	3	3,57	6	6,06	0,5089
IECA	1	1,19	4	4,04	0,3756
Diuréticos	0	0,00	3	3,03	0,2503
Metformina	3	3,57	3	3,03	>0,9999
Levotiroxina	3	3,57	6	6,06	>0,9999
Benzodiazepinas	9	10,71	6	6,06	0,2905
Neurolépticos	0	0,00	3	3,03	0,2503
Calcio	0	0,00	3	3,03	0,2503
Estatinas	0	0,00	15	15,15	<0,0001
Hierro	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Adiro	0	0,00	6	6,06	0,0314
Respiratorio	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Ninguno	66	78,57	69	69,70	0,2369

Tabla 294. Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GC, GCa y GCb.

Tratamientos	Ca n=84	%	Cc n=234	%	p
ARA2	3	3,57	21	8,97	0,1479
IECA	1	1,19	31	13,25	0,0006
Diuréticos	0	0,00	6	2,56	0,3467
Metformina	3	3,57	33	14,10	0,0082
Levotiroxina	3	3,57	24	10,26	0,0684
Benzodiazepinas	9	10,71	9	3,85	0,0272
Neurolépticos	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Calcio	0	0,00	3	1,28	0,5687
Estatinas	0	0,00	54	23,08	<0,0001
Hierro	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Adiro	0	0,00	21	8,97	0,0017
Respiratorio	0	0,00	3	1,28	0,5687
Ninguno	66	78,57	99	42,31	<0,0001

Tabla 295.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GC, GCa y GCc.

Tratamientos	Ca n=84	%	Cd n=21	%	p
ARA2	3	3,57	0	0,00	>0,9999
IECA	1	1,19	0	0,00	>0,9999
Diuréticos	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Metformina	3	3,57	0	0,00	>0,9999
Levotiroxina	3	3,57	3	14,29	1
Benzodiazepinas	9	10,71	0	0,00	0,1989
Neurolépticos	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Calcio	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Estatinas	0	0,00	6	28,57	0,0928
Hierro	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Adiro	0	0,00	3	14,29	0,0071
Respiratorio	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Ninguno	66	78,57	3	14,29	<0,0001

Tabla 296.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GC, GCa y GCd.

Tratamientos	Cb n=99	%	Cc n=234	%	p
ARA2	6	6,06	21	8,97	0,5103
IECA	4	4,04	31	13,25	0,0111
Diuréticos	3	3,03	6	2,56	0,7266
Metformina	3	3,03	33	14,10	0,0019
Levotiroxina	6	6,06	24	10,26	0,2958
Benzodiazepinas	6	6,06	9	3,85	0,3898
Neurolépticos	3	3,03	0	0,00	0,0252
Calcio	3	3,03	3	1,28	0,3656
Estatinas	15	15,15	54	23,08	0,1379
Hierro	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Adiro	6	6,06	21	8,97	>0,9999
Respiratorio	0	0,00	3	1,28	0,5575
Ninguno	69	69,70	99	42,31	<0,0001

Tabla 297.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GC, GCb y GCc.

Tratamientos	Cb n=99	%	Cd n=21	%	p
ARA2	6	6,06	0	0,00	0,589
IECA	4	4,04	0	0,00	>0,9999
Diuréticos	3	3,03	0	0,00	>0,9999
Metformina	3	3,03	0	0,00	>0,9999
Levotiroxina	6	6,06	3	14,29	0,1953
Benzodiazepinas	6	6,06	0	0,00	0,589
Neurolépticos	3	3,03	0	0,00	>0,9999
Calcio	3	3,03	0	0,00	>0,9999
Estatinas	15	15,15	6	28,57	
Hierro	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Adiro	6	6,06	3	14,29	0,1953
Respiratorio	0	0,00	0	0,00	1
Ninguno	69	69,70	3	14,29	<0,0001

Tabla 298.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GC, GCb y GCd.

Tratamientos	Cc n=234	%	Cd n=21	%	p
ARA2	21	8,97	0	0,00	0,2325
IECA	31	13,25	0	0,00	0,0867
Diuréticos	6	2,56	0	0,00	>0,9999
Metformina	33	14,10	0	0,00	0,086
Levotiroxina	24	10,26	3	14,29	0,4741
Benzodiazepinas	9	3,85	0	0,00	>0,9999
Neurolépticos	0	0,00	0	0,00	1
Calcio	3	1,28	0	0,00	>0,9999
Estatinas	54	23,08	6	28,57	0,5935
Hierro	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Adiro	21	8,97	3	14,29	0,4294
Respiratorio	3	1,28	0	0,00	>0,9999
Ninguno	99	42,31	3	14,29	0,0111

Tabla 299.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GC, GCc y GCd.

Tratamientos	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21
ARA2	3,57	6,06	8,97	0,00
IECA	1,19	4,04	13,25	0,00
Diuréticos	0,00	3,03	2,56	0,00
Metformina	3,57	3,03	14,10	0,00
Levotiroxina	3,57	6,06	10,26	14,29
Benzodiazepinas	10,71	6,06	3,85	0,00
Neurolépticos	0,00	3,03	0,00	0,00
Calcio	0,00	3,03	1,28	0,00
Estatinas	0,00	15,15	23,08	28,57
Hierro	0,00	0,00	0,00	0,00
Adiro	0,00	6,06	8,97	14,29
Respiratorio	0,00	0,00	1,28	0,00
Ninguno	78,57	69,70	42,31	14,29

Tabla 300.Distribución del tratamiento concomitante en el grupo GC.

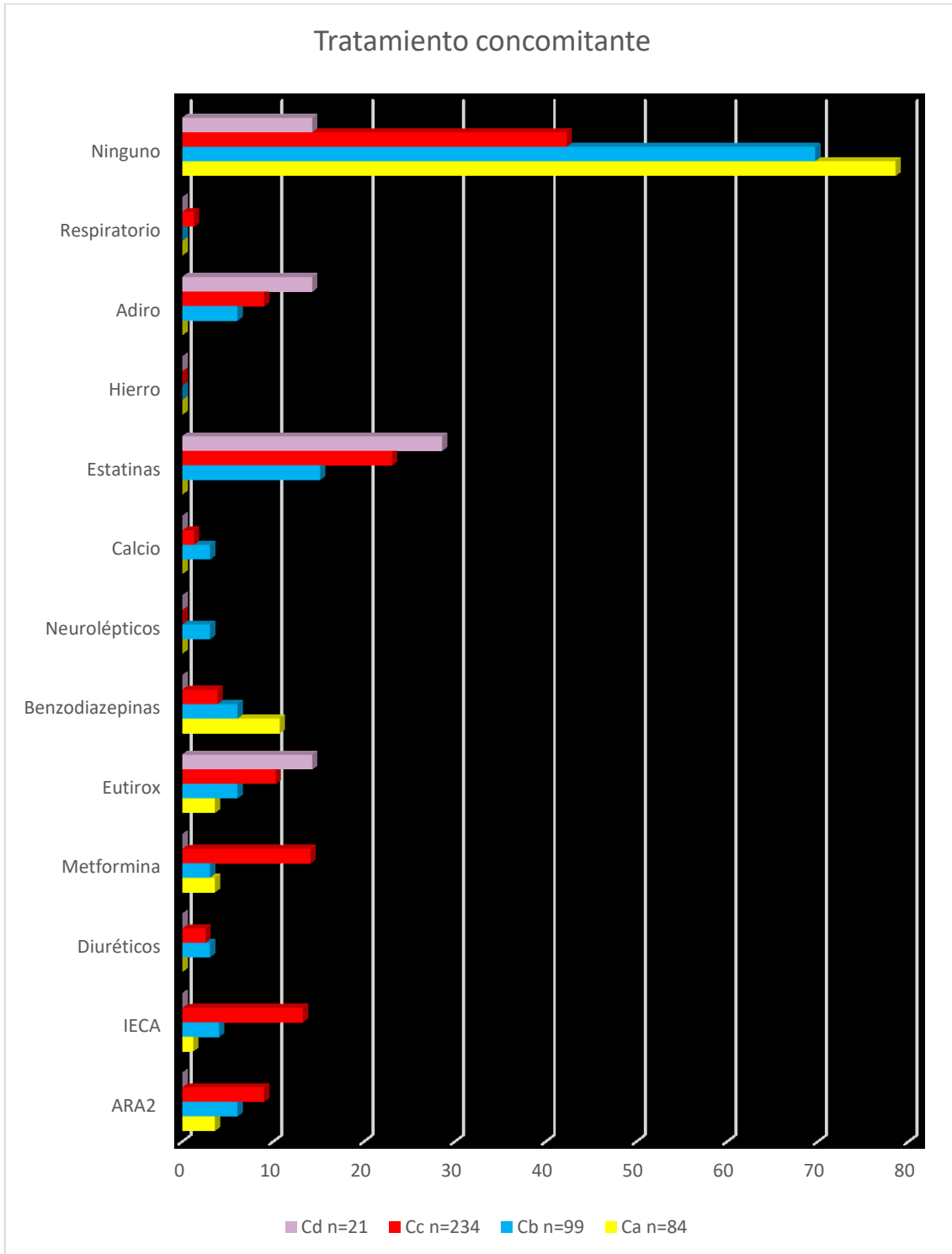


Figura 121. Distribución del tratamiento concomitante en el grupo GC.

#### 4.3.22. Uso analgésicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 122, y las tablas 301 a 305 muestran la distribución y comparación del uso de analgésicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se contabilizan



diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del uso de analgésicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

AINEs	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21	General
Ibuprofeno	6	2	1	3	12
Ketoprofeno	3	2	3	2	10
Metamizol/Nolotil	3	3	0	0	6
Paracetamol	3	0	6	3	12
Tramadol	3	0	0	0	3

Tabla 301. Distribución del uso de analgésicos en el grupo GC.

AINEs	Ca n=84	%	Cb n=99	%	p
Ibuprofeno	6	7,14	2	2,02	0,1464
Ketoprofeno	3	3,57	2	2,02	0,6632
Metamizol/Nolotil	3	3,57	3	3,03	>0,9999
Paracetamol	3	3,57	0	0,00	0,0948
Tramadol	3	3,57	0	0,00	0,0948
AINEs	Ca n=84	%	Cc n=234	%	p
Ibuprofeno	6	7,14	1	0,43	0,0016
Ketoprofeno	3	3,57	3	1,28	0,1906
Metamizol/Nolotil	3	3,57	0	0,00	0,0179
Paracetamol	3	3,57	6	2,56	0,7031
Tramadol	3	3,57	0	0,00	0,0179
AINEs	Ca n=84	%	Cd n=21	%	p
Ibuprofeno	6	7,14	3	14,29	0,3788
Ketoprofeno	3	3,57	2	9,52	0,2607
Metamizol/Nolotil	3	3,57	0	0,00	>0,9999
Paracetamol	3	3,57	3	14,29	0,0928
Tramadol	3	3,57	0	0,00	>0,9999

Tabla 302. Comparación del uso de analgésicos en el grupo GC.

AINEs	Cb n=99	%	Cc n=234	%	p
Ibuprofeno	2	2,02	1	0,43	0,2092
Ketoprofeno	2	2,02	3	1,28	0,6341
Metamizol/Nolotil	3	3,03	0	0,00	0,0252
Paracetamol	0	0,00	6	2,56	0,1847
Tramadol	0	0,00	0	0,00	1
AINEs	Cb n=99	%	Cd n=21	%	p
Ibuprofeno	2	2,02	3	14,29	0,0379
Ketoprofeno	2	2,02	2	9,52	0,1429
Metamizol/Nolotil	3	3,03	0	0,00	>0,9999
Paracetamol	0	0,00	3	14,29	0,0047
Tramadol	0	0,00	0	0,00	1

Tabla 303.Comparación del uso de analgésicos en el grupo GC.

AINEs	Cc n=234	%	Cd n=21	%	p
Ibuprofeno	1	0,43	3	14,29	0,0018
Ketoprofeno	3	1,28	2	9,52	0,0556
Metamizol/Nolotil	0	0,00	0	0,00	1
Paracetamol	6	2,56	3	14,29	0,0294
Tramadol	0	0,00	0	0,00	1

Tabla 304.Comparación del uso de analgésicos en el grupo GC.

AINEs	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21
Ibuprofeno	7,14	2,02	0,43	14,29
Ketoprofeno	3,57	2,02	1,28	9,52
Metamizol/Nolotil	3,57	3,03	0,00	0,00
Paracetamol	3,57	0,00	2,56	14,29
Tramadol	3,57	0,00	0,00	0,00

Tabla 305.Distribución del uso de analgésicos en el grupo GC.

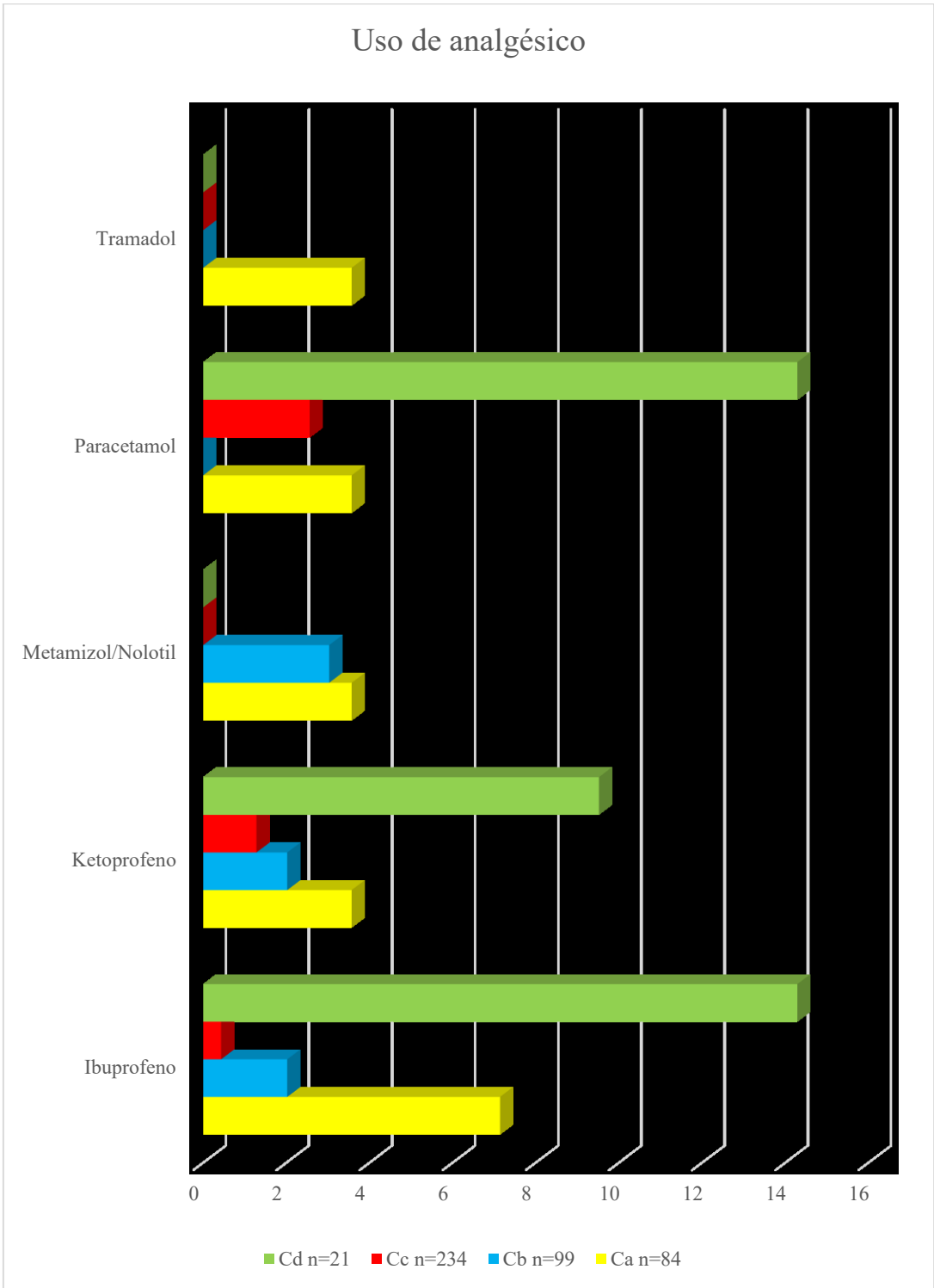


Figura 122. Distribución del uso de analgésicos en el grupo GC.

**4.3.23. Gasto en analgésicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

La figura 123, y las tablas 306 a 310 muestran la distribución y comparación del gasto en analgésicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se constatan

diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto en analgésicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Analgésicos	Precio	Ca precio total: 49,98	Cb precio total: 22,84	Cc precio total: 31,55	Cd precio total: 23,73	General
Ibuprofeno	1,97	11,82	3,94	1,97	5,91	23,64
Ketoprofeno	6,06	18,18	12,12	18,18	12,12	60,6
Metamizol/Nolotil	2,26	6,78	6,78	0	0	13,56
Paracetamol	1,9	5,7	0	11,4	5,7	22,8
Tramadol	2,5	7,5	0	0	0	7,5
<b>Total</b>		49,98	22,84	31,55	23,73	128,1

Tabla 306. Distribución del gasto en analgésicos en el grupo GC.

Analgésicos	Ca precio total: 49,98	%	Cb precio total: 22,84	%	p
Ibuprofeno	11,82	23,65	3,94	17,25	0,0099
Ketoprofeno	18,18	36,37	12,12	53,06	0,0154
Metamizol/Nolotil	6,78	13,57	6,78	29,68	0,0136
Paracetamol	5,7	11,40	0	0,00	<0,0001
Tramadol	7,5	15,01	0	0,00	<0,0001
Analgésicos	Ca precio total: 49,98	%	Cc precio total: 31,55	%	p
Ibuprofeno	11,82	23,65	1,97	6,24	0,0248
Ketoprofeno	18,18	36,37	18,18	57,62	0,0701
Metamizol/Nolotil	6,78	13,57	0	0,00	0,0767
Paracetamol	5,7	11,40	11,4	36,13	0,0092
Tramadol	7,5	15,01	0	0,00	0,0392
Analgésicos	Ca precio total: 49,98	%	Cd precio total: 23,73	%	p
Ibuprofeno	11,82	23,65	5,91	24,91	>0,9999
Ketoprofeno	18,18	36,37	12,12	51,07	0,3054
Metamizol/Nolotil	6,78	13,57	0	0,00	0,1674
Paracetamol	5,7	11,40	5,7	24,02	0,2726
Tramadol	7,5	15,01	0	0,00	0,0887

Tabla 307. Comparación del gasto en analgésicos en el grupo GC.

Analgésicos	Cb precio total: 22,84	%	Cc precio total: 31,55	%	p
Ibuprofeno	3,94	17,25	1,97	6,24	0,2933
Ketoprofeno	12,12	53,06	18,18	57,62	>0,9999
Metamizol/Nolotil	6,78	29,68	0	0,00	0,0033
Paracetamol	0	0,00	11,4	36,13	0,0014
Tramadol	0	0,00	0	0,00	>0,9999
Analgésicos	Cb precio total: 22,84	%	Cd precio total: 23,73	%	p
Ibuprofeno	3,94	17,25	5,91	24,91	0,6981
Ketoprofeno	12,12	53,06	12,12	51,07	>0,9999
Metamizol/Nolotil	6,78	29,68	0	0,00	0,0092
Paracetamol	0	0,00	5,7	24,02	0,0491
Tramadol	0	0,00	0	0,00	>0,9999

Tabla 308.Comparación del gasto en analgésicos en el grupo GC.

Analgésicos	Cc precio total: 31,55	%	Cd precio total: 23,73	%	p
Ibuprofeno	1,97	6,24	5,91	24,91	0,6981
Ketoprofeno	18,18	57,62	12,12	51,07	>0,9999
Metamizol/Nolotil	0	0,00	0	0,00	0,0092
Paracetamol	11,4	36,13	5,7	24,02	0,0491
Tramadol	0	0,00	0	0,00	>0,9999

Tabla 309.Comparación del gasto en analgésicos en el grupo GC.

AINEs	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21
Ibuprofeno	23,65	17,25	6,24	24,91
Ketoprofeno	36,37	53,06	57,62	51,07
Metamizol/Nolotil	13,57	29,68	0	0
Paracetamol	11,40	0	36,13	24,02
Tramadol	15,01	0	0	0

Tabla 310.Distribución del gasto en analgésicos en el grupo GC.

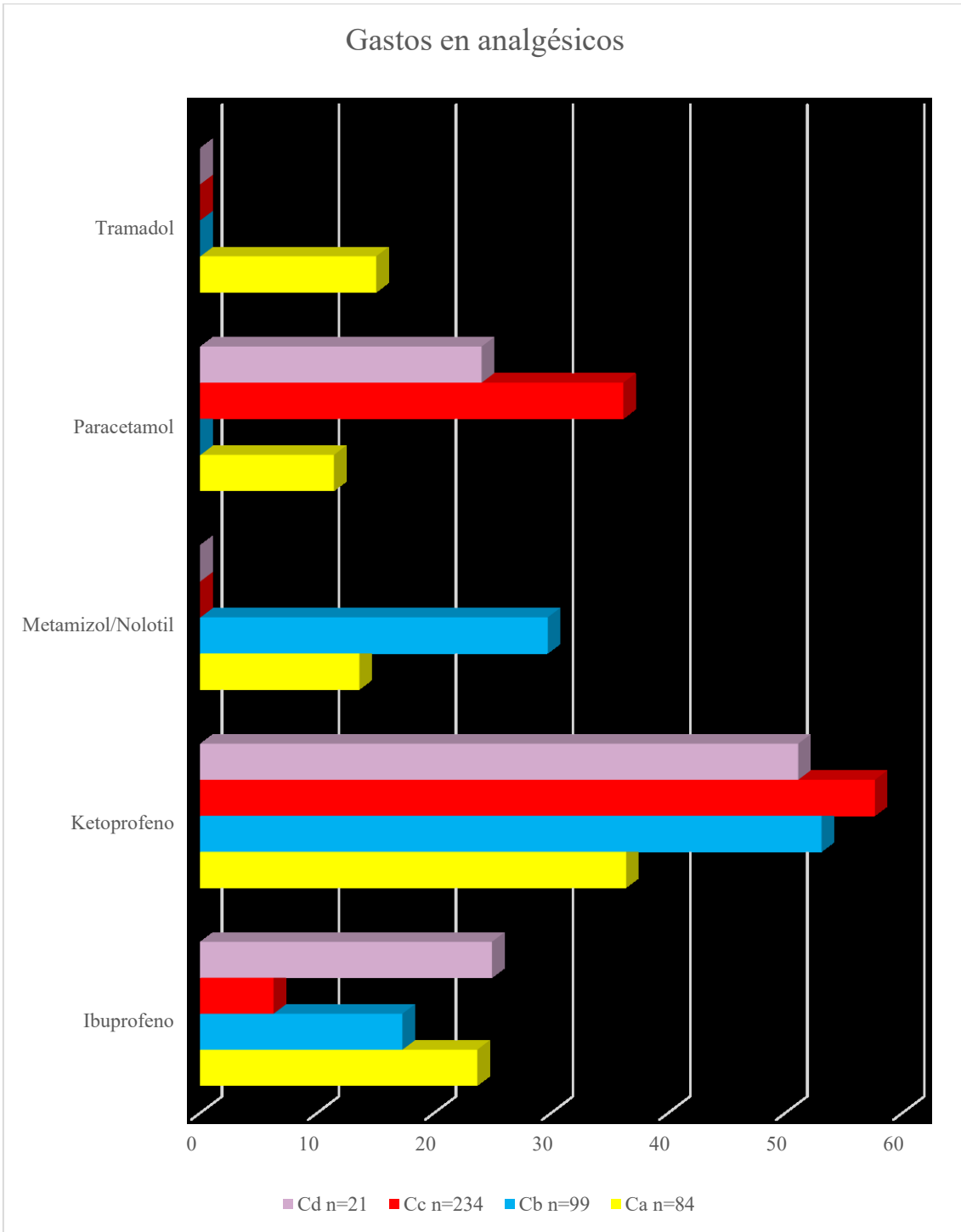


Figura 123. Distribución del gasto en analgésicos en el grupo GC.

#### 4.3.24. Uso protector gástrico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 124, y las tablas 311 a 313 muestran la distribución y comparación del uso de protector gástrico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se notifican diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del uso de protector gástrico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Protector gástrico	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21	General
Omeprazol	0	0	15	3	18
Lansoprazol	0	3	3	3	9
<b>Total</b>					27

Tabla 311. Distribución del uso de protector gástrico en el grupo GC.

Protector gástrico	Cb n=99	%	Cc n=234	%	p
Omeprazol	0	0,00	15	6,41	0,0071
Lansoprazol	3	3,03	3	1,28	0,3656
Protector gástrico	Cb n=99	%	Cd n=21	%	p
Omeprazol	0	0,00	3	14,29	0,0047
Lansoprazol	3	3,03	3	14,29	0,0671
Protector gástrico	Cc n=234	%	Cd n=21	%	p
Omeprazol	15	6,41	3	14,29	0,1751
Lansoprazol	3	1,28	3	14,29	0,0083

Tabla 312. Comparación del uso de protector gástrico en el grupo GC.

Protector gástrico	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21
Omeprazol	0,00	0,00	83,33	16,67
Lansoprazol	0,00	33,33	33,33	33,33

Tabla 313. Distribución del uso de protector gástrico en el grupo GC.

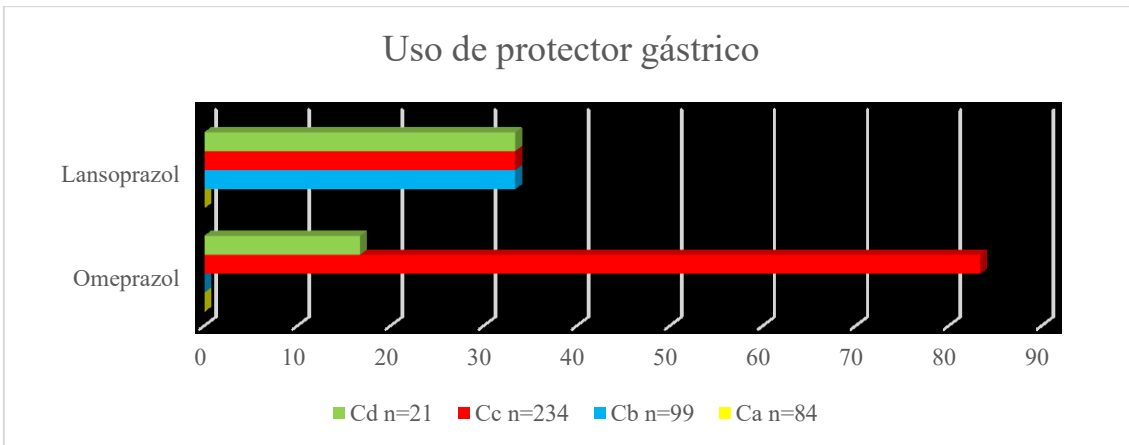


Figura 124. Distribución del uso de protector gástrico en el grupo GC.

#### 4.3.25. Gasto en protector gástrico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 125, y las tablas 314 a 316 muestran la distribución y comparación del gasto en protector gástrico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se subrayan diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto en protector gástrico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Protector gástrico	Precio	Ca precio total: 0	Cb precio total: 47,76	Cc precio total: 110,01	Cd precio total: 60,21	General
Omeprazol	4,15	0	0	62,25	12,45	74,7
Lansoprazol	15,92	0	47,76	47,76	47,76	143,28
<b>Total</b>		0	47,76	110,01	60,21	217,98

Tabla 314. Distribución del gasto en protector gástrico en el grupo GC.

Protector gástrico	Cb precio total: 47,76	%	Cc precio total: 110,01	%	P
Omeprazol	0	0,00	62,25	56,59	<0,0001
Lansoprazol	47,76	100,00	47,76	43,41	<0,0001
Protector gástrico	Cb precio total: 47,76	%	Cd precio total: 60,21	%	P
Omeprazol	0	0,00	12,45	20,68	0,001
Lansoprazol	47,76	100,00	47,76	79,32	0,001
Protector gástrico	Cc precio total: 110,01	%	Cd precio total: 60,21	%	P
Omeprazol	62,25	56,59	12,45	20,68	<0,0001
Lansoprazol	47,76	43,41	47,76	79,32	<0,0001

Tabla 315. Comparación del gasto en protector gástrico en el grupo GC.



Protector gástrico	Ca precio total: 0	Cb precio total: 47,76	Cc precio total: 110,01	Cd precio total: 60,21
Omeprazol	0	0	56,59	20,68
Lansoprazol	0	100	43,41	79,32

Tabla 316.Distribución del gasto en protector gástrico en el grupo GC.

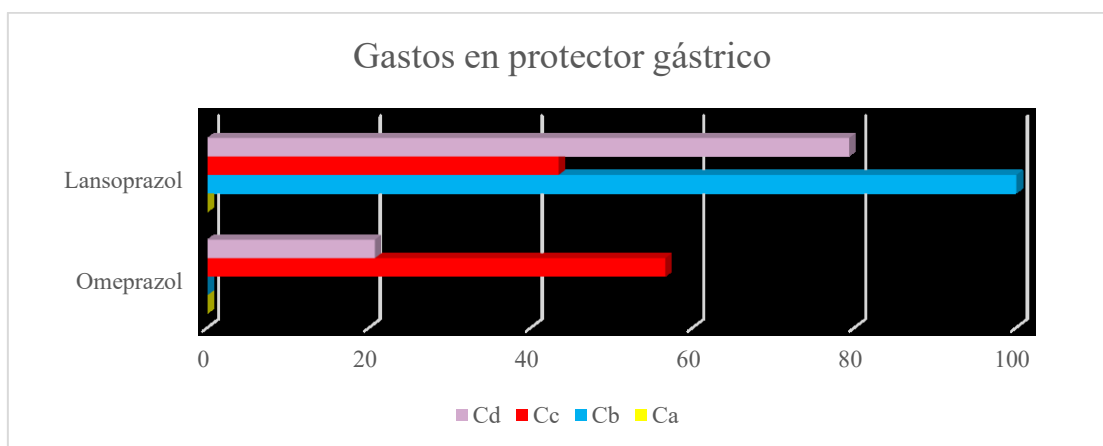


Figura 125.Distribución del gasto en protector gástrico en el grupo GC.

#### 4.3.26.Realización de pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 126, y las tablas 317 a 321 muestran la distribución y comparación de la realización de pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. No se encuentran grandes diferencias al realizar un análisis comparativo de la realización de pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Otras pruebas	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21	General
TAC	19	21	74	6	120
Ecografía renal-vejiga	19	15	50	6	90
Cistografía	0	9	15	3	27
Urografía	0	3	0	0	3
CUMS	18	15	39	3	75

Tabla 317.Distribución de realización de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Otras pruebas	Ca n=84	%	Cb n=99	%	p
TAC	19	22,62	21	21,21	0,8594
Ecografía renal-vejiga	19	22,62	15	15,15	0,2533
Cistografía	0	0,00	9	9,09	0,0039
Urografía	0	0,00	3	3,03	0,2503
CUMS	18	21,43	15	15,15	0,3364
Otras pruebas	Ca n=84	%	Cc n=234	%	p
TAC	19	22,62	74	31,62	0,1266
Ecografía renal-vejiga	19	22,62	50	21,37	0,8775
Cistografía	0	0,00	15	6,41	0,014
Urografía	0	0,00	0	0,00	>0,9999
CUMS	18	21,43	39	16,67	0,3248
Otras pruebas	Ca n=84	%	Cd n=21	%	p
TAC	19	22,62	6	28,57	0,5747
Ecografía renal-vejiga	19	22,62	6	28,57	0,5747
Cistografía	0	0,00	3	14,29	0,0071
Urografía	0	0,00	0	0,00	>0,9999
CUMS	18	21,43	3	14,29	0,5571

Tabla 318.Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Otras pruebas	Cb n=99	%	Cc n=234	%	p
TAC	21	21,21	74	31,62	0,0637
Ecografía renal-vejiga	15	15,15	50	21,37	0,2277
Cistografía	9	9,09	15	6,41	0,3625
Urografía	3	3,03	0	0,00	0,0252
CUMS	15	15,15	39	16,67	0,8709
Otras pruebas	Cb n=99	%	Cd n=21	%	p
TAC	21	21,21	6	28,57	0,5664
Ecografía renal-vejiga	15	15,15	6	28,57	0,2034
Cistografía	9	9,09	3	14,29	0,4421
Urografía	3	3,03	0	0,00	>0,9999
CUMS	15	15,15	3	14,29	>0,9999

Tabla 319.Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Otras pruebas	Cc n=234	%	Cd n=21	%	p
TAC	74	31,62	6	28,57	>0,9999
Ecografía renal-vejiga	50	21,37	6	28,57	0,4196
Cistografía	15	6,41	3	14,29	0,1751
Urografía	0	0,00	0	0,00	>0,9999
CUMS	39	16,67	3	14,29	>0,9999

Tabla 320.Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Otras pruebas	Ca	Cb	Cc	Cd
TAC	22,62	21,21	31,62	28,57
Ecografía renal-vejiga	22,62	15,15	21,37	28,57
Cistografía	0	9,09	6,41	14,29
Urografía	0	3,03	0	0
CUMS	21,43	15,15	16,67	14,29

Tabla 321.Distribución de realización de pruebas de imágenes en el grupo GC.

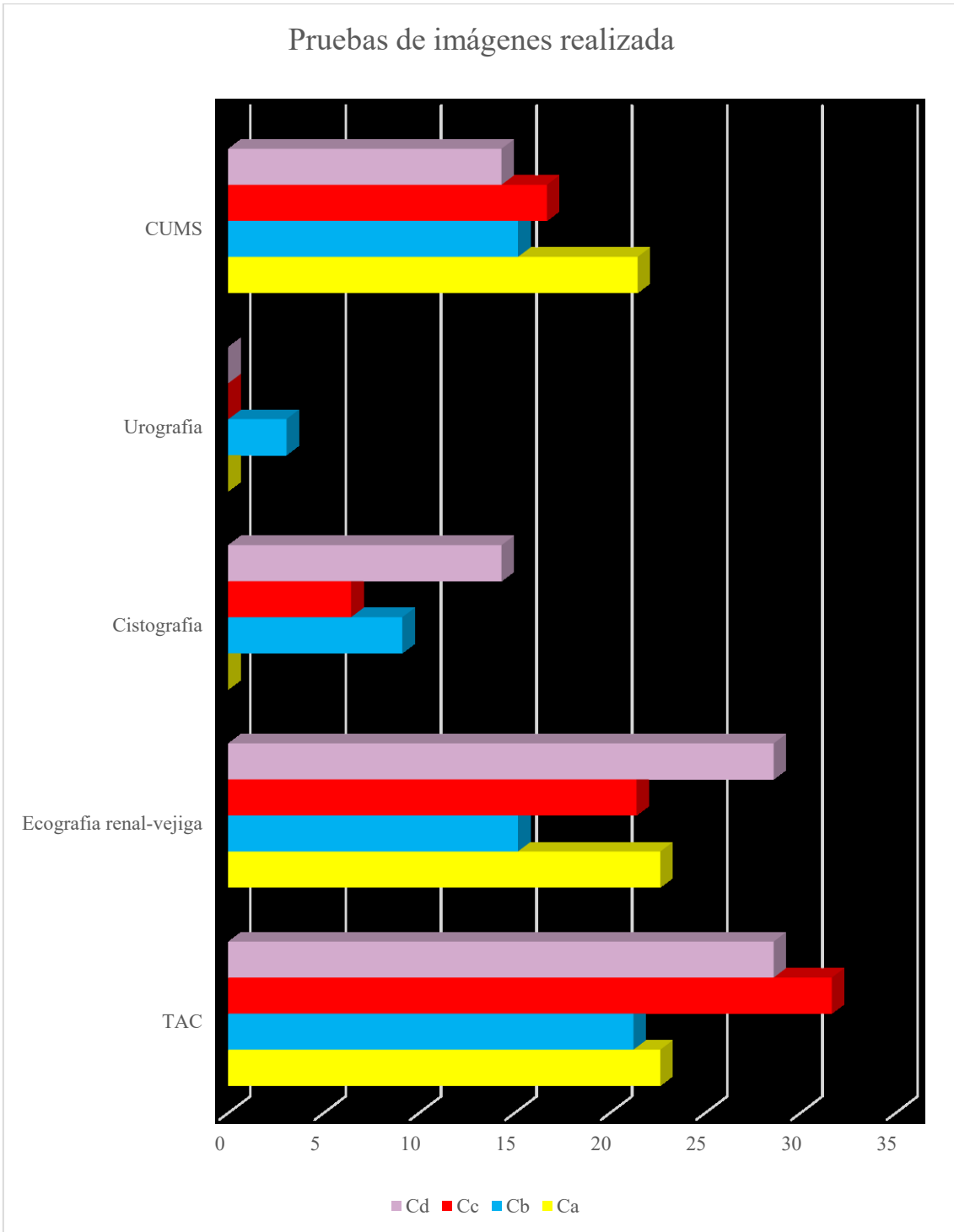


Figura 126. Distribución de realización de pruebas de imágenes en el grupo GC.

#### 4.3.27. Gasto en pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd

La figura 127, y las tablas 322 a 328 muestran la distribución y comparación del gasto en pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd. Se declaran diferencias significativas al realizar un análisis comparativo del gasto en pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd.

Otras pruebas	Precio	Ca n=84	Cb n=99	Cc n=234	Cd n=21	General
TAC	439,05	8341,95	9220,05	32489,7	2634,3	52686
Ecografía renal-vejiga	79,45	1509,55	1191,75	3972,5	476,7	7150,5
Cistografía	196,53	0	1768,77	2947,95	589,59	5306,31
Urografía	370,06	0	1110,18	0	0	1110,18
CUMS	170,4	3067,2	2556	6645,6	511,2	12780
<b>Total</b>		<b>12918,7</b>	<b>15846,75</b>	<b>46055,75</b>	<b>4211,79</b>	<b>79032,99</b>

Tabla 322. Distribución del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC.

TAC	precio total: 52686	%		precio total: 52686	%	p
Ca	8341,95	15,83	Cb	9220,05	17,50	<0,0001
Ca	8341,95	15,83	Cc	32489,7	61,67	<0,0001
Ca	8341,95	15,83	Cd	2634,3	5,00	<0,0001
Cb	9220,05	17,50	Cc	32489,7	61,67	<0,0001
Cb	9220,05	17,50	Cd	2634,3	5,00	<0,0001
Cc	32489,7	61,67	Cd	2634,3	5,00	<0,0001

Tabla 323. Comparación del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC, TAC.

Ecografía renal-vejiga	precio total: 7150,50	%		precio total: 7150,50	%	p
Ca	1509,55	21,11	Cb	1191,75	16,67	<0,0001
Ca	1509,55	21,11	Cc	3972,5	55,56	<0,0001
Ca	1509,55	21,11	Cd	476,7	6,67	<0,0001
Cb	1191,75	16,67	Cc	3972,5	55,56	<0,0001
Cb	1191,75	16,67	Cd	476,7	6,67	<0,0001
Cc	3972,5	55,56	Cd	476,7	6,67	<0,0001

Tabla 324. Comparación del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC, Ecografía renal-vejiga.

Cistografía	precio total: 5306,31	%		precio total: 5306,31	%	p
Ca	0	0,00	Cb	1768,77	33,33	<0,0001
Ca	0	0,00	Cc	2947,95	55,56	<0,0001
Ca	0	0,00	Cd	589,59	11,11	<0,0001
Cb	1768,77	33,33	Cc	2947,95	55,56	<0,0001
Cb	1768,77	33,33	Cd	589,59	11,11	<0,0001
Cc	2947,95	55,56	Cd	589,59	11,11	<0,0001

Tabla 325.Comparación del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC, Cistografía.

Urografía	precio total: 1110,18	%		precio total: 1110,18	%	P
Ca	0	0,00	Cb	1110,18	100,00	<0,0001
Ca	0	0,00	Cc	0	0,00	>0,9999
Ca	0	0,00	Cd	0	0,00	>0,9999
Cb	1110,18	100,00	Cc	0	0,00	<0,0001
Cb	1110,18	100,00	Cd	0	0,00	<0,0001
Cc	0	0,00	Cd	0	0,00	>0,9999

Tabla 326.Comparación del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC, Urografía.

CUMS	precio total: 12780	%		precio total: 12780	%	P
Ca	3067,2	24,00	Cb	2556	20,00	<0,0001
Ca	3067,2	24,00	Cc	6645,6	52,00	<0,0001
Ca	3067,2	24,00	Cd	511,2	4,00	<0,0001
Cb	2556	20,00	Cc	6645,6	52,00	<0,0001
Cb	2556	20,00	Cd	511,2	4,00	<0,0001
Cc	6645,6	52,00	Cd	511,2	4,00	<0,0001

Tabla 327.Comparación del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC, CUMS.

Otras pruebas	Ca	Cb	Cc	Cd
TAC	15,83	17,50	61,67	5
Ecografía renal-vejiga	21,11	16,67	55,56	6,67
Cistografía	0	33,33	55,56	11,11
Urografía	0	100	0	0
CUMS	24	20	52	4

Tabla 328.Distribución del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC.

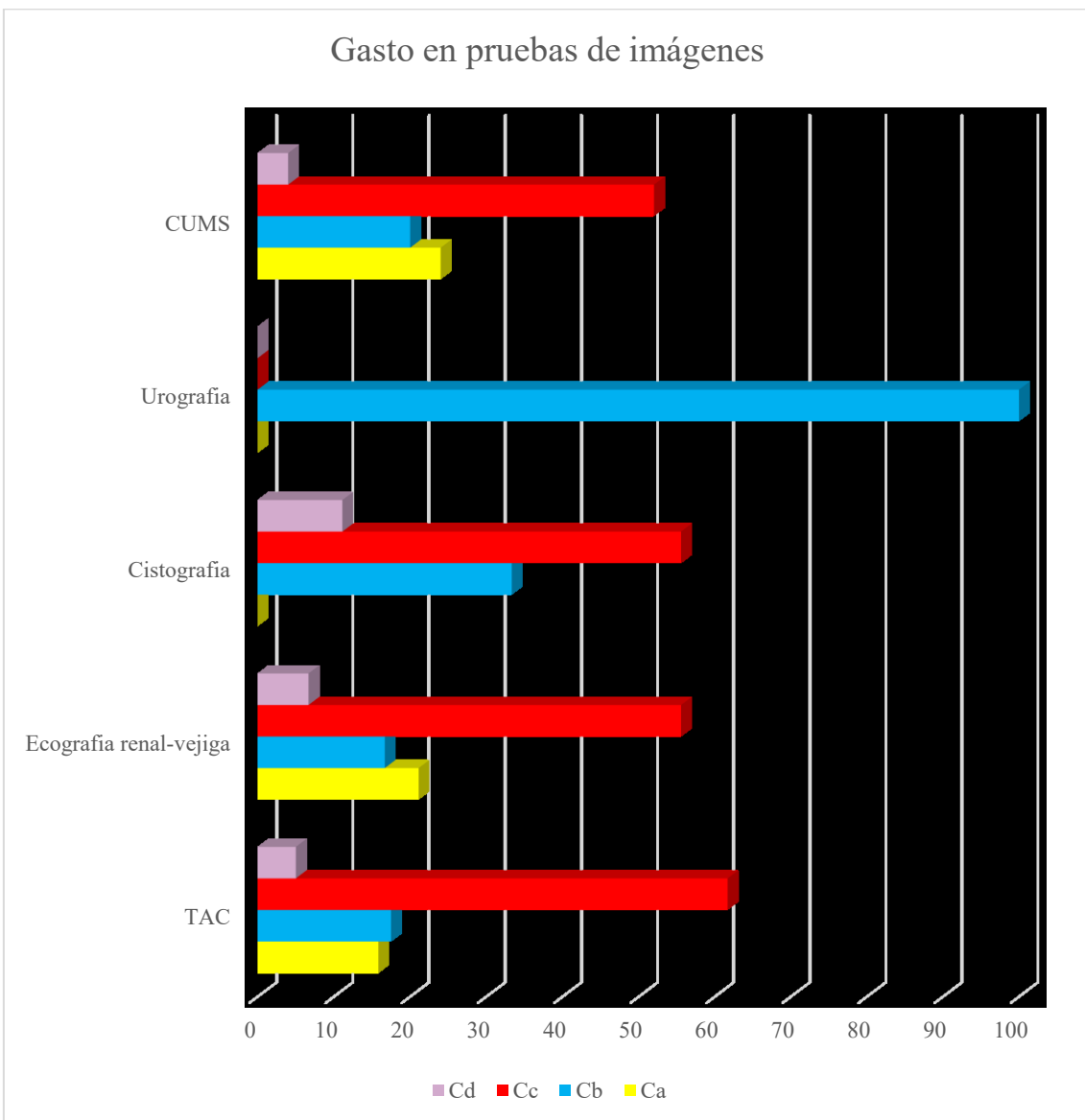


Figura 127.Distribución del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC.

#### 4.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El análisis multivariante se realiza utilizando una variable de referencia central, en este caso es el gasto total que se ha producido en relación con las infecciones del tracto urinario en el año de seguimiento investigado, y se valora como se relacionan con ésta el resto de las variables. Se ha realizado el análisis multivariante para el grupo general, y posteriormente para los grupos GA, GB y GC.

##### 4.4.1. Análisis multivariante del grupo general

Las variables significativas que se relacionan con el gasto en el manejo y tratamiento de las infecciones urinarias en los grupos son las recogidas en la tabla 329:

Grupo	R-squared	Coefficiente	Intercept	p	Variables significativas
General	0,7967	0,1799	1,216766	0.0001	Edad, gasto en tratamiento, días de tratamiento, gasto en pruebas de imágenes.
GA	0,4746	0,2772	2,048674	0.0001	IMC, Días de tratamiento, Gastos en pruebas de imágenes, ASA II, ASA III, No Diabéticos, Tabaco (Exfumador), Analgésicos.
GB	El análisis es igual cero, todas las variables se interrelacionan				
GC	0,5799	0,2284	1,111055	0.0009	Gastos en tratamiento, Días de tratamiento, ASA II, ASA III, Analgésicos, Protector gástrico, No Diabéticos

Tabla 329. Distribución de las variables significativas en relación al gasto ocasionado por las ITU y su tratamiento en la muestra general y en los grupos.



Las figuras 128 a 129, y la tabla 329 muestran la distribución y relación de las variables significativas que se relacionan con el gasto en el grupo general. Se notifica que en el grupo general las variables significativas ( $p=0,0001$ ) que se relacionan con el gasto en el manejo y tratamiento de las infecciones urinarias en el año de seguimiento investigado son la edad, el gasto en tratamiento, los días de tratamiento, y el gasto en pruebas de imágenes.

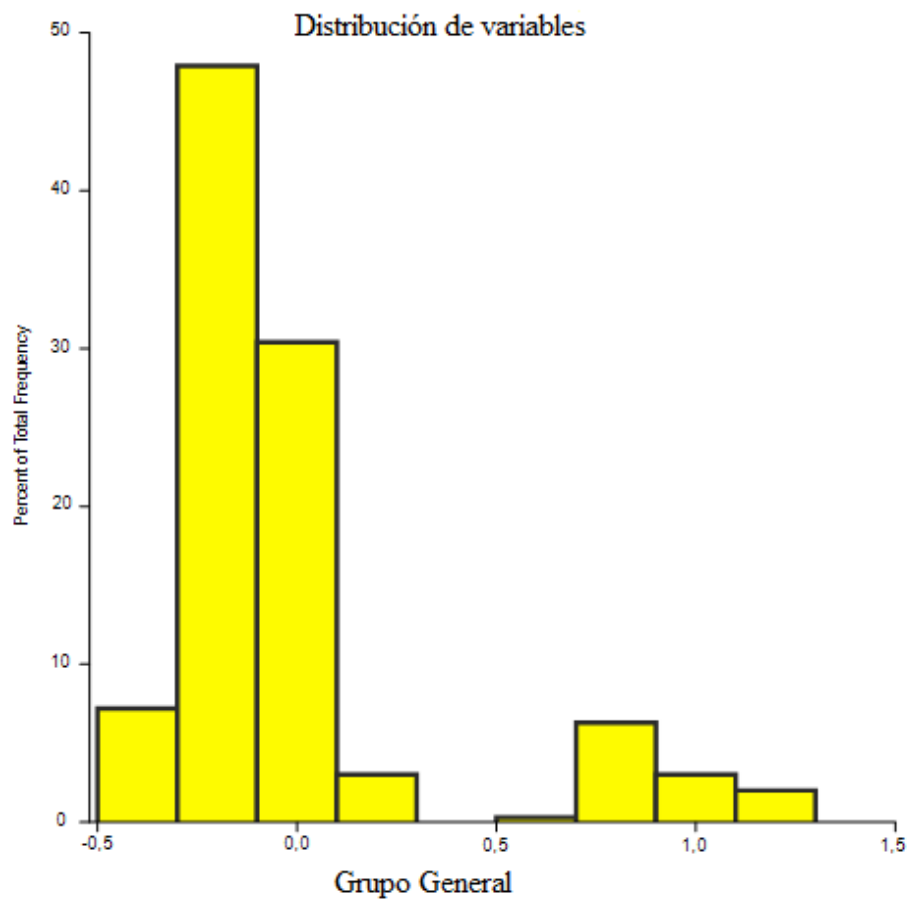


Figura 128. Distribución de las variables en el grupo general.

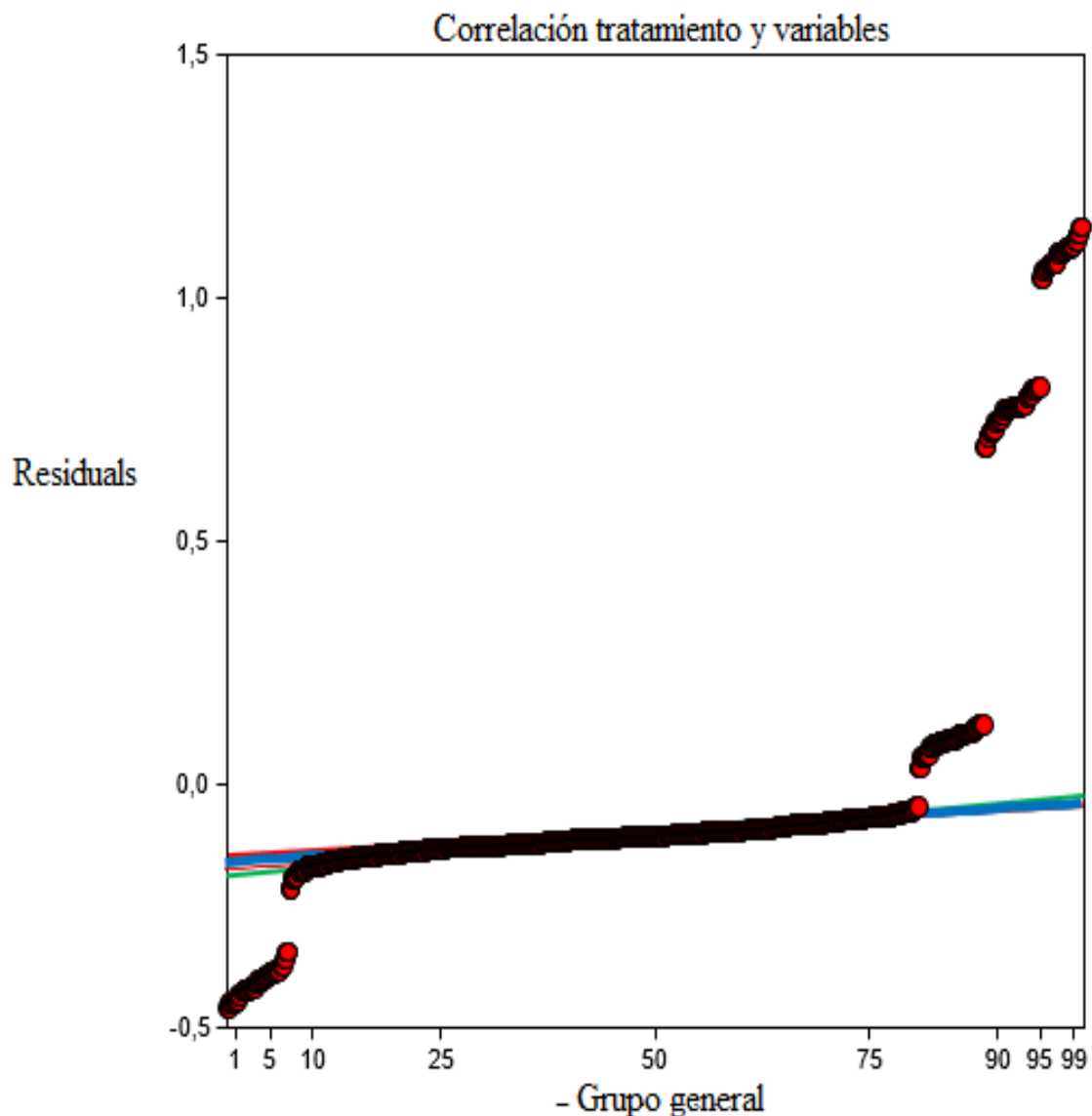


Figura 129. Relación de las complicaciones y variables independientes en el grupo general.

#### 4.4.2. Análisis multivariante del grupo A

Las figuras 130 a 131, y la tabla 329 muestran la distribución y relación de las variables significativas que se relacionan con el gasto en el grupo GA. Se subraya que en el grupo GA, que corresponde a aquellas que han realizado profilaxis con antibiótico en pauta supresiva convencional, las variables significativas ( $p=0,0001$ ) que se relacionan con el gasto en el manejo y tratamiento de las infecciones urinarias en el año de seguimiento investigado son el índice de masa corporal, los días de tratamiento, los gastos en pruebas de imágenes, la clasificación ASA II, la clasificación ASA III, la categoría No Diabéticos, la categoría Exfumadora y el uso de analgésicos.

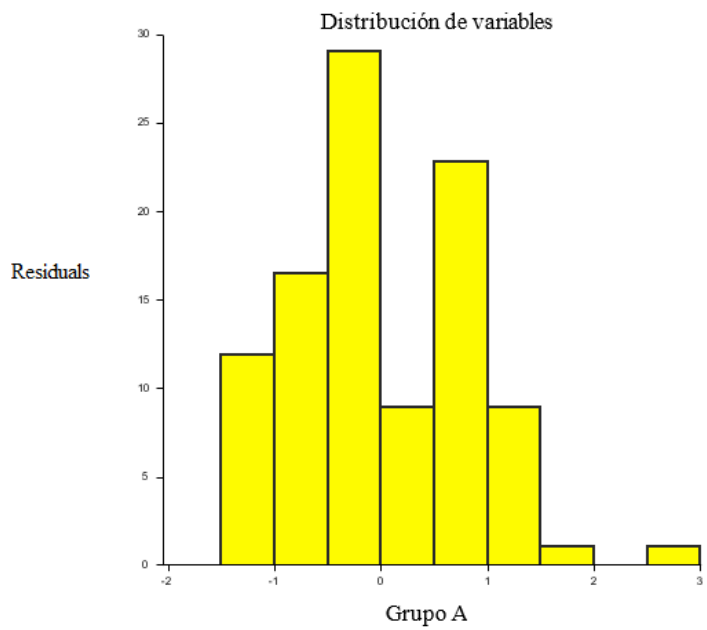


Figura 130. Distribución de las variables en el grupo GA.

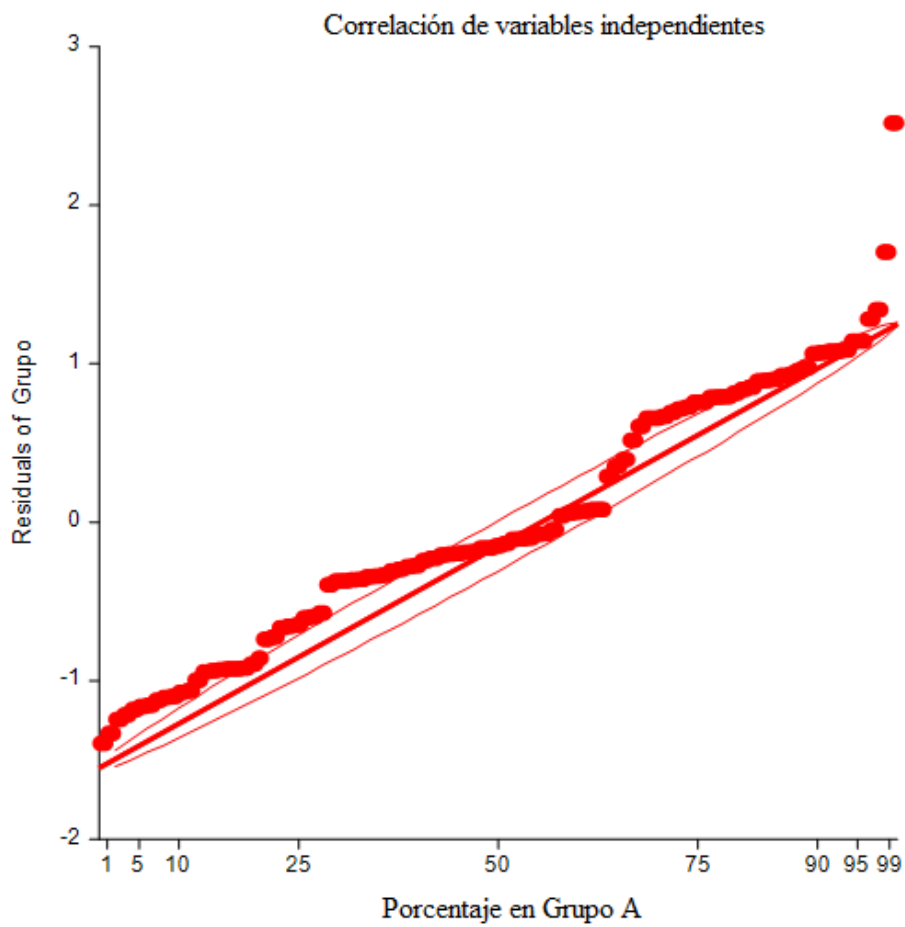


Figura 131. Relación de las variables independientes en el grupo GA.

La figura 131 muestra la distribución de las variables en el grupo GA. En la x se representa con qué frecuencia se repite la variable en la correlación. Como el nivel de confianza es del 95% y tomamos  $p < 0,05$  como significación, al tener las p tan significativas en la correlación, significa que sí influyen de forma significativa, valga la redundancia, en la variable dependiente.

#### **4.4.3. Análisis multivariante del grupo B**

En el grupo B el análisis multivariante es igual a cero. Todas las variables se interrelacionan de forma intensa, con un resultado del análisis multivariante que se representa en una línea, por lo tanto, no hay significación de una variable concreta. Esto significa que cada ITU produce un gasto concreto independiente, sin que haya una variable que influya en ese gasto.

#### **4.4.3. Análisis multivariante del grupo C**

Las figuras 132 a 133, y la tabla 329 muestran la distribución y relación de las variables significativas que se relacionan con el gasto en el grupo GC. Se resalta que en el grupo GC, que corresponde a aquellas que han realizado profilaxis con biofeedback de suelo pelviano, manosa, glicosaminoglicanos +/- toxina botulínica endovesical o colpotrofin tópico vaginal, las variables significativas ( $p = 0,0009$ ) que se relacionan con el gasto en el manejo y tratamiento de las infecciones urinarias en el año de seguimiento investigado son el gasto en tratamiento, los días de tratamiento, la clasificación ASA II, la clasificación ASA III, el uso de analgésicos, el uso de protector gástrico y la categoría de no diabéticas.

La figura 133 muestra la correlación de las variables en el grupo GC. Las variables tienen una distribución menos similar u homogénea que en el grupo GA, pero también resultan significativas.

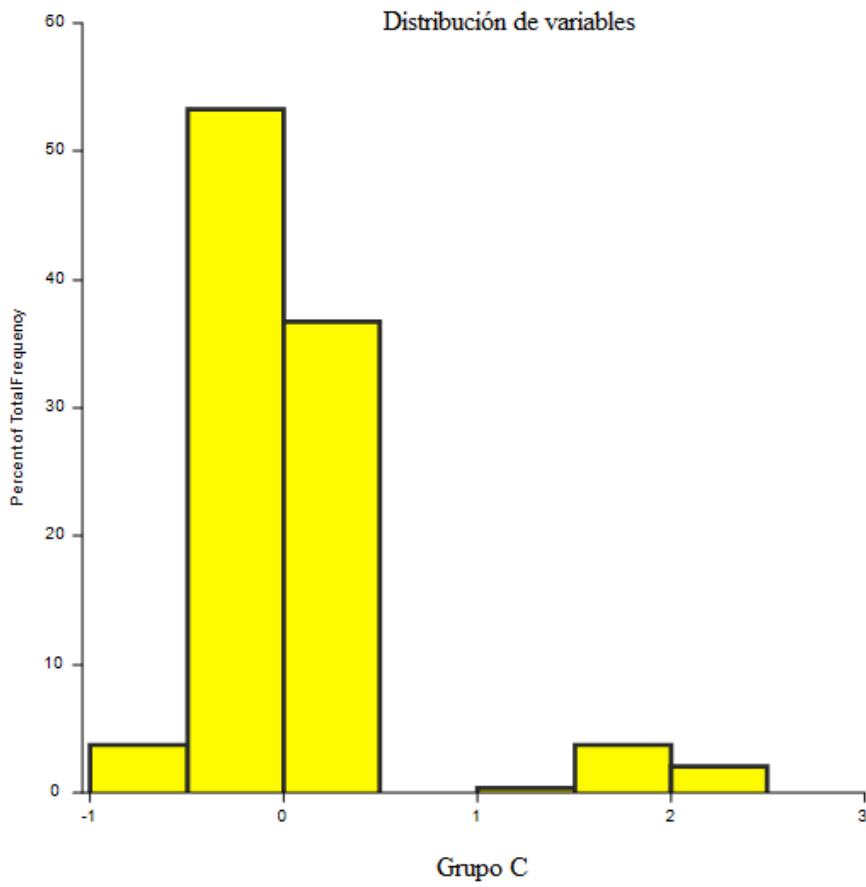


Figura 132. Distribución de las complicaciones en el grupo GC.

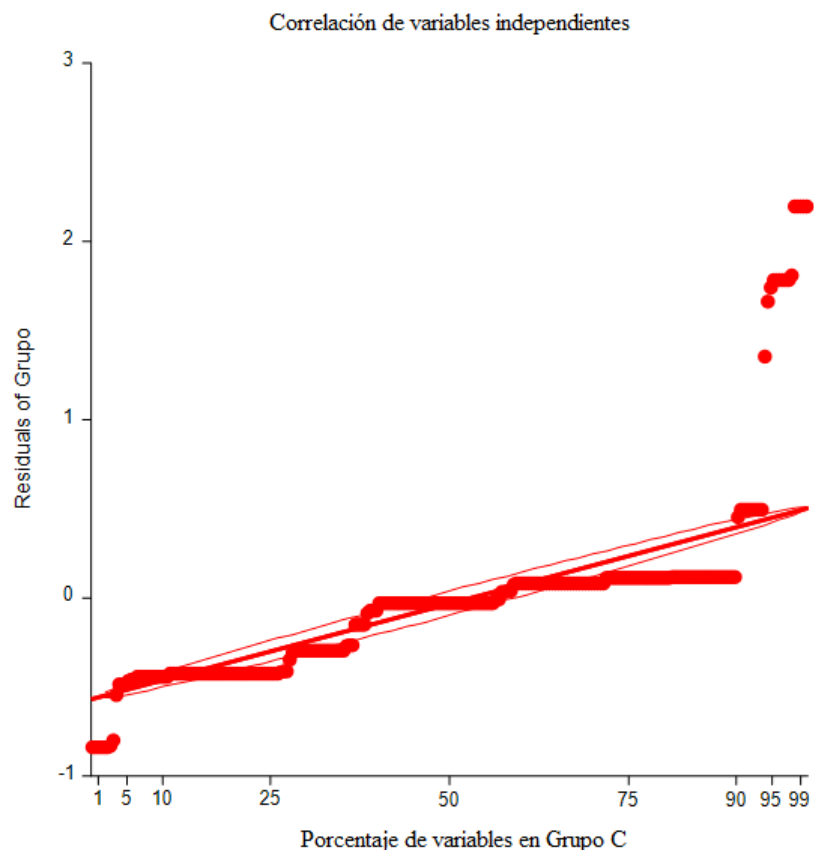


Figura 133. Relación de las complicaciones y variables independientes en el grupo GC.

## **V. DISCUSIÓN**





## **5.1. ANÁLISIS DE LA MUESTRA GENERAL Y GRUPOS GA, GB Y GC**

Se han investigado tres grupos de profilaxis: Grupo A (GA) profilaxis con antibiótico con antibiótico en pauta supresiva convencional, grupo B (GB) profilaxis con vacuna bacteriana polivalente, y Grupo C (GC) donde se han utilizado como principales estrategias de profilaxis el biofeedback (BFB) de suelo pelviano, la D-manosa (concretamente el Manosar®), los glicosaminoglicanos endovesicales (GAG, concretamente el ácido hialurónico Cystistat®), y los estrógenos tópicos (COLPOTROFIN Crema vaginal 10 mg/g®).

### **5.1.1. Edad en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se manifiesta al valorar la distribución de la edad (figuras 4 a 6, y la tabla 18) que es inferior en el grupo GB (media 52,57 años, SD 20,65), y es superior en el GC (60,57 años, SD 16,65). El GC en principio es de suponer que son pacientes más complicadas puesto que llevan una profilaxis más compleja, a veces incluso combinada.

Sin embargo, es de reseñar que la mediana de edad muy próxima en los tres grupos, y los rangos son prácticamente similares, siendo 63 años (rango 18-87 años), 59 años (rango 18-93 años) y 62 años (rango (19-88 años) para GA, GB y GC, respectivamente.

Aunque todos somos susceptibles a padecer una ITU, y hay subpoblaciones específicas que tienen un mayor riesgo como los niños, las embarazadas, los ancianos, diabéticos, inmunodeprimidos, lesionados neurológicos y portadores de catéteres, en general las mujeres son más susceptibles a la ITU que los varones (20).

El riesgo de ITU aumenta con la edad. La prevalencia de bacteriuria es muy alta, y se produce un aumento gradual con la edad tanto en hombres como en mujeres hasta en los mayores de 60 años donde es significativamente mayor para las mujeres que para los hombres. La incidencia anual de ITU en las mujeres mayores de 85 años se estima en torno al 29,6%, o dicho de otro modo 12,8 por 100 personas/año. Se han identificado como predictivos del riesgo de ITU el deterioro cognitivo severo, discapacidad en la vida diaria, reciente historia de la ITU e incontinencia urinaria (171).

Strassle PD en su estudio de cohortes sobre 163.386 hospitalizaciones y 1.273 ITU, de las que 715 no se debían a catéteres, señala que el sexo femenino (HR 1,94; IC 95% 1,5-2,5) y el aumento de la edad (HR 1,99; IC 95% 1,35-2,94) se asocian significativamente a mayor riesgo de ITU. También estima que aumentan el riesgo de ITU otros factores teóricamente modificables como la úlcera péptica (HR 2,25; IC 95% 1,04-4,86), la inmunosupresión (HR 1,48; IC 95% 1,15-1,91), los traumatismos (HR 1,36; IC 95% 1,02-1,81), el consumo de analgésicos opiáceos (HR 1,62; IC 95% 1,10-2,32), así como la retención urinaria y los diferentes dispositivos derivativos (283).

Drage L para explicar porque la edad es un factor de riesgo significativo para las ITUr en su análisis sobre pacientes mayores (edad media 75 años) con bacteriuria asintomática e ITUr durante 6 meses que pretende estudiar marcadores proinflamatorios (IL-1 e IL-8) y antiinflamatorios (IL-5 e IL-10) notifica cómo son significativamente diferentes en orina en comparación con las de los controles sanos ( $p < 0,0001$ ). Además, subraya que la bacteriuria, característica de pacientes mayores con ITUr, está asociada con una homeostasis inmune en el tracto urinario que afecta a la síntesis y la actividad de citoquinas pro y antiinflamatorias, otorgándole un papel especial a IL-10 en la regulación de la persistencia bacteriana (284).

Jackson SL en su análisis prospectivo de cohortes sobre 1.017 mujeres entre 55-75 años que pretende describir la incidencia y factores de riesgo para sufrir cistitis aguda a lo largo de 2 años computa una incidencia de ITU de 0,07 por paciente/año, siendo factores predictores independientes de la misma diabetes insulínica (HR 3,4; 95% IC 1,7-7,0) e historia previa de 6 o más ITU (HR 6,9; 95% IC 3,5-13,6). La edad (HR 1,6; 95 % IC 0,9-2,9) no se asocia con el episodio de cistitis aguda en el análisis multivariante (263).

Caljouw MA en su estudio prospectivo sobre 497 pacientes mayores de 85 años (157 hombres/322 mujeres) que intenta analizar posibles factores predictivos de ITU contabiliza una incidencia de ITU de 11,1 por cada 100 personas/año en riesgo, así como que la historia previa de ITU (HR 3,4; 95 % IC 2,4-5), el deterioro cognitivo (HR 1,9; 95 % IC 1,3-2,9), la dependencia en las actividades de la vida diaria (HR 1,7; 95 % IC 1,1-2,5), y la urgencia-incontinencia (HR 1,5 ; 95 % IC 1-2,1) son factores predictores independientes de riesgo de ITU. El padecer ITU se asocia en el análisis univariante pero no en el multivariante con la pérdida involuntaria de heces (HR 3,2; 95 % IC 2,2-4,8), la institucionalización (HR 2,4; 95 % IC 1,7-3,4), la caída (HR 1,9; 95 % IC 1,2-3), y el sexo

femenino (HR 1,7; 95 % IC 1,1-2,5). No obstante, no se reconoce asociación entre sufrir ITU e ingreso hospitalario (HR 1,1; 95 % IC 0,8-1,6), ser fumador (HR 1,1; 95 % IC 0,7-1,8), IMC  $\geq$  27 (HR 1,1; 95 % IC 0,8-1,6), sufrir depresión con GDS-15  $>$  4 (HR 1; 95 % IC 0,5-1,7) y cáncer (HR 1,1; 95 % IC 0,7-1,8) (171).

Se ha descrito que pueden contribuir al incremento de la bacteriuria y la ITU en la mujer anciana el deterioro cognitivo, la dificultad para la marcha, la demencia, los accidentes cerebrovasculares, la dificultad en la higiene personal, la incontinencia urinaria y fecal, la inmunodeficiencia relacionada con la edad, los cambios hormonales y la malnutrición (285).

Hu KK en su análisis de casos-controles sobre 1.810 mujeres postmenopausicas (899 con ITU y 911 controles) declara que el riesgo de ITU en estas pacientes reflejan el estado de salud a medida que transitan hacia la senectud. Se resalta que la actividad sexual regular (HR 1,42; 95 % IC 1,07-1,87), el antecedente de ITU (HR 4,20; 95 % IC 3,25-5,42), la diabetes mellitus (HR 2,78; 95 % IC 1,78-4,35), la incontinencia urinaria (HR 1,36; 95 % IC 1,03-1,78), y el suplemento de estrógenos (HR 1,61; 95 % IC 0,99-2,63) son factores de riesgo independientes de ITU (286).

Medina-Polo J en su análisis retrospectivo sobre infecciones asociadas a la atención sanitaria sobre 6.546 pacientes ingresados en un Servicio de Urología calcula que el 70,6 % son ITU. El análisis univariante muestra un incremento del riesgo de infección asociada a la atención sanitaria en pacientes con mayor edad (HR 1,01; 95% IC 1,004–1,016). No obstante, la edad no se muestra como un factor de riesgo independiente en el análisis multivariante en esta muestra (287).

Gálvez San Román JL en su estudio descriptivo transversal multicéntrico realizado en 49 Servicios de Urgencia durante 12 meses sobre 2.517 casos diagnosticados de ITU constata que la ITU es un diagnóstico frecuente en la urgencia (22% de las infecciones y el 3,2% de todos los pacientes), generalmente con infección urinaria baja (71 % de los casos), con importante comorbilidad asociada (51,9% tienen alguna enfermedad de base), elevada edad media (36 % mayores o iguales a 70 años) y predominio en mujeres (64 % de los casos). El 16,5 % de los pacientes padecen diabetes mellitus, y el 15,3 % patología cardíaca, indicándose en ambos casos una asociación significativa con el desarrollo de ITU. VIH, neoplasia sólida, neoplasia hematológica, EPOC, hepatopatía e insuficiencia renal no se asocian con mayor riesgo de ITU en esta muestra. Además al compararse con los datos del trabajo previo del grupo de infecciones

de SEMES del año 2000 informa que la ITU acontece en pacientes más mayores (HR 3,5; 95 % IC 2,33-4,67), con más frecuencia en mujeres (HR 1,16; 95 % IC 1,11-1,21) y mayor carga de comorbilidad (HR 0,8; 95% IC 0,77-0,85) (288).

Coyne KS en su encuesta transversal poblacional realizada en EE.UU, Suecia y Reino Unido sobre 30.000 pacientes que procura analizar los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a los síntomas del tracto urinario inferior destaca que no se produce un aumento de la sintomatología con la edad en las mujeres, si bien hay un gran número de comorbilidades que si se asocian significativamente ( $p < 0,001$ ) a la sintomatología miccional en éstas (289).

Litman HJ en su estudio de cluster aleatorizado multietapa sobre 5.506 pacientes adultos (3.205 mujeres) que ensaya analizar factores de riesgo y comorbilidades asociadas a la sintomatología del tracto urinario inferior indica que la prevalencia (18,7 %) aumenta con la edad. Se asocian significativamente con aumento en el riesgo de sintomatología del tracto urinario inferior las ITUr (HR 1,9; 95 % IC 1,4-2,4;  $p < 0,001$ ), además de otras variables. No obstante, ni la edad ni las ITUr se mantienen como factores de riesgo independientes en el análisis multivariante en esta muestra (290).

Aguilar-Duran S en su estudio prospectivo observacional de cohortes realizados sobre 251 pacientes que acomete el análisis de las características diferenciales entre ITU adquirida en la comunidad y la asociada a la atención sanitaria reporta que éstas últimas son pacientes de significativamente mayor edad (63 vs 69 años;  $p = 0,02$ ), además de tener otras características diferenciales (291).

Suskind AM en su estudio de cohortes sobre 48.283 mujeres americanas entre 2003-2011 manifiesta una incidencia global de ITUr sin complicaciones de 102 casos por cada 100.000 mujeres, que aumenta claramente con la edad con una de 189/100.000 mujeres de 55 a 64 años (292).

Hopkins WJ en su estudio doble ciego aleatorizado controlado con placebo sobre 75 pacientes con ITUr que reciben placebo, inmunización primaria sin refuerzo, o inmunización primaria con refuerzo usando supositorios vaginales que contienen placebo o vacuna observa que las ITUr causadas por E. coli son significativamente menores en las mujeres a las que se les administra vacunas con refuerzo en comparación con placebo ( $p = 0,0015$ ), especialmente en aquellas que son sexualmente activas ( $p = 0,0002$ ), menores de 52 años ( $p = 0,002$ ) y no se han sometido a histerectomía ( $p = 0,003$ ) (293).

Padilla-Fernández B en su estudio multicéntrico prospectivo de personas institucionalizadas sobre 200 ancianos frágiles (160 mujeres y 40 hombres) sometidos a tratamiento antibiótico del episodio agudo seguido de vacuna polibacteriana elaborada Uromune (25 % *E. coli*, 25 % *K. pneumoniae*, 25 % *P. vulgaris* y 25 % *E. faecalis*) o autovacuna Uromune según urocultivo recalca que tanto ésta como la polibacteriana elaborada son efectivas de forma significativa en la disminución de los episodios de ITU en el anciano frágil ( $p < 0,002$ ), aportando mejoría en la calidad de vida. Si bien, en mujeres ancianas parece más eficaz la vacuna elaborada que la autovacuna ( $p < 0,003$ ) (294).

Por otro lado, Padilla-Fernández B como subanálisis del estudio previo notifica mediante análisis multivariante como factores de riesgo independientes de mayor número de ITU en el anciano institucionalizado, y por tanto con peor manejo de la ITU, el estreñimiento crónico, la incontinencia urinaria severa, el déficit neurológico central y la insuficiencia renal (294).

### **5.1.2. Índice de masa corporal en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se constata al juzgar la distribución del IMC (figuras 7 a 9, y la tabla 19) que es inferior en el grupo GB (media 27,49 kg/m<sup>2</sup>, SD 3,59). Pero con el IMC, al igual que con la edad, la mediana y los rangos están muy próximos siendo 26,67 kg/m<sup>2</sup> (rango 19,53-39,45), 26,78 kg/m<sup>2</sup> (rango 19,33-38,55) y 28,14 kg/m<sup>2</sup> (rango 21,83-39,65) para GA, GB y GC respectivamente.

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública mundial, con una prevalencia que se ha duplicado en las mujeres y triplicado en los hombres. De hecho, la OMS estima 650 millones de adultos obesos en 2016 (295).

La obesidad puede afectar la calidad de vida y se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad, y con ello a un mayor gasto económico. Además, se ha comunicado que el aumento en el IMC se asocia con un mayor riesgo de infecciones en ambos sexos (296).

Los mecanismos que predisponen a los obesos a sufrir más infecciones incluyen la desregulación del sistema inmune, especialmente la alteración en la inmunidad celular, posiblemente debido a las adipocinas leptina y adiponectina segregadas por el tejido adiposo que modulan la respuesta inmune. También son importantes las comorbilidades

subyacentes, las diferencias anatómicas, y la alteración de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (295).

Ghilotti F en su estudio realizado sobre 39.163 adultos suecos seguidos durante 19 años entre 1997 y 2016 observa que el 32% de los sujetos tienen al menos una infección que requiere atención médica, con un aumento en la incidencia de cualquier infección en mujeres (HR 1,22; IC 95 % 1,12-1,22) y hombres (HR 1,25; IC 95 % 1,09-1,43) obesos en comparación con sujetos con peso normal, y especialmente de infección del tracto urinario (HR 1,30; IC 95 % 1,08-1,55) y sepsis (HR 2,09; IC 95% 1,46-2,99) para mujeres obesas (297).

Saliba W afirma que la obesidad es un factor de riesgo independiente para ITU, con un riesgo relativo de ITU en las mujeres con IMC > 25 Kg/m<sup>2</sup> de 1,25 (95% CI 1,03–1,52) (173).

Si la asociación de las infecciones del tracto urinario con la obesidad es la misma en hombres que en mujeres es menos claro. Se ha descrito mayor riesgo de ITU sólo en mujeres, sólo en hombres, y también en ambos sexos (298), (296).

Borowczyk M en su análisis sobre 40 mujeres postmenopausicas con diabetes mellitus tipo 2 que quiere identificar posibles factores de riesgo registra que la ITU ocurre en el 37,5 % de los pacientes. Los pacientes con ITU tienen significativamente menor filtrado glomerular (89,5 vs 143,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; p=0,008) y mayor índice de comorbilidad de Charlson (2,9 vs 1,9; p=0,001). La microangiopatía (HR 3.5; 95% IC 1,2–5,5; p=0,0064), incluyendo retinopatía y nefropatía son destacadas como factores de riesgo independientes de ITU. La obesidad (HR 1,3; 95 % IC 0,5–3,4; p=0,73) no se asocia a mayor riesgo de ITU en esta muestra (299).

Coyne KS en su encuesta transversal poblacional realizada en EE.UU, Suecia y Reino Unido sobre 30.000 pacientes que desea analizar los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a los síntomas del tracto urinario inferior reconoce que no se produce un aumento de la sintomatología con la edad en las mujeres, y que dentro de las comorbilidades que se asocian significativamente (p<0,001) a la sintomatología miccional se encuentra el sedentarismo. El análisis multivariante señala a la obesidad como un factor de riesgo independiente de sintomatología de llenado en mujeres (p<0,001) (289).

Litman HJ en su estudio de cluster aleatorizado multietapa sobre 5.506 pacientes adultos (3.205 mujeres) que trata de analizar factores de riesgo y comorbilidades asociadas a la sintomatología del tracto urinario inferior comunica que la prevalencia (18,7 %) aumenta con la edad. Se asocia significativamente con aumento en el riesgo de sintomatología del tracto urinario inferior el sedentarismo (HR 0,4; 95 % IC 0,2-0,7;  $p=0,003$ ) entre otras comorbilidades y hábitos de la vida diaria. La obesidad no se asocia significativamente con el riesgo de sintomatología del tracto urinario inferior en esta muestra (290).

Jackson RA en su estudio transversal sobre 1.584 mujeres mayores de 70 años que aspira estimar la prevalencia y los factores de riesgo de incontinencia urinaria estima que el 42 % reportan urgencia-incontinencia y el 40 % incontinencia de esfuerzo. Son factores de riesgo asociados a urgencia-incontinencia la disminución del rendimiento físico (HR 1,6; 95 % IC 1,1-2,3) y el elevado IMC (HR 1,3; 95 % IC 1-2,4 (300).

Robertson C en su estudio multicéntrico sobre 4.800 pacientes que anhela investigar el efecto de la sintomatología del tracto urinario inferior en la calidad de vida e identificar comorbilidades asociadas notifica una relación inversa entre la intensidad de la sintomatología miccional y la calidad de vida. Además, resalta una asociación significativa ( $p<0,001$ ) entre la sintomatología miccional y padecer obesidad, entre otras comorbilidades y hábitos de la vida diaria (301).

Rechberger T en su análisis retrospectivo sobre 4.065 mujeres sometidas a intervenciones quirúrgicas uroginecológicas, la mayoría a sling suburetrales y aquellas con prolapso de órganos pélvicos a cirugía reconstructiva vaginal reforzada con malla, subraya que la obesidad (72,6%) es una comorbilidad habitual en este tipo de pacientes (302).

de Souza Santos Machado V en su análisis secundario de un estudio transversal poblacional sobre 377 mujeres mayores de 40 años reporta insomnio, depresión, HTA, incontinencia urinaria y diabetes en el 38,5%, 31%, 28,4%, 23,2% y 6,3 %, respectivamente. En el análisis de regresión logística el incremento en el riesgo de tener 2 o más comorbilidades está asociado con una mala autopercepción del estado de salud (HR 5,1; 95 % IC 1,85-14,1), sedentarismo (HR 2,7; 95 % IC 1,08-6,81), obesidad (HR 30,3; 95 % IC 3,17-250), menopausia (HR 4,4; 95 % IC 1,57-12,11) y nerviosismo/ansiedad (HR 3,8; 95 % IC 1,5-9,8(303).

Se ha informado de una asociación entre el uso de antibióticos y el aumento excesivo de peso u obesidad, especialmente en lactantes sanos y niños pequeños, pero la evidencia es inconsistente y se basa en estudios observacionales de crecimiento en relación con exposiciones incidentales a antibióticos. Así, Edmonson MB en su análisis secundario de los datos de un ECA que incluye 607 pacientes con reflujo vesicoureteral (RVU) aleatorizados a recibir antibiótico o placebo para prevenir ITUr que ambiciona evaluar si la exposición prolongada a antibióticos está asociada con el aumento de peso computa que el aumento de peso en el grupo de TMP-SMX y el grupo placebo es similar (+0,14 vs +0,18: diferencia -0,04; 95 % IC -0,19 a 0,12; p=0,65). No observando diferencia significativa en el aumento de peso a los 6, 12 o 18 meses, o en la prevalencia de sobrepeso u obesidad a los 24 meses (24,8% vs 25,7%; p=0,82) (304).

Nseir W en su estudio retrospectivo sobre 691 mujeres premenopáusicas con ITUr que pretende determinar si existe alguna asociación entre la obesidad y el desarrollo de ITUr declara que la prevalencia de ITUr es del 23,4 %, y la mitad de estas son obesas. El IMC medio de las mujeres con ITUr es significativamente mayor que el de los controles: 35±4 vs 26±3kg/m<sup>2</sup> (p<0,001). El análisis de regresión multivariante muestra que la obesidad es un factor de riesgo independiente de ITUr en mujeres premenopáusicas (HR 4; 95% IC 3,2-4,61; p=0,001) (305).

### **5.1.3.Gastos en tratamiento de la infección urinaria en la muestra general y grupos GA,GB y GC**

Se recalca al estudiar la distribución de los gastos en tratamiento de la infección urinaria (figuras 10 a 11, y la tabla 20) que la media del gasto total de profilaxis en el grupo completo, no por pacientes, es de 4.908,07 €, SD 11.314,88 €; mediana 180 €, rango 2.854-34.116 €. La cifra de 4.908,07 € se refiere al promedio por pacientes del grupo general. Se observa que el “prorrato” no es válido, dado que el SD (11.314,88 €) es superior a la media (4.908,07 €). Estas cifras tan dispares posiblemente reflejan los grandes gastos hospitalarios en las infecciones urinarias que se han complicado con ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos.

El rango de gasto más alto se dispara en el grupo C. El protocolo de instilaciones de GAG habitual utilizado en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca está valorado en 2.384,88 € según consta en la página del Sacyl. Esto incluye la tanda de



instilaciones, el trabajo de la enfermería, el tiempo de asistencia, sonda, lubricante, gasa, etc. La cifra aumenta cuando además en una paciente hay un tratamiento combinado.

#### **5.1.4. Gasto por dosis de profilaxis de la infección urinaria en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se registra al asimilar la distribución de los gastos por dosis de profilaxis (figuras 12 a 13, y la tabla 21) de la infección urinaria que la media del gasto por dosis de profilaxis es 108,76 €, SD 160,17€; mediana 79,54 €, rango 2,31-180 €, siendo inferior en GA (media 6,80 €, SD 3,21 €; mediana 9,44 €, rango 2,31-9,44).

#### **5.1.5. Días de duración de cada pauta de profilaxis en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se reconoce un promedio de 132,37 días de duración de la pauta de profilaxis (figuras 14 a 15, y la tabla 22), siendo significativamente inferior en GB ( $p=0,00001$ ) frente a GA (90 días vs 183 días) y GC (90 días vs 151,88 días).

Más adelante en otros apartados de esta discusión se discuten las diferentes estrategias utilizadas como medidas preventivas de la ITUr desde una perspectiva económica.

#### **5.1.6. Tiempo de evolución del padecimiento de las ITUr en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se comunica al valorar la distribución del tiempo de evolución del padecimiento de las ITUr (figuras 16 a 17, y la tabla 23) un tiempo de evolución medio de 5,02 años, siendo inferior en GB (media 4,4 años, SD 6 años). No obstante, si analizamos las medianas y los rangos, que son 5,4 años (5-5,4 años), 4,4 años (4-4,4 años) y 5,7 años (5-5,7 años) respectivamente para GA, GB y GC, se advierte que son muy similares y tiempos largos en general.

Las infecciones del tracto urinario son un problema común entre las mujeres, más aún cuando tienen episodios recurrentes, que resultan en un muy importante número de visitas ambulatorias y hospitalizaciones con el consiguiente coste económico para el sistema sanitario. También afectan importantemente a la calidad de vida de las pacientes con necesidad de reposo, restricciones laborales y de las actividades habituales. Se han descrito varias estrategias para el manejo de las ITUr, no obstante, no está claro cuál de

ellas es la óptima. Aun siendo un problema común las ITUr no hay comparaciones de las diferentes estrategias de manejo desde el punto de vista de la efectividad (196).

Las ITU son las infecciones bacterianas ambulatorias más comunes, que representan el 0,9% de las visitas clínicas y más de 2 billones de \$ anuales de coste. Más del 80% de las ITU reportadas ocurren en la mujer, de tal forma que más del 50% de todas las mujeres desarrollan al menos una ITU en su vida. Hasta el 25% de estas mujeres pueden padecer una segunda infección, mientras que 5% eventualmente puede desarrollar una cronicación y desembocar en ITUr, definidas como  $\geq 2$  ITU en 6 meses o  $\geq 3$  en 12 meses (182).

A pesar de la presencia de síntomas, habitualmente las mujeres no buscan inmediatamente la intervención médica para ITU, pudiendo esperar hasta 5 días antes de buscar atención médica. Tras sufrir un episodio de ITU entre el 24-44 % pueden experimentar una recurrencia en el plazo de 6 meses, siendo las mujeres con antecedentes de ITU las que tienen más probabilidades de experimentar una ITUr. La infección ocurre dos veces más frecuente como recaída (16 %), que como reinfección (8 %) (159).

(306).

A pesar de la morbilidad a corto plazo, no hay indicios de que la ITU o la ITUr entre las mujeres conduzca a insuficiencia renal crónica, cicatrización renal o HTA. Aquellas con historia de una o más ITU, el riesgo de un nuevo episodio en el plazo de 1 año es del 70 %. El 5% de las mujeres con una primera ITU experimentan 3 o más episodios sintomáticos en 1 año

(307). La ITU tiene una propensión a recidivar con una frecuencia que varía según la población. El riesgo de recurrencia es aún mayor entre las mujeres jóvenes sexualmente activas. Las mujeres con una historia de 2 o más ITU comparadas con aquellas con sólo 1 o ninguna tienen de 2 a 5 veces mayor riesgo de recurrencia dentro del primer año. La PNA también se repite. En las mujeres el riesgo de recurrencia de PNA a los 12 meses es del 9,2%, siendo aun sustancialmente mayor para sucesivas recurrencias, del 21,7% para una segunda recurrencia al 53% para una quinta recurrencia (308).

Laupland KB en un estudio de vigilancia canadiense calcula que el 14 % de los pacientes con ITU tienen más de un episodio durante el periodo de 2 años del estudio, y el 2 % experimenta 6 o más episodios (309).

Kim K ha informado de un patrón de recurrencia similar para la pielonefritis aguda (192).

No es extraño que las pacientes se resignan a la resolución de los síntomas de las ITRr porque el beneficio de salud es mínimo. La persistencia de la enfermedad y la diferencia en los costes promedio por episodio en pacientes con ITUr frente a un solo episodio de ITU, que se ha definido como “costes de la resignación”, sugieren que la evaluación temprana apropiada y las medidas eficaces del tratamiento para la enfermedad siguen siendo difíciles en práctica clínica (160).

La persistencia de la enfermedad durante 3 años o más en el contexto de las ITUr subraya la dificultad de la selección de una medida de evaluación y tratamiento apropiadas, debido a la diversidad de presentaciones clínicas y comorbilidades subyacentes, e indica la complejidad de la gestión de esta enfermedad en la práctica clínica (310).

Ciani O en su análisis retrospectivo sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU pretende estimar costes totales anuales, costes por episodio de cistitis en subgrupo de pacientes con ITUr desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Italiano, así como impacto en calidad de vida. El número medio de episodios de cistitis en la muestra es 4, y el 39 % experimentan recurrencia, con un número mediano de episodios de 8, significativamente mayor que en aquellas sin cistitis recurrente. Al estratificar la estimación de costes por episodio de cistitis según si el paciente experimenta las ITU como recurrentes o no recurrentes, a pesar del aumento de los costes totales con el número de eventos de cistitis, estima que los costes promedio por cada episodio, tanto en general como en los costes específicos de cada categoría, son más altos en pacientes con cistitis no recurrente. Es decir, a pesar del aumento global y anual de los costes por el elevado número de episodios de cistitis, destaca una reducción consistente en los costes por episodio en mujeres con ITUr en comparación con episodios no recurrentes (160).

En este mismo estudio de Ciani O las pacientes que experimentan su episodio de ITU inicial tienen más probabilidades de buscar proactivamente una cura al emprender pruebas diagnósticas funcionales, de imagen y de laboratorio, consultando a más de un especialista y tomando los tratamientos farmacológicos prescritos. A consecuencia de ello, los costes por episodio en la etapa temprana de la enfermedad son más altos que para los episodios subsecuentes. A pesar de estos esfuerzos, las mujeres que progresan a recurrencia experimentan mínimo beneficio en salud, si es que existe, ya que comparadas

con las que tienen un único episodio de ITU tienen proporcionalmente más vulvodinia (38 vs 28 %), más sintomatología miccional de llenado ( $p < 0,05$ ), y son más inactivas sexualmente (19 vs 15 %) (160).

Finalmente, Ciani O estima que los costes medios anuales directos por paciente debido a ITU son de 229 €, y que el coste directo medio por episodio de ITU es de 236 €, mientras en las mujeres con ITU recurrente este coste medio directo por episodio es de 142 € ( $p < 0,001$ ). Teniendo en cuenta que la media de tiempo desde la aparición de los síntomas es de 9 años, los costes totales directos desde la aparición de los síntomas hasta la primera visita a Hesperia Hospital son de 900 € (454–1.078 €). Las terapias farmacológicas representan la categoría más importante de costes, ya que como media los pacientes gastan 375 € en el tratamiento de las infecciones urinarias (204–422 €). La media total de costes anuales para visitas médicas y test diagnósticos, ya sean las pruebas de laboratorio, las pruebas de imagen o las evaluaciones funcionales, son 329 € (0–488 €) y 195 € (109–243 €), por paciente respectivamente (160).

Turner S en su ECA basado en el coste-efectividad comparando cinco estrategias de manejo de ITU contabiliza que los costes directos para el año 2006 del paciente durante 1 mes tras la sospecha de ITU o ITUr varían de 35,80 € a 43,40 €, dependiendo del tratamiento. Según los autores, estos costes son atribuibles principalmente a la consulta inicial. No obstante, el breve seguimiento y los análisis no estratificados por recurrencia no permiten determinar una posible disminución en la tendencia en el coste por episodio en el grupo recurrente (177).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda destaca que los participantes en este estudio experimentan un alto número de infecciones por año: 47,4% sufren por lo menos 6 episodios/año, y el 14,4% padece de más de 12 episodios/año. En cuanto al número de años que los pacientes han estado sufriendo ITU, el 42,4% de las mujeres participantes soporta recurrencias durante más de 10 años, mientras que el 23,2% las ha experimentado por más de 20 años. Se reporta un promedio de 5,15 síntomas de ITU, que van desde 4,85 (Rusia) a 5,38 (Alemania) síntomas. (175).

En este mismo estudio, Wagenlehner F calcula que menos del 40% de los participantes en el estudio comienza la profilaxis antibiótica después de experimentar tres ITU por año, que es la definición estándar de las ITUr. De hecho, el 61,9% advierte entre

4 y más de 10 infecciones por año antes de tomar medidas preventivas. No obstante, un 73,8 % ya han probado métodos preventivos en su mayoría conductuales para reducir los episodios infecciosos. Sólo un 7,4 % notifican el uso de profilaxis antibiótica. Curiosamente, las mujeres entre 31-45 años apelan a un número más bajo de medidas preventivas (175).

Finalmente, Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos al preguntar a las mujeres que no habían intentado previamente ninguna medida preventiva acerca de su voluntad de tratar de implementar estrategias preventivas, prácticamente todas están dispuestas a ello. Sin embargo, los ingresos individuales son un factor importante en la voluntad de los pacientes para incurrir en pagos de su bolsillo para las medidas preventivas. En Rusia el 63,7 %, con los ingresos por hogar en el cuartil más bajo, de las mujeres califican sus ingresos como una restricción para asumir la profilaxis de su bolsillo. Además, la voluntad de pagar por las medidas preventivas también se ve afectada por el tipo de seguro de salud (privado, privado con subsidios, seguro de salud pública o no), de forma más significativa en Polonia. Es decir, el uso de medidas preventivas es común, pero parece ineficaz en la prevención de la recurrencia, y hay una voluntad de probar varias medidas profilácticas en los que no se han utilizado previamente (175).

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que pretende estimar el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo observa que la edad media de las mujeres del estudio es 62,3 años y casi la mitad tienen algún antecedente personal asociado al desarrollo de ITUr, especialmente litiasis, DM e incontinencia por ese orden con el 18,1 %, 17,5 % y 10,8 %, respectivamente. La mayoría de las pacientes sufren las ITUr desde hace tiempo, con un tiempo medio de seguimiento prevacuna de 2,73 años, y una media de 6,19 episodios de ITU paciente/año (180), (181).

#### **5.1.7. Número de primeras consultas de la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se han considerado como primeras consultas tanto las que tienen una consulta en la farmacia y se hacen un autotratamiento del episodio etiquetado como ITU, las de

Atención Primaria de urgencias, la de Atención Primaria ordinaria, así como la de Atención Especializada Urgente.

Se señala al evaluar la distribución de primeras consultas (figuras 18 a 19, y las tablas 24 a 28) que éstas son significativamente más frecuentes ( $p < 0,0001$ ) en GB frente a GA (45,35 % vs 27,51 %) y GC (45,35 % vs 27,14 %). Es decir, que la carga de frecuentación en primeras consultas es superior en las pacientes que posteriormente van a tener una pauta profiláctica con vacuna.

Se notifican diferencias significativas al realizar un análisis comparativo de donde se han producido las primeras consultas en GA, GB y GC.

Se computan significativamente más consultas autotratadas en GA frente a GB (9,91 % vs 5,05 %;  $p = 0,0019$ ) y GC (9,91 % vs 2,97 %;  $p = 0,0001$ ).

Se contabilizan significativamente más consulta de Atención Primaria de Urgencias en GA frente GB (50 % vs 25 %;  $p = 0,0001$ ) y GC (50 % vs 39,95%;  $p = 0,0029$ ).

Se calculan significativamente más consulta de Atención Primaria ordinaria en GB frente GA (44,95 % vs 9,91 %;  $p = 0,0001$ ) y GC (44,95 % vs 25,11 %;  $p = 0,0001$ ).

Se constata significativamente más consulta de Atención Especializada Urgente en GC frente GB (31,96 % vs 25 %;  $p = 0,0103$ ), y que GA sin significación (31,96 % vs 30,18 %;  $p = 0,6106$ ).

Estos resultados parecen lógicos puesto que las pacientes de GA son mujeres que tienen más hábito de utilizar antibióticos, y por ello acuden más frecuentemente de primera instancia a la farmacia. Por otro lado, las pacientes de GB y GC es menos probable que tengan consulta autotratada porque en general son más complicadas y tienen un manejo más complejo de la ITU, y por ello no van a arriesgarse a ir a ellas solas a la farmacia al autotratamiento. Sin embargo, tienen más atención sanitaria en forma de primera consulta en otros ámbitos asistenciales.

#### **5.1.8. Gastos en primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se subraya al valorar la distribución del gasto en primeras consultas (figuras 20 a 23, y las tablas 29 a 32) que es de promedio 85,06 €, siendo inferior en GA (81,72 €). No obstante, si analizamos las medianas y los rangos, que son 73,75 € (54,65-141,41 €), 89,11 € (54,65-101,41 €), y 89,11 € (54,65-101,41 €), respectivamente para GA, GB y GC, se advierte que son muy similares.

Para realizar la estimación del gasto en primera consulta se ha tenido en cuenta donde se ha llevado a cabo y los precios públicos por actos asistenciales y servicios sanitarios prestados publicados por el SACYL (255).

Se declara que el gasto total en primeras consultas es de 137.296,6 €, siendo de 36.286,88 €, 63.393,52 € y 37.616,2 € para GA, GB y GC respectivamente.

Se resalta significativamente más gasto en consultas autotratadas en GA frente a GB (6,63 % vs 3,19 %;  $p=0,0001$ ) y GC (6,63 % vs 1,89 %;  $p=0,0001$ ).

Se informa significativamente más gasto en consulta de Atención Primaria de Urgencias en GA frente GB (45,12 % vs 21,29 %;  $p=0,0001$ ) y GC (45,12 % vs 34,31%;  $p=0,0001$ ).

Se destaca significativamente más gasto en consulta de Atención Primaria ordinaria en GB frente GA (46,25 % vs 10,81 %;  $p=0,0001$ ) y GC (46,25 % vs 26,06 %;  $p=0,0001$ ).

Se indica significativamente más gasto en consulta de Atención Especializada Urgente en GC frente GB (37,74 % vs 29,27 %;  $p=0,0001$ ), y que GA sin significación (37,74 % vs 37,45 %;  $p=0,4123$ ).

Se observa una correlación del gasto en primeras consultas con la distribución de donde se han producido las mismas tanto en GA, como GB y GC.

Por otro lado, es llamativamente más cara la Atención Especializada Urgente (101,41 €) respecto a la autotratada (54,65 €), la Atención Primaria de Urgencias (73,75 €) y la Atención Primaria Ordinaria (89,11 €). Finalmente, se recalca que las pacientes de GB, que reciben profilaxis con vacuna bacteriana polivalente, acuden significativamente más a consulta de Atención Primaria Ordinaria como método de contacto con el sistema sanitario que es más barata en general que la urgente a la que acuden más las pacientes de GA y GC.

#### **5.1.9. Número de consultas sucesivas en Urología pautadas en la muestra general y grupos GA,GB y GC**

Se reporta al estudiar la distribución del número de consultas sucesivas (figuras 24 a 26, y la tabla 33) que es de promedio 2,47 consultas (rango 1-10 consultas), siendo significativamente inferior ( $p=0,0001$ ) para las pacientes de GB con un promedio 1,09 consultas sucesivas frente a GA (5,09 consultas) y GC (2,12 consultas).

### **5.1.10. Gasto total en consulta sucesivas en Urología en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Para realizar la estimación del gasto en consulta sucesivas en Urología en las pacientes de los grupos GA, GB y GC se ha tenido en cuenta los precios públicos por actos asistenciales y servicios sanitarios prestados publicados por el SACYL, y que para una consulta sucesiva en Urología es de 137,99 € (255).

Se manifiesta al considerar a distribución del gasto total en consulta sucesiva de Urología (figuras 27 a 29, y la tabla 34) que el gasto promedio es de 341,64 € con un rango que va de 137,99 a 1.379,9 €, siendo significativamente inferior ( $p=0,0001$ ) en GB (151,37 €), aquellas que realizan profilaxis con vacuna bacteriana polivalente, frente a GA (703,62 €) y GC (292,67 €).

#### **5.1.10.1. Costes directos de visita médica por infección urinaria**

El diagnóstico y tratamiento de la ITU en las mujeres se realiza en diversos contextos clínicos. En el escenario de la práctica asistencial de EE. UU. la mayoría del cuidado ambulatorio de las mujeres con ITU es realizada por el Médico de Atención Primaria. Si bien ha existido un aumento del uso del Servicio de Urgencias por las mujeres más jóvenes, la hospitalización es menor en éstas, aunque ha aumentado en las mujeres ancianas. El mayor uso de del Servicio de Urgencias por las mujeres más jóvenes puede reflejar disparidades en el acceso a seguro de salud o a proveedores de Atención Primaria (161).

Foxman B en 2007 contabiliza 10,5 millones de visitas ambulatorias por ITU, que representan el 0,9% de todas las visitas ambulatorias. Casi la cuarta parte (21,3 %) de estas visitas se desarrollaron en los Servicios de Urgencias Hospitalarias. De hecho, la ITU representa de los diagnósticos más frecuentes de las mujeres que acuden a los Servicios de Urgencias Hospitalarias (95).

La consulta del Médico de Atención Primaria es el sitio más ampliamente utilizado para la atención ambulatoria de la ITU, con más 6,3 millones de consultas médicas para un diagnóstico primario de ITU en mujeres en los EE. UU. en 2000. Se computa un mayor uso de los servicios ambulatorios en las áreas no metropolitanas y en las mujeres de 35-64 años y mayores de 65 años, pero no en los grupos de 18 a 34 años.



El significado de esto no está claro, pero la tendencia puede reflejar un mayor acceso a los proveedores de Atención Primaria en estas áreas (161).

Yu S en su análisis retrospectivo sobre 73.151 pacientes con DM tipo 2 que intenta estudiar la ocurrencia y los costes entre casos incidentes y prevalentes de ITU (con/sin historia previa de ITU en el año previo) observa que los costes medios relacionados con la ITU entre los casos prevalentes frente a los incidentes son, respectivamente, 603 \$ vs 447 \$ ( $p=0,03$ ) para servicios ambulatorios. Casi todos los pacientes tienen al menos una visita ambulatoria (1,56-2,38 visitas). Dentro de los pacientes con DM tipo 2, los pacientes con ITU tienen significativamente más visitas ambulatorias (24,47 vs 17,77 visitas). Por lo tanto, en promedio los pacientes con DM tipo 2 con ITU gastan 2.864 \$ adicionales por paciente/año en servicios ambulatorios en relación con los que no tienen ITU (179).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria calcula que el número de visitas a los Médicos Generales por sospecha de ITU en 2012 son 823.073 en 2012 (623.614–1.040.532 visitas). Después el 14 % (10-20 %) de las mujeres precisan más visitas con un Médico General, un Urólogo o un Ginecólogo. Los costes promedio por paciente debido a visita médica son 27,69 € (25,81–29,56 €) desde la perspectiva social y 17,44 € (16,27–18,6 €) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (167).

Wilke T en su estudio de consumo de recursos sanitarios y costes directos derivados del tratamiento de la ITU en pacientes con DM tipo 2, realizado sobre 456.586 pacientes alemanes a lo largo de 2 años constata que los pacientes incurren en un promedio de 0,8 (0,6-1) visitas al Médico General y 0,3 visitas al Urólogo (0-0,6). Los costes promedio directos basados en el uso de recursos asociados con el tratamiento de la ITU son de 315,90 € (102,28-1.083,15 €). Respecto a los costes promedio del tratamiento ambulatorio por evento de ITU ascienden a 123,05 € (77,55-492,02 €), con un coste medio por visita ambulatoria de 129,06 € (80,90-503,13 €) (178).

Turner S en su ECA basado en el coste-efectividad comparando cinco estrategias de manejo de ITU contabiliza que los costes directos para el año 2006 del paciente durante 1 mes tras la sospecha de ITU o ITUr varían de 35,80 € a 43,40 €, dependiendo del tratamiento. Según los autores, estos costes son atribuibles principalmente a la consulta inicial. No obstante, el breve seguimiento y los análisis no estratificados por recurrencia

no permiten determinar una posible disminución en la tendencia en el coste por episodio en el grupo recurrente (177).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda resalta que el número medio de visitas médicas por año es de 2,78 (1,74-3,71 visitas). El 7,2-36,4 % de las mujeres participantes no tienen ninguna visita médica, mientras que 3,1-7,5% informa más de 10 visitas médicas al año. Las mujeres rusas no tienen visitas médicas en el 36,4 %, mientras que sólo el 3,1 % reportan más de 10 visitas al año. Este bajo número de consultas médicas en Rusia puede explicarse en parte por una mayor proporción de visitas hospitalarias que en los otros países (en Rusia hasta el 65,6% de las mujeres rusas declara haber recibido atención médica en un hospital), siendo también notable en Rusia la proporción sustancialmente mayor de pacientes hospitalizados, hasta 43 %, para recibir tratamiento. Los pacientes que padecen ITUr consultan más habitualmente con el médico de familia, a excepción de Rusia donde la mayoría de los individuos se derivan a un urólogo (175).

Ciani O en su análisis retrospectivo de costes e impacto en calidad de vida sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU observa que los costes medios anuales directos por las visitas médicas son 83 €. El número medio de visitas por paciente durante el período de estudio es de 1,98, siendo mayor en el grupo de las pacientes con ITUr (2,34 vs 1,75 visitas). La mayoría de las visitas, hasta en el 78 % de los casos, se producen a ginecólogos y urólogos (160).

Carrión López en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que procura estimar el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo registra que antes de la vacuna, el número medio de visitas al médico de Atención Primaria es de 4,69 por paciente/año. Tras recibir la vacuna, se reconoce una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) de las visitas al Médico de Atención Primaria de 4,69 a 2,05 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de disminución es del 43,9 %, con disminución media de 2,63 visitas al Médico de Atención Primaria por paciente/año (180, 181).

Por otro lado, Carrión López notifica que antes de la vacunación, el gasto medio por paciente/año en visitas a su Médico de Atención Primaria es de 640,9 €. Tras recibir la vacuna, se computa una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en visitas al Médico de Atención Primaria de 640,9 a 280,9 €, es decir el porcentaje medio de disminución es del 56,6 %, con disminución media de 359,9 € por paciente/año en gasto por visitas al Médico de Atención Primaria (180, 181)

Finalmente, en este mismo estudio Carrión López comunica que antes del inicio de la vacuna, el 92,2 % de las pacientes son derivadas al Servicio de Urología del Hospital General de Villarrobledo, con una media de 0,66 derivaciones por paciente/año. Tras recibir la vacuna, se señala un aumento significativo ( $p < 0,0001$ ) de las derivaciones a la consulta de Urología de 0,66 a 1,47 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de aumento es del 214,5 %, con un aumento medio de 0,86 derivaciones a la consulta de Urología por paciente/año (180, 181).

Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITUr en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo RIVUR (ECA prospectivo de 2 años de 607 niños informa que la profilaxis antimicrobiana con TMP/SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) contabiliza que los costes medios son más altos para la profilaxis antibiótica frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, pero asociados a 12,7 % menos ITU. El modelo incorpora los costes de medicamentos, imágenes, complicaciones como la PNA, la probabilidad de cirugía y la pérdida de trabajo. Las fuentes de estos gastos se extraen directamente de las tablas de costos de Medicare, que se emplean como el estándar y son 64,16 \$ por consulta médica (183).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC ensaya definir el impacto económico del manejo a largo plazo de las ITUr no complicadas incluido los costes por minuto dedicado activamente a brindar atención a cada uno de los aspectos del tratamiento de la ITUr, es decir visita al urólogo, análisis de orina y urocultivo, pruebas complementarias y tratamientos agudos y a largo plazo. Las alternativas terapéuticas contempladas son: medidas conservadoras (D-manosa, lacobacilo, arándanos y estrógenos), profilaxis antibiótica (continua, postcoital y autotratamiento) y cistoscopia con fulguración de trigonitis. El autor resalta mediante esta metodología TDABC que la ITUr en la mujer implica una significativa inversión económica y de tiempo para su

evaluación y tratamiento. El coste basal de la ITUr es de 1.100 \$, incluyendo 166 \$ y 5,54 \$/min de la evaluación urológica inicial (182).

Suskind AM en su estudio de cohortes sobre 48.283 mujeres americanas entre 2003-2011 manifiesta una incidencia global de ITUr sin complicaciones de 102 casos por cada 100.000 mujeres, que aumenta claramente con la edad con una de 189/100.000 mujeres de 55 a 64 años. Específicamente, las mujeres con 3 ITU tienden a ser mayores, con puntuación Charlson más alta, con profilaxis antibiótica, y tasas más altas de prolapso de órganos pélvicos o incontinencia urinaria, todos con  $p < 0,001$  (292).

En este mismo estudio, Suskind AM afirma que el 2,8% y el 6,9% de las mujeres con ITUr sin complicaciones son sometidas a cistoscopia o pruebas de imagen, respectivamente. A pesar de ello, hasta el 39 % no tienen realizados urocultivos de 3 ITU, y un 27,7% adicional y 20,8% tienen sólo 1 o 2 cultivos de orina, respectivamente. Sólo el 12,4% de las mujeres tienen 3 cultivos de orina de 3 ITU. El tener realizado urocultivo en al menos 2/3 ITU se asocia con menos hospitalizaciones relacionadas con la ITU (HR 0,79; 95% IC 0,67-0,93), menor necesidad de antibióticos IV (HR 0,91, 95% IC 0,86-0,97), más visitas ambulatorias (HR 1,06; 95% IC 1,03-1,10), y más diagnósticos de PNA (HR 1,14; 95% IC 1,02-1,27). Es decir, la atención por la realización de cultivo de orina se asocia con una disminución en la utilización de los recursos de alto coste, como lo demuestra menos hospitalizaciones y menor uso de antibióticos (292).

En relación con la probabilidad de visitas al hospital, médico de cabecera y especialista, valorando datos de la OCDE del 2014 porque en este particular no los hay más actualizados, la situación es preocupante, ya que España (7,6) junto con Países Bajos (8) y Alemania (9,9) presentan el mayor número de consultas al médico que el promedio de la OCDE (7,3) (254).

Para España disponemos de datos más actualizados sobre las visitas al médico y al hospital través del Barómetro Sanitario del 2017. En dicha encuesta se pregunta si en los últimos 12 meses ha acudido a la consulta de un médico de cabecera, de un médico especialista y si ha estado ingresado en un hospital, contestando afirmativamente el 71%, 46,5 % y 10 %, respectivamente. Según sexo, hay una mayor incidencia de mujeres en cada uno de los ámbitos visitados, aunque las mayores diferencias se observan en el caso de atención primaria y especializada (311).

Respecto al número condicional (a haber hecho al menos una visita) de visitas al médico de cabecera y especialista En general, se ha mantenido mucho más estables las visitas al médico especialista en estos últimos años tanto para varones como para mujeres, observándose una disminución en el caso de las visitas al médico de cabecera. En el caso de las mujeres el número de visitas ha pasado de 5,2 y 2,9 en 2006 a 4,5 y 2,9 en 2017 al médico de cabecera y especialista, respectivamente. En cuanto a los hombres el número de visitas ha pasado de 4,1 y 2,6 en 2006 a 3,8 y 2,7 en 2017 al médico de cabecera y especialista, respectivamente (254).

#### **5.1.10.2. Costes directos de visita médica en los medios de comunicación**

La cancelación de consultas porque los pacientes plantan al médico y no anulan su cita cuesta 140 millones € al año a la Gerencia Regional de Salud del SACYL, más del doble de lo que dedica la Consejería de Sanidad al programa de salud pública o lo que equivale al gasto farmacéutico de tres meses. Este impacto estimado sale de multiplicar el coste de una consulta de Atención Primaria (médico de familia, enfermera o pediatra), que es de 70 €, por los 2,77 millones de citas a las que los pacientes no acuden cada año. A ello habría que sumar las consultas especializadas y las intervenciones quirúrgicas que se cancelan por el absentismo de los usuarios, lo que eleva los datos a cifras astronómicas teniendo en cuenta que son más caras, y las consecuencias que el uso ineficiente de los recursos sanitarios tiene para el resto de la población y para la gestión del propio sistema, caso de las siempre polémicas listas de espera

Estos datos invitan a la reflexión, en un contexto en el que sobrevuela la implementación de propuestas de racionalización del sector público que incluyen, entre otras medidas, el copago por no acudir a una cita programada o no retirar pruebas diagnósticas. También se llama a la responsabilidad de los pacientes en el uso racional del sistema sanitario, teniendo en cuenta que el sistema es de todos, de las administraciones, los servicios de salud y los profesionales, pero también los pacientes (312).

Los datos concretos son alarmantes. En el último año se suspendieron en Castilla y León por no acudir los pacientes 2,77 millones de consultas de Atención Primaria (el 10 % de las 29,49 millones realizadas), y 108.400 (el 8,1 % de las 1,33 millones realizadas) de Atención Especializada, así como el 7, % de las pruebas complementarias

(220.935 de 2,94 millones). Finalmente, la fuga de urgencias hospitalarias, es decir, la gente que acude, pide ser atendida y se marcha antes de ser recibido por el médico representa el 0,4 % de los 837.544 casos registrados en el último año (312).

El dato no es baladí y llama a la responsabilidad de los usuarios, ya que estas faltas implicaron un gasto de diez millones de € para las arcas públicas, el equivalente a la adquisición e instalación de cuatro aceleradores lineales. Las consecuencias de este uso ineficiente de los recursos también se trasladan al resto de usuarios y a la gestión del propio sistema, a través de las polémicas listas de espera (313).

Las cifras salen de multiplicar las consultas a las que no acudió nadie por el precio de estos servicios que oscilan entre los 227,89 €, en el caso de que se trata de primeras consultas de tramo 1, y los 179,81 €, en el caso de las de tramo 3. Las del dos se elevan a los 220,58 €. Estos tramos se fijan en función de la especialidad y la complejidad del proceso (313).

Los gastos por el uso ineficiente de los recursos no se quedan ahí. A ellos hay que sumar, sólo en Atención Especializada, el importe de las pruebas a las que no acudió el paciente, con precios que superan los 300 € en el caso de un TAC, los 80 € que ronda una ecografía; los 60 € de una mamografía y los más de 100 € de una resonancia magnética. En global, los hospitales de Sacyl registran un absentismo del 5% respecto a la spruebas complementarias (313).

El absentismo no es un problema exclusivo de la Atención Especializada, también se observa un importante impacto en Atención Primaria, a las que dejan de acudir sin avisar unos dos millones de pacientes cada año. Sólo una primera consulta se eleva a 73 €; una sucesiva a los 66 €; una primera consulta con pruebas ronda los 89 €, y la sucesiva los 77 € (313).

Una posible alternativa es la implementación de la consulta no presencial, ya sea a través de videconsulta o del correo electrónico, con el fin de hacer más accesible el servicio aportando facilidades y ventajas a aquellos pacientes para los que es difícil acudir al centro de salud. Además, también agilizará algunos procesos en los que no es necesaria la presencia del paciente, como la resolución de cuestiones de carácter administrativo, de consulta de datos, de ajuste de medicación en pacientes crónicos o dudas sobre las recetas, así comunicar resultados de pruebas diagnósticas predecibles que se pueden resolver de esta manera.

### **5.1.11. Número de ITUS a los 3 meses de revisión en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se registra al analizar la distribución del número de ITU a los 3 meses de revisión (figuras 30 a 31, y la tabla 35) en las pacientes de los grupos GA, GB y GC que el número promedio es 4,83 episodios de ITU con un rango entre 1 y 7 episodios, siendo significativamente inferior ( $p=0,0001$ ) en GB que sólo sufren 1 episodio frente a GA y GC, que experimentan entre 4-5 episodios y 6-7 episodios de ITU, respectivamente.

### **5.1.12. Número de ITUS a los 12 meses de revisión en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se reconoce al examinar la distribución del número de ITU a los 12 meses de revisión (figuras 32 a 34, y la tabla 36) en las pacientes de los grupos GA, GB y GC que el número promedio es 5,01 episodios de ITU con un rango entre 1 y 10 episodios, siendo significativamente inferior ( $p=0,0001$ ) en GB que sufren 1,98 episodios frente a GA y GC, que experimentan de promedio 5,66 episodios y 4,74 episodios de ITU, respectivamente.

Las ITU son las infecciones bacterianas ambulatorias más comunes, que representan el 0,9% de las visitas clínicas y más de 2 billones de \$ anuales de coste. Más del 80% de las ITU reportadas ocurren en la mujer, de tal forma que más del 50% de todas las mujeres desarrollan al menos 1 ITU en su vida. Hasta el 25% de estas mujeres pueden padecer una segunda infección, mientras que 5% eventualmente puede desarrollar una cronificación y desembocar en ITUr, definidas como  $\geq 2$  ITU en 6 meses o  $\geq 3$  en 12 meses (182).

Foxman B en 2014 constata que la cistitis es muy común, con una incidencia anual entre mujeres que oscila entre el 3-12,6 % por año. El riesgo a lo largo de la vida de sufrir una ITU para las mujeres es del 60,4 % (95).

Mac Vane SH en 2014 comunica que la ITU de inicio en la comunidad es un problema comúnmente encontrado en el ámbito hospitalario, representando más de 350.000 hospitalizaciones y 3,4 billones de \$ en costes de salud anualmente (169).

Cassini A observa que en Europa los datos relativos al impacto económico y epidemiológico de la ITU son pobres en 2016. Se calcula en 6 % la prevalencia de las

infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, siendo de éstos la ITU la tercera infección más común (19%), asociada a 81,2 años de vida ajustados por discapacidad por 100.000 personas en la población en general (170).

Wagenlehner en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITU y actualmente por una ITU aguda destaca que los participantes en este estudio experimentaron un alto número de infecciones por año: 47,4% sufren por lo menos 6 episodios/año, y el 14,4% soportan de más de 12 episodios/año. En cuanto al número de años que los pacientes han estado sufriendo infecciones urinarias, el 42,4% de las mujeres participantes las sobrellevaron durante más de 10 años, y el 23,2% por más de 20 años. Se reporta un promedio de 5,15 síntomas de ITU, que van desde 4,85 (Rusia) a 5,38 (Alemania) (175).

Tu HY en su modelo de decisión para estimar costes (en dólares canadienses) y años de vida ajustados a la calidad (QALY) de profilaxis antibiótica continua frente a no administración de esta en un horizonte temporal de 2 años desde perspectiva de pagador de terceros observa una disminución significativa de las tasas de ITU (14,6% vs 28,9%) y de hospitalización por ITU febril (8 % vs 10 %) en aquellos que la recibían frente a los que no (258).

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUR (profilaxis diaria con nitrofurantoína, estrógenos, arándano, acupuntura, y autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que acomete el análisis de la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente y el pagador, y la calidad de la salud relacionada con la salud observa que desde la perspectiva del pagador, los pacientes sin intervención preventiva experimentan 3 ITU/año con un coste medio anual de 771 \$. Todas las estrategias de prevención resultan en una reducción de la tasa de ITU. La profilaxis antibiótica diaria es la estrategia preventiva más eficaz en la reducción de la ITU, con una tasa de ITU de 0,4/año. Sin embargo, también es la más costosa, con un coste anual medio del pagador de 821 \$. Todas las demás estrategias profilácticas reducen las tasas de ITU y generan ahorro de costes para el pagador, siendo para el autotratamiento, arándanos, acupuntura y estrógenos de 3 ITU/año y 421 \$, 1.1 ITU/año y 327 \$, 0.7 ITU/año y 502 \$, 1.1 ITU/año y 319 \$, respectivamente (196).



La evaluación en Italia del coste directo promedio anual de la cistitis, es decir visitas médicas, pruebas diagnósticas y medicamentos recetados, desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud Italiano asciende a 229 € por paciente entre enero 2007 y diciembre 2010, con una media de 4,5 episodios por paciente/año. El coste para el Servicio Nacional de Salud Italiano es elevado posiblemente porque las mujeres incluidas en el estudio italiano visitan centros de referencia para el tratamiento de la cistitis, lo que podría haber dado lugar a la selección de infecciones urinarias más complicadas (162, 167).

Stamm WE en su estudio doble ciego controlado con placebo sobre la profilaxis antibiótica con TMP, TMP-SMX, y NTF durante un periodo de 6 meses a 60 mujeres con ITUr que pretende estudiar eficacia clínica, posible desarrollo de resistencias y utilización de recursos sanitarios señala que TMP, TMP-SMX, y NTF son seguras y efectivas como profilaxis frente a la ITUr. Las mujeres expuestas a placebo sufren 2,8 infecciones/paciente/año durante los 6 meses de estudio, mientras que las que reciben TMP, TMP-SMX, y NTF experimentan significativamente menor tasa de infecciones (0-0,15 paciente/año). No obstante, el efecto de la profilaxis parece estar limitado al periodo en el que los antibióticos son tomados, y no parece ejercer un efecto a largo plazo en la tasa basal de infecciones. En los 6 meses siguientes después de suspender la profilaxis experimentan un aumento significativo de la tasa de ITU hasta 1,2-1,7 paciente/año, frente a 3 ITU paciente/año en las mujeres expuestas a placebo. El único factor asociado con la recurrencia después de suspender la profilaxis es la historia previa de 3 o más ITU en el año previa a la profilaxis ( $p=0,004$ ) (186).

Pickard R en su ECA sobre 404 pacientes adultos sometidos a cateterismo limpio intermitente que han sufrido al menos 2 ITU o fueron hospitalizados por ITU en el año previo asignados aleatoriamente a profilaxis oral una vez al día ( $n=203$ ) con 50 mg de NTF o 100 mg de TMP ó 250 mg de cefalexina comparados con grupo control sin profilaxis antibiótica ( $n=201$ ) durante 12 meses que quiere estudiar la frecuencia de las ITU tratadas con antibióticos, reducción de episodios de ITU, desarrollo de resistencia a los antibióticos así como estado de salud y actitudes de los participantes con respecto a los antibióticos señala que la frecuencia de las ITU tratadas con antibióticos se reduce en un 48% mediante la profilaxis (tasa de incidencia 0,52; 95 % IC 0,44-0,61), no observándose diferencias en la efectividad entre los tres antibióticos utilizados, ni

tampoco en la frecuencia de ITU febril y necesidad de ingreso. Es decir, observa un beneficio claro para la profilaxis con antibióticos en términos de reducir la frecuencia de ITU para las personas que realizan cateterismo limpio intermitente (200).

Stothers L en su ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo sobre 150 mujeres con ITU de repetición que desea desde la perspectiva de la sociedad analizar la efectividad y la coste-efectividad (costes directos e indirectos) de tabletas de arándanos frente a zumo de arándanos y placebo en la prevención de la ITU durante un año señala que tanto el zumo como las tabletas de arándanos disminuyen significativamente el número de pacientes que experimentan al menos una ITU al año (al 20 % y 18 %, respectivamente) comparado con placebo a (32 %). Las pacientes que tienen una edad media de 42 años (sexualmente activas) sufren un número medio de ITU el año previo de 2,8 episodios. El número medio de ITU sintomáticas en el año de seguimiento es significativamente menor en los que recibieron profilaxis con arándanos en forma de zumo (0,3 episodios/año) y tabletas (0,39 episodios/año) comparados con placebo (0,72 episodios/año) ( $p < 0,05$ ) (261).

Van den Hout WB en su evaluación económica con un ensayo multicéntrico sobre administración de cápsulas de arándanos frente a placebo a 928.703 mujeres ancianas institucionalizados estratificadas según el riesgo de ITU que trata de realizar un análisis coste-efectividad (perspectiva estrecha) y un análisis coste-utilidad (perspectiva social) señala que en los pacientes de alto riesgo de ITU el uso del arándano reduce ligeramente el número de ITU frente a placebo de 2,96 a 2,75 episodios de promedio durante el ensayo. No obstante, los costes de consumo de arándanos se estiman en 439 €/año o lo que es lo mismo en 3.800 € por ITU prevenida. No obstante, los ahorros en los costes asociados a las ITU son menores que los costes por arándanos, que aumentan los costes totales de por vida en promedio de 941 € (779-1.055 €). Si esta diferencia de coste es económicamente aceptable depende de cuánto uno está dispuesto a pagar para mejorar en términos de calidad de vida. En ese mismo estudio se observa que en los pacientes de bajo riesgo de ITU no se encuentra ningún efecto del uso de arándanos en la tasa de ITU y además aumenta los costes totales de por vida en promedio de 1.065 € (889–1.183€) (197).

Bosmans JE en su evaluación económica con un ECA sobre administración de cápsulas de arándanos (cápsulas arándanos 500 mg dos veces al día frente a profilaxis

antibiótica mediante TMP 480 mg una vez al día) durante un período de 12 meses a 280 mujeres con ITUr que aspira evaluar la utilización de recursos sanitarios y el absentismo laboral así como la calidad de vida señala que desde el punto de vista clínico, después de 12 meses el número medio de episodios de ITU es mayor en el grupo de arándanos (4,3 episodios) que en el grupo TMP-SMX (2,7 episodios), si bien esta diferencia no es significativa en el umbral convencional del 0,05 (257).

Se ha comunicado un aumento del riesgo de infección urinaria de 2,2 veces ( $p=0,002$ ) en aquellas mujeres que beben menos en el trabajo de lo que querían frente a aquellas que bebían a voluntad. Dicho de otro modo, la restricción de líquidos aumenta significativamente el riesgo de ITU (263)

Bruyère F estima que en Francia un consumo adecuado de agua en el 100 % de la población conlleva un ahorro anual potencial de 598 millones de € y 720.000 ITU evitadas. En el análisis de caso básico en un periodo de seguimiento de 25 años para la población general muestra que el consumo de agua adecuado puede suponer un ahorro promedio de 2.057 € por persona desde la perspectiva del pagador. Este ahorro promedio es de 603 € por persona en el caso de la ITUr (264).

Lenk S en su estudio prospectivo no aleatorizado sobre 842 pacientes con ITUr sometidos a inmunización con StroVac® que anhela evaluar eficacia, seguridad y costes indirectos (capital humano) y directos (desde perspectivas de las compañías de seguros, pacientes sociedad) 6 meses antes y 6 meses después de la vacunación registra que tras ella hay un 91 % de pacientes respondedores con una significativa disminución del promedio de número de ITU (de 2,7 a 0,7 episodios) (265).

En el estudio de Carrión López P se registra una reducción significativa ( $p<0,0001$ ) de los valores medios por paciente/año tras completar inmunoprofilaxis con vacuna sublingual del número de episodios de ITU (de 6,19 a 2,81; reducción 54,6 %; disminución media de 3,37 episodios de ITU) (180, 181).

Minardi D en su estudio prospectivo realizado entre 2003 y 2006 realizado sobre 142 pacientes con ITUr que ambiciona evaluar la eficacia de los programas de entrenamiento del suelo pélvico mediante biofeedback informa asociado a su realización una mejora en la sintomatología miccional de llenado y vaciado, así como una disminución significativa de la prevalencia de ITU que se mantiene en el tiempo, si bien

la incidencia de ITU retorna a los valores basales en el 45 % de las pacientes a los 2 años de seguimiento (268).

Khen-Dunlop N en su análisis sobre 60 niños con disfunción de vaciado sin enfermedad neurológica que pretende evaluar la eficacia de un programa de biorretroalimentación destaca tras su realización a los 6 meses ausencia de ITU (84 %). No obstante, después de 21 meses de seguimiento, se reportan recaídas en la infección urinaria (19 %). Por lo que para evitar recaídas parece importante la recomendación de sesiones adicionales (269).

Amira PA en su análisis sobre 72 niñas que intenta evaluar la eficacia de biofeedback vesical en la resolución de la disfunción de vaciado y de ITUr comunica tras su realización una significativa disminución de la incidencia de ITU, y por ello de la necesidad de profilaxis antibiótica y otros tratamientos farmacológicos asociados a estos programas de entrenamiento (271).

Game X en su estudio sobre 30 pacientes con hiperactividad del detrusor neurogénica que pretende analizar el impacto de recibir una inyección de 300 UI de botox en el detrusor reconoce una disminución significativa del número de infecciones urinarias sintomáticas por paciente en los 6 meses posteriores (1,75 +/- 1,87 episodios vs 0,2 +/- 0,41;  $p=0,003$ ), posiblemente relacionado con la mejora de los parámetros urodinámicos de la capacidad de reserva a baja presión (273).

Wefer B en su análisis multicéntrico de cohortes retrospectivas realizado sobre 214 pacientes con hiperactividad del detrusor neurogénica que pretende evaluar los resultados clínicos y el consumo de recursos después de la administración endovesical de toxina botulínica reconoce tras ella una disminución significativa ( $p<0,005$ ) de los episodios de infección urinaria (68 % vs 28 %) (276).

Goddard JC en su metaanálisis que incluye ensayos clínicos de mujeres adultas con ITUr que reciben ácido hialurónico y/o condroitin sulfato reconoce una reducción significativa de la tasa de ITU por paciente/año (-2,56; 95% IC -3,86 a 1,26;  $p < 0,001$ ) y un significativo aumento de tiempo hasta primera recurrencia de ITU (130,05 días; 95 % IC 5,84 a 254,26;  $p=0,04$ ), con una mayor calidad de la evidencia para la combinación que para cada uno de ellos por separado (277).

### **5.1.13. Gasto total en tira reactiva en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se comunica al explorar la distribución del gasto en tira reactiva (figura 35, y las tablas 37 a 39) que el gasto total es de 13.830,9 €, siendo de 3.804 € en GA, 6.273,24 € en GB y 3.753,66 € en GC.

Se señala significativamente ( $p=0,0001$ ) más gasto en tira de orina en consulta autotratada en GA frente a GB (9,91 % vs 5,05) y GC (9,91 % vs 2,97 %). E igualmente se estima significativamente ( $p=0,0001$ ) más gasto en tira de orina en consulta Atención Primaria Urgencias en GA frente a GB (50 % vs 25 %) y GC (50 % vs 39,96 %).

Por otro lado, se computa significativamente ( $p=0,0001$ ) más gasto en tira de orina en consulta Atención Primaria Ordinaria en GB frente GA (44,95 % vs 9,91 %) y GC (44,95 % vs 25,12 %).

Finalmente, se contabiliza significativamente ( $p=0,0001$ ) más gasto en tira de orina en consulta Atención Especializada Urgente en GC frente a GB (31,97 % vs 25 %), y no significativa ( $p=0,10$ ) frente a GA (31,97 % vs 30,18 %).

Ante una mujer con disuria la historia clínica y el examen físico pueden excluir multitud de otras afecciones vulvovaginales como responsables. El análisis sistemático, y en concreto la presencia de piuria en éste, tiene una sensibilidad y especificidad incierta para el diagnóstico de ITU. Sus costes directos varían según la forma de realización, no es lo mismo enviarlo al laboratorio del hospital que hacerlo en la propia sala de Urgencias con tira reactiva. Además, la evidencia no apoya el uso de la tira reactiva de orina como la única prueba añadida a la historia y el examen físico para la evaluación de disuria aguda (314).

Tradicionalmente, los pacientes que presentan disuria aguda se evalúan con un urocultivo para realizar el diagnóstico de ITU, identificar al agente microbiológico y su sensibilidad, y tras obtener éste comienzan con antibiótico. La información ofrecida por este es importante si los síntomas no mejoran tras 24-48 horas. Desde una perspectiva económica, el cultivo de orina aporta información extra, pero tiene un coste (184).

Respecto al seguimiento, aunque típicamente se realiza urocultivo a todos los pacientes después del tratamiento de la ITU, existen alternativas como la realización de un sistemático de orina o tira reactiva, e incluso ningún seguimiento si no hay síntomas presentes. Los datos son insuficientes para examinar esta cuestión, aunque no hay ninguna buena evidencia que recomiende el urocultivo después del tratamiento en una ITU no complicada clínicamente resuelta (314).

El análisis de orina (tira o sedimento) debe incluirse en la evaluación primaria de cualquier paciente que presente sintomatología del tracto urinario inferior para identificar afecciones como las ITU, microhematuria y DM. Si se detectan hallazgos anormales se recomiendan pruebas complementarias adicionales. Aunque el análisis de orina se recomienda en la mayoría de las guías en el diagnóstico de estos pacientes, hay evidencia limitada y ha sido objeto de controversia. No obstante, el consenso general de expertos sugiere que los beneficios superan los costes (315)

Ciani O en su análisis retrospectivo de costes e impacto en calidad de vida sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU constata que los costes medios directos anuales por diagnóstico son 50 €, y de ellos 13 € para test de laboratorio (6 %) (160).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda subraya que hay marcadas diferencias en las pruebas diagnósticas utilizadas entre los países (autodiagnóstico, diagnóstico médico sólo clínico, sistemático de orina, urocultivo, etc). La realización de tira de orina se realiza de forma global en el 22,8 % de los casos, siendo su uso más frecuente en Alemania (61,7 %), y el más bajo en Rusia (2,8 %) (175).

Vallejo-Torres L en su estudio retrospectivo multicéntrico sobre 644 pacientes hospitalizados con ITU complicada como primer diagnóstico que ambiciona estimar el coste por episodio y explorar los factores asociados a la variación de costes en 20 países (8 con alta prevalencia de gérmenes multirresistentes) observa que a la mayoría de los pacientes se les realiza cultivos de orina, análisis de sedimentos urinarios y hemocultivos, raramente pruebas de diagnóstico por imágenes. El coste mediano total por tira de orina es de 1,3 € (0-3 €). La intervención urológica más frecuente consiste en la colocación de un catéter vesical. El coste total medio por pruebas diagnósticas es de 151 €, que representa el 2,6 % del coste medio total por episodio de ITU complicada (176).

Bosmans JE en su análisis coste-efectividad realizado sobre 196 mujeres que acudieron a su Médico de Atención Primaria con sospecha de ITU señala que dependiendo de la voluntad de pagar de los tomadores de decisiones por una mujer adicional correctamente clasificada, la estrategia consistente en realizar anamnesis y una tira de orina simultáneamente (ceiling ratio entre 10-17 €) o realizar un sedimento de orina si la anamnesis y la tira reactiva son negativos (ceiling ratio 17-118 €) son las estrategias más rentables para diagnosticar una ITU (257).

Turner D en su análisis prospectivo sobre 309 mujeres con sospecha de ITU aleatorizadas en 5 aproximaciones terapéuticas (antibiótoterapia empírica, antibiótoterapia empírica diferida 48 horas, antibiótoterapia según sintomatología, o resultados de tira de orina, o urocultivo) que pretende estudiar la duración de los síntomas y el coste de la asistencia sanitaria en Atención Primaria a lo largo de 1 mes comunica que los costes medios totales y días de síntomas moderados/severos para antibiótoterapia empírica, antibiótoterapia empírica diferida 48 horas, antibiótoterapia según sintomatología, o resultados de tira de orina, o urocultivo son de 30.6 £ y 3.63 días, 31.9 £ y 3.92 días, 32.3 £ y 3.92 días , 35.3 £ y 3.14 días, 37.1 £ y 4.17 días, respectivamente. El manejo con antibióticos dirigidos con resultado de urocultivo es el más costoso (37.1 £) en el periodo de 1 mes. La antibiótoterapia dirigida según resultado de orina es la que evita mayor número de días de síntomas moderados/severos (3,14 días) (177).

En este estudio Turner D realiza la evaluación económica desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Ingles en libras y es un estudio de coste-efectividad en términos de coste por día de los síntomas moderados o severos evitados, asignando una pérdida de 0,2894 por un día con síntomas de ITU. También se lleva a cabo un análisis de umbral para mostrar la pérdida de utilidad por día de síntomas requeridos para producir un coste por ratio de QALY entre 20.000-30.000 £, que son los valores utilizados en la toma de decisiones del NICE. Así, las curvas de aceptabilidad coste-efectividad indican que si evitar un día de síntomas es valorada en menos de 10 £, la estrategia más rentable es probable que sea los antibióticos inmediatos. Para valores superiores a 10 £, la estrategia de los antibióticos dirigidos tras tira de orina se convierte en la más rentable. El análisis de escenario construido sugiere que si un día de síntomas se asocia con una pérdida de utilidad de 0,2984 entonces la estrategia de antibiótoterapia dirigida con la tira de orina puede generar un coste adicional por QALY de alrededor de 12.000 £ en comparación con los antibióticos inmediatos. Es decir, se sugiere que cada día adicional de síntomas debidos a ITU se puede evitar a un coste de alrededor de 10 £ (177).

#### **5.1.14.Gasto total en uroanálisis en la muestra general y grupos GA,GB y GC**

Se calcula al investigar la distribución del gasto en uroanálisis (figura 36, y las tablas 40 a 42) que el gasto total es de 55.836 €, siendo de 10.573,2 € en GA , 30.412,8 € en GB y 14.850 € en GC.

Se constata significativamente ( $p=0,0001$ ) más gasto en uroanálisis en consulta Atención Primaria Ordinaria en GB frente a GA (64,26 % vs 24,72 %) y GC (64,26 % vs 44 %).

Por otro lado, se notifica significativamente ( $p=0,0001$ ) más gasto en uroanálisis en Atención Especializada Urgente en GA frente GB (75,28 % vs 35,74 %) y GC (75,28 % vs 56 %).

En definitiva, estos datos traducen como se manejan estas pacientes con ITUr, subrayándose que las pacientes del grupo GA, aquellas con profilaxis con antibiótico en pauta supresiva convencional, es más frecuente que tengan un contacto con el sistema sanitario de urgencias, tanto de Atención Primaria como en Atención Especializada, frente al grupo GB, de aquellas con profilaxis con vacuna bacteriana polivalente.

El análisis de orina (tira o sedimento) debe incluirse en la evaluación primaria de cualquier paciente que presente sintomatología del tracto urinario inferior para identificar afecciones como las ITU, microhematuria y DM. Si se detectan hallazgos anormales se recomiendan pruebas complementarias adicionales. Aunque el análisis de orina se recomienda en la mayoría de las guías en el diagnóstico de estos pacientes, hay evidencia limitada y ha sido objeto de controversia. No obstante, el consenso general de expertos sugiere que los beneficios superan los costes (315).

Respecto al seguimiento, aunque tradicionalmente se realiza urocultivo a todos los pacientes después del tratamiento de la ITU, existen alternativas como la realización de un sistemático de orina o tira reactiva, e incluso ningún seguimiento si no hay síntomas presentes. Los datos son insuficientes para examinar esta cuestión, aunque no hay ninguna buena evidencia que recomienda el urocultivo después del tratamiento en una ITU no complicada clínicamente resuelta (314).

Vallejo-Torres L en su estudio retrospectivo multicéntrico sobre 644 pacientes hospitalizados con ITU complicada como primer diagnóstico que pretende estimar el coste por episodio y explorar los factores asociados a la variación de costes en 20 países (8 con alta prevalencia de gérmenes multirresistentes) observa que a la mayoría de los pacientes se les realiza cultivos de orina, análisis de sedimentos urinarios y hemocultivos, raramente pruebas de diagnóstico por imágenes. El coste mediano total por análisis sistemático de orina es de 2,6 € (0-3 €). La intervención urológica más frecuente consiste en la colocación de un catéter vesical. El coste total medio por pruebas diagnósticas es de



151 €, que representa el 2,6 % del coste medio total por episodio de ITU complicada (176).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC pretende definir el impacto económico del manejo a largo plazo de las ITUr no complicadas incluido los costes por minuto dedicado activamente a brindar atención a cada uno de los aspectos del tratamiento de la ITUr, es decir visita al urólogo, análisis de orina y urocultivo, pruebas complementarias y tratamientos agudos y a largo plazo. Las alternativas terapéuticas contempladas son: medidas conservadoras (D-manosa, lacobacilo, arándanos y estrógenos), profilaxis antibiótica (continua, postcoital y autotratamiento) y cistoscopia con fulguración de trigonitis. El autor subraya mediante esta metodología TDABC que la ITUr en la mujer implica una significativa inversión económica y de tiempo para su evaluación y tratamiento. El coste basal de la ITUR es de 1.100 \$, incluyendo análisis de orina (4 \$/4,43 \$/min) (182).

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que intenta estimar el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo computa que antes de la vacuna, el 89,2 % de los pacientes se someten a una analítica de orina, con una media de 1,47 analíticas de orina por paciente/año. Tras recibir la vacuna, se contabiliza una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del número de analíticas realizadas de 1,47 a 0,89 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de disminución es del 90 %, con disminución media de 0,57 analítica de orina por paciente/año (180, 181).

Finalmente, Carrión López P calcula que antes de la vacunación, el gasto medio por paciente/año en analíticas de orina es de 2,18 €, con un gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año es de 66,1 €. Tras recibir la vacuna, se constata una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en analíticas de orina de 2,18 a 1,28 €, así como una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año de 66,1 a 38,5 €, con un porcentaje medio de disminución del gasto del 61,2%, y una disminución media del gasto en pruebas complementarias de 27,6 € por paciente/año (180, 181).

### **5.1.15. Gasto total en urocultivo en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se declara al examinar la distribución del gasto en urocultivo (figura 37, y las tablas 43 a 45) que el gasto total es de 112.019,8 €, siendo de 21.212,26 € en GA, 61.015,04 € en GB y 29.792,5 € en GC.

Se resalta significativamente ( $p=0,0001$ ) más gasto en urocultivo en consulta Atención Primaria Ordinaria en GB frente a GA (64,26 % vs 24,72 %) y GC (64,26 % vs 44 %).

Por otro lado, se informa significativamente ( $p=0,0001$ ) más gasto en urocultivo en Atención Especializada Urgente en GA frente GB (75,28 % vs 35,74 %) y GC (75,28 % vs 56 %).

Tradicionalmente, los pacientes que presentan disuria aguda se evalúan con un urocultivo para realizar el diagnóstico de ITU, identificar al agente microbiológico y su sensibilidad, y tras obtener éste comienzan con antibiótico. La información ofrecida por este es importante si los síntomas no mejoran tras 24-48 horas. Desde una perspectiva económica, el cultivo de orina aporta información extra, pero tiene un coste. Así, Carlson KJ realiza un análisis de coste-efectividad que compara la realización de urocultivo inicial a todos los pacientes además de historia clínica, exploración física y análisis sistemático de orina frente a la realización de urocultivo sólo a aquellos cuyos síntomas no se resolvieron después de 2 días. Si bien el grupo del urocultivo inicial tiene un 10 % menos días de síntomas (3,07 vs 2,7) supone un 39% de coste más alto (56 \$ vs 34 \$). La estrategia en una mujer con disuria aguda de sólo realizar urocultivo si los síntomas persisten es significativamente menos costosa con un pequeño descenso en la efectividad. Es decir, es una estrategia eficiente, pero desde la perspectiva de un tercer pagador que debe pagar toda la factura médica directa sin deducibles o coaseguro. Sin embargo, al cambiar la perspectiva del modelo a una perspectiva social o del paciente estas conclusiones pueden no sostenerse (184).

Respecto al seguimiento, aunque tradicionalmente se realiza urocultivo a todos los pacientes después del tratamiento de la ITU, existen alternativas como la realización de un sistemático de orina o tira reactiva, e incluso ningún seguimiento si no hay síntomas presentes. Los datos son insuficientes para examinar esta cuestión, aunque no hay ninguna

buena evidencia que recomienda el urocultivo después del tratamiento en una ITU no complicada clínicamente resuelta (314).

En el Reino Unido, se realizó un análisis de costes para evaluar los costes mensuales directos de las ITU en mujeres que son evaluadas por un médico o una enfermera entre 2005 y 2006 desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Los costes directos medios mensuales de ITU se reconocen en 30,60 £ cuando las ITU son tratadas con terapia antibiótica empírica y 37,10 £ cuando se realizan cultivos de orina. Las diferencias en el tipo de seguimiento y en la remuneración de los facultativos pueden justificar diferencias de coste (168, 177).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria resalta que el 29 % de las mujeres (22–36%) se realizan al menos una prueba diagnóstica, incluyendo 24% (18–31%) un cultivo de orina y 8% (5–12%) una ecografía. Los costes promedio debido a pruebas complementarias por paciente son 11,54 € (8,81–14,26 €) desde la perspectiva social y 7,27 € (5,54–7,35 €) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (167).

En este mismo estudio, François M computa que ante la sospecha de ITU, el 25 % de los urocultivos son negativos. El consumo de cuidados, y por tanto el coste medio por paciente, no difiere si el urocultivo resulta positivo (70,96 €; 95 % IC 58,99–82,92 €) o negativo (66,13 €; 95% IC 48,39–83,87 €). No obstante, desde la perspectiva social, el coste total de las ITU sospechosas con cultivos de orina negativos es de 13,6 millones de € (23% del total de los costes de ITU). Es decir, una cuarta parte de las ITU sospechadas atendidas en Atención Primaria tienen urocultivo negativo y un impacto significativo en los costes, a pesar de que pueden haberse manejado sin antibióticos. Por ello, es interesante considerar cómo la prescripción de tratamientos potencialmente innecesarios, así como la realización de pruebas complementarias fuera de recomendación se puede prevenir (167).

Finalmente, François M resalta que entre los casos de ITU con urocultivo positivo, el 38% (31–45%) son E. coli resistentes a al menos un antibiótico, y el 19% (15–24%) son E. coli multiresistentes. El coste medio por paciente para las ITU por E. coli multisensible es de 74,76 € (57,61–91,91 €), lo cual no difiere significativamente de las

resistentes a al menos un antibiótico (67,44 €; 95% IC 43,93–90,95 €;  $p=0,63$ ) o a las multiresistentes (74,49€; 95% IC 30,87–118,11 €;  $p = 0,99$ ) (167).

Ciani O en su análisis retrospectivo de costes e impacto en calidad de vida sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU constata que los costes medios directos anuales por diagnóstico son 50 €, 13 € para test de laboratorio y 37 € para las pruebas de imagen y funcionales (160).

Li X en su análisis retrospectivo sobre 4.284 pacientes (61,4 % mujeres) que estudia los costes directos de hospitalización asociados con ITU complicada en el Sur de China entre 2008-2013 calcula que el coste medio por exámenes médicos es de 511,12 \$ con una diferencia significativa en los costes medio por exámenes médicos entre aquellos casos que precisan (700,88 \$; 95 % IC 0-17.957,15 \$) o no cambio en la medicación antibiótica (373,84 \$; 95 % IC 0-3.091,9 \$) durante el proceso asistencial ( $p<0,01$ ) (185).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITU y actualmente por una ITU aguda subraya que hay marcadas diferencias en las pruebas diagnósticas utilizadas entre los países (autodiagnóstico, diagnóstico médico sólo clínico, sistemático de orina, urocultivo, etc). El gold standard del urocultivo se utiliza en aproximadamente el 50% de los casos en la mayoría de los países, siendo su uso en Rusia algo más bajo. El autodiagnóstico es más común en Polonia, y el uso del urocultivo más frecuente en Italia (175).

Vallejo-Torres L en su estudio retrospectivo multicéntrico sobre 644 pacientes hospitalizados con ITU complicada como primer diagnóstico que procura estimar el coste por episodio y explorar los factores asociados a la variación de costes en 20 países (8 con alta prevalencia de gérmenes multiresistentes) observa que a la mayoría de los pacientes se les realiza cultivos de orina, análisis de sedimentos urinarios y hemocultivos, raramente pruebas de diagnóstico por imágenes. La intervención urológica más frecuente consiste en la colocación de un catéter vesical. El coste total medio por pruebas diagnósticas es de 151 €, que representa el 2,6 % del coste medio total por episodio de ITU complicada (176).

Stamm WE en su estudio realizado sobre 117 mujeres con ITU (61 cistitis, 48 síndrome uretral agudo y 8 pielonefritis aguda) valoradas en el Hospital de Seattle que ensaya determinar los costes directos atribuibles al tratamiento de la ITU y su comparación con profilaxis antibiótica según modelo de decisión registra que los cargos

evaluados por Urocultivo son 9,60 \$, que son los utilizados por el hospital de Servicio de Salud Pública, es decir los pacientes no reciben facturación directa, y estos cargos pueden ser menores que en otras situaciones en las que se produce la facturación directa (186).

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que acomete estimar el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo reconoce que durante el periodo de seguimiento antes de la vacuna se realizan una media de 4,27 urocultivos por paciente/año, de los que una media de 2,19 son positivos por paciente/año, la mayoría (74,8 %) para E.coli, de los que el 52 % tienen  $\geq 3$  resistencias antibióticas. Tras recibir la vacuna, se comunica una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del número de urocultivos realizados de 4,27 a 2,67 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de disminución es del 37,5%, con disminución media de 1,6 urocultivos por paciente/año (180, 181)

En este mismo estudio, Carrión López P señala respecto a los urocultivos positivos tras la vacunación una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) de su número de 2,19 a 0,96, es decir el porcentaje medio de disminución es del 38,6 %, con disminución media de 1,23 urocultivos positivos por paciente/año (180, 181).

Finalmente, Carrión López P calcula que antes de la vacunación, el gasto medio por paciente/año en urocultivos es de 53,9 € y el gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año es de 66,1 €. Tras recibir la vacuna, se constata una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en urocultivos de 53,9 a 33,8 €, y una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año de 66,1 a 38,5 €, con un porcentaje medio de disminución del gasto del 61,2%, y una disminución media del gasto en pruebas complementarias de 27,6 € por paciente/año (180, 181).

Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITUr en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo RIVUR (ECA prospectivo de 2 años de 607 niños informa que profilaxis antimicrobiana TMP-SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) observa que los costes medios son más altos para la profilaxis antibiótica frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, pero asociados a 12,7 % menos infecciones. El modelo incorpora los

costes de medicamentos, imágenes, complicaciones como la pielonefritis, la probabilidad de cirugía y la pérdida de trabajo. Las fuentes de estos gastos se extraen directamente de las tablas de costes de Medicare, que se emplean como el estándar y son 18,38 \$ para el urocultivo (183).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC quiere definir el impacto económico del manejo a largo plazo de las ITUr no complicadas incluido los costes por minuto dedicado activamente a brindar atención a cada uno de los aspectos del tratamiento de la ITUr, es decir visita al urólogo, análisis de orina y urocultivo, pruebas complementarias y tratamientos agudos y a largo plazo. Las alternativas terapéuticas contempladas son: medidas conservadoras (D-manosa, lacobacilo, arándanos y estrógenos), profilaxis antibiótica (continua, postcoital y autotratamiento) y cistoscopia con fulguración de trigonitis. El autor subraya mediante esta metodología TDABC que la ITUr en la mujer implica una significativa inversión económica y de tiempo para su evaluación y tratamiento. El coste basal de la ITUr es de 1.100 \$, incluyendo 9 \$ o dicho de otro modo 0,003 \$/min para el urocultivo (182).

Suskind AM en su estudio de cohortes sobre 48.283 mujeres americanas entre 2003-2011 manifiesta una incidencia global de ITUr sin complicaciones de 102 casos por cada 100.000 mujeres, que aumenta claramente con la edad con una de 189/100.000 mujeres de 55 a 64 años. Específicamente, las mujeres con 3 ITU tienden a ser mayores, con puntuación Charlson más alta, con profilaxis antibiótica, y tasas más altas de prolapso de órganos pélvicos o incontinencia urinaria, todos con  $p < 0,001$  (292).

En este mismo estudio, Suskind AM afirma que el 2,8% y el 6,9% de las mujeres con ITUr sin complicaciones son sometidas a cistoscopia o pruebas de imagen, respectivamente. A pesar de ello, hasta el 39 % no tienen realizados urocultivos de 3 ITU, y un 27,7% adicional y 20,8% tienen sólo 1 o 2 cultivos de orina, respectivamente. Sólo el 12,4% de las mujeres tienen 3 cultivos de orina de 3 ITU. El tener realizado urocultivo en al menos 2/3 ITU se asocia con menos hospitalizaciones relacionadas con la ITU (HR 0,79; 95% IC 0,67-0,93), menor necesidad de antibióticos IV (HR 0,91, 95% IC 0,86-0,97), más visitas ambulatorias (HR 1,06; 95% CI 1,03-1,10), y más diagnósticos de PNA (HR 1,14; 95% CI 1,02-1,27). Es decir, la atención por la realización de cultivo de orina se asocia con una disminución en la utilización de los recursos de alto coste, como lo demuestra menos hospitalizaciones y menor uso de antibióticos (292).

Cogdill BR en su estudio retrospectivo sobre 2.292 pacientes ingresados por patología psiquiátrica que desea valorar la correcta indicación de urocultivo para el diagnóstico de ITU en estos pacientes registra que se les realiza al menos una vez durante el ingreso al 39 %. No obstante, el 78 % permanecen asintomáticos, 11 % sufren alteración del estado mental o demencia, y sólo el 11 % tienen síntomas típicos de ITU. Sólo el 1,35 % reciben antibióticos para tratar la ITU, aunque el 61 % de éstos permanecen asintomáticos. Es decir, una significativa proporción de los urocultivos solicitados en los hospitales psiquiátricos son inapropiados (316).

#### **5.1.16. Gasto total en otras pruebas complementarias en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se destaca al inspeccionar la distribución del gasto en otras pruebas complementarias (figura 38, y las tablas 46 a 48) que el gasto total es de 75.015,7 €, siendo de 19.634,12 € en GA, 31.377,18 € en GB y 24.004,4 € en GC.

De forma separada el gasto total en radiografía, ecografía y citología de orina en GA es de 5.744,58 €, 10.646,3 € y 3.243,24 €, respectivamente.

Por otro lado, en GB, el gasto total es de 7.845,21 € para radiografía, 14.539,35 € para ecografía, 8.992,62 € para citología orina.

Finalmente, se indica en GC un gasto total de 6.001,8 €, 11.123 € y 6.879,6 € en radiografía, ecografía y citología de orina, respectivamente.

Se reporta significativamente ( $p=0,0001$ ) más gasto en radiografía en Atención Especializada Urgente en GA frente a GB (29,26 % vs 25 %) y GC (29,26 % vs 25 %).

Se recalca significativamente ( $p=0,0001$ ) más gasto en ecografía en Atención Especializada Urgente en GA frente a GB (54,22 % vs 46,34 %) y GC (54,22 % vs 46,34 %).

Se manifiesta significativamente ( $p=0,0001$ ) más gasto en citología de orina en Atención Especializada Urgente en GB frente a GA (28,66 % vs 16,52 %), no existiendo diferencias entre GB y GC ( $p=0,99$ ).

No se observan diferencias ( $p=0,99$ ) en el gasto en ecografía, radiografía ni citología de orina en la comparación entre los grupos GB y GC.

Por lo tanto, se puede afirmar que la utilización de radiografías y ecografías es desfavorable para el gasto ocurrido en el grupo GA, puesto que es muy superior al acontecido en los grupos GB y GC en este particular.

La hematuria no es una manifestación infrecuente debido a ITU. Si un paciente tiene hematuria microscópica en presencia de piuria o bacteriuria es recomendable la realización de un urocultivo para descartar la existencia de ITU. Una vez realizado tratamiento antibiótico dirigido según resultado del urocultivo, si la hematuria microscópica persiste después de 6 semanas deberán realizarse pruebas complementarias adicionales, no siendo necesarias si se han resuelto (317).

Para la evaluación del tracto urinario inferior, se recomienda la realización de cistoscopia si el paciente tiene factores de riesgo de malignidad, que puede identificar estenosis uretral, HBP y neoplasias vesicales. Si es joven y no tiene estos factores de riesgo la cistoscopia puede evitarse. La citología de orina es menos sensible que la cistoscopia para la detección de neoplasia vesical (48% vs 87%) y la AUA no la recomienda como parte de la evaluación rutinaria de la hematuria microscópica debido a la subjetividad de su interpretación, a la amplia variabilidad de lo que se considera anormal, y al esfuerzo y coste innecesario derivador de diagnósticos tales como citología atípica. Sin embargo, en pacientes con factores de riesgo de carcinoma in situ (sintomatología miccional irritativa, consumo de tabaco, exposiciones químicas), la citología de orina puede seguir siendo útil (317).

La citología urinaria sigue desempeñando un papel importante en el abordaje diagnóstico y terapéutico del carcinoma urotelial. Debido a su buena sensibilidad para tumores uroteliales de alto grado, incluyendo lesiones aparentemente ocultas, la citología de orina complementa muy bien el examen cistoscópico, un método que detecta la mayoría de los tumores de bajo grado. A lo largo del tiempo se han publicado varios esquemas de notificación para la citología de orina en la literatura, cada uno de los cuales tiene fortalezas y debilidades relativas. No obstante, la terminología y los criterios para la información citológica de orina no son uniformes entre los patólogos, lo que puede frustrar a los urologos y dificulta los estudios comparativos (318).

La citología de orina es aplicada habitualmente en la detección precoz y el seguimiento del cáncer vesical. No obstante, la citología uretral también permite estudiar con rigor la morfología y las alteraciones estructurales de las células, así como los microorganismos que ocasionan infecciones, especialmente aquellas de transmisión



sexual. Así, Mengana Dimé AD en su estudio sobre 4.083 casos de estudios citológicos realizados en Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" subraya que esta técnica permite demostrar la presencia de microorganismos y diagnosticar afecciones como células coilocíticas del HPV, células infectadas por Chlamydia, herpes simple II, cocos, gardnerellas, leucocitos polimorfonucleares, displasias y otros procesos inflamatorios (319).

Gajda M en su estudio retrospectivo que estima los niveles de CEA en orina y la citología de orina en 293 pacientes con cáncer de vejiga urinaria (grupo I) y en 129 pacientes con ITU (grupo II) constata un aumento del nivel de CEA en 212 casos de cáncer de vejiga y en 109 casos de ITU. Se identifican células neoplásicas en 254 casos del grupo I, mientras que en el grupo II se observan múltiples células inflamatorias y piuria en 55 y 56 casos, respectivamente. El examen combinado (aumento del nivel CEA y/o citología de orina positiva) permite el diagnóstico de enfermedad neoplásica en 270 pacientes del primer grupo e ITU en 123 pacientes del segundo grupo (320).

La evaluación del tracto urinario superior con ultrasonido debe realizarse para descartar la obstrucción del tracto urinario o la enfermedad litiásica renal. Se deben considerar investigaciones adicionales, como el TAC o la urografía intravenosa si el paciente permanece febril después de 72 horas de tratamiento, o inmediatamente si hay deterioro en el estado clínico. Para el diagnóstico de situaciones complicadas en mujeres embarazadas, las imágenes la RM es una alternativa interesante para evitar el riesgo de radiación para el feto (85).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria afirma que el 29 % de las mujeres (22–36%) se realizan al menos una prueba diagnóstica, incluyendo una ecografía en el 8 % (5–12%). Los costes promedio debido a pruebas complementarias por paciente son 11,54 € (8,81–14,26 €) desde la perspectiva social y 7,27 € (5,54–7,35 €) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (167).

Ciani O en su análisis retrospectivo de costes e impacto en calidad de vida sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU observa que los costes medios directos anuales por diagnóstico son 50 €, de los que 37 € son debido a pruebas de imagen y funcionales (160).

Li X en su análisis retrospectivo sobre 4.284 pacientes (61,4 % mujeres) que estudia los costes directos de hospitalización asociados con ITU complicada en el Sur de China entre 2008-2013 registra que el coste medio por exámenes médicos es de 511,12 \$

con una diferencia significativa en los costes medio por exámenes médicos entre aquellos casos que precisan (700,88 \$; 95 % IC 0-17.957,15 \$) o no cambio en la medicación antibiótica (373,84 \$; 95 % IC 0-3.091,9 \$) durante el proceso asistencial ( $p < 0,01$ ) (185).

Vallejo-Torres L en su estudio retrospectivo multicéntrico sobre 644 pacientes hospitalizados con ITU complicada como primer diagnóstico que trata de estimar el coste por episodio y explorar los factores asociados a la variación de costes en 20 países (8 con alta prevalencia de gérmenes multirresistentes) reconoce que a la mayoría de los pacientes se les realiza cultivos de orina, análisis de sedimentos urinarios y hemocultivos, raramente pruebas de diagnóstico por imágenes. La intervención urológica más frecuente consiste en la colocación de un catéter vesical. El coste total medio por pruebas diagnósticas es de 151 €, que representa el 2,6 % del coste medio total por episodio de ITU complicada. El coste medio por caso en ecografía, TAC, pielografía y RM son 34,5 €, 32 €, 2 € y 0,9 €, respectivamente. El coste unitario de ecografía, TAC, pielografía y RM son 48,9 €, 156 €, 105,1 € y 191,6 €, respectivamente (176).

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que aspira a estimar el impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo comunica en cuanto a los estudios ecográficos que antes de la vacuna se realizan una media de 0,37 ecografías por paciente y año. Tras recibir la vacuna, se estima una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del número de ecografías realizadas de 0,37 a 0,12 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de disminución es del 35,6 %, con disminución media de 0,24 ecografías por paciente/año. Por otro lado, señala que antes de la vacunación el gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año es de 66,1 €, con un gasto medio por paciente/año en estudios ecográficos de 10,1 €. Tras recibir la vacuna, se constata una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en ecografías de 10,1 a 3,4 €, y del gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año de 66,1 a 38,5 €, con un porcentaje medio de disminución del gasto del 61,2%, y una disminución media del gasto en pruebas complementarias de 27,6 € por paciente/año (180, 181).

Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITUr en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo

RIVUR (ECA prospectivo de 2 años de 607 niños informa que profilaxis antimicrobiana TMP/SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) computa que los costes medios son más altos para la profilaxis antibiótica frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, pero asociados a 12,7 % menos infecciones. El modelo incorpora los costes de medicamentos, imágenes, complicaciones como la pielonefritis, la probabilidad de cirugía y la pérdida de trabajo. Las fuentes de estos gastos se extraen directamente de las tablas de costes de Medicare, que se emplean como el estándar y son 822 \$ para el TAC, 231,31 \$ para la ecografía, y 558,51 \$ para la videocistourografía (183).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC anhela definir el impacto económico del manejo a largo plazo de las ITUr no complicadas incluido los costes por minuto dedicado activamente a brindar atención a cada uno de los aspectos del tratamiento de la ITUr, es decir visita al urólogo, análisis de orina y urocultivo, pruebas complementarias y tratamientos agudos y a largo plazo. Las alternativas terapéuticas contempladas son: medidas conservadoras (D-manosa, lacobacilo, arándanos y estrógenos), profilaxis antibiótica (continua, postcoital y autotratamiento) y cistoscopia con fulguración de trigonitis. El autor reconoce que después del tratamiento antibiótico el paciente puede ser sometido a pruebas complementarias como cistoscopia (168 \$ y 5,60 \$/min), o estudios de imagen del tracto urinario superior cuyo coste medio estimado es de 335 \$, siendo el coste estimado y la tasa de coste de capacidad media de 142 \$ y 4,74 \$/min, 529 \$ y 26,47 \$/min, 69 \$ y 13,65 \$/min para la ecografía, TAC, y UIV, respectivamente (182).

Suskind AM en su estudio de cohortes sobre 48.283 mujeres americanas entre 2003-2011 manifiesta una incidencia global de ITUr sin complicaciones de 102 casos por cada 100.000 mujeres, que aumenta claramente con la edad con una de 189/100.000 mujeres de 55 a 64 años. Específicamente, las mujeres con 3 ITU tienden a ser mayores, con puntuación Charlson más alta, con profilaxis antibiótica, y tasas más altas de prolapso de órganos pélvicos o incontinencia urinaria, todos con  $p < 0,001$  (292).

En este mismo estudio, Suskind AM afirma que el 2,8% y el 6,9% de las mujeres con ITUr sin complicaciones son sometidas a cistoscopia o pruebas de imagen, respectivamente. A pesar de ello, hasta el 39 % no tienen realizados urocultivos de 3 ITU, y un 27,7% adicional y 20,8% tienen sólo 1 o 2 cultivos de orina, respectivamente. Sólo el 12,4% de las mujeres tienen 3 cultivos de orina de 3 ITU. El tener realizado urocultivo

en al menos 2/3 ITU se asocia con menos hospitalizaciones relacionadas con la ITU (HR 0,79; 95% IC 0,67-0,93), menor necesidad de antibióticos IV (HR 0,91, 95% IC 0,86-0,97), más visitas ambulatorias (HR 1,06; 95% IC 1,03-1,10), y más diagnósticos de PNA (HR 1,14; 95% IC 1,02-1,27). Es decir, la atención por la realización de cultivo de orina se asocia con una disminución en la utilización de los recursos de alto coste, como lo demuestra menos hospitalizaciones y menor uso de antibióticos (292).

#### **5.1.17. Baja laboral en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se observa al reconocer la distribución de los días de baja laboral (figuras 39 a 41, y la tabla 49) debido a ITUr que el promedio es de 5,85 días (SD 2,74 días) con una mediana de 5 días (rango 3-10 días). Si bien, las pacientes del grupo GB tienen menos días de baja laboral debido a ITU, con un promedio de 4,95 días (SD 2,59 días) y una mediana de 4 días (rango 3-7 días), no se registran diferencias significativas entre los grupos GA, GB y GC ( $p=0,20970$ ).

##### **5.1.17.1. Baja laboral debido a cistitis**

La cistitis sin complicaciones se considera un proceso benigno sin grandes secuelas médicas de largo plazo y que tienden a resolverse rápidamente. No obstante, tiene serias implicaciones en cuanto a la calidad de vida, pudiéndose asociar a 6,1 días de síntomas, 2,4 días de restricción en las actividades habituales, y la necesidad de hasta 0,4 días de reposo en cama (3).

El número de horas perdidas de actividades normales después de un evento de cistitis sin complicaciones aguda puede sumar las 20,3 horas, y el tiempo de reposo en cama puede alcanzar hasta las 21,8 horas (190).

Little P en un estudio de 684 mujeres de 18 a 70 años con ITU notifica un promedio de 3,83 días de síntomas, 2,89 días de actividad restringida y 3,13 días durante los que se encontraban mal. La duración media del aumento en la frecuencia urinaria es de 3,46 días, 1,88 días para la hematuria, y 3,06 días por urgencia. La duración de los síntomas es de 1 a 2 días más entre las personas con una ITU causada por un organismo resistente a los antibióticos o en los que no han sido tratados. No obstante, el riesgo de que la cistitis progrese a PNA es bajo, menos de 1% (210).

La ITU es una condición prevalente que cuando se hace recurrente actualmente carece de un tratamiento totalmente eficaz, y afecta a las mujeres jóvenes en el medio de su vida laboral y sexualmente activa con importante impacto en su calidad de vida (160).

Aunque la cistitis es una afección común en las mujeres, su impacto sobre la calidad de vida de la mujer no ha sido examinado exhaustivamente en la literatura. La calidad de vida en las pacientes con ITU y ITUr parecen estar deterioradas tanto como en otras condiciones crónicas graves, y además se exagera por su naturaleza oculta y embarazosa (211).

A pesar de la frecuencia con la que se producen y su gran impacto clínico y económico, hay poca información disponible sobre la verdadera carga de la enfermedad debido a las ITUr y sus efectos sobre la calidad de vida. Varios estudios han subrayado que las ITU tienen un impacto significativo en diferentes aspectos de la calidad de vida de los pacientes, a veces valiéndose de cuestionarios como el SF-36, en los que en general se obtienen peores puntuaciones en los pacientes con ITU respecto a controles sanos, mejorando la puntuación con la cura clínica, y empeorando con el fracaso clínico.

(175), (159).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda declara que las mujeres que tienen una infección aguda durante el estudio muestran en el cuestionario SF-12V2 menores puntuaciones de salud física (especialmente para el dolor corporal) y mental. Aquellas que ya no están infectadas de forma aguda, pero que han tenido su infección en las últimas 4 semanas manifiestan puntuaciones en salud física más altas, pero aún más bajas en los puntajes de salud mental en comparación con la norma general. Los datos tienen especificidades según el país. La proporción de mujeres con calificaciones de salud mental por debajo de la media es menor en Suiza, seguida por Alemania, con la más alta de Italia y Rusia. En la población rusa, el 69% corren riesgo de depresión frente al 20% en la población general. Es decir, los resultados de SF-12V2 sugieren una carga significativa de angustia debido a la ITU, y un impacto significativo de ésta en la calidad de vida relacionada con la salud (175).

No sólo los datos del estudio de Wagenlehner F revela que las ITUr están asociadas con el estrés mental para un alto proporción de mujeres afectadas, lo que puede

conducir al desarrollo de la depresión. Renard J en su estudio prospectivo observacional HARMONY resalta que alrededor del 62% de los pacientes con ITUr declaran un cierto grado de depresión. El uso de un tratamiento profiláctico eficaz da lugar a una reducción de la incidencia de las ITU al final del estudio y a una mejoría concomitante en la calidad de vida de los pacientes (212).

Abrahamian FM investiga el impacto del tratamiento acertado para la cistitis sin complicaciones aguda en la calidad de vida relacionada con la salud usando el cuestionario de SF-36V2. Los pacientes con falta de respuesta clínica debido a la resistencia a los antibióticos tienen puntuaciones de calidad de vida inferiores, más horas faltadas del trabajo (6,8 horas vs 4,3 horas), más tiempo pasado en cama (21,8 horas vs 4,2 horas) y tres veces más horas perdidas para las actividades diarias (20,3 horas vs 6,8 horas) (190).

#### **5.1.17.2. Informe Adecco de absentismo laboral**

El absentismo (entendido como el porcentaje de horas no trabajadas sin contar vacaciones ni festivos respecto a la jornada pactada efectiva) es un fenómeno social, económico y laboral que afecta de manera directa a nuestra sociedad y a nuestro sistema productivo y sanitario. Esta práctica ha supuesto durante el 2017 un coste total que asciende a 76.449,53 millones de euros, lo que supone un incremento del 10,58% interanual (241).

En España, la tasa de absentismo, especialmente influenciada por la incapacidad temporal, ha repuntado en el 2017 hasta el 5%, es decir crece un 21% desde 2014, lo que la sitúa en nuevo máximo histórico. Hasta entonces, el máximo se alcanzó en 2007, cuando era del 4,95%. La tasa de absentismo por Incapacidad Temporal ha crecido un 4%, hasta el 3,58%, y la tasa de absentismo por otras causas ha crecido cada año hasta estabilizarse ahora en el 1,42% (241).

Del total de los procesos de baja por Incapacidad temporal, el 86,36% (843.921 procesos con 33.773.765 días de baja) se derivan de contingencia común (accidente no laboral o enfermedad común) cuya baja y asistencia sanitaria se presta por el Servicio Público de Salud y las prestaciones económicas son gestionadas por la mutua desde el día 16 de la baja médica. Las de origen profesional (accidentes de trabajo o enfermedades

profesionales), suponen el 13,64% en los que la asistencia sanitaria y prestaciones económicas son cubiertas por la mutua a partir del día siguiente al de la baja (241).

El 67% de las bajas por incapacidad temporal se concentran en cuatro grupos de diagnóstico: infecciosas, trastornos musculoesqueléticos, traumáticos y psiquiatría. Las enfermedades infecciosas son el primer grupo de diagnóstico en cuanto a índice de procesos con un índice total de 8,76 bajas por cada 100 trabajadores y una duración media de 8,33 días (241).

Se ha observado que la tasa de absentismo se elevó a medida que se incrementaba la presencia de la mujer en el mercado laboral, en cierto modo, incluso con independencia de los efectos de la economía. En 2017 de los procesos causados por riesgos comunes, un 55% de las bajas cursan en trabajadoras frente a un 45% en trabajadores, con una incidencia en el grupo de mujeres fue de 37,04 procesos por cada 100 trabajadoras, de los que el 91,28% son por riesgo común, mientras que en los hombres la incidencia fue de 29,53 por cada 100, en la que el 81% se corresponde a dichos riesgos. Por otro lado, las bajas por riesgos profesionales en los trabajadores duplican a las trabajadoras, posiblemente por mayor incidencia de los accidentes de trabajo en los sectores con mayor presencia de hombres, como la construcción, el transporte o la agricultura, entre otros (241).

Los procesos ginecológicos que afectan al aparato reproductor, incluido el embarazo pueden llevar a la necesidad de solicitar la baja por incapacidad temporal o ausentarse del puesto de trabajo en un corto periodo de tiempo. También influyen en el incremento del absentismo femenino y merecen especial mención los riesgos de discriminación laboral, acoso sexual y violencia, que sufren en mayor medida las mujeres, así como los efectos en la salud de la asunción de la doble jornada (laboral y familiar). Se están poniendo en marcha desde la Comisión Europea políticas que colaboren a mejorar la conciliación, retener el talento, mejorar el clima laboral y la conciliación, así como aumentar la productividad y a reducir el absentismo femenino (241).

### **5.1.17.3. Costes indirectos de la infección urinaria**

No es habitual la inclusión del cálculo de costes indirectos y pérdida de productividad en los estudios de pacientes afectadas de ITU a pesar de que son claramente

considerables y que ocasionan un impacto significativo en la calidad de vida de las pacientes.

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria realiza la estimación de costes directos e indirectos desde la perspectiva social, la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (cubre los costes de visitas médicas, medicamentos, pruebas diagnósticas y hospitalizaciones, así como subsidios diarios para personas activas) y la perspectiva del paciente antes de la participación privada complementaria del seguro privado de salud (utilizado para reembolsar a los pacientes los costes relacionados con la salud que no están cubiertos por la seguridad social). Los costes indirectos incluyen solamente los costes de la pérdida de productividad debido al absentismo. El Sistema Nacional de Salud Francés paga los subsidios diarios del paciente que representan el 50% de la paga diaria bruta desde el cuarto día de la baja por enfermedad hasta el final de esta. La pérdida de ingresos del paciente se calcula teniendo en cuenta la diferencia entre la paga diaria neta y los subsidios diarios. Los importes se calculan en función de la remuneración bruta por hora de las mujeres según la categoría socio-profesional, siendo nulos para personas no económicamente activas (es decir, estudiantes, desempleados y jubilados), 19,42 € para trabajadores manuales, 21,06 € para administrativos, 29,77 € para ocupaciones intermedias y 42,57 € para directivos (167).

En este mismo estudio, M. Francois destaca que el 9 % de las pacientes (7–13%) precisan baja por enfermedad debido a ITU. Entre estas, el 15% (6–32%) por más de 3 días y reciben subsidios diarios del Sistema Nacional de Salud Francés. La duración media de la baja por enfermedad es de 2,39 días (1,62–3,15 días), y los costes indirectos promedio por paciente son 16,71 € (8,79–24,63 €) desde la perspectiva social, y 1,63 € (0–3,34 €) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés. El coste indirecto total debido al absentismo secundario a ITU asciende a 13,9 millones de € desde la perspectiva social, y 1,4 millones de € desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (167).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda subraya que los costes indirectos relacionados con las ITUr, y por tanto el impacto en la productividad laboral, vienen fundamentalmente determinados por el número de días con síntomas en



los que las mujeres se sienten limitadas en actividades diarias o el número de días de baja por enfermedad debido a la ITU. Se calcula una media de 3,09 días por año de baja por enfermedad debido a la ITU, que van desde 2,29 días en Suiza a 3,89 días en Alemania. Las mujeres también reportan sentirse limitadas en sus actividades diarias de media 3,45 días por año, que van desde 2,59 días en Polonia a 4,00 días en Rusia (175).

Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITU en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo RIVUR (ECA prospectivo de 2 años de 607 niños reporta que profilaxis antimicrobiana TMP-SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) recalca que los costes medios son más altos para la profilaxis frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, asociados a 12,7 % menos infecciones. El modelo incorpora, además de costes directos, la pérdida de trabajo que se registra según el Departamento de Empleo de los EE. UU. con una media salarial de 24,06 \$ /hora y una jornada laboral de 8 horas (183).

En el estudio de Bosmans JE los costes promedio totales directos (627 € vs 378 €) son mayores en el grupo de arándanos que en el grupo TMP-SMX, con una diferencia media de 249 €, siendo los costes directos de atención sanitaria los mayores contribuyentes a los costes directos totales (571 € vs 348 €). Los costes medios por absentismo laboral son 61 € en el grupo de arándanos y 37 € en el TMP-SMX (257).

En el análisis de Brown P sobre PNA en adultos contabiliza que dentro de los costes indirectos 398 millones de \$ son costes derivados de la pérdida de trabajo como resultado de discapacidad, y el 47 % del total de los costes indirectos (351 millones de \$) como consecuencia de la pérdida de productividad derivada de la muerte prematura (193).

#### **5.1.17.4. Costes indirectos de patologías inherentemente femeninas**

No es habitual la inclusión del cálculo de costes indirectos y pérdida de productividad en los estudios de ITU, que son claramente considerables cuando se observa un impacto significativo en la calidad de vida para los pacientes. Si ha sido más frecuente su estimación en estudios sobre otras patologías muy prevalentes en la población femenina como son la vejiga hiperactiva y la endometriosis.

#### **5.1.17.4.1. Costes indirectos de la vejiga hiperactiva**

La vejiga hiperactiva (VHA) es un síndrome caracterizado por la presencia de sintomatología miccional de llenado muy habitual en las mujeres, asociado a importantes costes de salud, tanto directos como indirectos, en su mayoría como resultado del absentismo laboral y menor rendimiento durante las horas de trabajo (242).

A pesar de la escasez de estudios, la evidencia disponible indica que la VHA es una considerable carga económica para la sociedad y seguirá aumentando en las próximas décadas debido al envejecimiento de la población. En los EE. UU. se estima que los costes de la VHA en adultos podrían resultar en un coste nacional anual de 82,6 billones \$ en 2020, con un coste anual por paciente de 1.925 \$ (1.433 \$ en costes directos, 66 \$ en costes directos no médicos y 426 \$ en costes indirectos) (244).

Sicras Mainar A en su estudio observacional retrospectivo fase IV realizado sobre 3.094 pacientes (62,2 % mujeres) de 31 centros de Atención Primaria de 2 Comunidades Autónomas (Cataluña y Baleares) con un seguimiento de 1 año desde el inicio de tratamiento que trata de estudiar la práctica médica habitual y el impacto de la pérdida de productividad laboral (en términos de días de baja laboral) debido a VHA en pacientes tratados con diferentes opciones farmacológicas (fesoterodina, tolterodina o solifenacina) manifiesta que los pacientes tratados con fesoterodina muestran menor uso de baja por enfermedad (22,8 vs 52,9 y 36,7%), menor número total de días de baja por enfermedad (5,1 vs 9,7 y 9,3 días) y menores costes indirectos debido a pérdida de productividad (402,8 € vs 768,3 € y 739,3 €);  $p < 0,01$  (242).

Coyne KS en su estudio transversal realizado a 5.795 hombres y mujeres (2.323 con vejiga hiperactiva vs 3.472 asintomáticos) que aspira conocer el impacto de la VHA en la productividad laboral y en el deterioro de la salud afirma que tanto para hombres y mujeres la VHA frente a asintomáticos se asocia a mayor propensión al desempleo (44 % hombres y 54 % mujeres vs 24 % hombres y 41 % mujeres), y a mayor pérdida de productividad laboral en el WAPAI (19 % hombres y 21 % mujeres vs 4 % hombres 4% y 7 % mujeres). Es decir, los resultados sugieren que la VHA deteriora el trabajo en niveles comparables a otras afecciones crónicas graves, como la artritis reumatoide y el asma (245).

#### 5.1.17.4.2. Costes indirectos de la endometriosis

La endometriosis, es decir la presencia de tejido endometrial fuera del útero, es una enfermedad crónica, asociada a dolor pélvico y subfertilidad, con una elevada prevalencia en mujeres (246), (247).

Soliman AM en su revisión sistemática de la literatura a partir de 1.396 artículos publicados entre 2000 y 2013, que finalmente identifica 12 artículos que incluyen costes directos e indirectos (en \$ del año 2013) relativos a endometriosis de varios países con diferentes sistemas sanitarios y estatus socio-económico, por tanto con gran variabilidad metodológica (fuentes datos, componentes coste y perspectiva estudio), observa que el coste unitario de servicios médicos específicos y la pérdida de productividad laboral varía sustancialmente con diferencias en cuanto al sistema de salud, cobertura de seguro, coste de los servicios de salud, y el coste de vida en diferentes países de estudio. Los costes indirectos de la endometriosis oscilan desde 3.314 \$ por paciente/año en Austria a 15.737 \$ por paciente/año en EE. UU. Es decir, en general la estimación de costes es más elevada en EE. UU. que en otros países. Se ha sugerido que los costes indirectos de la endometriosis pueden ser incluso superiores a los costes directos, y es posible que sean incluso aún más significativos si la evaluación pudiera cubrir una gama completa de deficiencias en el trabajo y en la vida diaria (246).

Levy AR registra el coste indirecto de la pérdida de productividad y el tiempo de ocio derivado de sufrir endometriosis en 3.854 \$ por paciente por año en Canadá (249).

Prast J reconoce que los costes anuales medios de un caso de endometriosis en Austria son de 7.712 € al año, con 5.605,55 € atribuibles a costes directos, y 2.106,34 € a costes indirectos. Por lo tanto, además del cuidado del paciente (45%), identifica a la pérdida de productividad (27%) como uno de los principales factores de coste (250).

Simoens S en su estudio prospectivo multicéntrico (12 centros terciarios de referencia en 10 países), basado en cuestionarios que anhela medir los costes directos e indirectos, así como calidad de vida (AVAC), en 909 mujeres afectadas de endometriosis durante 2009 comunica que el coste total anual promedio por mujer es de 9.579 € (8.559–10.599 €). La pérdida de productividad se mide utilizando el cuestionario WPAI que considera tanto el absentismo como el presentismo y utiliza estimaciones de los ingresos brutos semanales. Los costes de la pérdida de productividad por mujer (6.298 €; 5.825,6–

6.771,1 €) son el doble de los costes directos de atención médica (3.113 €; 2.251–3.975,3 €). Es decir, los costes totales están dominados por los costes indirectos de pérdida de productividad que son dos veces más grandes que los costes directos de atención sanitaria, de forma similar a los que ocurre en otras enfermedades crónicas como la espondilitis anquilosante (pérdida productividad=66% de los costes totales) y la artritis reumatoide (pérdida productividad=57% de los costes totales) (251).

Nnoaham KE en su estudio multicéntrico transversal prospectivo en 16 centros de 10 países (agosto 2008-enero 2010) sobre un total de 1.418 mujeres de 18-45 años de edad, de las que 745 tenían endometriosis que ambiciona evaluar el impacto de ésta sobre la calidad de vida relacionada con la salud y la productividad laboral señala que se afecta significativamente la calidad de vida relacionada con la salud, y se contabiliza una pérdida de trabajo semanal en promedio de 10,8 horas, principalmente debido a la reducción en la eficacia en el trabajo. Esta pérdida de productividad del trabajo se traduce en costes significativos por mujer/semana, desde 4 \$ en Nigeria a 456 \$ en Italia (247).

#### **5.1.18.Gastos en otras pruebas de imágenes evaluadas en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC**

Se reconoce al examinar la distribución de los gastos en otras pruebas de imagen, que no sean radiografía o ecografía de urgencia (figuras 42 a 44, y la tabla 50), que el promedio es de 326,37 € (SD 210,63 €) con una mediana de 275,98 € (rango 79,45-888,56 €). Si bien, las pacientes del grupo GB tienen menos gastos en otras pruebas de imagen, con un promedio de 303,16 € (SD 200,67 €) y una mediana de 249,85 € (rango 79,45-688,9 €), no se comunican diferencias significativas entre los grupos GA, GB y GC ( $p=0,101682$ ).

#### **5.1.19.Clasificación de ASA en la muestra general y grupos GA,GB y GC**

Se señala al analizar la distribución de la clasificación de ASA (figura 45, y las tablas 51 a 53) que hay significativamente ( $p=0,0001$ ) más ASA I en GB frente GC (63,11 % vs 48,63 %), y más en GB frente GA (63,11 % vs 62,84 %) sin significación ( $p=0,9503$ ).

Por otro lado, se estima significativamente más ASA II en GC frente GA (39,73 % vs 27,03 %;  $p=0,0001$ ) y GB (39,73 % vs 30,33 %;  $p=0,0011$ ).

También, se computa significativamente ( $p=0,0032$ ) más ASA III en GC frente GB (11,64 % vs 6,56 %), y más en GC frente GA (11,64 % vs 10,14 %) sin significación ( $p=0,517$ ).

Finalmente, no se contabilizan diferencias en ASA I y II entre GA y GB, si en ASA III que es significativamente ( $p=0,033$ ) más frecuente en GA frente GB (10,14 % vs 6,56 %).

En resumen, la clasificación de ASA es una evaluación general del riesgo anestésico que puede entenderse con un reflejo del estado de salud general de la paciente. Se contabiliza más ASA II y III en las pacientes del grupo GC, aquellas que han recibido medidas adyuvantes diferentes a antibiótico o a vacuna bacteriana polivalente, que en principio tienen abordajes de profilaxis más complejos porque tienen peor manejo del control de las ITUr.

Además, las pacientes del grupo GC tiene menos ASA I que GA y que GB, es decir que correlaciona esa mala respuesta del control de las ITUr con un menor estado de salud favorable, como sería un ASA I frente a ASA III o III.

La clasificación de ASA es un sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente, y distingue

I- Paciente Sano.

II- Enfermedad sistémica leve sin limitación funcional, p.ej: HTA controlada, anemia, tabaquismo, DM controlada, asma, embarazo, obesidad, edad inferior a 1 año o mayor de 70 años.

III- Enfermedad sistémica grave con limitación funcional definida, p. ej: historia de cardiopatía isquémica, HTA no controlada, DM no controlada, EPOC, obesidad mórbida.

IV- Enfermedad sistémica grave e incapacitante con amenaza constante para la vida, y que no siempre puede ser corregida por medio de la cirugía, p.ej: ángor inestable, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, hepatopatía, insuficiencia renal.

V- Paciente moribundo o terminal que es improbable que sobreviva 24h con o sin tratamiento quirúrgico.

En resumen, se pueden considerar pacientes de alto riesgo aquellos incluidos dentro de los grupos III, IV y V de la clasificación de ASA.

Kim S en su análisis retrospectivo sobre 5.805 pacientes sometidos a cirugía espinal de la base de datos del Programa Nacional de Mejora de la Calidad Quirúrgica del Colegio Estadounidense de Cirujanos que pretende identificar la asociación entre la clase de la American Society of Anesthesiologists (ASA) y los resultados postoperatorios afirma que la clase ASA es un factor de riesgo significativo para la mortalidad y la morbilidad, y dentro de ésta aumenta el riesgo de ITU (OR=1,6) (321).

En este mismo estudio, Kim S sugiere que la clase ASA es una representación del estado de la salud del paciente al englobar múltiples comorbilidades, y es por ello una herramienta en la estratificación del riesgo del paciente, que puede mejorar su manejo, reducir las tasas de complicaciones y los costes asociados. Respecto al riesgo de ITU, puede estar justificado por el hecho de que la clase ASA incluye DM y obesidad, las cuales se han asociado con un mayor riesgo de infecciones como resultado de la hipoperfusión tisular y de la función inmunológica deteriorada (321).

Por otro lado, Tominaga H en su análisis retrospectivo sobre 825 pacientes sometidos a cirugía espinal en el Kagoshima University Hospital también observa como la clasificación de ASA III se asocia significativamente con un mayor riesgo de ITU ( $p=0,0356$ ) (322).

Medina-Polo J en su análisis retrospectivo sobre infecciones asociadas a la atención sanitaria sobre 6.546 pacientes ingresados en un Servicio de Urología registra que el 70,6 % son ITU. El análisis univariante muestra un incremento del riesgo de infección asociada a la atención sanitaria en pacientes con ASA III-IV (HR 1,45; 95 % IC 1,25–1,69). El análisis multivariante reconoce a ASA III-IV (HR 1,39; 95 % IC 1,15–1,67) como factor de riesgo independiente de infección asociada a la atención sanitaria (287).

Laudisio A en su estudio sobre 299 pacientes institucionalizados que intenta verificar en qué medida la comorbilidad caracteriza a los pacientes ancianos de residencia con ITU polimicrobianas comunica que éstas son detectadas en el 39 % de los casos y que su presencia se asocia de forma independiente con el índice de Charlson (HR 1,7; 95 % IC 1,06–2,72;  $p=0,026$ ), aunque no con enfermedades de forma individual, incluso tras excluir a los portadores de sonda vesical (HR 1,88; 95 % IC 1,13–3,11;  $p=0,015$ ) (323).

Aguilar-Duran S en su estudio prospectivo observacional de cohortes realizados sobre 251 pacientes que pretende de procura las características diferenciales entre ITU adquirida en la comunidad y la asociada a la atención sanitaria señala que éstos últimos

son pacientes de mayor edad (63 vs 69 años;  $p=0,02$ ), con más comorbilidades según índice Charlson aunque no con enfermedad de forma individual (1,86 vs 2,52;  $p=0,01$ ), han recibido previamente tratamiento antibiótico (21 vs 46 %;  $p < 0,01$ ), y tienen más frecuentemente urocultivos (+) para E.coli BLEE ( $p=0,03$ ) y Pseudomona aeruginosa ( $p=0,02$ ) (291).

Nuñez Otero JJ en su estudio multicéntrico retrospectivo sobre 1000 mujeres, 700 con ITUr (350 con profilaxis antibiótica y 350 con vacuna polibacteriana elaborada) y 300 sin ITUr que ensaya investigar la predisposición a padecer HTA y posible daño renal permanente atribuido a la ITUr subraya que hay diferencias significativas en la prevención del daño renal en las mujeres con ITUr según se pauten profilácticamente antibiótico o vacuna polibacteriana, así en 12 años de seguimiento se objetiva un significativo mayor descenso en el filtrado glomerular en las tratadas con profilaxis antibiótica. La presencia de HTA puede condicionar un descenso en el filtrado glomerular como factor independiente con cualquiera de las dos medidas preventivas para la ITUr. Finalmente, la vacuna polibacteriana es eficaz en la prevención del daño renal atribuible al padecimiento de la ITUr en mujeres, con el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes (324).

#### **5.1.20.Resultado del urocultivo en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC**

Se calcula al considerar la distribución del resultado del urocultivo en la primera consulta (figura 46, y las tablas 54 a 58) que hay significativamente más E. coli en GA frente GB (77,7 % vs 61,89 %;  $p=0,0001$ ) y GC (77,7 % vs 68,49 %;  $p=0,0023$ ).

Por otro lado, se constata significativamente más Enterococo faecalis en GB frente GA (18,03 % vs 12,84 %;  $p=0,0217$ ), y frente GC sin significación (18,03 % vs 15,07 %;  $p=0,1983$ ).

Finalmente, se notifica significativamente más Candida glabrata en GC frente GB (1,37 % vs 0 %;  $p=0,0027$ ) y GA (1,37 % vs 0 %;  $p=0,0147$ ).

Aunque esta distribución se ha investigado para analizar si hay bacterias de peor manejo, en general se advierte un reparto bastante similar desde el punto de vista microbiológico en GA, GB y GC.

La Agencia Europea Del Medicamento (EMA) y el Centro Europeo para la Prevención y Control de la Enfermedad (ECDC) a partir de los datos disponibles sobre

bacterias resistentes a los antibióticos del Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos durante el período 2002–2007 observan un aumento continuo de los aislamientos con resistencia a cefalosporinas de tercera generación de *E. coli*, la bacteria Gram negativa más frecuentemente causante de ITU. No obstante, no hay signos de aumento en resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en *Klebsiella pneumoniae* o carbapenems en *Pseudomonas aeruginosa*. Además, los casos de bacterias grampositivas resistentes a los antibióticos (principalmente *S. aureus* meticilin resistente y *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina) es comparable a la de las bacterias gramnegativas comunes resistentes a los antibióticos (*E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a la cefalosporina de tercera generación, y *P. aeruginosa* resistente a los carbapenem (198).

Por otro lado, ECDC/EMEA registran que en la Unión Europea (incluida Islandia y Noruega) al año 25.000 pacientes mueren por una infección debido a una bacteria resistente (alrededor de dos tercios causadas por bacterias Gram negativas), se generan 2,5 millones de días adicionales de hospitalización y suponen 928 millones de € extra por costes hospitalarios (198).

Finalmente, ECDC/EMEA reconocen que la infección por estas bacterias resistentes supone unos costes extra de atención ambulatoria de 10 millones de € anuales, unas pérdidas de productividad debido a la ausencia del trabajo de 150 millones de € anuales, y unas pérdidas de productividad debido a pacientes que mueren de 450 millones de € anuales. En total, los costes sociales de las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos se estiman en aproximadamente 1.500 millones de € anuales. No obstante, es posible que estos datos estén subestimados (198).

La OMS estima que más de 700.000 personas mueren anualmente por infecciones bacterianas. Unos 23.000 mueren en EE. UU. según los Centros para el Control de Enfermedades y Datos de prevención (CDC) con más de 2 millones de enfermedades al año a causa de bacterias resistentes. Los costes adicionales estimados en los EE. UU. son 20-25 billones de \$ en gastos de salud y 35 billones de \$ por pérdida de productividad. Estamos en extrema necesidad de nuevos antibióticos, vacunas y procedimientos diagnósticos para poner fin al aumento de bacterias resistentes a los medicamentos. El beneficio potencial del uso de profilaxis antibiótica en pacientes individuales puede ser superado por el daño potencial tanto al paciente como a la sociedad de una mayor frecuencia de bacterias resistentes a los antibióticos (199).



Pickard R en su ECA aleatorizado sobre 404 pacientes adultos sometidos a cateterismo limpio intermitente  $\geq 12$  meses que han sufrido al menos 2 ITU o son hospitalizados por ITU en el año previo asignados aleatoriamente a profilaxis oral una vez al día (n= 203) con 50 mg de NTF o 100 mg de TMP o 250 mg de cefalexina comparados con grupo control sin profilaxis antibiótica (n=201) durante 12 meses que procura estudiar la frecuencia de las ITU tratadas con antibióticos, reducción de episodios de ITU, desarrollo de resistencia a los antibióticos así como estado de salud y actitudes de los participantes con respecto a los antibióticos afirma que en las muestras de estado asintomático a los 9-12 meses las tasas de resistencia a la NTF ( $\chi^2=4,31$ ;  $p=0,038$ ), TMP ( $\chi^2=13$ ;  $p <0,001$ ) y TMP-SMX ( $\chi^2=9,79$ ;  $p=0,002$ ) son significativamente más altas en el grupo de profilaxis que en el grupo de no profilaxis. El desarrollo de resistencia antimicrobiana se señala significativamente con mayor frecuencia en patógenos aislados de la orina en participantes asignados a profilaxis antibiótica después de 9-12 meses. El uso de profilaxis antibiótica parece seguro, pero la aparición de patógenos urinarios resistentes puede perjudicar el manejo a largo plazo de la ITUr y es un problema de salud pública. El trabajo futuro incluye estudios a largo plazo de resistencia antimicrobiana y estudios de estrategias preventivas sin antibióticos (200).

Existen datos limitados con respecto a la resistencia de los uropatógenos en ECA de prevención de ITU y profilaxis antibiótica. No obstante, Selekman RE en su metaanálisis de 6 ECA de pacientes menores de 18 años con RVU e ITUr (1.299 pacientes con RVU contribuyendo con 224 ITUr) que quiere evaluar el efecto de la profilaxis antibiótica continua en el desarrollo de multiresistencia de los gérmenes frente a no tratamiento o placebo observa que los pacientes tratados con profilaxis son más propensos a tener una infección resistente a múltiples fármacos (33% vs 6%,  $p <0,001$ ) y es más probable que reciban antibióticos de amplio espectro (68% vs 49%,  $p=0,004$ ). Dicho de otro modo, los que reciben profilaxis tienen 6,4 veces (2,7–15,6 veces) más probabilidades de desarrollar una infección multirresistente, o bien una infección multirresistente se desarrollará por cada 21 pacientes con RVU tratados con profilaxis (201).

En este mismo estudio, Selekman RE subraya que hay variables que pueden contribuir a la resistencia, como la adherencia a la medicación y la exposición a antibióticos para otras enfermedades que en este análisis no son evaluadas. Así como que, puede existir un importante impacto en las prácticas regionales en la prevalencia de ITU

por gérmenes multirresistentes, que pueden variar entre el 0 % (Suecia) y el 62 % (India). En definitiva, la profilaxis aumenta el riesgo de resistencia a múltiples fármacos en pacientes con ITUr. Esto tiene implicaciones importantes en la evaluación de riesgo-beneficio de la profilaxis como estrategia de manejo y en la selección de tratamiento antibiótico empírico ante una ITU aguda (201).

Los gérmenes productores de BLEE se reportan cada vez más en Europa desde que se describieron por primera vez en 1983. En España, el Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria (GEIH) registra desde el año 2000 aumentos de 8 y 2 veces el porcentaje de aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE, respectivamente, la gran mayoría de origen urinario, y el 32 % adquiridos en la comunidad. Estas BLEE, se caracterizan por la resistencia antimicrobiana que obstaculiza el tratamiento de la ITU y aumenta el consumo de recursos sanitarios (194).

La prevalencia de pacientes hospitalizados con ITU causada por gérmenes resistentes a múltiples antibióticos ha aumentado. El tratamiento antibiótico se ha hecho más difícil debido a esta resistencia antimicrobiana emergente, principalmente causadas por bacterias productoras de BLEE, así como la resistencia a las quinolonas, que han reducido la utilidad de terapias orales previamente eficaces (169).

Este cambio en la sensibilidad antibiótica de los patógenos resistentes se hace especialmente importante en las pacientes con ITUr, que hace que tengan más probabilidades de recibir una terapia empírica antibiótica inapropiada con cada ingreso sucesivo, así como un tiempo más prolongado para el inicio de la terapia antimicrobiana apropiada (165).

Los estudios de coste-efectividad comunican que el tratamiento más rentable es el uso empírico de antibióticos que son efectivos contra *E. coli*. (195, 203).

No obstante, como resultado de la creciente prevalencia de patógenos productores de BLEE, actualmente existen alternativas orales limitadas. De éstas la más atractiva es la fosfomicina, que ha demostrado actividad frente a BLEE no inferior a ertapenem, con tasas de reingreso a los 30 días similares. Una vez que el paciente se estabiliza, la conversión de la vía parenteral a la vía oral de administración es una táctica segura y eficaz para ayudar con la transición de la atención del paciente hospitalizado, pudiendo ayudar a mejorar la comodidad del paciente y a reducir el coste de la atención sanitaria.

Otra alternativa en un intento de reducir los costes de la atención mediante la reducción de los días de ingreso es la administración ambulatoria de ertapenem (164).

Resulta alarmante la aparición de gérmenes productores de BLEE en la comunidad que se asocian a altas tasas de resistencia, convirtiéndose en una causa importante de la terapia fallida, de retrasos en el inicio de la antibioterapia, duración prolongada de la estancia hospitalaria, necesidad de antibióticos más caros como los carbapenems, y en definitiva mayor coste de la atención sanitaria (169).

Bazaz R en un estudio retrospectivo que involucra la administración de Ertapenem como antibioterapia parenteral ambulatoria en 24 casos de ITU causados por gérmenes productores de BLEE reconoce que esta estrategia terapéutica puede evitar 238 días de ingreso hospitalario, comportándose como una variable de gran impacto económico (204).

Se ha comunicado una asociación entre el desarrollo de la resistencia antimicrobiana de los microorganismos productores de BLEE y el aumento de los costes sanitarios. Estas ITU por gérmenes resistentes se asocian con un mayor coste de la atención sanitaria, generalmente debido a hospitalizaciones más largas. La selección adecuada del antimicrobiano, que generalmente sólo es responsable del 2 % del coste, brinda beneficios tanto clínicos como económicos, incluso si se considera que el agente es "costoso" basándose únicamente en los costes de adquisición de medicamentos. Por lo tanto, el uso adecuado de los antimicrobianos, especialmente en ITU por gérmenes BLEE mejora la calidad y la eficiencia de la atención para el paciente al tiempo que reduce el impacto económico de la institución sanitaria (164, 194).

En un intento por combatir este desafío creciente, la implementación de vías de decisión clínica puede ayudar a optimizar la calidad asistencial y reducir los costes. A pesar de la prevalencia y el impacto económico de la ITU, especialmente cuando requiere ingreso, la mayoría de las instituciones no tienen vías clínicas para asegurar el inicio de una terapia empírica antibiótica adecuada, para evitar el sobretratamiento de la bacteriuria asintomática, así como la duración excesiva de los antibióticos de amplio espectro cuando son necesarios, circunstancias ambas que predisponen al desarrollo de ITU por gérmenes multirresistentes (164).

El hecho de que existan guías de práctica clínica para el tratamiento de la infección urinaria hospitalaria no significa que se cumplan. Se señala un cumplimiento del algoritmo de tratamiento antibiótico en torno al 46 %. Si bien, aquellos pacientes que

reciben tratamiento de acuerdo con las guías tienen mejores resultados, con una estancia hospitalaria más corta y una disminución en los costes totales (168).

Li X en su análisis retrospectivo sobre 4.284 pacientes (61,4 % mujeres) estudia los costes directos de hospitalización asociados con ITU complicada en el Sur de China entre 2008-2013. En China la prevalencia de patógenos urinarios resistentes a los antimicrobianos ha aumentado de forma muy significativa debido a la extensiva e inadecuada prescripción de antibióticos, con preocupantes aislamientos de E.coli resistentes a amoxicilina con ácido clavulánico (20,6%–27,9%), ciprofloxacina (64,7%–74%), y piperacilina (80,1%) (185).

Esteve-Palau E en su estudio que analiza el impacto clínico y económico de las ITU causadas por BLEE que requieren hospitalización comunica que éstas se asocian más frecuentemente a tratamiento empírico inadecuado, retraso a adecuado tratamiento antibiótico (1,96 días vs 0,17 días), peor respuesta clínica en los primeros 7 días (60 % vs 93 %), mayor estancia hospitalaria (12,1 días vs 7,5 días), y mayor necesidad de antibioterapia parenteral ambulatoria (23 % vs 5 %). El coste promedio de los episodios de ITU es significativamente mayor para el grupo BLEE que la no-BLEE (4.980 € vs 2.612 €), con una diferencia media en el coste entre los dos grupos de pacientes de 2.000 €. Todos los costes directos analizados asociados a las ITU debidas a BLEE son significativamente más altos ( $p < 0,001$ ), a saber: costes medianos del hospitalización (3.611 € vs 2.502 €), costes medianos de farmacia (240 € vs 78 €), costes medianos de antibiótico (192 € vs 16 €), así como la necesidad y costes de la antibioterapia parenteral ambulatoria (2.966 € vs 1.577 €) (194).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria computa que ante la sospecha de ITU, el 25 % de los urocultivos son negativos. El consumo de cuidados, y por tanto el coste medio por paciente, no difiere si el urocultivo resulta positivo (70,96 €; 58,99–82,92 €) o negativo (66,13 €; 48,39–83,87 €). No obstante, desde la perspectiva social, el coste total de las ITU sospechosas con cultivos de orina negativos es de 13,6 millones de € (23% del total de los costes de ITU). Es decir, una cuarta parte de las ITU sospechadas atendidas en Atención Primaria tienen urocultivo negativo y un impacto significativo en los costes, a pesar de que pueden haberse manejado sin antibióticos. Por ello, es interesante considerar cómo la prescripción de tratamientos

potencialmente innecesarios, así como la realización de pruebas complementarias fuera de recomendación se puede prevenir (167).

Por otro lado, en este mismo estudio François M estima que entre los casos de ITU con urocultivo positivo, el 38% (31–45%) son *E. coli* resistentes a al menos un antibiótico, y el 19% (15–24%) son *E. coli* multiresistentes. El coste medio por paciente para las ITU por *E. coli* multisensible es de 74,76 € (57,61–91,91 €), lo cual no difiere significativamente de las resistentes a al menos un antibiótico (67,44 €; 43,93–90,95 €;  $p=0,63$ ) o a las multiresistentes (74,49€; 30,87–118,11 €;  $p=0,99$ ) (167).

MacVane SH en su estudio de cohorte retrospectivo que examina las características de la atención sanitaria y los costes de 2.345 pacientes ingresados con ITU en el Hospital de Hartford contabiliza que solo el 16,3% de los reingresados están infectados con el mismo patógeno inicial, aumentando la ocurrencia de organismos grampositivos como el *Enterococcus faecalis* (1,2% vs 9,3%;  $p<0,046$ ), así como también de gérmenes resistentes con una mayor proporción de patógenos no susceptibles a la cefazolina ( $p<0,004$ ) y Cefepima ( $p<0,05$ ), con el consiguiente aumento de la mediana de días hasta instaurar la terapia antibiótica apropiada ( $p<0,005$ ) (169).

Por otro lado, MacVane SH en su análisis de cohorte retrospectivo sobre 2.345 pacientes ingresados con ITU en el Hospital de Hartford que compara resultados clínicos y económicos entre los producidos por BLEE frente a no-BLEE calcula que los casos debidos a BLEE representan el 3,6 %, y están más frecuentemente asociados a padecer DM, EPOC, antecedentes de ITU, tratamiento antibiótico o hospitalización recientes, institucionalizados y asilamiento previo de BLEE. Además, constata en los casos debidos a BLEE mayores tasas de fracaso del régimen antibiótico inicial (62% frente al 6%;  $p<0,001$ ), mayor retraso en el tiempo a la terapia antibiótica apropiada (51 vs 2,5 horas;  $p<0,001$ ), mayor coste medio de la atención (3.658 \$ adicionales;  $p=0,02$ ) y mayor mediana de la duración de la estancia (6 vs 4 días;  $p=0,02$ ). Aunque no significativa, la mortalidad relacionada con la infección (7,2% vs 1,8%) y la readmisión de ITU de 30 días (7,2% vs 3,6%) son superiores en los casos debidos a BLEE. Esto sugiere que el reconocimiento precoz y la iniciación oportuna de antibióticos apropiados parece primordial para minimizar el impacto económico de ITU debida a BLEE en pacientes ingresados (169).

Finalmente MacVane SH calcula que la ITU bacteriémica debida a BLEE se asocia con mayores tasas de fallo antibiótico inicial (85,7% vs 0%;  $p=0,015$ ), retraso en

la terapia apropiada (56 horas vs 2 horas;  $p=0,003$ ), estancias hospitalarias más largas (11 días vs 5 días;  $p=0,05$ ), y mayor coste mediano (27.671 \$ vs 5.898 \$;  $p=0,03$ ) en comparación con la ITU bacteriémica debido a la no-BLEE (169).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITUr y actualmente por una ITU aguda destaca que el fenómeno de la resistencia a los antibióticos es una preocupación médica urgente en todo el mundo. Se reconoce que la proporción de individuos que tienen que cambiar el tratamiento antibiótico debido a la falta de eficacia es de 47,1 % (39,6-53,2 %). De hecho, el 80,3 % (69,8-89,7) precisan prescripción de más de 1 antibiótico al año, y el 21,5 % (14-29) de más de 5 antibióticos al año. Así, los participantes, sienten miedo de la falta de eficacia de los antibióticos hasta en el 53,6 %, por lo que tratan de mejorar sin antibióticos y están abiertos a alternativas además de éstos. Estos hallazgos apoyan el uso de alternativas a los tratamientos convencionales para la prevención de las ITUr (175).

Virseda Rodríguez AJ en su estudio retrospectivo sobre 855 mujeres con ITUr tratadas con profilaxis antibiótica (TMP-SMX o NTF) durante 6 meses o vacuna bacteriana polivalente Uromune® que pretende investigar la posible influencia del hábito tabáquico en la respuesta al tratamiento preventivo comunica que en las mujeres con hábito tabáquico e ITUr es más frecuente el aislamiento de especies bacterianas resistentes que puede influir en una peor respuesta a los tratamientos preventivos tanto de antibióticos como de vacuna bacteriana (325).

#### **5.1.21.Resultado de la citología de orina en la muestra general y grupos GA,GB,GC**

Se constata al reflexionar la distribución del resultado de la citología de orina en la primera consulta (figura 47, y las tablas 59 a 61) que el más frecuente es citología orina negativa/normal en los tres grupos, siendo 92 %, 89,76 % y 90,79 % para GA, GB y GC, respectivamente.

No obstante, se notifica significativamente más leucocituria en GB frente a GA (4,33 % vs 2 %;  $p=0,0344$ ), y más células escamosas en GA frente a GC (1,33 % vs 0 %;  $p=0,0148$ ).

En cualquier caso, se insinúan resultados muy similares en la citología de orina en la primera consulta en los tres grupos de pacientes.

Ya se ha analizado la importancia de la citología de orina en el contexto de las medidas preventivas de la ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.1.22. Diagnósticos secundarios en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se notifica al repasar la distribución del resultado de diagnósticos secundarios (figura 48, y las tablas 62 a 66) en los grupos GA, GB y GC que los más frecuentes son HTA, seguido de hipotiroidismo y dislipemia.

Al realizar la comparativa de diagnósticos secundarios entre los grupos A y B se observa que son significativamente más frecuentes en GA que en GB los siguientes:

- HTA (31,08 % vs 14,34;  $p=0,0001$ ).
- Arritmias (1,35 % vs 0 %;  $p=0,0063$ ).
- Diabetes (9,46 % vs 2,87 %;  $p=0,0001$ ).
- Dislipemia (12,84 % vs 3,69 %;  $p=0,0001$ ).
- Obesidad (8,11 % vs 3,69 %;  $p=0,0018$ ).
- Depresión (10,14 % vs 2,46 %;  $p=0,0001$ ).
- Insomnio (3,38 % vs 0,82 %;  $p=0,0028$ ).
- Hipertiroidismo (3,38 % vs 0,41 %;  $p=0,0002$ ).
- Hipotiroidismo (15,54 % vs 6,56 %;  $p=0,0001$ ).
- Trastornos Traumatológicos (2,03 % vs 0 %;  $p=0,0004$ ).

Aunque se han constatado diferencias en estos diagnósticos secundarios entre GA y GB, no parece que estén muy relacionados con patología del suelo pelviano. Por otro lado, no se han encontrado diferencias significativas ( $p=0,4506$ ) en el diagnóstico de estreñimiento entre GA y GB, que a priori si está más frecuentemente relacionado con las alteraciones funcionales del suelo pélvico.

Respecto al análisis comparativo de diagnósticos secundarios entre GA y GC son significativamente más frecuentes en el primero respecto al segundo:

- HTA (31,08 % vs 22,83 %;  $p=0,0073$ ).
- Diabetes (9,46% vs 4,11 %;  $p=0,0025$ ).
- Dislipemia (12,84 % vs 7,53 %;  $p=0,0128$ ).
- Obesidad (8,11 % vs 4,11 %;  $p=0,0195$ ).
- Depresión (10,14 % vs 2,74 %;  $p=0,0001$ ).

- Insomnio (3,38 % vs 2,05 %; p=0,0003).
- Hipertiroidismo (3,38 % vs 0 %; p=0,0003).
- Hipotiroidismo (15,54 % vs 8,22 %; p=0,0011).

No obstante, hernia de hiato (4,11 % vs 0,68 %; p=0,0018) y estreñimiento (0 % vs 1,37 %; p=0,0389) son significativamente más frecuentes en GC frente a GA.

Finalmente, se registra que HTA (22,83 % vs 14,34 %; p=0,0003), dislipemia (7,53 % vs 3,69 %; p=0,0060) e hernia de hiato (4,11 % vs 1,64 %; p=0,0166) son significativamente más frecuentes como diagnósticos secundarios en GC respecto a GB, que a priori no son diagnósticos muy relacionados con la patología del suelo pelviano.

### **5.1.22.1. Hipertensión arterial e ITU**

de Souza Santos Machado V en su análisis secundario de un estudio transversal poblacional sobre 377 mujeres mayores de 40 años reporta insomnio, depresión, HTA, incontinencia urinaria y DM en el 38,5%, 31%, 28,4%, 23,2% y 6,3 %, respectivamente. En el análisis de regresión logística el incremento en el riesgo de tener 2 o más comorbilidades está asociado con una mala autopercepción del estado de salud (HR 5,1; 95 % IC 1,85-14,1), sedentarismo (HR 2,7; 95 % 1,08-6,81), obesidad ( HR 30,3; 95 % IC 3,17-250), menopausia (HR 4,4; 95 % IC 1,57-12,11) y nerviosismo/ansiedad (HR 3,8; 95 % IC 1,5-9,8) (303).

Coyne KS en su encuesta transversal poblacional realizada en EE.UU, Suecia y Reino Unido sobre 30.000 pacientes que desea analizar los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a los síntomas del tracto urinario inferior notifica que no se produce un aumento de la sintomatología con la edad en las mujeres, y que dentro de las comorbilidades que se asocian significativamente (p<0,001) a la sintomatología miccional se encuentra la HTA. En el análisis multivariante la HTA no se muestra como factor de riesgo independiente de sintomatología de llenado en mujeres (289).

Castro Díaz D en su estudio epidemiológico de corte transversal multicéntrico que trata de conocer el porcentaje de pacientes con VHA que acuden a consultas de urología o ginecología y que presentan patologías asociadas que complican su condición clínica realizado sobre 1.659 pacientes subraya que el 73,6% eran mujeres, la mayoría con menopausia (71,9%), y que las patologías más frecuentemente asociadas son las infecciones en la piel del área genital, las ITU, los trastornos del sueño y la depresión con el consiguiente impacto en la calidad de vida según el cuestionario ICIQ-UI. En este



mismo estudio observa una asociación significativa ( $p < 0,001$ ) en las mujeres con VHA y padecer HTA (39,5 %) (326).

Rechberger T en su análisis retrospectivo sobre 4.065 mujeres sometidas a intervenciones quirúrgicas uroginecológicas, la mayoría a sling suburetrales y aquellas con prolapso de órganos pélvicos a cirugía reconstructiva vaginal reforzada con malla, declara que la HTA ( $p < 0,01$ ) es una comorbilidad habitual en este tipo de pacientes (302).

Se ha descrito el posible papel de la HTA como factor de riesgo de la ITU, especialmente cuando se asocia a DM. La concurrencia de HTA e hiperlipidemia en personas con DM puede alterar la composición de la orina y en microambiente en el que viven las bacterias del tracto urinario, y con ello hacer más fácil o difícil el crecimiento de algunas bacterias, es decir pueden modificar la microbiota urinaria. Se ha comunicado que la cohorte de pacientes con DM e HTA puede presentar mayores tasas de bacteriuria, nitritos positivos y mayor abundancia de Proteobacterias, que a su vez puede correlacionarse con un mayor riesgo de ITU (327).

Al-Rubeaan KA en su estudio sobre 1.000 pacientes que aspira a valorar la prevalencia de ITU y sus factores de riesgo en la población diabética saudí resalta que la prevalencia de ITU es más elevada en las mujeres diabéticas (prevalencia 41,1 %; HR 6,102; 95 % IC 4,343-8,573). Los otros factores de riesgo asociados con la ITU en la población diabética son la microalbuminuria, la HTA y la terapia con insulina (328).

Borowczyk M en su análisis sobre 40 mujeres postmenopausicas con DM tipo 2 que anhela identificar posibles factores de riesgo informa que la ITU ocurre en el 37,5 % de los pacientes. Los pacientes con ITU tienen significativamente menor filtrado glomerular (89,5 vs 143,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,008$ ) y mayor índice de comorbilidad de Charlson (2,9 vs 1,9;  $p = 0,001$ ). La microangiopatía (HR 3.5; 95% IC 1,2–5,5;  $p = 0,0064$ ), incluyendo retinopatía y nefropatía son destacadas como factores de riesgo independientes de ITU. La Hipertensión arterial (HR 1,1; 95 % IC 0,3–3,4;  $p = 0.28$ ) no se asocia a mayor riesgo de ITU en esta muestra (299).

Medina-Polo J en su análisis retrospectivo sobre infecciones asociadas a la atención sanitaria sobre 6.546 pacientes ingresados en un Servicio de Urología destaca que el 70,6 % son ITU. El análisis univariante muestra un incremento del riesgo de infección asociada a la atención sanitaria en pacientes con HTA (HR 1,26; 95 % IC 1,03–1,54). No obstante, en el análisis multivariante la HTA no se muestra como factor de riesgo independiente de infección asociada a la atención sanitaria en esta muestra (287).

### 5.1.22.2. Arritmias e ITU

Cardoso JN en su estudio sobre 260 pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca que ambiciona valorar el impacto en ella de la ITU afirma que el 45 % sufren de infección, en el 15 % de los casos de origen urinario. Durante la hospitalización el 21,5 % de estos pacientes fallece, y el 17,6 % lo hace tras el alta. La ITU se asocia a significativamente mayor riesgo de muerte durante el ingreso (26,9% vs 17%;  $p=0,05$ ), especialmente en aquellos que padecen deterioro de la función renal ( $p<0,001$ ). No así tras el alta, que es inferior la mortalidad en los que tienen ITU (11,5 % vs 22 %;  $p=0,046$ ) (329).

Blanker MH en su estudio transversal sobre 1.688 pacientes mayores de 50 años que pretende correlacionar el estado de salud con los síntomas miccionales muestra en el análisis multivariante de regresión que los síntomas del tracto urinario inferior y los síntomas cardiacos se asocian con puntuaciones subóptimas en los cuestionarios Inventory of Subjective Health (ISH) y Sickness Impact Profile (SIP), siendo el impacto de los síntomas miccionales tan importante como el de los síntomas cardiacos (330).

Lee B en su estudio sobre 2.994 pacientes participantes en un chequeo voluntario que intenta investigar la asociación entre los síntomas del tracto urinario inferior y la enfermedad cardiovascular usando las escalas de Framingham y las de la American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) observa que padecer sintomatología del tracto urinario inferior está estrechamente relacionado a padecer futuros trastornos cardiovasculares, constando en análisis de correlación y regresión logística multivariante una asociación significativa de los síntomas miccionales severos con el riesgo cardiovascular medio/elevado con las escalas de la ACC/AHA y la Framingham (HR 2,97; 95% IC 1,35-6,99) (331).

Lee HY registra que en las mujeres especialmente la sintomatología miccional de llenado puede ser un factor de riesgo que predice futuros trastornos cardiovasculares (331).

Los síntomas del tracto urinario inferior, más en concreto la urgencia-incontinencia es frecuente en los pacientes con insuficiencia cardiaca, y no necesariamente asociados al uso de diuréticos. Se ha descrito una asociación significativa con estadios avanzados de insuficiencia cardiaca clase III-IV de la New York Heart

Association (HR 2,9; 95 % IC 1,34-6,2), especialmente si hay depresión/fatiga (HR 2,1; 95 % IC 1,2-3,8) o aumento en el IMC (HR 1,45; 95 % IC 1,08-1,9) (183).

Medina-Polo J en su análisis retrospectivo sobre infecciones asociadas a la atención sanitaria sobre 6.546 pacientes ingresados en un Servicio de Urología reconoce que el 70,6 % son ITU. El análisis multivariante señala a ASA III-IV (HR 1,39; 95 % IC 1,15–1,67), inmunosupresión (HR 1,8; 95 % IC 1,13–2,88), infección urinaria previa (HR 4,46; 95 % IC 2,32–8,57), y sonda vesical previa al ingreso (HR 1,74; 95 % 1,32–2,30) como factores de riesgo independientes de infección asociada a la atención sanitaria. La enfermedad cardíaca no se identifica como factor de riesgo en esta muestra (287).

Gálvez San Román JL en su estudio descriptivo transversal multicéntrico realizado en 49 Servicios de Urgencia durante 12 meses sobre 2.517 casos diagnosticados de ITU comunica que la ITU es un diagnóstico frecuente en la urgencia (22% de las infecciones y el 3,2% de todos los pacientes), generalmente con ITU baja (71 % de los casos), con importante comorbilidad asociada (51,9% tienen alguna enfermedad de base), elevada edad media (36 % mayores o iguales a 70 años) y predominio en mujeres (64 % de los casos). El 15,3 % de los pacientes padecen patología cardíaca con una asociación significativa estadísticamente con el desarrollo de ITU. Además al compararse con los datos del trabajo previo del grupo de infecciones de SEMES del año 2000 resaltan que las ITU acontecen en pacientes más mayores (HR 3,5; 95 % IC 2,33-4,67), con más frecuencia en mujeres (HR 1,16; 95 % IC 1,11-1,21) y mayor carga de comorbilidad (HR 0,8; 95% IC 0,77-0,85) (288).

Borowczyk M en su análisis sobre 40 mujeres postmenopausicas con DM tipo 2 que procura identificar posibles factores de riesgo señala que la ITU ocurre en el 37,5 % de los pacientes. Los pacientes con ITU tienen significativamente menor filtrado glomerular (89,5 vs 143,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; p=0,008) y mayor índice de comorbilidad de Charlson (2,9 vs 1,9; p=0,001). La microangiopatía (HR 3.5; 95% IC 1,2–5,5; p= 0.0064), incluyendo retinopatía y nefropatía son destacadas como factores de riesgo independientes de ITU. La enfermedad coronaria (HR 1,5; 95 % IC 0,7–3,4; p=0.51) no se asocia a mayor riesgo de ITU en esta muestra (299).

La VHA además de afectar a la calidad de vida del paciente puede relacionarse con otras patologías, como ITU, infecciones de la piel, trastornos del sueño, depresión y disfunción sexual e incluso aumentar el riesgo de caídas y fracturas recurrentes (193).

Castro Díaz D en su estudio epidemiológico de corte transversal multicéntrico que ensaya conocer el porcentaje de pacientes con VHA que acuden a consultas de urología o ginecología y que presentan patologías asociadas que complican su condición clínica realizado sobre 1.659 pacientes estima que el 73,6% eran mujeres, la mayoría con menopausia (71,9%), y que las patologías más frecuentemente asociadas son las infecciones en la piel del área genital, las ITU, los trastornos del sueño y la depresión con el consiguiente impacto en la calidad de vida según el cuestionario ICIQ-UI SF. En este mismo estudio observa una asociación significativa ( $p < 0,001$ ) en las mujeres con VHA y padecer cardiopatía isquémica (3,4 %) e ITU (39,7 %). El número medio de episodios de ITU y de la piel del área genital son 3,4 (frecuencia asociación 66,4 %; 95 % IC 62,27-70,3) y 2,1 (frecuencia asociación 73,6 %; 95 % IC 67,6-78,86), respectivamente (326).

Coyne KS en su encuesta transversal poblacional realizada en EE.UU, Suecia y Reino Unido sobre 30.000 pacientes que acomete el análisis de los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a los síntomas del tracto urinario inferior computa que no se produce un aumento de la sintomatología con la edad en las mujeres, y que dentro de las comorbilidades que se asocian significativamente ( $p < 0,001$ ) a la sintomatología miccional se encuentra la patología cardiaca. No obstante, el análisis multivariante no señala a la patología cardiaca como factor de riesgo independiente de sintomatología de llenado en mujeres (289).

Litman HJ en su estudio de cluster aleatorizado multietapa sobre 5.506 pacientes adultos (3.205 mujeres) que quiere analizar factores de riesgo y comorbilidades asociadas a la sintomatología del tracto urinario inferior contabiliza que la prevalencia (18,7 %) aumenta con la edad. Se asocian significativamente con aumento en el riesgo de sintomatología del tracto urinario inferior la enfermedad cardiovascular (HR 1,6; 95 % IC 1,2-2,1;  $p = 0,004$ ) y las ITUr (HR 1,9; 95 % IC 1,4-2,4;  $p < 0,001$ ), además de otras comorbilidades y hábitos de vida. No obstante, la patología cardiaca no se mantiene como independiente en el análisis multivariante (290).

Robertson C en su estudio multicéntrico sobre 4.800 pacientes que desea investigar el efecto de la sintomatología del tracto urinario inferior en la calidad de vida e identificar comorbilidades asociadas calcula una relación inversa entre la intensidad de la sintomatología miccional y la calidad de vida. Además, resalta una asociación

significativa ( $p < 0,001$ ) entre la sintomatología miccional y padecer cardiopatía isquémica, además de otras comorbilidades y hábitos de vida (301).

Rechberger T en su análisis retrospectivo sobre 4.065 mujeres sometidas a intervenciones quirúrgicas uroginecológicas, la mayoría a sling suburetrales y aquellas con prolapso de órganos pélvicos a cirugía reconstructiva vaginal reforzada con malla, constata que la enfermedad coronaria ( $p < 0,001$ ) es habitual comorbilidad en este tipo de pacientes (302).

### **5.1.22.3. Diabetes Mellitus e ITU**

La incidencia de DM aumenta de forma dramática, predominantemente el tipo II que se asocia habitualmente con otras comorbilidades como la HTA y la hiperlipidemia para constituir el denominado síndrome metabólico. Estas condiciones tienen un gran impacto en la práctica urológica habitual, afectando a múltiples esferas, incluida la presentación inicial de una DM no diagnosticada, y es importante su reconocimiento precoz para evitar posibles complicaciones futuras como la enfermedad renal terminal (ERT) (332).

Jackson SL en su análisis prospectivo de cohortes sobre 1.017 mujeres entre 55-75 años que trata de describir la incidencia y factores de riesgo para sufrir cistitis aguda a lo largo de 2 años observa una incidencia de ITU de 0,07 por paciente/año, siendo factores predictores independientes de la misma DM insulino dependiente (HR 3,4; 95% IC 1,7-7) e historia previa de 6 o más ITU (HR 6,9; 95% IC 3,5-13,6) (263).

Marques LP en su análisis prospectivo sobre mujeres 598 mujeres mayores de 65 años con ITU durante su primera visita médica registra como factores predisponentes a ésta la historia previa de ITU ( $p < 0,001$ ), la vaginitis ( $p < 0,001$ ), y la DM ( $p = 0,042$ ). (73).

Hu KK en su análisis de casos-contróles sobre 1.810 mujeres postmenopausicas (899 con ITU y 911 controles) manifiesta que el riesgo de ITU en estas pacientes reflejan el estado de salud a medida que transitan hacia la senectud. Se subraya la DM (HR 2,78; 95 % IC 1,78-4,35) como factor de riesgo independiente de ITU, además de otras comorbilidades y hábitos en la vida diaria (213).

Gálvez San Román JL en su estudio descriptivo transversal multicéntrico realizado en 49 Servicios de Urgencia durante 12 meses sobre 2.517 casos diagnosticados

de ITU declara que la ITU es un diagnóstico frecuente en la urgencia (22% de las infecciones y el 3,2% de todos los pacientes), generalmente con ITU baja (71 % de los casos), con importante comorbilidad asociada (51,9% tenían alguna enfermedad de base), elevada edad media (36 % mayores o iguales a 70 años) y predominio en mujeres (64 % de los casos). El 16,5 % de los pacientes padecen DM, indicándose una asociación significativa con el desarrollo de ITU. Además al compararse con los datos del trabajo previo del grupo de infecciones de SEMES del año 2000 resaltan que las ITU acontecen en pacientes más mayores (HR 3,5; 95 % IC 2,33-4,67), con más frecuencia en mujeres (HR 1,16; 95 % IC 1,11-1,21) y mayor carga de comorbilidad (HR 0,8; 95% IC 0,77-0,85) (288).

Borowczyk M en su análisis sobre 40 mujeres postmenopausicas con DM tipo 2 que aspira a identificar posibles factores de riesgo reporta que la ITU ocurre en el 37,5 % de los pacientes. Los pacientes con ITU tienen significativamente menor filtrado glomerular (89,5 vs 143,4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; p=0,008) y mayor índice de comorbilidad de Charlson (2,9 vs 1,9; p=0,001). La microangiopatía (HR 3.5; 95% IC 1,2–5,5; p=0,0064), incluyendo retinopatía y nefropatía son destacadas como factores de riesgo independientes de ITU. También se correlacionan con un mayor riesgo de ITU la incontinencia urinaria (HR 2,7; 95 % IC 1,1–6,5; p=0,02), la hiperlipidemia (HR 3,9; 95 % IC 1–15; p=0,02) y la microalbuminuria (HR 3,1; 95 % IC 1,9–4,9; p=0,04) (299).

Castro Díaz D en su estudio epidemiológico de corte transversal multicéntrico que anhela conocer el porcentaje de pacientes con VHA que acuden a consultas de urología o ginecología y que presentan patologías asociadas que complican su condición clínica realizado sobre 1.659 pacientes constata que el 73,6% eran mujeres, la mayoría con menopausia (71,9%), y que las patologías más frecuentemente asociadas son las infecciones en la piel del área genital, las ITU, los trastornos del sueño y la depresión con el consiguiente impacto en la calidad de vida según el cuestionario ICIQ-UI SF. En este mismo estudio se observa una asociación significativa (p<0,001) en las mujeres con VHA y padecer ITU (39,7 %) y DM (20,3 %). El número medio de episodios de ITU y de la piel del área genital son 3,4 (frecuencia asociación 66,4 %; 95 % IC 62,27-70,3) y 2,1 (frecuencia asociación 73,6 %; 95 % IC 67,6-78,86), respectivamente (326).

Coyne KS en su encuesta transversal poblacional realizada en EE.UU, Suecia y Reino Unido sobre 30.000 pacientes que ambiciona analizar los factores de riesgo y

comorbilidades asociadas a los síntomas del tracto urinario inferior reconoce que no se produce un aumento de la sintomatología con la edad en las mujeres, y que dentro de las comorbilidades que se asocian significativamente ( $p < 0,001$ ) a la sintomatología miccional se encuentra la DM. No obstante, en el análisis multivariante no se señala a la DM como factor de riesgo independiente de sintomatología de llenado en mujeres (289).

Litman HJ en su estudio de cluster aleatorizado multietapa sobre 5.506 pacientes adultos (3.205 mujeres) que pretende analizar factores de riesgo y comorbilidades asociadas a la sintomatología del tracto urinario inferior comunica que la prevalencia (18,7 %) aumenta con la edad. No se asocia significativamente con aumento en el riesgo de sintomatología del tracto urinario inferior la DM en esta muestra (290).

Jackson RA en su estudio transversal sobre 1.584 mujeres  $> 70$  años que intenta estimar la prevalencia y los factores de riesgo de incontinencia urinaria computa que el 42 % reportan urgencia-incontinencia y el 40 % incontinencia de esfuerzo. Se describe como factor de riesgo asociados a urgencia-incontinencia a la DM insulindependiente (HR 3,5; 95 % IC 1,6-7,9), además de otras comorbilidades y hábitos de vida diaria (263).

Robertson C en su estudio multicéntrico sobre 4.800 pacientes que procura investigar el efecto de la sintomatología del tracto urinario inferior en la calidad de vida e identificar comorbilidades asociadas declara una relación inversa entre la intensidad de la sintomatología miccional y la calidad de vida. Además, resalta una asociación significativa ( $p < 0,001$ ) entre la sintomatología miccional y padecer DM, además de otras comorbilidades y hábitos de vida diaria (301).

Rechberger T en su análisis retrospectivo sobre 4.065 mujeres sometidas a intervenciones quirúrgicas uroginecológicas, la mayoría a sling suburetrales y aquellas con prolapso de órganos pélvicos a cirugía reconstructiva vaginal reforzada con malla, señala que la DM ( $p < 0,005$ ) es una comorbilidad habitual en este tipo de pacientes (302).

de Souza Santos Machado V en su análisis secundario de un estudio transversal poblacional sobre 377 mujeres mayores de 40 años reporta DM en el 6,3 %, respectivamente. En el análisis de regresión logística el incremento en el riesgo de tener 2 o más comorbilidades está asociado con una mala autopercepción del estado de salud (HR 5,1; 95 % IC 1,85-14,1), sedentarismo (HR 2,7; 95 % IC 1,08-6,81), obesidad (HR 30,3; 95 % IC 3,17-250), menopausia (HR 4,4; 95 % IC 1,57-12,11) y nerviosismo/ansiedad (HR 3,8; 95 % IC 1,5-9,8 (303).

#### 5.1.22.4.Hiperlipidemia e ITU

Borowczyk M en su análisis sobre 40 mujeres postmenopausicas con DM tipo 2 que ensaya identificar posibles factores de riesgo notifica que la ITU ocurre en el 37,5 % de los pacientes. Los pacientes con ITU tienen significativamente menor filtrado glomerular (89,5 vs 143,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; p=0,008) y mayor índice de comorbilidad de Charlson (2,9 vs 1,9; p=0,001). La microangiopatía (HR 3.5; 95% IC 1,2–5,5; p=0,0064), incluyendo retinopatía y nefropatía son destacadas como factores de riesgo independientes de ITU. También se correlaciona con un mayor riesgo de ITU la hiperlipidemia (HR 3,9; 95 % IC 1–15; p = 0,02) (299).

Robertson C en su estudio multicéntrico sobre 4.800 pacientes que acomete la investigación del efecto de la sintomatología del tracto urinario inferior en la calidad de vida e identificar comorbilidades asociadas subraya una relación inversa entre la intensidad de la sintomatología miccional y la calidad de vida. Además, declara una asociación significativa (p<0,001) entre la sintomatología miccional y padecer hipercolesterolemia, además de otras comorbilidades y hábitos en la vida diaria (301).

Iribarren C en su estudio de cohortes realizado sobre 55.300 hombres y 65.271 mujeres del Kaiser Permanente Medical Care Program seguidos durante 15 años que quiere examinar la asociación entre los niveles de colesterol y el riesgo de infecciones (no respiratorias ni VIH) diagnosticadas en el entorno hospitalario resalta que en el análisis multivariante los niveles totales de colesterol están inversa y significativamente relacionados con el riesgo de infección general, urinaria, genital, bacteriemia/septicemia y viral inespecífica en mujeres. La reducción del riesgo de infección con el incremento de una desviación estándar en los niveles de colesterol total es del 8 % (5-11 %) en mujeres. Esta asociación persiste incluso después de eliminar los 5 primeros años de seguimiento(333).

Se han descrito los mecanismos microvasculares responsables de los efectos beneficiosos de las estatinas en la sepsis. Durante la sepsis, se producen cambios dentro de la microcirculación, incluyendo alteraciones en el tono arteriolar que influyen en la presión arterial, adaptaciones a la integridad de las células endoteliales que causan fugas de proteínas y macromoléculas, y la adhesión y migración de leucocitos a través del endotelio vascular. Las estatinas se utilizan ampliamente como agentes reductores del



colesterol, pero parecen tener acciones antiinflamatorias durante la sepsis. El principal mecanismo por el cual las estatinas parecen ser un tratamiento eficaz para la sepsis es el aumento de la expresión de óxido nítrico endotelial sintasa (eNOS), junto con la regulación hacia abajo del óxido nítrico inducible sintasa. Combinado, esto resulta en un aumento en las concentraciones fisiológicas de NO, restaurando así la función endotelial, lo que puede conducir a la restauración del tono microvascular, el mantenimiento de la integridad microvascular y la inhibición de las moléculas de adhesión celular. Sin embargo, otros mecanismos independientes de los efectos de la reducción de lípidos, incluyendo la actividad antioxidante y alteraciones en el desarrollo de la aterosclerosis vascular, también pueden contribuir a los efectos beneficiosos de las estatinas (334).

Magulick JP en su estudio retrospectivo sobre 45.247, 12.981 (29 %) consumidores de estatinas y 32.266 controles que desea comparar la incidencia de infecciones entre ambos grupos observa que, después de ajustar por edad, sexo, índice Charlson, consumo de tabaco y/o alcohol, utilización de recursos sanitarios y otras medicaciones, el consumo de estatinas se asocia con un aumento en la incidencia de infecciones comunes (HR 1,13; 95 % IC 1,06-1,19) aunque no de influenza (HR 1,06; 95 % IC 0,8-1,39) o fúngicas( HR 0,97; 95 % IC 0,9-1,04), y con un tiempo para la primera infección similar en ambos grupos. Es decir, el resultado de este estudio no soporta el papel protector de las estatinas en la prevención de infecciones por su posible efecto inmunomodulador (335).

Nseir W en su estudio casos-contróles sobre 186 mujeres premenopáusicas con ITUr en los 3 años previos (186 controles sin ITUr) que trata de examinar la posible asociación entre la enfermedad de hígado graso no alcohólico y las ITUr informa que la enfermedad de hígado graso no alcohólico se diagnostica más frecuentemente en las mujeres premenopáusicas con ITUr (43,5 % vs 21,5 %;  $p=0,005$ ). Además, las mujeres con ITUr son más frecuentemente obesas ( $p<0,01$ ) y tienen niveles menores de vitamina D ( $p<0,001$ ) que los controles. El análisis multivariante muestra a la enfermedad de hígado graso no alcohólico como factor de riesgo independiente de ITUr en mujeres premenopáusicas (HR 1,6; 95 % 1,3-2;  $p=0,04$ ) (305).

Tleyjeh IM en su revisión sistemática y metaanálisis que aspira a examinar la posible asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de infecciones destaca que su uso puede estar asociado a un efecto beneficioso en tratar y prevenir diferentes infecciones.

Nueve cohortes valoran el papel de las estatinas en tratar infecciones: bacteremia (n=3), neumonía (n=3), sepsis (n=2), e infección bacteriana (n=1). La estimación del efecto ajustado agrupado en favor del uso de estatinas es 0,55 (95 % IC 0,36-0,83; I(2) = 76,5%). Siete cohortes valoran el uso de las estatinas en la prevención de infección: en pacientes con enfermedad vascular (n=3), con enfermedad renal crónica (n=1), con DM (n=1), ingresados en UCI (n=1), y en práctica general (n=1). La estimación del efecto ajustado agrupado en favor del uso de estatinas es 0,57 (95 % IC 0,43-0,75; I(2) = 82%) (336).

van den Hoek HL en su revisión sistemática y metaanálisis que anhela evaluar el potencial efecto de las estatinas de disminuir el riesgo de infecciones sobre 11 ECA que incluyen 4.655 pacientes que reportan infección (2.368 asignados a estatinas y 2.287 asignados a placebo) indica que el metaanálisis no muestra efecto de las estatinas en la reducción del riesgo de infección (HR 1; 95 % IC 0,96-1,05) ni en muertes relacionadas con infecciones (HR 0,97; 95 % IC 0,83-1,13). Es decir, estos hallazgos no apoyan la hipótesis de que las estatinas reducen el riesgo de infecciones. La ausencia de evidencia de un efecto beneficioso en grandes ECA reduce la probabilidad de un efecto causal como se informa en estudios observacionales (337).

Pouwels KB en su estudio posthoc del ensayo PREVEND IT realizado sobre 864 pacientes que reciben tratamiento con pravastatina y/o fosinopril que ambiciona analizar su posible relación con el desarrollo de ITU indica que durante un seguimiento de aproximadamente 3,8 años el 17 % de los participantes reciben al menos una prescripción de antibiótico para tratar la ITU. El análisis con intención de tratar muestra que la pravastatina se asocia con una reducción en el número total de prescripciones de antibióticos para la ITU (HR 0,43; 95 % IC 0,21-0,88), mientras que fosinopril se asocia con un aumento en la prescripción de antibióticos para tratar la ITU (HR 1,82; 95 % IC 1,16-2,88). Por tanto, sugiere que la pravastatina puede reducir la aparición de ITUr (338).

#### **5.1.22.5. Obesidad e ITU**

Ya se ha analizado la importancia de la Obesidad como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

#### 5.1.22.6. Depresión e ITU

Se ha descrito que pueden contribuir al incremento de la bacteriuria y la ITU en la mujer anciana el deterioro cognitivo, la dificultad para la marcha, la demencia, los accidentes cerebrovasculares, la dificultad en la higiene personal, la incontinencia urinaria y fecal, la inmunodeficiencia relacionada con la edad, los cambios hormonales y la malnutrición (285).

Caljouw MA en su estudio prospectivo sobre 497 pacientes mayores de 85 años (157 hombres/322 mujeres) que pretende analizar posibles factores predictivos de ITU notifica una incidencia de ITU de 11,1 por cada 100 personas/año en riesgo, así como que el deterioro cognitivo (HR 1,9; 95 % IC 1,3-2,9) y la dependencia en las actividades de la vida diaria (HR 1,7; 95 % IC 1,1-2,5) son factores predictores independientes de riesgo de ITU. No obstante, no se reconoce asociación entre sufrir ITU y padecer depresión con Geriatric Depression Scale (GDS-15) > 4 (HR 1; 95 % IC 0,5-1,7) (171).

La VHA además de afectar a la calidad de vida del paciente puede relacionarse con otras patologías, como infecciones del tracto urinario inferior, infecciones de la piel, trastornos del sueño, depresión y disfunción sexual e incluso aumentar el riesgo de caídas y fracturas recurrentes (193).

Castro Díaz D en su estudio epidemiológico de corte transversal multicéntrico que pretende conocer el porcentaje de pacientes con VHA que acuden a consultas de urología o ginecología y que presentan patologías asociadas que complican su condición clínica realizado sobre 1.659 pacientes subraya que el 73,6% eran mujeres, la mayoría con menopausia (71,9%), y que dentro de las patologías más frecuentemente asociadas se encuentra la depresión con el consiguiente impacto en la calidad de vida según el cuestionario ICIQ-UI SF. En este mismo estudio observa una asociación significativa ( $p < 0,001$ ) en las mujeres con VHA a padecer ITU (39,7 %) y depresión (17,6 %). No obstante, no registra dicha asociación con el deterioro cognitivo (2,1 %). El número medio de episodios de ITU y de infección de la piel del área genital son 3,4 (frecuencia asociación 66,4 %; 95 % IC 62,27-70,3) y 2,1 (frecuencia asociación 73,6 %; 95 % IC 67,6-78,86), respectivamente (326).

Se ha demostrado que existe una estrecha relación entre la VHA y la depresión, aproximadamente el 30% de todos los pacientes con VHA tienen depresión o la han padecido. Así mismo se ha descrito la presencia de depresión hasta en el 60 % de los

pacientes con urgencia-incontinencia urinaria, y el 42 % con incontinencia urinaria mixta, siendo más infrecuente en pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo (14 %) (339, 340).

Coyne KS en su encuesta transversal poblacional realizada en EE.UU., Suecia y Reino Unido sobre 30.000 pacientes que intenta analizar los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a los síntomas del tracto urinario inferior declara que no se produce un aumento de la sintomatología con la edad en las mujeres, y que dentro de las comorbilidades que se asocian significativamente ( $p < 0,001$ ) a la sintomatología miccional se encuentra la depresión. El análisis multivariante muestra a la depresión como factor de riesgo independiente ( $p < 0,001$ ) de sintomatología de llenado en mujeres (289).

Litman HJ en su estudio de cluster aleatorizado multietapa sobre 5.506 pacientes adultos (3.205 mujeres) que procura analizar factores de riesgo y comorbilidades asociadas a la sintomatología del tracto urinario inferior resalta que la prevalencia (18,7 %) aumenta con la edad. Se asocian significativamente con aumento en el riesgo de sintomatología del tracto urinario inferior los síntomas depresivos (HR 2,4; 95 % IC 1,9-3,2;  $p < 0,001$ ), además de otras comorbilidades y hábitos de vida diaria. Los síntomas depresivos son el único factor de riesgo que se mantiene como independiente en el análisis multivariante (HR 2,4; 95 % IC 1,7-3,3) (290).

Jackson RA en su estudio transversal sobre 1.584 mujeres  $> 70$  años que ensaya estimar la prevalencia y los factores de riesgo de incontinencia urinaria informa que el 42 % reportan urgencia-incontinencia y el 40 % incontinencia de esfuerzo. Se describe como factor de riesgo asociado a urgencia-incontinencia la depresión (HR 2,7; 95 % IC 1,4-5,3) (300).

de Souza Santos Machado V en su análisis secundario de un estudio transversal poblacional sobre 377 mujeres mayores de 40 años destaca depresión en el 31 %. En el análisis de regresión logística el incremento en el riesgo de tener 2 o más comorbilidades está asociado con una mala autopercepción del estado de salud (HR 5,1; 95 % IC 1,85-14,1), sedentarismo (HR 2,7; 95 % IC 1,08-6,81), obesidad (HR 30,3; 95 % IC 3,17-250), menopausia (HR 4,4; 95 % IC 1,57-12,11) y nerviosismo/ansiedad (HR 3,8; 95 % IC 1,5-9,8) (303).

Chae JH en su revisión sistemática sobre 17 publicaciones indica que existe una clara asociación entre la ITU y los trastornos neuropsiquiátricos, que pueden verse precipitados o exacerbados por ésta, y que se extiende más allá de los pacientes geriátricos con delirio. La prevalencia de ITU en estos pacientes es del 19,4% para el delirio, del 11,2% para la demencia, del 21,7% para los trastornos psicóticos no afectivos y del 17,8% para los trastornos del estado de ánimo. Estos hallazgos subrayan la importante relación entre la salud física y mental, así como posibles relaciones entre el sistema inmunitario y el cerebro (341)

Eriksson I en su estudio sobre 643 mujeres > 80 años que acomete el análisis de si la ITU se asocia a delirio, demencia o depresión reporta que del 17,2 % que sufren ITU durante el seguimiento el 44,8 % también han sufrido delirio. En un modelo multivariante de regresión logística el delirio se asocia significativamente con enfermedad de Alzheimer (HR 5,8), demencia multiinfarto (HR 5,5), depresión (HR 3,1), insuficiencia cardíaca (HR 2,3) e ITU (HR 1,9) (342).

Ellis AK en su estudio sobre 47 mujeres diagnosticadas de ITU por su Médico de Atención Primaria (71 mujeres controles) que quiere realizar una evaluación de los indicadores de calidad de vida asociados a ITU recalca que todas las subsecciones del SF-36, y por tanto la calidad de vida percibida, se encuentran significativamente disminuidas en las pacientes con ITU: percepción general de salud (63,3 vs 78,9;  $p < 0,001$ ), funcionamiento físico (76,6 vs 87,6;  $p = 0,012$ ), limitación debido a salud física (53,8 vs 93;  $p < 0,001$ ), salud emocional (67,4 vs 88,3;  $p < 0,001$ ), vitalidad (43 vs 64,9;  $p < 0,001$ ), bienestar emocional (64,4 vs 80,2,  $p < 0,001$ ), dolor (58,7 vs 91,5;  $p < 0,001$ ), y desempeño social (60,4 vs 90,4;  $p < 0,001$ ). Por ello pone en tela de juicio que por el hecho de ser aguda y no mortal la ITU tenga que considerarse benigna (343).

Renard J en su estudio observacional durante 6 meses sobre 575 pacientes afectados de ITU, 87,7 % mujeres con edad media 43,3 años, que desea investigar su efecto en la calidad de vida utilizando las escalas de Ansiedad y Depresión (HAD) y las de Leicester manifiesta que el 61,9% de las pacientes con ITU sufren algún grado de depresión al inicio (día 0). El 94,4 % de las pacientes reciben inmunoprofilaxis no antibiótica con vacuna bacteriana OM-89. Al final del estudio (día 180) se reducen el número de episodios de ITU en un 59,3% ( $p < 0,0001$ ) asociado también a una disminución de las puntuaciones en las escalas HAD (32.1%;  $p < 0,0001$ ) y Leicester (44 %;  $p < 0,0001$ ).

Es decir, la ITUr tiene un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes, que mejora con la vacuna bacteriana oral (212).

Eriksson I en su estudio poblacional transversal sobre 504 pacientes mayores de 85 años que trata de analizar si la ITU tiene impacto en la moral y la sensación subjetiva de bienestar medida según el Philadelphia Geriatric Center Morale Scale (PGCMS) afirma que las pacientes que tiene ITU tienen significativamente menor puntuación en el PGCMS (10,4 vs 11,9;  $p=0,003$ ). Se destacan la depresión ( $p<0,001$ ), la ITU ( $p=0,014$ ) y el estreñimiento ( $p=0,018$ ) como condiciones médicas que significativa e independientemente se asocian con tener baja moral en el modelo de regresión multivariante (344).

Graham KL en su estudio sobre 340 pacientes (39 controles sanos) con psicosis no afectiva que aspira a analizar su posible asociación con la ITU observa que la prevalencia de ITU es del 21 % en pacientes con psicosis no afectiva, 18 % en psicosis afectiva, 12 % en deshabitación alcohólica, y 3 % en controles sanos. La ITU es 11 veces más frecuente en lo sujetos con psicosis no afectiva (HR 10,7; 95 % IC 1,4-83,2;  $p=0,02$ ), y 9 veces más frecuente en los que padecen depresión mayor con rasgos psicóticos (HR 8,9; 95 % IC 1,1-71,4;  $p=0,04$ ). No obstante, no hay asociación entre las características clínicas y la ITU en la psicosis aguda (345).

Cogdill BR en su estudio retrospectivo sobre 2.292 pacientes ingresados por patología psiquiátrica que anhela valorar la correcta indicación de urocultivo para el diagnóstico de ITU en estos pacientes registra que se les realiza al menos una vez durante el ingreso al 39 %. No obstante, el 78 % permanecen asintomáticos, 11 % alteración del estado mental o demencia, y sólo el 11 % tienen síntomas típicos de ITU. Sólo el 1,35 % reciben antibióticos para tratar la ITU, aunque el 61 % de éstos permanecen asintomáticos. Es decir, una significativa proporción de los urocultivos solicitados en los hospitales psiquiátricos son inapropiados (316).

Breyer BN en su revisión sistemática sobre la relación entre la nicturia y la ansiedad depresión sobre 500 artículos reconoce que están fuertemente correlacionadas. Un estudio prospectivo sostiene que la depresión conduce a la nocturia en una relación unidireccional. Por otro lado, la nicturia representa un mayor riesgo de depresión tanto en hombre como en mujeres. Finalmente, es controvertido el efecto de los inhibidores de la recaptación de serotonina en la nicturia (346).

### 5.1.22.7. Insomnio e ITU

La VHA además de afectar a la calidad de vida del paciente puede relacionarse con otras patologías, como infecciones del tracto urinario inferior, infecciones de la piel, trastornos del sueño, depresión y disfunción sexual e incluso aumentar el riesgo de caídas y fracturas recurrentes (193).

Castro Díaz D en su estudio epidemiológico de corte transversal multicéntrico que ambiciona conocer el porcentaje de pacientes con VHA que acuden a consultas de urología o ginecología y que presentan patologías asociadas que complican su condición clínica realizado sobre 1.659 pacientes afirma que el 73,6% eran mujeres, la mayoría con menopausia (71,9%), y que dentro de las patologías más frecuentemente asociadas se encuentran las ITU y los trastornos del sueño con el consiguiente impacto en la calidad de vida según el cuestionario ICIQ-UI SF. En este mismo estudio no se observa una asociación significativa en las mujeres con VHA y padecer trastorno del sueño (40,3 %). El número medio de episodios de infección urinaria y de la piel del área genital son 3,4 (frecuencia asociación 66,4 %; 95 % IC 62,27-70,3) y 2,1 (frecuencia asociación 73,6 %; 95 % IC 67,6-78,86), respectivamente (326).

La VHA, y más concretamente la nicturia y/o la enuresis se correlacionan con peor estado de salud, deterioro en la calidad de vida y alteraciones en el sueño, siendo una causa frecuente de insomnio, por otro lado multifactorial en este espectro de pacientes, con la consiguiente falta de energía y la fatiga crónica resultado de muchos despertares (193).

Coyne KS en su encuesta transversal poblacional realizada en EE.UU, Suecia y Reino Unido sobre 30.000 pacientes que pretende analizar los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a los síntomas del tracto urinario inferior observa que no se produce un aumento de la sintomatología con la edad en las mujeres, y que dentro de las comorbilidades que se asocian significativamente ( $p < 0,001$ ) a la sintomatología miccional se encuentran la apnea del sueño/desórdenes del sueño. No obstante, en el análisis multivariante no se señala a los desórdenes del sueño como factor de riesgo independiente de sintomatología de llenado en mujeres en esta muestra (289).

de Souza Santos Machado V en su análisis secundario de un estudio transversal poblacional sobre 377 mujeres mayores de 40 años reporta trastornos del sueño en el 38,5%. En el análisis de regresión logística el incremento en el riesgo de tener 2 o más comorbilidades está asociado con una mala autopercepción del estado de salud (HR 5,1; 95 % IC 1,85-14,1), sedentarismo (HR 2,7; 95 % IC 1,08-6,81), obesidad (HR 30,3; 95 % IC 3,17-250), menopausia (HR 4,4; 95 % IC 1,57-12,11) y nerviosismo/ansiedad (HR 3,8; 95 % IC 1,5-9,8) (303).

Tyagi S en su análisis secundario de dos estudios observacionales previos de función vesical sobre 39 mujeres por otro lado sanas con adecuada ingesta de líquidos según diario miccional, estudio videourodinámico y frecuencia miccional diurna registra que el 54 % se levanta a orinar al menos una vez en la noche, y de éstas el 90 % tienen poliuria nocturna. Las pacientes con nicturia tienen significativamente menor duración del primer sueño ininterrumpido ( $182 \pm 100$  vs  $250 \pm 60$  min;  $p=0,03$ ), y reportan por tanto peor calidad de sueño. Se identifican dos factores que contribuyen independientemente a la presencia de nicturia: una mayor proporción de la producción de orina de 24 horas por la noche ( $43,4 \pm 7,4\%$  vs  $25,4 \pm 5,5\%$ ;  $p<0,001$ ), y una menor capacidad vesical ( $484 \pm 157$  mL vs  $608 \pm 167$  mL;  $p=0,02$ ). Estos aspectos se deben tener en cuenta ante de prescribir sedantes/hipnóticos (347).

Breyer BN en su revisión sistemática sobre la relación entre la nicturia y la ansiedad depresión sobre 500 artículos reconoce que están fuertemente correlacionadas. Un estudio prospectivo sostiene que la depresión conduce a la nocturia en una relación unidireccional. Por otro lado, la nicturia representa un mayor riesgo de depresión tanto en hombre como en mujeres. Finalmente, es controvertido el efecto de los inhibidores de la recaptación de serotonina en la nicturia (346).

Moreno CRC en su estudio transversal sobre 1.334 paciente mayores de 60 años que intenta analizar la prevalencia y los factores asociados a los trastornos del sueño comunica que el 44,9 % los padecen, siendo más frecuente en mujeres (51,5 %). El análisis multivariante muestra a la nicturia y la urgencia-incontinencia (HR 1,27; 95 % IC 1,04-1,55) como factor de riesgo independiente asociado a la dificultad para dormir (348).

Gopal M en su estudio comparativo sobre 300 mujeres, 100 con nicturia y 200 sin ella, que procura determinar posibles asociaciones entre la nicturia y los desórdenes del



sueño en mujeres perimenopausicas destaca como comorbilidades asociadas independientes con la nicturia en el análisis multivariante a la ansiedad (HR 2,11, 95% IC 1,08-4,13), apnea obstructiva del sueño según Multivariable Apnea Risk Assessment Index (MAP Index) (HR 1,73, 95% IC 1,18-2,53), y el insomnio según Health Initiative (WHI) insomnia rating scale (HR 1,11, 95% IC 1,05-1,12). En resumen, la nicturia se asocia con desordenes del sueño en la mujer perimenopausica (349).

Fung CH en su análisis secundario del estudio multicéntrico prospectivo de cohortes de fracturas osteoporóticas sobre 1.520 pacientes que ensaya examinar la relación entre los desórdenes del sueño y a nicturia señala que el 25 % sufren nicturia de 3-4 veces/noche y el 60 % de 1-2 veces/noche. Además, en los modelos de regresión multivariante cuanto más frecuente es la nicturia peor es la calidad del sueño, así una nicturia de 3-4 veces/noche cuadruplica el riesgo de peor calidad de sueño (HR 4,26; 95% IC 1,65-11,01;  $p=0,003$ ) y un empeoramiento de la vigilia media después del inicio del sueño (37 minutos; 95 % IC 26-49;  $p < 0,001$ ) (350).

Shimizu N en su estudio transversal sobre 1.174 pacientes (895 hombres/279 mujeres) atendidos en Servicio de Urología del Hospital de Sakai que acomete el examen de la asociación entre desordenes del sueño y sintomatología del tracto urinario inferior estima que aproximadamente la mitad sufren desordenes del sueño aumentando su riesgo en el análisis multivariante los síntomas postmiccionales (HR 1,3; 95 % IC 1,2-1,4;  $p<0,001$ ), los síntomas de llenado (HR 1,15; 95 % IC 1,11-1,19;  $p<0,001$ ), los síntomas de vaciado (HR 1,13; 95 % IC 1,10-1,17;  $p<0,001$ ), y la nicturia (HR 1,29; 95 % IC 1,18-1,42;  $p<0,001$ ). Es decir, los síntomas miccionales más allá de la nicturia se muestran como predictores independientes de desórdenes del sueño (351).

#### **5.1.22.8.Trastornos tiroideos e ITU**

Estudios experimentales han puesto de manifiesto el efecto de las hormonas tiroideas a nivel renal y del tracto urinario inferior. También se ha puesto de manifiesto sus efectos con los patrones miccionales.

Tsuda A en su estudio sobre 26 pacientes que quiere examinar la posible asociación entre el hipotiroidismo y la reducción del filtrado glomerular afirma que los niveles séricos de TSH están positivamente correlacionados con la resistencia de la

arteriola aferente ( $r=0,609$ ;  $p=0,0010$ ), pero no con la arteriola eferente. No obstante, los niveles séricos de TSH están negativamente correlacionados con el flujo plasmático renal ( $r=-0,456$ ;  $p=0,0192$ ), el flujo sanguíneo renal ( $r=-0,438$ ;  $p=0,0252$ ) y la tasa de filtrado glomerular ( $r=-0,505$ ;  $p=0,0086$ ). El análisis multivariante muestra que los niveles séricos de TSH están significativamente y positivamente relacionados con la resistencia vascular a nivel de la arteriola aferente (352).

Hay varias interacciones entre las funciones tiroideas y renales, de hecho, éstas afectan al desarrollo y la fisiología renal teniendo efectos prerrenales e intrínsecos por los cuales modulan el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtrado glomerular. El hipotiroidismo se asocia con una reducción de la tasa de filtrado glomerular, y el hipertiroidismo lo aumenta además de activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La enfermedad renal crónica se asocia a hipotiroidismo, y se agrava con el hipertiroidismo por ello se realiza enfoque conservador en el tratamiento de la disfunción tiroidea en este escenario clínico (353).

Rodríguez-Castelán J en su modelo experimental sobre conejas que desea identificar la distribución de receptores de hormonas tiroideas y tirotropina (TSH) a nivel de sus órganos genitales observa su presencia a nivel de los folículos de Graaf, cuerpo lúteo, cuerpo albicans, paredes de quistes hemorrágicos, trompa, útero y vagina. Además, también hay expresión a nivel de uretra distal, ganglios paravaginales, músculos ileococcigeo y elevador del ano, clítoris y piel perigenital. Por ello, la amplia presencia de receptores de hormonas tiroideas y TSH a este nivel sugiere su posible papel en la función reproductora y miccional (354).

Sánchez-García O en su modelo experimental sobre conejas a las que se les induce hipotiroidismo que trata de examinar la expresión de receptores de hormonas tiroideas a nivel de los músculos pélvicos (pubococcigeo) y perineales (bulboesponjoso) registra que el hipotiroidismo aumenta el número de mio nucleos por fibra tanto a nivel de musculo buboesponjoso como del pubococcigeo, y el área transversal de la fibra a nivel del musculo buboesponjoso y más discretamente en el pubococcigeo. Tanto los receptores TR $\alpha$  y TR $\beta$  están expresados en ambos músculos, aunque el hipotiroidismo aumenta la expresión del receptor TR $\alpha$  en el musculo buboesponjoso. Es decir, estos hallazgos apoyan que la señalización de receptores de hormonas tiroideas está directamente

involucrada en los cambios morfométricos inducidos por el hipotiroidismo en los músculos pubococcigeo y bulboesponjoso (355).

Andersen LF en su estudio sobre 61 pacientes con hipertiroidismo, hipotiroidismo y eutiroides que aspira a examinar la posible relación entre la enfermedad tiroidea y el hábito miccional en su primera visita al hospital y 6 meses cuando se ha normalizado la función tiroidea reconoce que los pacientes hipertiroideos tienen un aumento significativo de la frecuencia miccional y de la nicturia comparados con ellos mismos cuando se normaliza la función tiroidea ( $p < 0,01$ ). Los pacientes hipotiroides tienen una disminución significativa de la frecuencia miccional comparados con ellos mismo cuando se normaliza la función tiroidea ( $p = 0,05$ ). No se reportan cambios significativos en los pacientes eutiroides. Los mecanismos que pueden ser responsables de la relación entre la función tiroidea y el patrón miccional son discutibles, no obstante, debe tenerse en cuenta la enfermedad cuando los pacientes presentan una frecuencia urinaria o retención inexplicable (356).

Cuevas-Romero E en su estudio sobre 116 mujeres mayores de 45 años que anhela analizar la relación entre los niveles de TSH y la incontinencia urinaria, las ITU y la calidad de vida comunica que en el análisis multivariante los niveles de TSH no son factor de riesgo independiente de incontinencia urinaria (HR 1; 95 % IC 0,8-1,3; n.s.) ni de ITU (HR 1; 95 % IC 0,8-1,3; n.s.). Sólo en el grupo de mujeres mayores de 65 años y niveles elevados de TSH se encuentra asociación significativa con la incontinencia urinaria (HR 7,1; 95 % IC 2-24,9;  $p = 0,002$ ). Por ello parece aconsejable medir los niveles de TSH en mujeres postmenopausicas (357).

Vahdatpour B en su estudio sobre 90 mujeres con incontinencia de esfuerzo que ambiciona identificar posibles factores de riesgo señala que existe una relación significativa entre la incontinencia y padecer hipotiroidismo ( $p < 0,05$ ), además de otras comorbilidades y hábitos de vida (358).

La neuropatía periférica y autonómica es una complicación reconocida del hipotiroidismo, incluso en ausencia de signos de mixedema. Los músculos esqueléticos, los intestinos y las vías urinarias pueden verse afectados, habiéndose descrito la posibilidad de íleo paralítico y retención urinaria debido a hipotiroidismo con buena respuesta al tratamiento hormonal sustitutivo (359).

Suda S en su estudio sobre 520 pacientes con accidentes cerebrovasculares que pretende investigar la asociación entre la infección postictus y las hormonas tiroideas debido a su importante papel en regulación inmune estima que el 20,57 % sufren una infección, y de éstas el 4 % experimentan una ITU. El análisis multivariante muestra que los bajos niveles de T3 son factor de riesgo independiente de infección postictus, lo que se asocia con peor pronóstico vital (360).

#### **5.1.22.9. Trastornos traumatológicos e ITU**

Puntis D en su estudio sobre 2.200 pacientes con artritis reumatoide en los que intenta describir la incidencia de ITU que precisa de hospitalización y los factores de riesgo asociados notifica una incidencia anual de ITU de 2,09 % con un riesgo relativo de hospitalización de 2,16, la mayoría de los pacientes son mujeres (90 %) mayores (edad media 76 años; rango 64–93 años) con un número medio de ITU por paciente/año de 3,1. El uso de corticoides orales como monoterapia (HR 6,8;  $p=0,002$ ) y el fallo en tomar fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (HR 6,7;  $p=0,001$ ) se asocian de forma significativa al riesgo de padecer ITU. También describe como relevante comorbilidad sonda vesical permanente, prolapso genital, enfermedad tumoral y DM (361).

Aubron C en su estudio prospectivo observacional realizado en orinas de pacientes con trauma severo y sin antecedentes de ITU o tratamiento antibiótico reciente subraya un crecimiento bacteriano significativamente mayor presente en las primeras horas y hasta al menos el quinto día tras el traumatismo frente a voluntarios sanos, que puede explicarse por el aumento de la glucosuria, el hierro y varios aminoácidos en orina así como por la disminución de la presión osmótica urinaria frente a voluntarios sanos. Ofrece por tanto una explicación plausible, aunque se requieren más estudios, de porque los pacientes críticos incluidos los que tienen traumatismo tienen un alto riesgo de ITU al modificarse la composición de su orina debido a inflamación, estrés sistémico, rabdomiolisis, tratamiento de soporte vital y/o inserción de catéteres urinarios (362).

Alvarez AP en su estudio sobre 115.630 pacientes sometidos a artroplastia que procura identificar factores de riesgo de ITU declara una incidencia de ITU del 1,1 %. Fumar, EPOC, HTA, enfermedad coronaria y patología cerebrovascular se asocian significativamente ( $p < 0,05$ ) al riesgo de ITU postoperatoria en el análisis univariante,

no así la obesidad ( $p=0,443$ ). Un análisis univariante seguido de una regresión logística multivariante identifica como factores de riesgo independientes de ITU en estos pacientes ser mujer (HR 2,1; 95 % IC 1,6-2,7), el uso crónico de corticoides (HR 2; 95 % IC 1,2-3,2), edad superior a 60 años (HR 1,5; 95 % IC 1-2,1), ASA > 3 (HR 1,5; 95 % IC 1,2-1,9), creatininemia preoperatoria > 1,35 mg/dl (HR 1,8; 95 % IC 1,3-2,6) y tiempo operatorio > 130 minutos (HR 1,8; 95 % IC 1,3-2,4) (363).

Brown JS en su estudio sobre 6.049 mujeres que ensaya determinar si la urgencia-incontinencia se asocia con el riesgo de caídas y fracturas resalta que la urgencia-incontinencia habitual es un factor de riesgo independiente de riesgo de caída (HR 1,26; 95 % IC 1,14-1,40;  $p=0,02$ ) y de fractura (HR 1,34; 95 % IC 1,06-1,69), no así la incontinencia de esfuerzo que no se asocia con caídas o fractura (364).

Nseir W en su estudio retrospectivo sobre 93 mujeres premenopáusicas con historia de ITUr (controles 93 mujeres sin ITUr) que acomete el examen de la posible asociación de los niveles de 25-hidroxivitamina D e ITUr informa que los niveles medios de ésta son significativamente menores en las mujeres con ITUr (9,8 ng/ml $\pm$ 4 vs 23 ng/ml $\pm$ 6;  $p<0,001$ ). El análisis multivariante muestra que los niveles de 25-hidroxivitamina D <15 ng/ml (HR 4; 95 % IC 3,4-4,62;  $p=0,001$ ) son predictor independiente de ITUr en mujeres premenopáusicas (365).

Se ha descrito que pueden contribuir al incremento de la bacteriuria y la ITU en la mujer anciana el deterioro cognitivo, la dificultad para la marcha, la demencia, los accidentes cerebrovasculares, la dificultad en la higiene personal, la incontinencia urinaria y fecal, la inmunodeficiencia relacionada con la edad, los cambios hormonales y la malnutrición (366).

Caljouw MA en su estudio prospectivo sobre 497 pacientes mayores de 85 años (157 hombres/322 mujeres) que quiere analizar posibles factores predictivos de ITU registra una incidencia de ITU de 11,1 por cada 100 personas/año en riesgo. El padecer ITU se asocia en el análisis univariante pero no en el multivariante con la caída (HR 1,9; 95 % IC 1,2-3) (171).

La VHA además de afectar a la calidad de vida del paciente puede relacionarse con otras patologías, como ITU, infecciones de la piel, trastornos del sueño, depresión y disfunción sexual e incluso aumentar el riesgo de caídas y fracturas recurrentes (367).

Castro Díaz D en su estudio epidemiológico de corte transversal multicéntrico que desea conocer el porcentaje de pacientes con VHA que acuden a consultas de urología o ginecología y que presentan patologías asociadas que complican su condición clínica realizado sobre 1.659 pacientes destaca que el 73,6% eran mujeres, la mayoría con menopausia (71,9%), y que las patologías más frecuentemente asociadas son las infecciones en la piel del área genital, las ITU, los trastornos del sueño y la depresión con el consiguiente impacto en la calidad de vida según el cuestionario ICIQ-UI SF. En este mismo estudio no se observa una asociación significativa en las mujeres con VHA y padecer disminución en la movilidad (6,7 %) y caídas (10,2 %). El número medio de episodios de infección urinaria y de la piel del área genital son 3,4 (frecuencia asociación 66,4 %; 95 % IC 62,27-70,3) y 2,1 (frecuencia asociación 73,6 %; 95 % IC 67,6-78,86), respectivamente (326).

Un estudio de Brown JS demuestra que las mujeres con urgencia urinaria tienen el riesgo de sufrir caídas aumentado en un 26% y de sufrir fracturas vertebrales en un 34% (367).

Johansson C en un estudio prospectivo sobre 6.000 mujeres con seguimiento medio de 3 años indica en análisis multivariante asociación significativa entre VHA y riesgo de caída y fractura, del 35 %y 45 % respectivamente (368).

Coyne KS en su encuesta transversal poblacional realizada en EE.UU, Suecia y Reino Unido sobre 30.000 pacientes que trata de analizar los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a los síntomas del tracto urinario inferior reporta que no se produce un aumento de la sintomatología con la edad en las mujeres, y que dentro de las comorbilidades que se asocian significativamente ( $p < 0,001$ ) a la sintomatología miccional se encuentra la artritis. El análisis multivariante señala a artritis e ITUr como factores de riesgo independientes de sintomatología de llenado en mujeres ( $p < 0,001$ ), además de otras comorbilidades y hábitos de vida (289).

Jackson RA en su estudio transversal sobre 1.584 mujeres mayores de 70 años que aspira a estimar la prevalencia y los factores de riesgo de incontinencia urinaria computa que el 42 % reportan urgencia-incontinencia y el 40 % incontinencia de esfuerzo. Se considera a la artritis como factor de riesgo asociado a urgencia-incontinencia (HR 1,7; 95 % IC 1,1-2,6), así como a la incontinencia de esfuerzo (HR 1,6; 95 % IC 1-2,4) (300).

Koskimäki J en su estudio sobre 3.143 pacientes mayores de 50 años que anhela analizar el impacto de los problemas no urológicos en la sintomatología miccional recalca mediante análisis multivariante de regresión logística una asociación significativa entre la sintomatología miccional y la artritis (HR 1,5; 95 % IC 1,2-2), además de otras comorbilidades y hábitos de vida (369).

#### **5.1.22.10. Estreñimiento e ITU**

Eriksson I en su estudio poblacional transversal sobre 504 pacientes mayores de 85 años que ambiciona estudiar si la ITU tiene impacto en la moral y la sensación subjetiva de bienestar medida según el Philadelphia Geriatric Center Morale Scale (PGCMS) afirma que las pacientes que tienen ITU tienen significativamente menor puntuación en el PGCMS (10,4 vs 11,9;  $p=0,003$ ). Se destacan la depresión ( $p<0,001$ ), la ITU ( $p=0,014$ ) y el estreñimiento ( $p=0,018$ ) como condiciones médicas que significativa e independientemente se asocian con tener baja moral en el modelo de regresión multivariante (344).

Se ha descrito que pueden contribuir al incremento de la bacteriuria y la ITU en la mujer anciana el deterioro cognitivo, la dificultad para la marcha, la demencia, los accidentes cerebrovasculares, la dificultad en la higiene personal, la incontinencia urinaria y fecal, la inmunodeficiencia relacionada con la edad, los cambios hormonales y la malnutrición (366).

Caljouw MA en su estudio prospectivo sobre 497 pacientes mayores de 85 años (157 hombres/322 mujeres) que pretende examinar posibles factores predictivos de ITU observa una incidencia de ITU de 11,1 por cada 100 personas/año en riesgo. El padecer ITU se asocia en el análisis univariante pero no en el multivariante con la pérdida involuntaria de heces (HR 3,2; 95 % IC 2,2-4,8) (171).

La VHA además de afectar a la calidad de vida del paciente puede relacionarse con otras patologías, como infecciones del tracto urinario inferior, infecciones de la piel, trastornos del sueño, depresión y disfunción sexual e incluso aumentar el riesgo de caídas y fracturas recurrentes (367).

Castro Díaz D en su estudio epidemiológico de corte transversal multicéntrico que intenta conocer el porcentaje de pacientes con VHA que acuden a consultas de urología

o ginecología y que presentan patologías asociadas que complican su condición clínica realizado sobre 1.659 pacientes registra que el 73,6% eran mujeres, la mayoría con menopausia (71,9%), y que las patologías más frecuentemente asociadas son las infecciones en la piel del área genital, las ITU, los trastornos del sueño y la depresión con el consiguiente impacto en la calidad de vida según el cuestionario ICIQ-UI SF. En este mismo estudio se reconoce una asociación significativa ( $p < 0,001$ ) en las mujeres con VHA y padecer estreñimiento (35,9 %) e ITU (39,7 %). No obstante, no se reconoce dicha asociación con la incontinencia anal (4 %). El número medio de episodios de infección urinaria y de la piel del área genital son 3,4 (frecuencia asociación 66,4 %; 95 % IC 62,27-70,3) y 2,1 (frecuencia asociación 73,6 %; 95 % IC 67,6-78,86), respectivamente (326).

Coyne KS en su encuesta transversal poblacional realizada en EE.UU., Suecia y Reino Unido sobre 30.000 pacientes que procura considerar los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a los síntomas del tracto urinario inferior comunica que no se produce un aumento de la sintomatología con la edad en las mujeres, y que dentro de las comorbilidades que se asocian significativamente ( $p < 0,001$ ) a la sintomatología miccional se encuentra el síndrome de colon irritable. El análisis multivariante señala al síndrome de colon irritable e ITUr como factores de riesgo independientes de sintomatología de llenado en mujeres ( $p < 0,001$ ) (289).

Koskimäki J en su estudio sobre 3.143 pacientes mayores de 50 años que ensaya analizar el impacto de los problemas no urológicos en la sintomatología miccional comunica mediante análisis multivariante de regresión logística una asociación significativa entre la sintomatología miccional y la incontinencia fecal (HR 4,5; 95 % IC 2,3-9,1) y el estreñimiento (HR 2,3; 95 % IC 1,5-3,3) (369).

Coyne KS en su estudio transversal sobre 2.000 pacientes, 927 hombres y 1.073 mujeres, con VHA que acomete el reconocimiento de la posible asociación con el estreñimiento y la incontinencia fecal señala que la prevalencia global de estreñimiento es significativamente menor en hombres que en mujeres (15,3 vs 26,3 %), pero tanto en hombres como en mujeres con VHA es más probable que padezcan estreñimiento (22,3 y 35,9% vs 5,7 and 6,7%;  $p < 0,0001$ ). La prevalencia global de incontinencia fecal es del 16,7 % en hombres y del 21,9 % en mujeres. Tanto hombres como mujeres con VHA es más probable que sufran incontinencia fecal. Además, la incontinencia fecal es más común en los pacientes con VHA con incontinencia urinaria. El análisis multivariante



sugiere que la VHA es un fuerte predictor de estreñimiento, incontinencia fecal, y la combinación de ambas (370).

Charach G en su estudio de cohortes prospectivo sobre 52 pacientes mayores de 65 años con estreñimiento y sintomatología miccional que quiere reconocer su posible interrelación estima que al tratar el estreñimiento disminuye el número de pacientes que padecen urgencia (16 versus 34,  $p < 0,001$ ), elevada frecuencia (25 versus 47,  $p < 0,001$ ) y sensación urente durante la micción (6 versus 17,  $p < 0,05$ ). Además, mejora la fuerza del chorro miccional (32 vs 52,  $p < 0,001$ ), disminuye el residuo postmiccional (85 +/- 39,5 a 30 +/- 22,56 ml;  $p < 0,001$ ), así como disminución en el número de pacientes que tienen ITU (5 vs 17;  $p < 0,001$ ) (371).

### **5.1.23. Antecedentes obstétricos en la muestra general y grupos GA,GB y GC**

Se reconoce al estudiar la distribución de antecedentes obstétricos (figura 49, y las tablas 67 a 71) en la muestra general y grupos GA,GB y GC que son significativamente más frecuentes el parto eutócico (5,41 % vs 2,46 %;  $p = 0,0132$ ) y la histerectomía (10,14 % vs 2,87 %;  $p = 0,0001$ ) en GA frente a GB.

La histerectomía también es significativamente más frecuente en GA frente a GC (10,14 % vs 4,11 %;  $p = 0,0008$ ). No se computan diferencias significativas en cuanto a los antecedentes obstétricos entre GB y GC.

#### **5.1.23.1.Histerectomía e ITU**

Madhu CK en su estudio sobre 12.795 mujeres con enuresis secundaria nocturna sometidas a estudios urodinámicos que pretende analizar posibles factores de riesgo asociados notifica que la prevalencia de la enuresis secundaria nocturna es del 14,4%. La histerectomía previa (HR 1,19;  $p = 0,03$ ) está significativamente asociada a padecerla, además de otras morbilidades y hábitos de vida (372).

Jackson SL en su análisis prospectivo de cohortes sobre 1.017 mujeres entre 55-75 años que intenta describir la incidencia y factores de riesgo para sufrir cistitis aguda a lo largo de 2 años subraya una incidencia de ITU de 0,07 por paciente/año, siendo factores predictores independientes de la misma DM insulínica (HR 3,4; 95% IC 1,7-7.0) e historia previa de 6 o más ITU (HR 6,9; 95% IC 3,5-13.6). El antecedente de

histerectomía (HR 1,2; 95 % IC 0,8–2) no se asocia con el episodio de cistitis aguda en el análisis multivariante en esta muestra (300).

Coyne KS en su encuesta transversal poblacional realizada en EE.UU., Suecia y Reino Unido sobre 30.000 pacientes que procura analizar los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a los síntomas del tracto urinario inferior declara que no se produce un aumento de la sintomatología con la edad en las mujeres, y que dentro de las comorbilidades que se asocian significativamente ( $p < 0,001$ ) a la sintomatología miccional se encuentra la histerectomía. El análisis multivariante no muestra a la histerectomía como factor de riesgo independiente de sintomatología de llenado en mujeres en esta muestra (289).

Meltomaa SS en su estudio prospectivo realizado sobre 687 mujeres sometidas a histerectomía por patología benigna en Turku University Hospital que ensaya investigar las tasas de infección tras histerectomía y determinar posibles factores riesgo resalta que durante el ingreso el 23,7 % de las pacientes sufren un evento infeccioso, el 10,9 % ITU. La histerectomía vaginal está significativamente asociada con el aumento de riesgo de ITU especialmente cuando no se ha recibido profilaxis antibiótica (HR 4,27; IC 95% 2,4-7,6;  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariante se asocian significativamente con el riesgo de infección el no haber recibido profilaxis antibiótica (HR 0,4; 95 % IC 0,2-0,6;  $p < 0,001$ ), la pérdida hemática (HR 1,6; IC 95% 1-2,8;  $p = 0,002$ ), la necesidad de cateterismo intermitente (HR 2,2; 95 % IC 1,4-3,3;  $p < 0,001$ ), la anemia (HR 2,7; 95 % IC 1,5-4,7;  $p < 0,001$ ) y la necesidad de laxantes o anticolinérgicos en el postoperatorio (HR 2,6; 95 % IC 1,6-4,3;  $p < 0,001$ ). Durante el periodo de convalecencia de 4-6 semanas se registran 6,1 % de ITU. Posteriormente durante el 1 año de seguimiento no se registran infecciones directamente atribuibles a la cirugía (373).

Sekido N en su estudio realizado sobre 9 pacientes sometidas a histerectomía que acomete la evaluación de sus efectos tardíos, hasta 10 años después, sobre el tracto urinario inferior informa que la mayoría de ellas refieren sintomatología de vaciado e incontinencia urinaria con flujo intermitente y elevado residuo postmiccional en la uroflujometría, así como alteración en la sensación de llenado, arreflexia vesical, disminución en la compliance y alteración en la relajación esfinteriana en el estudio urodinámico (374).

Jung CE en su estudio retrospectivo sobre 1.085 mujeres sometidas a procedimientos quirúrgicos uroginecológicos que quiere describir la secuencia temporal y los uropatógenos responsables de ITU destaca que el 9,4 % experimentan ITU, el 63,7 % en las primeras 6 semanas, el 78,4 % en las primeras 8 semanas, y el 36,3 % entre las 8 semanas y los 90 días tras la intervención, siendo el germen más habitualmente aislado *E. coli* (47,8 %), y estando implicados gérmenes multirresistentes en el 12,8 %; (375).

El-Nashar en su trabajo sobre 1.156 mujeres sometidas a histerectomía por patología benigna incluso combinada con cirugía reconstructiva del suelo pélvico que desea examinar los posibles factores riesgo para sufrir ITU indica que el 11,8 % desarrollan ITU en las 8 primeras semanas tras histerectomía, siendo el riesgo menor si no asocian cirugía reconstructiva de suelo pélvico (7,3 %). El análisis multivariante muestra como factores de riesgo independientes para sufrir ITU tras histerectomía el estado premenopáusico (HR 1,8; 95 % IC 1,11-2,99), sufrir prolapso de compartimento anterior (HR 4,39; 95 % IC 2,77-6,97), y residuo postmiccional mayor de 150 ml (HR 2,38; 95 % IC 1,12-4,36). Usando este modelo las tasas de ITU post histerectomía oscilan entre 4,3 % a 59,4 % cuando hay elevado residuo postmiccional y prolapso de compartimento anterior como la más potente asociación (376).

Chen XJ en su estudio sobre 96 mujeres sometidas a histerectomía que trata de analizar los cambios urodinámicos en aquellas que padecen disfunción miccional reporta que la baja compliance (50 % vs 17,1 %), hipoactividad del detrusor (58,4 % vs 14,6%) e hiperactividad del detrusor (31 % vs 4,9 %) son las alteraciones postoperatorias significativamente más frecuentes. La incidencia de hipoactividad del detrusor es significativamente ( $p < 0,05$ ) más frecuente en el grupo de pacientes con síntomas predominantes de vaciado, mientras que la hiperactividad del detrusor lo es en los que predomina la sintomatología de llenado o mixta (377).

Thomas-White KJ en su estudio sobre 104 pacientes sometidas a cirugía uroginecológica que aspira a examinar las características de los microbiomas vesicales, vaginales y perineales para identificar los factores asociados con la ITU postoperatoria recalca que el género más común aislado es *Lactobacillus* con una abundancia relativa media del 39,91% en orina cateterizada, 53,88% en hisopos vaginales y 30,28% en hisopos perineales. El riesgo postoperatorio de ITU parece estar asociado con mayor frecuencia con el microbioma de la vejiga, aunque el microbioma del periné también puede

contribuir, asociándose con el agotamiento de *Lactobacillus iners* y el sobrecrecimiento de una mezcla diversa de uropatógenos (378).

Fok CS en su estudio sobre 126 mujeres sometidas a cirugía uroginecológica que anhela investigar si el microbioma vesical preoperatorio se asocia con la severidad de los síntomas miccionales antes y después de la intervención quirúrgica manifiesta que la mayor sintomatología miccional de llenado medida mediante cuestionario OAB-q se asocia con mayor abundancia en orina de dos especies bacterianas: *Atopobium vaginae* y *Finegoldia magna*. Además, afirma que el posible reservorio para *Atopobium vaginae* puede ser focos adyacentes en el periné (379).

Laterza RM en su estudio sobre 54 pacientes sometidas a histerectomía que ambiciona evaluar la disfunción urinaria y anal tras la intervención observa que la incontinencia urinaria es más frecuente tras el abordaje laparoscópico (37%;  $p=0,0004$ ), mientras que la urgencia incontinencia (29,6%;  $p=0,02$ ), la inestabilidad vesical (22,2%;  $p=0,02$ ) y el estreñimiento (Wexner score 2;  $p=0,03$ ) son más frecuentes tras el abordaje abdominal (380).

Aoun F en su revisión general sobre la disfunción del tracto urinario inferior tras histerectomía registra que su incidencia es del 12-85 %, y que diferentes estudios apoyan que su fisiopatología, aunque multifactorial tiene una importante base neurológica. Aunque suele acontecer una recuperación espontánea entre 6-12 meses tras la intervención, la secuela permanente más frecuente es la incontinencia urinaria de esfuerzo (40 %). El tratamiento suele ser complejo y multifactorial. Se propone como tratamiento de la hiperactividad e hipoactividad detrusoriana refractaria la neuromodulación de raíces sacras y del plexo hipogástrico, respectivamente (381).

Collazos-Robles en su estudio retrospectivo sobre 855 mujeres con ITUr tratadas con profilaxis antibiótica (TMP-SMX o NTF) durante 6 meses o vacuna bacteriana polivalente Uromune® que pretende investigar la posible influencia de los antecedentes quirúrgicos ginecológico-obstétricos en la respuesta al tratamiento preventivo reconoce que en las mujeres con ITUr los antecedentes quirúrgicos ginecológico-obstétricos no influyen en el control preventivo de la mismas, bien sea realizado con antibióticos profilácticos o con vacuna bacteriana, aunque se encuentra un tiempo libre de infección superior utilizando preparados polivalentes bacterianos (382).

Lorenzo Gómez MF en su estudio retrospectivo sobre 420 mujeres sometidas a corrección quirúrgica de incontinencia con cinta suburetral transobturador (TOT), 294 sin ITU y 126 con ITU previas a la cirugía, que intenta investigar la relación entre las ITUr y la corrección quirúrgica con TOT, así como describir el beneficio obtenido de una preparación polibacteriana sublingual en las ITUr después del TOT informa que en el grupo de las pacientes con ITU previa a la intervención se desarrolla ITUr en el 47,61 % y con mayor frecuencia asocian DM ( $p < 0,0025$ ) y son fumadoras ( $p < 0,0031$ ). Tras la corrección de la incontinencia con el TOT en estas pacientes, la ITUr disminuye al 10 %, y después del tratamiento con la vacuna durante 3 meses el 82 % de las pacientes no desarrollan ITU nunca más (383).

Padilla Fernández B en su estudio retrospectivo sobre 115 mujeres con ITUr pre y postintervención de incontinencia urinaria de esfuerzo mediante cinta suburetral transobturatriz (TOT) (45 tratadas con vacuna polibacteriana, 38 con profilaxis antibiótica, y 32 con antibióticos a demanda) comunica que no hay diferencia en la tasa de continencia postquirúrgica, aunque sí de forma significativamente menor en los episodios de ITU en las pacientes tratadas con vacuna polibacteriana respecto a profilaxis antibiótica ( $p = 0,001$ ) o antibioterapia a demanda ( $p = 0,0001$ ) (384)

Padilla Fernández B en su estudio retrospectivo sobre 162 mujeres intervenidas de cistocele grado  $> 3$  con/sin colocación de cinta suburetral transobturatriz que pretende investigar su posible relación con el padecimiento de ITU y el resultado de tratamiento con profilaxis antibiótica o vacuna bacteriana polivalente señala que ésta última controla las ITU asociadas a cistocele con/sin incontinencia urinaria de esfuerzo significativamente mejor que una pauta profiláctica antibiótica. El control de la ITU tras la reparación quirúrgica del cistocele es mejor con vacuna polibacteriana, excepto en el caso de que se implanten simultáneamente malla para el prolapso y TOT (384).

#### **5.1.23.2. Parto eutócico e ITU**

Jackson SL en su análisis prospectivo de cohortes sobre 1.017 mujeres entre 55-75 años que procura describir la incidencia y factores de riesgo para sufrir cistitis aguda a lo largo de 2 años observa una incidencia de ITU de 0,07 por paciente/año, siendo factores predictores independientes de la misma DM (HR 3,4; 95% IC 1,7-7.0) e historia previa de 6 o más ITU (HR 6,9; 95% IC 3,5-13.6). La multiparidad (HR 2,2; 95 % IC

1,1–4,3) no se asocia con el episodio de cistitis aguda en el análisis multivariante en esta muestra (300).

Coyne KS en su encuesta transversal poblacional realizada en EE.UU., Suecia y Reino Unido sobre 30.000 pacientes que ensaya analizar los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a los síntomas del tracto urinario inferior afirma que no se produce un aumento de la sintomatología con la edad en las mujeres, y el análisis multivariante muestra a multiparidad como factor de riesgo independiente de sintomatología de llenado en mujeres ( $p < 0,001$ ) (289).

Kline KA en su modelo murino de ITU registra que la multiparidad contribuye a la susceptibilidad a ITU, así la multiparidad se asocia con mayor riesgo de cistitis aguda más grave especialmente en el contexto de infección polimicrobiana, a mayor riesgo de cistitis crónica y a un aumento en el riesgo de PNA (385).

Sullivan MJ en su modelo murino de ITU urinaria reconoce que la paridad tiene capacidad de alterar la expresión de varias citoquinas reguladoras y proinflamatorias clave que se sabe son importantes en la respuesta a la ITU, incluyendo IL-1 $\beta$ , IL-12 (p40), and Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1). Es decir, la paridad afecta a la susceptibilidad a la infección urinaria al modificar la naturaleza la respuesta inmunitaria innata (386).

Memon H sugiere que los trastornos del suelo pélvico están asociados con el parto. El parto vaginal parece estar fuertemente asociado con la incontinencia urinaria y el prolapso de órganos pélvicos. No obstante, hay menos evidencia que sugiera una asociación entre parto vaginal y síntomas de vejiga hiperactiva. Por otro lado, los antecedentes de más de una laceración perineal aumentan la probabilidad de desarrollar prolapso genital, aunque no se ha establecido una asociación similar para la episiotomía. Finalmente, la interrupción o denervación de los componentes estructurales del sistema de soporte del suelo pélvico, particularmente el complejo muscular del elevador del ano se asocia con el posterior desarrollo de trastornos del suelo pélvico (387).

Wenderlein JM en su estudio sobre 500 mujeres tras el parto que acomete la evaluación de posibles factores de riesgo asociados con trastornos del vaciado de la vejiga tras el parto comunica que la incidencia de residuo postmiccional elevado medido por ecografía es del 17 % después del parto vaginal y del 13 % tras cesárea. Así mismo, sufren ITU el 7 % y el 1 % después del parto vaginal y cesárea, respectivamente. Habitualmente

la dificultad de vaciado vesical es autolimitada a 3 días, y se muestran como factores de riesgo significativamente asociados a ella el parto vaginal instrumental (fórceps, etc), el parto prolongado (más de 12 horas), el periodo de expulsión prolongado (más de 1 hora), el perímetro de la cabeza del recién nacido grande (más de 36 cm), y la necesidad de episiotomía (388).

Pregazzi R en su estudio sobre 537 mujeres sometidas a evaluación uroginecológica tres meses después del parto que quiere valorar la prevalencia de los síntomas urinarios y su posible relación con factores obstétricos señala que las multíparas padecen significativamente más incontinencia de esfuerzo (20 % vs 8,2 %;  $p=0,0001$ ) y urgencia-incontinencia (13 % vs 5,5 %;  $p=0,004$ ) que las primíparas. Se estima una asociación significativa entre la presencia de disuria ( $p=0,048$ ) y aumento en la frecuencia miccional ( $p=0,036$ ) con el antecedente de parto vaginal instrumental quirúrgico. Por otro lado, la incontinencia urinaria aparece asociada con el trabajo de parto inducido con prostaglandinas ( $p=0,018$ ), la paridad ( $p=0,001$ ) y la obesidad al comienzo del embarazo ( $p=0,019$ ). Por lo tanto, es probable que la patogénesis de la sintomatología miccional posparto incluya no sólo los efectos traumáticos del suelo pélvico en la movilidad uretrovesical, sino también una deficiencia en la resistencia uretral causada por medicamentos como las prostaglandinas (389).

Torrisi G en su estudio multicéntrico sobre 744 mujeres evaluadas 3 meses después del parto que desea analizar el impacto en la incontinencia urinaria y anal computa que ésta se presenta en el 21,6 % y 16,3 %, respectivamente. El inicio de la incontinencia durante el embarazo es un predictor independiente de persistencia de incontinencia urinaria (HR 4,6; 95 % IC 3,1-6,8;  $p<0,001$ ) y anal (HR 3,6; 95 % IC 2,2-6,1;  $p<0,001$ ) tras el parto. Por otro lado, a historia familiar de incontinencia urinaria (HR 2,6; 95 % IC 1,6-4;  $p<0,001$ ) y anal (HR 2,4; 95 % IC 1,4-4;  $p<0,001$ ) también se asocia con su persistencia tras el parto. Entre los factores obstétricos, el parto es un potente predictor de incontinencia urinaria (HR 3,3; 95 % IC 2-5,3;  $p<0,001$ ), que también se asocia con el prolapso anterior de grado 1-2 y la hipermovilidad uretral (390).

Handa VL en su estudio de cohorte longitudinal sobre 1.011 mujeres tras el parto que trata de identificar posibles diferencias en los desórdenes del suelo pélvico según el tipo de parto calcula que el parto vaginal se asocia significativamente con incontinencia de esfuerzo (HR 2,9; 95 % IC 1,5-5,5) y prolapso genital (HR 5,6; 95 % IC 2,2-14,7). El

parto vaginal instrumental se asocia significativamente con todos los desórdenes del suelo pélvico, especialmente el prolapso genital (HR 7,5; 95 % IC 2,7-20,9). En las mujeres sometidas a cesárea, ni el trabajo de parto activo ni la dilatación cervical completa aumentan las probabilidades de cualquier trastorno del suelo pélvico considerado (391).

Collazos-Robles en su estudio retrospectivo sobre 855 mujeres con ITUr tratadas con profilaxis antibiótica (TMP-SMX o NTF) durante 6 meses o vacuna bacteriana polivalente Uromune® que aspira a investigar la posible influencia de los antecedentes obstétricos en la respuesta al tratamiento preventivo notifica que en las mujeres con ITUr el antecedente de parto distócico puede tener relación con alteración de la dinámica miccional que condicione una menor respuesta a los tratamientos preventivos tanto de antibióticos como de vacuna bacteriana. Se identifica que las pacientes con antecedente de dos partos eutócicos presentan mejor respuesta a la prevención de ITUr con vacuna bacteriana. Así mismo, el estudio de la dinámica miccional en relación con los antecedentes obstétricos en mujeres con ITUr puede dar explicación a estos hallazgos (382).

#### **5.1.24. Antecedentes quirúrgicos en la muestra general y grupos GA,GB y GC**

Se contabiliza al relacionar la distribución de antecedentes quirúrgicos (figura 50, y las tablas 72 a 76) en la muestra general y grupos GA,GB y GC que no hay diferencias significativas entre GA y GB. No obstante, son significativamente más frecuentes los otorrinolaringológicos en GA frente a GC (6,76 % vs 1,37 %;  $p=0,0001$ ), así como los otorrinolaringológicos (2,46 % vs 1,37 %;  $p=0,0209$ ) y traumatológicos (2,60 % vs 1,37 %;  $p=0,0133$ ) en GB frente a GC. Estos antecedentes quirúrgicos a priori no parecen tener ninguna relación con la patología urológica y del suelo pélvico.

##### **5.1.24.1. Antecedentes quirúrgicos e ITU**

Entre los pacientes quirúrgicos las tasas de ITU oscilan entre el 1,8-4,1 % según el tipo de cirugía, asociándose su desarrollo con aumento de la duración de la estancia hospitalaria, aumento de la incidencia de infecciones en el sitio quirúrgico, aumento de la incidencia de infecciones protésicas, aumento de la mortalidad, y aumento de los costes llegando a representar 400 millones de \$ anuales de aumento en la atención sanitaria (392).



El desarrollo de ITU en estos pacientes quirúrgicos está directamente relacionado con el uso y duración del sondaje vesical, y por lo tanto los esfuerzos para mejorar la atención y seguridad del paciente se deben realizar en este sentido, evitando los sondajes innecesarios y mejorando los cuidados de aquellos que lo precisan de forma prolongada (43).

La ITU del paciente quirúrgico comienza por la llegada de bacterias y/o hongos a la vejiga ya sea por inoculación directa durante el sondaje o bien ascenso de biopelícula por el catéter. La duración del sondaje en estos pacientes es el factor más potentemente asociado con el desarrollo de bacteriuria, con un riesgo de desarrollo del 3-10 % por día de sondaje. De los pacientes con bacteriuria el 10-25 % desarrollan ITU, y el 1-4 % sepsis urológica (393).

La ITU inicial después del sondaje vesical a corto plazo es generalmente monocolonización con *Escherichia coli*. En pacientes con catéteres urinarios durante más de 1 mes la colonización es polimicrobiana con variedad de enterobacteriáceas, otros gramnegativos, grampositivos, y levaduras, siendo la más común de éstas la *Candida albicans* aunque con creciente incidencia de *C. glabrata* y *C. tropicalis*. Además, en estos pacientes existe una mayor incidencia de bacterias resistentes, como enterococos especialmente resistentes a la vancomicina y enterobacterias productoras de BLEE (394).

#### **5.1.24.2. Antecedentes quirúrgicos otorrinolaringológicos e ITU**

Tan BK en su estudio de cohortes retrospectivas longitudinal sobre 446,480 con rinosinusitis crónica que anhela analizar su posible asociación con otras comorbilidades afirma que los pacientes con rinosinusitis crónica sin pólipos tienen una mayor prevalencia premórbida de procesos infecciosos, entre ellos ITU (HR 1,3; 95 % IC 1-1,7;  $p < 0,001$ ) y es más probable que precisen administración de antibióticos y visitas ambulatorias ( $p < 0,001$ ) (395).

Chan JY en su estudio transversal sobre 93.663 pacientes sometidos a procedimiento ablativo de cavidad orofaríngea o laríngea que ambiciona estudiar su posible relación con la ITU observa que ésta se diagnostica en el 2 %, siendo los pacientes más probables a padecerla los mayores de 80 años (HR 3,3;  $p=0,008$ ), las mujeres (HR 1,9;  $p < 0,001$ ), los que tienen comorbilidad asociada (HR 1,8;  $p < 0,012$ ), los sometidos a

procedimientos quirúrgicos de mayor entidad (HR 1,7;  $p=0,001$ ), los que tienen antecedentes urológicos significativos (HR 3,8 ; $p<0,001$ ), y aquellos que han sufrido complicaciones agudas médicas (HR 3,1;  $p<0,001$ ) o quirúrgicas (HR 2,3;  $p<0,001$ ) (396).

Raikundalia MD en su estudio sobre 31.075 pacientes sometidos a cirugía otorrinolaringológica, de los que el 13 % padecen DM, y que pretende considerar su impacto en estos pacientes registra que comparativamente con los no diabéticos estos pacientes experimentan más complicaciones, entre ellas mayor riesgo de infección (2,6% vs 2,1%;  $p=0,025$ ), fallo renal (3,3% vs 1,5%;  $p<0,001$ ), e ITU (2,8 % vs 2,1%;  $p=0,005$ ). Se subraya la DM como factor de riesgo independiente de infección (HR 1,382;  $p=0,007$ ), y fallo renal HR 2,023;  $p < 0,001$ ). No obstante, la DM no es factor de riesgo independiente de ITU en el análisis multivariante en esta muestra de pacientes (397).

Heilbronn C en su estudio transversal sobre 16.709 cirugías otológicas ambulatorias que intenta observar las razones de visitas postoperatorias reconoce que ésta se produce en el 5,2 % de los casos, siendo la causa más frecuente en el primer mes postoperatorio la ITU o la retención urinaria (10,6%; 95 % IC 8,8 %-12,9 %) (398).

### **5.1.24.3. Antecedentes quirúrgicos traumatológicos e ITU**

Aubron C en su estudio prospectivo observacional realizado en orinas de pacientes con trauma severo y sin antecedentes de ITU o tratamiento antibiótico reciente notifica un crecimiento significativamente mayor presente en las primeras horas y hasta al menos el quinto día tras el traumatismo frente a voluntarios sanos, que puede explicarse por el aumento de la glucosuria, el hierro y varios aminoácidos en orina así como por la disminución de la presión osmótica urinaria frente a voluntarios sanos. Ofrece por tanto una explicación plausible, aunque se requieren más estudios, de porque los pacientes críticos incluidos los que tienen traumatismo tienen un alto riesgo de ITU al modificarse la composición de su orina debido a inflamación, estrés sistémico, rabdomiolisis, tratamiento de soporte vital y/o inserción de catéteres urinarios (362).

Alvarez AP en su estudio sobre 115.630 pacientes sometidos a artroplasia que procura identificar factores de riesgo de ITU subraya una incidencia de ITU del 1,1 %. Fumar, EPOC, HTA, enfermedad coronaria y patología cerebrovascular se asocian

significativamente ( $p < 0,05$ ) al riesgo de ITU postoperatoria en el análisis univariante, no así la obesidad ( $p=0,443$ ). Un análisis univariante seguido de una regresión logística multivariante identifica como factores de riesgo independientes de ITU en estos pacientes ser mujer (HR 2,1; 95 % IC 1,6-2,7), el uso crónico de corticoides (HR 2; 95 % IC 1,2-3,2), edad superior a 60 años (HR 1,5; 95 % IC 1-2,1), ASA mayor de 3 (HR 1,5; 95 % IC 1,2-1,9), creatinemia preoperatoria superior a 1,35 mg/dl (HR 1,8; 95 % IC 1,3-2,6) y más de 130 minutos de tiempo operatorio (HR 1,8; 95 % IC 1,3-2,4) (363).

Wald HL en su estudio de cohortes retrospectiva sobre 35.904 pacientes de 2.965 hospitales sometidos a todo tipo de procedimientos quirúrgicos, entre ellos artroplastia de cadera o rodilla, que ensaya investigar la posible relación entre el sondaje uretral y los resultados postoperatorios declara que el 50 % tienen sondaje uretral durante al menos dos días lo que se asocia al doble de posibilidades de desarrollar ITU. En el análisis multivariante este sondaje más de 2 días se asocia significativamente a mayor probabilidad de ITU (HR 1,21; 95 % IC 1,04-1,41) (399).

Ma Y en su estudio sobre 1.533 pacientes sometidos a cirugía articular protésica que acomete el examen de si estos pacientes precisan de sondaje uretral resalta que en los pacientes en los que se realiza tienen mayor riesgo de ITU (HR 3,3;  $p=0,0003$ ). Sin embargo, el metaanálisis indica que no hay diferencia significativa entre los dos grupos en términos de retención urinaria (HR 0,67;  $p=0,13$ ), es decir que puede no ser requerido rutinariamente el sondaje uretral en este tipo de pacientes (400).

La infección articular periprotésica es una de las complicaciones más graves después de la artroplastia articular total. La prevalencia de la ITU es común, particularmente entre las mujeres de edad avanzada, un grupo que habitualmente requiere este tipo de intervenciones. La ITU se considera un factor de riesgo para la infección articular periprotésica, y por tanto debe tratarse adecuadamente con antibióticos antes del procedimiento quirúrgico. No así la bacteriuria asintomática que también es muy común en este tipo de pacientes, que al no considerarse posible causa de infección articular periprotésica no hace necesario el tratamiento antibiótico preoperatorio (401).

#### **5.1.25. Alergias en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se notifican al evaluar la distribución de alergias (figura 51, y las tablas 77 a 79) en la muestra general y grupos GA, GB y GC significativamente más alergias a AINES

en GA frente a GB (7,43 % vs 2,05 %;  $p=0,0110$ ), y en GA frente a GC (7,43% vs 2,05 %;  $p=0,0002$ ). No existiendo diferencias significativas en cuanto al padecimiento de alergias en GB frente a GC.

Iamandescu IB en su estudio randomizado sobre 87 pacientes con reacciones alérgicas a fármacos manifestadas como urticaria o angioedema notifica que el 63,2 % padecen ITUr en una proporción significativamente mayor ( $p<0,001$ ) que controles sanos (20 %). Entre los fármacos más frecuentemente responsables se identifica la penicilina y la aspirina, que en condiciones normales no se usa para tratar la ITUr. Se sugieren como posibles mecanismos implicados el aumento en la secreción de IgE (por los fármacos como alérgenos o por el efecto inhibitorio de algunos antibióticos en las células T supresoras), la degranulación no inmunológica de mastocitos (por los productos de pared o por las endotoxinas con activación de complemento que genera anafilatoxinas C3a y C5a), y cambios neurovegetativos inducidos por la enfermedad infecciosa (402)

Rosato E en su estudio sobre 100 pacientes con alergia al níquel (controlado con 100 voluntarios sanos) subraya que en estos pacientes se detecta una significativa mayor incidencia de ITUr, además de herpes labial recurrente, candidiasis genital e infecciones respiratorias recurrentes. Se sugiere el posible efecto beneficios de una dieta baja en níquel, especialmente en la reducción del número de episodios de herpes labial/año de 6 +/- 2,75 a 2,4 +/- 1,2 (403).

Farajzadeh S en su estudio sobre 57 niños (frente a 57 controles sanos) con dermatitis atópica que quiere evaluar su posible relación con la ITU declara que estos presentan significativamente más urocultivos (+) obtenidos por punción suprapúbica que los controles sanos (21,1 % vs 1,8 %;  $p<0,05$ ), siendo el germen más frecuente aislado E. coli. Así, sugiere que debido a su elevada incidencia se debe realizar screening de ITU en los pacientes con dermatitis atópica (404).

Collier CH en su estudio sobre 635 mujeres embarazadas que desea evaluar la posible relación entre el asma infantil y sufrir infección durante el embarazo resalta que entre las infecciones anteparto, la ITU esta significativamente asociada con el riesgo de asma infantil (HR 1,6; 95 % IC 1,12-2,29). No obstante, otras infecciones maternas como la corioamnionitis o la colonización por estreptococo no están relacionadas (405).

Cohen AD en su estudio casos-contróles realizado sobre 53 pacientes hospitalizados por reacciones cutáneas maculopapulares a fármacos (frente a 159 controles) que trata de valorar su posible asociación con infecciones intercurrentes

informa que ésta se documenta en el 58,5 % de los casos, significativamente más (HR 17,26, 95% IC 7,24-42) que en los controles (7,5 %). Además, se identifica una asociación de las reacciones cutáneas maculopapulares a fármacos tanto con infecciones respiratorias (HR 20,53; 95 % IC 5,2-94,45) como con ITU (HR 20,61; 95 % IC 2,36-465,99), pero no con otras infecciones (406).

Klein N ha descrito la aparición de pustulosis exantemática generalizada, caracterizada por la aparición repentina de pústulas asépticas no foliculares con eritema y que habitualmente se debe a reacciones alérgicas a fármacos, en una mujer octogenaria con ITUr debida a E. coli cuyos problemas cutáneos se resolvieron tras instauración de profilaxis antibiótica (407).

Horesh AJ en su estudio sobre 50 pacientes entre 4-18 años (2 hombres, 48 mujeres) con ITUr y sintomatología alérgica que aspira a establecer su relación con posibles alimentos alergizantes y eventual mejora con terapia antialérgica destaca que están relacionados y que las ITU desaparecen o se alivian en 42 de los casos cuando la condición alérgica es tratada, aunque a veces son necesarios meses de tratamiento. Es decir, establece que la alergia genitourinaria es una entidad que debe tenerse en cuenta, y que existe una estrecha relación entre las ITUr y los procesos alérgicos (408, 409).

Unger DL también describe la alergia del tracto urinario como una entidad mayoritariamente en mujeres con síntomas alérgicos e incluso asma asociado a sintomatología miccional, en presencia de un estudio urológico normal. El diagnóstico se basa en el ensayo-error, ya que una vez se evitan los alimentos responsables se alivian los síntomas, aunque las pruebas cutáneas pueden indicar que alimentos son los responsables (410, 411).

Malik RD en su estudio sobre 86 mujeres mayores de 65 años con ITUr que anhela revisar el impacto de la alergia a los antibióticos y la resistencia como determinantes para una elección adecuada de tratamiento con antibióticos orales indica que el porcentaje de mujeres alérgicas, resistentes, o tanto alérgicas como resistentes a TMP-SMX es del 33%, 29% y 15%, a las fluoroquinolonas es 14%, 34% y 8,1%, o la NTF es 16%, 14%, y 5%, respectivamente. El 28% de las mujeres con ITUr que son alérgicas y/o resistentes a TMP-SMX y a las fluoroquinolonas son sensibles a la NTF. El 20 % son alérgicos y/o resistentes a los 3 antibióticos. Las mujeres con ITUr alérgicas o resistentes a TMP-SMX tienen un número significativamente mayor de otras resistencias a los antibióticos en comparación con las mujeres sensibles a TMP-SMX ( $4,9 \pm 3,6$  vs  $2,1 \pm 2,3$ ;  $p < 0,0001$ ).

De manera similar, las mujeres con alergia o resistencia a las fluoroquinolonas tienen significativamente más resistencia a los antibióticos que aquellas sensibles a las fluoroquinolonas ( $5,8 \pm 3,5$  vs  $2,3 \pm 2,5$ ;  $p < 0,001$ ). Por ello, debido a la alergia y/o resistencia a los antibióticos muchos antibióticos de primera línea no están disponibles para muchas mujeres con ITUr, siendo la única alternativa viable en casi un tercio de los casos la NTF (412).

Virseda Rodríguez AJ en su estudio retrospectivo multicéntrico sobre 360 mujeres con ITUr tratadas con vacuna bacteriana polivalente Uromune® reporta que el 20,8 % sufren algún tipo de alergia, siendo el 26,09 % alérgicas a antibióticos (más frecuente penicilinas y derivados), el 39,13 % a otros fármacos (AINES, pirazolonas, anestésicos, corticoides, tietilperazina) y el 34,78 % a otras sustancias (yodo, látex, polen, níquel, esparadrapo, pescado, pelo de animales, perfumes). No obstante, en las mujeres con ITUr con estatus alérgicos se consigue un buen control de la infección con vacuna bacteriana polivalente Uromune®, siendo el tiempo libre de infección significativamente superior incluso al encontrado en mujeres no alérgicas (573,33 días vs 279,6 días;  $p = 0,02907$ ). Es posible que el estudio de interrelación de inmunidad innata-adquirida en la ITUr pueda dar explicación a estos hallazgos (413).

#### **5.1.26. Hábito tabáquico en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se subraya la no existencia de diferencias en el hábito tabáquico (figura 52, y las tablas 80 a 82) en GA frente a GB, ni en GA frente a GC. Si hay diferencias significativas en cuanto a las mujeres exfumadoras que son significativamente más frecuentes en GB frente a GC (1,64 % vs 0,68 %;  $p = 0,0336$ ).

En modelos experimentales en conejo la nicotina se asocia a respuestas contráctiles activando los receptores acetilcolinérgicos nicotínicos. Se ha observado una correlación entre la exposición ambiental al humo de tabaco y la disfunción urinaria en niños, varones y mujeres. No obstante, no hay unanimidad en los resultados clínicos ni experimentales en la relación de la ITU ni de la VHA con el consumo de tabaco. En cualquier caso, el tabaquismo es la primera causa de muerte prevenible en nuestro entorno y su relación con la enfermedad urológica está bien documentada, siendo un deber del

urólogo asumir un papel más activo en la educación de los pacientes para promover la abstinencia tabáquica (414).

El tabaco tiene un efecto multisistémico incluido hipoestrogenismo y menopausia precoz. Además de ser un potente irritante vesical y desencadenar sintomatología del tracto urinario se ha identificado como factor de riesgo para desarrollar neoplasia vesical. Por otro lado, se ha sugerido la posible asociación entre el tabaco y el desarrollo de vaginosis bacteriana, así como de bacteriuria e ITU (415)

Stopinski J notifica una incidencia de infección 4 veces mayor en los consumidores de más de 60 gramos de alcohol al día, y 2 veces mayor en los fumadores de más de 20 cigarrillos al día (416).

Alnaif B en un estudio retrospectivo sobre 305 pacientes subraya que fumar se asocia con modificaciones en la flora vaginal y el desarrollo de vaginosis bacteriana, así como con la presencia de prolapso genital. No obstante, no encuentra asociación con el riesgo de ITU o el aumento en el residuo postmiccional (415).

Por otro lado, Johansson C en su estudio epidemiológico sobre 10.000 mujeres declara que hay una correlación independiente significativa entre la incontinencia urinaria, la ITU y el desarrollo de fracturas óseas después de los 30 años, que es aún mayor en los fumadores respecto a los no fumadores (417).

Yan Liang en su metaanálisis sobre 5 artículos resalta que fumar, la historia familiar de cirrosis biliar primaria (CBP) y la ITU están fuertemente asociadas con el desarrollo de CBP. Comunica que el Odds Ratio de CBP y fumar o historia familiar de CBP son 1,67 (95% IC = 1,41–1,92) y 7,56 (95% IC = 1,90–13,22), respectivamente. Mientras que el Odds Ratio asociado a ITU es de 2,02 (95% IC = 1,40–2,65) (418).

Se ha sugerido que en los fumadores con ITU concomitante, la regeneración bacteriana de los procarcinogénicos 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone y 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol desde sus formas N-oxides puede acontecer en la vejiga lo que lleva a un aumento del impacto carcinogénico de estos individuos (419).

Jackson SL en su análisis prospectivo de cohortes sobre 1.017 mujeres entre 55-75 años que ambiciona describir la incidencia y factores de riesgo para sufrir cistitis aguda a lo largo de 2 años declara una incidencia de ITU de 0,07 por paciente/año, siendo factores predictores independientes de la misma DM insulindpendiente (HR 3,4; 95% IC 1,7-7.0) e historia previa de 6 o más ITU (HR 6,9; 95% IC 3,5-13.6). El consumo de

tabaco (HR 0,1; 95 % IC 0,02–0,8) no se asocia con el episodio de cistitis aguda en el análisis multivariante en esta muestra (300).

Caljouw MA en su estudio prospectivo sobre 497 pacientes mayores de 85 años (157 hombres/322 mujeres) que pretende analizar posibles factores predictivos de ITU informa una incidencia de ITU de 11,1 por cada 100 personas/año en riesgo, así como que la historia previa de ITU (HR 3,4; 95 % IC 2,4-5), el deterioro cognitivo (HR 1,9; 95 % IC 1,3-2,9), la dependencia en las actividades de la vida diaria (HR 1,7; 95 % IC 1,1-2,5), y la urgencia-incontinencia (HR 1,5 ; 95 % IC 1-2,1) son factores predictores independientes de riesgo de ITU. No obstante, no se reconoce asociación entre sufrir ITU y ser fumador (HR 1,1; 95 % IC 0,7-1,8) en esta muestra (171).

Borowczyk M en su análisis sobre 40 mujeres postmenopausicas con DM tipo 2 que intenta identificar posibles factores de riesgo destaca que la ITU ocurre en el 37,5 % de los pacientes. Los pacientes con ITU tienen significativamente menor filtrado glomerular (89,5 vs 143,4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; p=0,008) y mayor índice de comorbilidad de Charlson (2,9 vs 1,9; p=0,001). La microangiopatía (HR 3.5; 95% IC 1,2–5,5; p= 0,0064), incluyendo retinopatía y nefropatía son destacadas como factores de riesgo independientes de ITU. Fumar (HR 1,3; 95 % IC 0,6–2,9; p=0,53) no se asocia a mayor riesgo de ITU en esta muestra (299).

Coyne KS en su encuesta transversal poblacional realizada en EE.UU., Suecia y Reino Unido sobre 30.000 pacientes que procura analizar los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a los síntomas del tracto urinario inferior indica que no se produce un aumento de la sintomatología con la edad en las mujeres, y que dentro de las comorbilidades que se asocian significativamente (p<0,001) a la sintomatología miccional en éstas se encuentra el tabaquismo, además de otras comorbilidades y hábitos de vida. El análisis multivariante no señala al tabaquismo como factor de riesgo independiente de sintomatología de llenado en mujeres en esta muestra (289).

Robertson C en su estudio multicéntrico sobre 4.800 pacientes que ensaya investigar el efecto de la sintomatología del tracto urinario inferior en la calidad de vida e identificar comorbilidades asociadas reporta una relación inversa entre la intensidad de la sintomatología miccional y la calidad de vida. Además, recalca una asociación significativa (p<0,001) entre la sintomatología miccional y fumar, además de otras comorbilidades y hábitos de vida (301).



Madhu CK en su análisis de cohortes retrospectivo sobre 11.678 mujeres con sintomatología miccional sometidas a estudios urodinámicos que acomete el examen del potencial impacto del tabaquismo en la función del tracto urinario inferior manifiesta que el 21,2 % son fumadoras y es frecuente que padezcan síntomas de VHA (HR 1,14;  $p=0,006$ ). Las mujeres fumadoras significativamente presentan más enuresis nocturna (HR 2,26;  $p<0,001$ ), incontinencia coital (HR 1,14;  $p<0,001$ ) e hiperactividad del detrusor con incontinencia (HR 1,42;  $p<0,001$ ). No obstante, no se asocia significativamente con incontinencia de esfuerzo (HR 0,86;  $p=0,001$ ) (372).

Madhu CK en su estudio de casos y controles sobre 12.795 mujeres con enuresis secundaria nocturna sometidas a estudios urodinámicos que quiere analizar posibles factores de riesgo asociados afirma que la prevalencia de la enuresis secundaria nocturna es del 14,4%. Fumar (HR 2;  $p<0,001$ ), además de otras morbilidades y hábitos de vida están significativamente asociados a padecerla (372).

Jo JK en su estudio sobre 926 pacientes mayores de 40 años que desea identificar posibles factores de riesgo asociados a VHA observa que tiene una prevalencia del 15,5 % en mujeres, no identificando el tabaquismo como factor de riesgo independiente en esta muestra (420).

Richter HE en su estudio transversal sobre 650 mujeres con incontinencia de esfuerzo que trata de conocer posibles factores de riesgo registra que en el análisis multivariante la severidad de la incontinencia esta significativa y positivamente asociada con fumar actualmente ( $p=0,01$ ), además de con otras comorbilidades y hábitos de vida (421).

Dalosso HM en su estudio de cohortes sobre 6.424 mujeres con incontinencia de esfuerzo y VHA aspira a examinar su posible relación con hábitos higiénico-dietéticos reconoce que en el análisis multivariante el tabaquismo se asocia significativamente con el riesgo de VHA, no así con la incontinencia de esfuerzo (422).

Virseda Rodríguez AJ en su estudio retrospectivo sobre 855 mujeres con ITUr tratadas con profilaxis antibiótica (TMP-SMX o NTF) durante 6 meses o vacuna bacteriana polivalente Uromune® que anhela investigar la posible influencia del hábito tabáquico en la respuesta al tratamiento preventivo comunica que en las mujeres con hábito tabáquico e ITUr es más frecuente el aislamiento de especies bacterianas resistentes que puede influir en una peor respuesta a los tratamientos preventivos tanto de antibióticos como de vacuna bacteriana (325).

### **5.1.27. Tratamiento concomitante en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Se anuncian diferencias significativas al analizar la distribución y comparación del tratamiento concomitante en GA, GB y GC (figura 53, y las tablas 83 a 87).

Se declara al analizar la distribución del tratamiento concomitante significativamente mayor consumo en GA frente a GB de los siguientes fármacos:

- Antihipertensivo ARA II (12,16 % vs 3,69 %;  $p=0,0023$ ).
- Antihipertensivo IECA (12,39 % vs 3,83 %;  $p=0,0026$ ).
- Antidiabético Metformina (9,46 % vs 2,87 %;  $p=0,0086$ ).
- Tratamiento hormonal tiroideo Levotiroxina (15,54 % vs 6,56 %;  $p=0,0474$ ).

Se resalta que ningún tratamiento concomitante es significativamente más frecuente en GB frente a GA ( $p=0,0001$ ).

Se informa en GA frente a GC significativamente mayor utilización de los siguientes fármacos como tratamiento concomitante:

- Antihipertensivo ARA II (12,16 % vs 6,85 %;  $p=0,0082$ ).
- Antihipertensivo IECA (12,39 % vs 7,76 %;  $p=0,0252$ ).
- Antidiabético Metformina (9,46 % vs 4,11 %;  $p=0,0019$ ).
- Tratamiento hormonal tiroideo Levotiroxina (15,54 % vs 8,22 %;  $p=0,0008$ ).
- Hipolipemiente Estatinas (22,97 % vs 17,12 %;  $p= 0,0354$ ).
- Hierro (1,35 % vs 0 %;  $p=0,0307$ ).
- Antiagregante Adiro (10,81 % vs 6,85 %;  $p=0,0436$ ).

La comparación entre GB y GC no arroja datos significativos salvo en la ausencia de cualquier tratamiento concomitante que es más frecuente en GB (66,80%) frente a GC (54,11 %),  $p= 0,001\%$ .

#### **5.1.27.1. ARA-II e ITU**

Antoniou T en su estudio de casos-contróles sobre 4.148 pacientes con hiperpotasemia que ambiciona analizar su posible asociación con la administración conjunta de IECA y/o ARA-II con TMP-SMX, que es un antibiótico habitualmente utilizado en pacientes con ITU, manifiesta que el uso de TMP-SMX se asocia en estos

pacientes con un riesgo de hiperpotasemia casi 7 veces mayor (HR 6,7; 95 % IC 4,5-10), no encontrándose dicho riesgo con otros antibióticos como amoxicilina, ciprofloxacino, norfloxacino o NTF. Por lo tanto, se debe considerar la terapia antibiótica alternativa en estos pacientes para tratar una eventual ITU cuando sea clínicamente apropiado (423).

### **5.1.27.2.IECA e ITU**

Pouwels KB en su estudio sobre 22.959 pacientes a los que se les ha prescrito IECA que pretende estudiar su posible asociación con el desarrollo de ITU observa un exceso significativo de pacientes a los que se les prescribe antibióticos para tratar la ITU (NTF) en el primer mes tras el inicio del tratamiento con IECA (HR 1,68; 95 % IC 1,21-2,36). Por ello afirma que esta asimetría de secuencia de prescripción puede estar relacionada con un aumento en el riesgo de desarrollar ITU, posiblemente debido a que estos fármacos reducen la producción de orina y con ello el aclaramiento bacteriano (338).

Pouwels KB en su estudio posthoc del ensayo PREVEND IT realizado sobre 864 pacientes que reciben tratamiento con pravastatina y/o fosinopril que intenta estudiar su posible relación con el desarrollo de ITU señala que durante un seguimiento de aproximadamente 3,8 años el 17 % de los participantes reciben al menos una prescripción de antibiótico para tratar la ITU. El análisis con intención de tratar muestra que la pravastatina se asocia con una reducción en el número total de prescripciones de antibióticos para la ITU (HR 0,43; 95 % IC 0,21-0,88), mientras que fosinopril se asocia con un aumento en la prescripción de antibióticos para tratar la ITU (HR 1,82; 95 % IC 1,16-2,88). Por tanto, sugiere que la pravastatina puede reducir la aparición de ITU y el fosinopril aumentarla (338).

Pouwels KB en su estudio sobre 116.974 pacientes que han recibido NTF entre 1994 y 2011, de los que 3.966 también reciben tratamiento con IECA en el año previo a su tratamiento con NTF, manifiesta que el tratamiento con IECA aumenta el riesgo de una primera ITU (HR 1,84; 95 % IC 1,51-2,25) (338).

### **5.1.27.3.Metformina e ITU.**

Especial interés tienen la posible asociación de los inhibidores DPP-IV (sitagliptina y vildagliptina) y los inhibidores SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina y

empagliflozina), que son fármacos habitualmente utilizados para tratar la DM tipo 2, con el desarrollo de ITU.

Liu X en su metaanálisis sobre 23 ensayos clínicos que procura valorar la eficacia y seguridad de los inhibidores de la DPP-IV (sitagliptina y vildagliptina) frente a placebo, metformina y sulfonilureas no observa diferencias significativas para el riesgo de ITU (HR 1,07; 95 % IC 0,94-1,21; p=0,83), y por tanto no notifica evidencia clara de que los inhibidores de la DPP-IV aumenten el riesgo de la misma (424).

La importancia del papel del riñón en la homeostasis de glucosa ha adquirido una comprensión más amplia en los últimos años. En consecuencia, se ha desarrollado una nueva clase farmacológica de agentes antidiabéticos dirigidos al riñón que proporciona nuevas opciones de tratamiento para el manejo de la DM tipo 2. Los inhibidores de SGLT2, como la dapagliflozina, la canagliflozina y la empagliflozina, disminuyen la reabsorción renal de glucosa, lo que se traduce en un aumento en la excreción de glucosa urinaria y reducciones de la glucosa plasmática y de la hemoglobina glicosilada. Los inhibidores de SGLT2 parecen ser generalmente bien tolerados, y se han utilizado con seguridad en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales e insulina. Los acontecimientos adversos típicos parecen estar relacionados con la presencia de glucosa en la orina, y por tanto parecen asociarse a infección micótica genital e ITU, de forma más frecuente en mujeres que en hombres (425).

Johnsson KM en su estudio de seguridad sobre 12 ensayos clínicos que ensaya considerar la posible asociación entre el uso de inhibidores SGLT2 e ITU afirma que el tratamiento de la DM tipo 2 con dapagliflozina 5 o 10mg una vez al día está acompañado de un riesgo ligeramente mayor de ITU, del 5,7 y 4,3 % respectivamente. Las ITU son generalmente leves a moderadas y clínicamente manejables. Los niveles de glucosuria, pero no la incidencia de ITU, aumentan progresivamente con la dosis de dapagliflozina. Las interrupciones debidas a la ITU en pacientes tratados con dapagliflozina son poco frecuentes (0,3%)(426).

Bolinder J en su ensayo clínico sobre 182 pacientes con DM tipo 2 tratados con Dapagliflozina 10 mg/día frente a placebo asociado a metformina registra mayor notificación de eventos adversos en el grupo de dapagliflozina (6,6 % vs 1,1 %), especialmente ITU (6,6 % vs 2,2 %), así como vulvovaginitis e infección genital ( 3,3 % vs 0 %) (427).

#### 5.1.27.4. Levotiroxina e ITU

Estudios experimentales han puesto de manifiesto el efecto de las hormonas tiroideas a nivel renal y del tracto urinario inferior. También se relacionado su efecto con los patrones miccionales.

Tsuda A en su estudio sobre 26 pacientes que acomete la evaluación de la posible asociación entre el hipotiroidismo y la reducción del filtrado glomerular afirma que los niveles séricos de TSH están positivamente correlacionados con la resistencia de la arteriola aferente ( $r=0,609$ ;  $p=0,0010$ ), pero no con la arteriola eferente. No obstante, los niveles séricos de TSH están negativamente correlacionados con el flujo plasmático renal ( $r=-0,456$ ;  $p=0,0192$ ), el flujo sanguíneo renal ( $r=-0,438$ ;  $p=0,0252$ ) y la tasa de filtrado glomerular ( $r=-0,505$ ;  $p=0,0086$ ). El análisis multivariante muestra que los niveles séricos de TSH están significativa y positivamente relacionados con la resistencia vascular a nivel de la arteriola aferente (352).

Hay varias interacciones entre las funciones tiroideas y renales, de hecho, éstas afectan al desarrollo y la fisiología renal teniendo efectos prerenales e intrínsecos por los cuales modulan el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtrado glomerular. El hipotiroidismo se asocia con una reducción de la tasa de filtrado glomerular, y el hipertiroidismo lo aumenta además de activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La enfermedad renal crónica se asocia a hipotiroidismo, y se agrava con el hipertiroidismo por ello se realiza enfoque conservador en el tratamiento de la disfunción tiroidea en este escenario clínico (353).

Rodríguez-Castelán J en su modelo experimental sobre conejas que quiere identificar la distribución de receptores de hormonas tiroideas y TSH a nivel de sus órganos genitales observa su presencia a nivel de los folículos de Graaf, cuerpo lúteo, cuerpo albicans, paredes de quistes hemorrágicos, trompa, útero y vagina. Además, también hay expresión a nivel de uretra distal, ganglios paravaginales, músculos ileococcigeo y elevador del ano, clítoris y piel perigenital. Por ello, la amplia presencia

de receptores de hormonas tiroideas y TSH a este nivel sugiere su posible papel en la función reproductora y miccional (354).

Sánchez-García O en su modelo experimental sobre conejas a las que se les induce hipotiroidismo que desea reconocer la expresión de receptores de hormonas tiroideas a nivel de los músculos pélvicos (pubococcigeo) y perineales (bulboesponjoso) registra que el hipotiroidismo aumenta el número de mionucleos por fibra tanto a nivel de musculo buboesponjoso como del pubococcigeo, y el área transversal de la fibra a nivel del musculo buboesponjoso y más discretamente en el pubococcigeo. Tanto los receptores TR $\alpha$  y TR $\beta$  están expresados en ambos músculos, aunque el hipotiroidismo aumenta la expresión del receptor TR $\alpha$  en el musculo buboesponjoso. Es decir, estos hallazgos apoyan que la señalización de receptores de hormonas tiroideas está directamente involucrada en los cambios morfométricos inducidos por el hipotiroidismo en los músculos pubococcigeo y bulboesponjoso (357).

Andersen LF en su estudio sobre 61 pacientes con hipertiroidismo, hipotiroidismo y eutiroides que trata de explorar la posible relación entre la enfermedad tiroidea y el hábito miccional en su primera visita al hospital y 6 meses cuando se ha normalizado la función tiroidea reconoce que los pacientes hipertiroides tienen un aumento significativo de la frecuencia miccional y de la nicturia comparados con ellos mismo cuando se normaliza la función tiroidea ( $p < 0,01$ ). Los pacientes hipotiroides tienen una disminución significativa de la frecuencia miccional comparados con ellos mismos cuando se normaliza la función tiroidea ( $p = 0,05$ ). No se reportan cambios significativos en los pacientes eutiroides. Los mecanismos que pueden ser responsables de la relación entre la función tiroidea y el patrón miccional son discutibles, no obstante, debe tenerse en cuenta la enfermedad cuando los pacientes presentan una frecuencia urinaria o retención inexplicable (356).

Cuevas-Romero E en su estudio sobre 116 mujeres mayores de 45 años que aspira a estudiar la relación entre los niveles de TSH y la incontinencia urinaria, las ITU y la calidad de vida comunica que en el análisis multivariante los niveles de TSH no son factor de riesgo independiente de incontinencia urinaria (HR 1; 95 % IC 0,8-1,3; n.s.) ni de ITU (HR 1; 95 % IC 0,8-1,3; n.s.). Sólo en el grupo de mujeres mayores de 65 años y niveles elevados de TSH se encuentra asociación significativa con la incontinencia urinaria (HR

7,1; 95 % IC 2-24,9;  $p=0,002$ ). Por ello parece aconsejable medir los niveles de TSH en mujeres postmenopausicas (357).

Vahdatpour B en su estudio sobre 90 mujeres con incontinencia de esfuerzo que anhela identificar posibles factores de riesgo señala que existe una relación significativa entre la incontinencia y padecer hipotiroidismo ( $p<0,05$ ), además de otras comorbilidades y hábitos de vida (358).

La neuropatía periférica y autonómica es una complicación reconocida del hipotiroidismo, incluso en ausencia de signos de mixedema. Los músculos esqueléticos, los intestinos y las vías urinarias pueden verse afectados, habiéndose descrito la posibilidad de íleo paralítico y retención urinaria debido a hipotiroidismo con buena respuesta al tratamiento hormonal sustitutivo (266).

Suda S en su estudio sobre 520 pacientes con accidentes cerebrovasculares que ambiciona investigar la asociación entre la infección postictus y las hormonas tiroideas debido a su importante papel en regulación inmune estima que el 20,57 % sufren una infección, y de éstas el 4 % experimentan una ITU. El análisis multivariante muestra que los bajos niveles de T3 son factor de riesgo independiente de infección postictus, lo que se asocia con peor pronóstico vital (360).

#### **5.1.27.5. Estatinas e ITU**

Se han descrito los mecanismos microvasculares responsables de los efectos beneficiosos de las estatinas en la sepsis. Durante la sepsis, se producen cambios dentro de la microcirculación, incluyendo alteraciones en el tono arteriolar que influyen en la presión arterial, adaptaciones a la integridad de las células endoteliales que causan fugas de proteínas y macromoléculas, y la adhesión y migración de leucocitos a través del endotelio vascular. Las estatinas se utilizan ampliamente como agentes reductores del colesterol, pero parecen tener acciones antiinflamatorias durante la sepsis. El principal mecanismo por el cual las estatinas parecen ser un tratamiento eficaz para la sepsis es el aumento de la expresión de óxido nítrico endotelial sintasa (eNOS), junto con la regulación hacia abajo del óxido nítrico inducible sintasa. Combinado, esto resulta en un aumento en las concentraciones fisiológicas de NO, restaurando así la función endotelial, lo que puede conducir a la restauración del tono microvascular, el mantenimiento de la integridad microvascular y la inhibición de las moléculas de adhesión celular. Sin

embargo, otros mecanismos independientes de los efectos de la reducción de lípidos, incluyendo la actividad antioxidante y alteraciones en el desarrollo de la aterosclerosis vascular, también pueden contribuir a los efectos beneficiosos de las estatinas (334).

Magulick JP en su estudio retrospectivo sobre 45.247, 12.981 (29 %) consumidores de estatinas y 32.266 controles que pretende comparar la incidencia de infecciones entre ambos grupos observa que, después de ajustar por edad, sexo, índice Charlson, consumo de tabaco y/o alcohol, utilización de recursos sanitarios y otras medicaciones, el consumo de estatinas se asocia con un aumento en la incidencia de infecciones comunes (HR 1,13; 95 % IC 1,06-1,19) aunque no de influenza (HR 1,06; 95 % IC 0,8-1,39) o fúngicas (HR 0,97; 95 % IC 0,9-1,04), y con un tiempo para la primera infección similar en ambos grupos. Es decir, el resultado de este estudio no soporta el papel protector de las estatinas en la prevención de infecciones por su posible efecto inmunomodulador (335).

Tleyjeh IM en su revisión sistemática y metaanálisis que intenta examinar la posible asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de infecciones destaca que su uso puede estar asociado a un efecto beneficioso en tratar y prevenir diferentes infecciones. Nueve cohortes valoran el papel de las estatinas en tratar infecciones: bacteremia (n=3), neumonía (n=3), sepsis (n=2), e infección bacteriana (n=1). La estimación del efecto ajustado agrupado en favor del uso de estatinas es 0,55 (95 % IC 0,36-0,83; I(2) = 76,5%). Siete cohortes valoran el uso de las estatinas en la prevención de infección: en pacientes con enfermedad vascular (n=3), con enfermedad renal crónica (n=1), con DM (n=1), ingresados en UCI (n=1), y en práctica general (n=1). La estimación del efecto ajustado agrupado en favor del uso de estatinas es 0,57 (95 % IC 0,43-0,75; I(2) = 82% (336).

van den Hoek HL en su revisión sistemática y metaanálisis que intenta evaluar el potencial efecto de las estatinas de disminuir el riesgo de infecciones sobre 11 ECA que incluyen 4.655 pacientes que reportan infección (2.368 asignados a estatinas y 2.287 asignados a placebo) indica que el metaanálisis no muestra efecto de las estatinas en la reducción del riesgo de infección (HR 1; 95 % IC 0,96-1,05) ni en muertes relacionadas con infecciones (HR 0,97; 95 % IC 0,83-1,13). Es decir, estos hallazgos no apoyan la hipótesis de que las estatinas reducen el riesgo de infecciones. La ausencia de evidencia de un efecto beneficioso en grandes ECA controlados con placebo reduce la probabilidad de un efecto causal como se informa en estudios observacionales (337).



Pouwels KB en su estudio posthoc del ensayo PREVEND IT realizado sobre 864 pacientes que reciben tratamiento con pravastatina y/o fosinopril que procura considerar su posible relación con el desarrollo de ITU indica que durante un seguimiento de aproximadamente 3,8 años el 17 % de los participantes reciben al menos una prescripción de antibiótico para tratar la ITU. El análisis con intención de tratar muestra que la pravastatina se asocia con una reducción en el número total de prescripciones de antibióticos para la ITU (HR 0,43; 95 % IC 0,21-0,88), mientras que fosinopril se asocia con un aumento en la prescripción de antibióticos para tratar la ITU (HR 1,82; 95 % IC 1,16-2,88). Por tanto, sugiere que la pravastatina puede reducir la aparición de ITUr (428).

#### **5.1.28. Realización de pruebas de imagen registradas en el historial clínico en la primera consulta en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Al realizar la evaluación de la distribución de las pruebas de imagen (figura 58, y las tablas 104 a 108) a las que ha sido sometida la paciente antes de la primera consulta o consulta de inicio para ser incluida en este estudio se destaca de forma significativa en GA frente a GB mayor número de cistografía (7,43 % vs 2,46 %;  $p=0,0427$ ) y urografía intravenosa (2,03 % vs 0 %;  $p=0,0038$ ), si bien mayor número de CUMS en GB frente a GA (16,8 % vs 15,54 %;  $p=0,0001$ ). Es significativamente más frecuente la realización de TAC en GA frente a GC (35,81 % vs 27,4 %;  $p=0,0075$ ). Se reporta ausencia de diferencias en GB frente a GC respecto a estas pruebas de imagen antes de la consulta de inicio.

La evaluación del tracto urinario superior con ultrasonido debe realizarse para descartar la obstrucción del tracto urinario o la enfermedad litiásica renal. Se deben considerar investigaciones adicionales, como el TAC o la UIV si el paciente permanece febril después de 72 horas de tratamiento, o inmediatamente si hay deterioro en el estado clínico. Para el diagnóstico de situaciones complicadas en mujeres embarazadas la RM es una alternativa interesante para evitar el riesgo de radicación para el feto. Las directrices de la EAU respecto a las ITUr afirman que no deben ser investigadas a menos que sean "casos atípicos" (429).

Las mujeres con ITUr habitualmente se remiten a la consulta de Urología, no obstante, no hay consenso claro en cuanto a que pruebas complementarias deben ser sometidas. Santonia N en su revisión sistemática y metaanálisis acumulativo sobre 12

artículos respecto a las pruebas complementarias en pacientes con ITUr señala que menos del 1,5 % de las mujeres investigadas con cistoscopia o pruebas de imagen tienen una patología potencialmente mortal, y el 67 % tienen un estudio urodinámico normal (430).

La guía de la CUA sobre ITUr indica claramente factores de riesgo por los que realizar cistoscopia flexible o pruebas de imagen. Sugiere además que la mejor forma de toma de imágenes es la TAC, pero que una ecografía asociada a radiografía simple de abdomen puede ser una alternativa (208).

La mayoría de los estudios sobre el papel de las pruebas de imagen en las mujeres con ITUr investigan el uso de la UIV, y hay escasez de estos sobre las pruebas de imagen más modernas. No obstante, subraya que sólo 1,3 % de los casos revelan hallazgos serios que precisan manejo urgente, y el 3,8 % necesitan pruebas adicionales o seguimiento. Por ello, parece que las pruebas de imagen solo son necesarias cuando se sospecha anomalías por la anamnesis o las investigaciones básicas (430).

La PNA es una entidad cuyo diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y analíticos, y por norma general no va a ser necesario realizar una prueba de imagen para su confirmación. Se considera una PNA complicada la que sucede en diabéticos, inmunodeprimidos, pacientes que presentan alteración anatómica de la vía excretora, antecedentes de litiasis urinaria o aquellos que no responden a tratamiento antibiótico en 72h. En este tipo de pacientes sí está indicada realizar una ecografía o una TAC, con el objetivo de confirmar la entidad y descartar complicaciones, como hidronefrosis o absceso. El resto de PNA se consideran no complicadas, por norma general presentan un curso favorable y no van a requerir realizar una prueba de imagen. Por ello es recomendación de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) no hacer radiografía simple de abdomen ante la sospecha de PNA (431).

La SERAM en relación a la ITU del adulto declara en su documento sobre criterios de remisión de pacientes a los Servicios de Diagnóstico por la Imagen que la ecografía asociada a la radiografía simple de abdomen o la UIV no están sistemáticamente indicadas, al considerar que la mayoría de estos procesos no requieren exploraciones salvo en caso de ITUr, cólico renal o falta de respuesta a los antibióticos.

### **5.1.29. Gasto en pruebas de imagen en la muestra general y grupos GA, GB y GC**

Al realizar la estimación del gasto, según precios oficiales del Sistema Sanitario de Castilla y León, en pruebas de imagen registradas en las historias clínicas de las pacientes de los grupos GA, GB y GC antes de la primera consulta o consulta de inicio (figura 59, y las tablas 109 a 113) es muy significativa la ingente cantidad de dinero que supone la realización de estas exploraciones complementarias, con un gasto total de 297.149,31 €, y de 106.636,98 € para GA, 111.479,34 € para GB, y 79.032,99 € para GC. El gasto en pruebas de imagen se correlaciona con el coste y número de las pruebas realizadas.

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria notifica que el 29 % de las mujeres (22–36%) se realizan al menos una prueba diagnóstica, incluyendo 8% (5–12%) una ecografía. Los costes promedio debido a pruebas complementarias por paciente son 11,54 € (8,81–14,26 €) desde la perspectiva social y 7,27 € (5,54–7,35 €) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (167).

Ciani O en su análisis retrospectivo de costes e impacto en calidad de vida sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU declara que los costes medios directos anuales por diagnóstico son 50 €, de los que 37 € se deben a pruebas de imagen y funcionales (160).

Li X en su análisis retrospectivo sobre 4.284 pacientes (61,4 % mujeres) estudia los costes directos de hospitalización asociados con ITU complicada en el Sur de China entre 2008-2013 calcula que el coste medio por exámenes médicos es de 511,12 \$ con una diferencia significativa en los costes medio por exámenes médicos entre aquellos casos que precisan (700,88 \$; 95 % IC 0-17.957,15 \$) o no cambio en la medicación antibiótica (373,84 \$; 95 % IC 0-3.091,9 \$) durante el proceso asistencial ( $p < 0,01$ ) (185)

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITU y actualmente por una ITU aguda resalta que hay marcadas diferencias en las pruebas diagnósticas utilizadas entre los países (autodiagnóstico, diagnóstico médico sólo clínico, sistemático de orina, urocultivo, etc). El gold standard del urocultivo se utiliza en aproximadamente el 50% de los casos en la

mayoría de los países, siendo su uso en Rusia algo más bajo. El autodiagnóstico es más común en Polonia, y el uso del urocultivo más frecuente en Italia (175).

Vallejo-Torres L en su estudio retrospectivo multicéntrico sobre 644 pacientes hospitalizados con ITU complicada como primer diagnóstico que procura estimar el coste por episodio y explorar los factores asociados a la variación de costes en 20 países (8 con alta prevalencia de gérmenes multirresistentes) informa que a la mayoría de los pacientes se les realiza cultivos de orina, análisis de sedimentos urinarios y hemocultivos, raramente pruebas de diagnóstico por imágenes. La intervención urológica más frecuente consiste en la colocación de un catéter vesical. El coste total medio por pruebas diagnósticas es de 151 €, que representa el 2,6 % del coste medio total por episodio de ITU complicada (176).

Stamm WE en su estudio realizado sobre 117 mujeres con ITU (61 cistitis, 48 síndrome uretral agudo y 8 pielonefritis aguda) valoradas en el Hospital de Seattle que ensaya determinar los costes directos atribuibles al tratamiento de la ITU y su comparación con profilaxis antibiótica según modelo de decisión destaca que los cargos evaluados por radiografía de abdomen (25 \$), UIV (50 \$), cistoscopia (25 \$), y visita a la clínica incluida la tarifa del médico (38 \$) son los utilizados por el hospital de Servicio de Salud Pública, es decir los pacientes no reciben facturación directa, y estos cargos pueden ser menores que en otras situaciones en las que se produce la facturación directa (186)

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que acomete la estimación del impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo indica que en cuanto a los estudios ecográficos antes de la vacuna se realizan una media de 0,37 ecografías por paciente y año. Tras recibir la vacuna, se estima una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del número de ecografías realizadas de 0,37 a 0,12 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de disminución es del 35,6 %, con disminución media de 0,24 ecografías por paciente/año (180), (181).

Finalmente, Carrión López P calcula que antes de la vacunación el gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año es de 66,1 €. Tras recibir la vacuna,

se reporta una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año de 66,1 a 38,5 €, con un porcentaje medio de disminución del gasto del 61,2%, y una disminución media del gasto en pruebas complementarias de 27,6 € por paciente/año (180), (181).

Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITUr en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo RIVUR (ECA prospectivo de 2 años de 607 niños informa que la profilaxis antimicrobiana con TMP-SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) recalca que los costes medios son más altos para la profilaxis antibiótica frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, pero asociados a 12,7 % menos infecciones. El modelo incorpora los costes de medicamentos, imágenes, complicaciones como la PNA, la probabilidad de cirugía y la pérdida de trabajo. Las fuentes de estos gastos se extraen directamente de las tablas de costes de Medicare, que se emplean como el estándar y son 822 \$ para el TAC, 231,31 \$ para la ecografía, y 558,51 \$ para la videocistourografía (183).

Gaitonde S en su análisis según metodología TDABC quiere definir el impacto económico del manejo a largo plazo de las ITUr no complicadas incluido los costes por minuto dedicado activamente a brindar atención a cada uno de los aspectos del tratamiento de la ITUr, es decir visita al urólogo, análisis de orina y urocultivo, pruebas complementarias y tratamientos agudos y a largo plazo. Las alternativas terapéuticas contempladas son: medidas conservadoras (D-manosa, Iacobacilo, arándanos y estrógenos), profilaxis antibiótica (continua, postcoital y autotratamiento) y cistoscopia con fulguración de trigonitis. El autor recalca mediante esta metodología TDABC que la ITUr en la mujer implica una significativa inversión económica y de tiempo para su evaluación y tratamiento. El coste basal de la ITUr es de 1.100 \$, incluyendo pruebas de imagen (UIV 69 \$/13,65 \$/min; UroTC 529 \$/26,47 \$/min; ECO 142 \$/4,74 \$/min) y cistoscopia (168 \$/ 5,60 \$/min) (182).

Por otro lado, Gaitonde S en este mismo análisis según metodología TDABC comunica que el coste inicial de ITUr es de 730 \$ con pruebas de imagen, y 390 \$ sin ellas. Es decir, las imágenes son un componente costoso (coste medio 335 \$) potencialmente evitable. Por lo tanto, el coste del tratamiento de la ITUr aguda oscila entre 390 \$ y 730 \$, considerando costes directos e indirectos (182).

Suskind AM en su estudio de cohortes sobre 48.283 mujeres americanas entre 2003-2011 manifiesta una incidencia global de ITUr sin complicaciones de 102 casos por cada 100.000 mujeres, que aumenta claramente con la edad con una de 189/100.000 mujeres de 55 a 64 años. Específicamente, las mujeres con 3 ITU tienden a ser mayores, con puntuación Charlson más alta, con profilaxis antibiótica, y tasas más altas de prolapso de órganos pélvicos o incontinencia urinaria, todos con  $p < 0,001$  (292).

En este mismo estudio, Suskind AM afirma que el 2,8% y el 6,9% de las mujeres con ITUr sin complicaciones son sometidas a cistoscopia o pruebas de imagen, respectivamente. A pesar de ello, hasta el 39 % no tienen realizados urocultivos de 3 ITU, y un 27,7% adicional y 20,8% tienen sólo 1 o 2 cultivos de orina, respectivamente. Sólo el 12,4% de las mujeres tienen 3 cultivos de orina de 3 ITU. El tener realizado urocultivo en al menos 2/3 ITU se asocia con menos hospitalizaciones relacionadas con la ITU (HR 0,79; 95% IC 0,67-0,93), menor necesidad de antibióticos IV (HR 0,91, 95% IC 0,86-0,97), más visitas ambulatorias (HR 1,06; 95% CI 1,03-1,10), y más diagnósticos de PNA (HR 1,14; 95% CI 1,02-1,27). Es decir, la atención por la realización de cultivo de orina se asocia con una disminución en la utilización de los recursos de alto coste, como lo demuestra menos hospitalizaciones y menor uso de antibióticos (292).

## **5.2. ANÁLISIS DEL GRUPO A**

El análisis del GA de profilaxis con antibiótico en pauta supresiva convencional, y sus diferentes subgrupos GAa ciprofloxacino, GAb fosfomicina, GAc cotrimoxazol, GAd nitrofurantoina, y GAe Amoxicilina con o sin clavulánico permiten valorar la minuciosidad y rigor del análisis, evitando posibles sesgos relacionados con el uso de diferentes antibióticos.

### **5.2.1. Edad en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Se constata no diferencia significativa en la distribución de la edad (figuras 60 a 62, y la tabla 114) de las pacientes entre los diferentes subgrupos del GA ( $p=0,755952$ ), con una edad mediana que va de 62 años en GAb a 68 años en GAd.

Ya se ha analizado la importancia de la edad como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en

el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.2.2. Índice de masa corporal en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Se manifiesta un IMC mediano de 26,67 kg/m<sup>2</sup> (rango 19,53-41,91 kg/m<sup>2</sup>), no observándose diferencia significativa en la distribución del índice de masa corporal (figuras 63 a 65, y la tabla 114) entre los diferentes subgrupos del GA ( $p=0,995158$ ).

Ya se ha analizado la importancia de la obesidad como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.2.3. Clasificación de ASA en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Se registran diferencias en la distribución de clasificación de ASA entre los diferentes subgrupos del GA (figura 66, y las tablas 116 a 120), siendo significativamente más frecuente el ASA III en el subgrupo GAb frente a GAa (20 % vs 53,33 %;  $p=0,002$ ), GAc (53,33 % vs 6,67 %;  $p=0,0001$ ) y GAd (53,33 % vs 13,33 %;  $p=0,0001$ ).

Ya se ha analizado la importancia del ASA como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.2.4. Resultado del urocultivo en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Se reconocen diferencias en la distribución de urocultivos a los que ha sido sometida la paciente antes de la primera consulta o consulta de inicio para ser incluida en este estudio entre los diferentes subgrupos del GA (figura 67, y las tablas 121 a 132), siendo los gérmenes más frecuentemente aislados E. coli, seguido de E. faecalis y K. pneumoniae. Además, en todos los subgrupos del GA es más frecuente en este primer resultado de urocultivo el positivo frente al negativo (figura 68, y las tablas 133 a 136).

Narchi H en su estudio sobre 36 pacientes con ITUr sometidos a profilaxis antibiótica a largo plazo para prevenir recurrencias, la mayoría cefalosporina (19,53 %)

o cotrimoxazol (11,31 %) afirma que el germen más comúnmente aislado es E.coli (26,72 %). Se detecta resistencia a antibióticos en el 53 % de los casos, siendo la multiresistencia más común con cefalosporinas (60%) y cotrimoxazol (20%) (432).

Whiteside SA en su estudio sobre 39 pacientes con ITUr que reciben profilaxis antibiótica seguidos durante 12 meses que desea considerar su posible asociación con Enterococo faecalis observa su aislamiento en casi la mitad de los pacientes, y además un aumento de sus propiedades de virulencia si se ha expuesto a NTF. Por ello, la profilaxis antibiótica puede no ser adecuada para la gestión de la ITUr enterocoacal (433).

Tabibian JH en su estudio sobre 319 urocultivos (+) de pacientes hospitalizados y ambulatorios analizados en el laboratorio de microbiología clínica de un hospital universitario registra que los uropatógenos distintos de Escherichia coli se producen con mayor frecuencia en pacientes con características predisponentes al desarrollo de ITU. Los pacientes con ITU debida a Pseudomona aeruginosa es más probable que se hayan sometidos a procedimientos sobre el tracto urinario (43 % vs 15 %), sufran vejiga neurógena (29 % vs 12 %), hayan recibido reciente tratamiento antibiótico (52 % vs 24 %) y sean hombres (76 % vs 28 %). Los pacientes con aislamiento en el urocultivo de Proteus mirabilis es más probable que tengan un cuerpo extraño en tracto urinario inferior (48 % vs 30 %). Estos datos se deben considerar a la hora de establecer una profilaxis dirigida (434).

Den Heijer CD en su trabajo sobre 40 muestras fecales procedentes de mujeres con ITUr que reciben durante 12 meses profilaxis con TMP-SMX o latobacilos que desea evaluar si la microbiota intestinal medida mediante 16S rRNA pirosecuenciación predice el desarrollo nuevos episodios de ITU reconoce que al inicio no hay diferencias significativas en la microbiota fecal de las mujeres con ninguna y al menos 4 episodios de ITU. Sólo la profilaxis con TMP-SMX y no los lactobacilos resulta en una menor diversidad microbiana fecal. Es decir, en las mujeres posmenopáusicas con ITUr la microbiota intestinal no es predictiva para nuevos episodios de ITU (435).

Reid G en su estudio sobre 30 pacientes lesionados medulares que realizan cateterismo intermitente y reciben profilaxis antibiótica con TMP-SMX comunica una significativa reducción en la incidencia de ITU ( $p < 0,001$ ), no obstante, se observa asociado a la profilaxis antibiótica un dramático cambio en la población de uropatógenos que infectan a estos pacientes de ser predominantemente Gramnegativos a ser



eminentemente *Enterococcus faecalis*. La presencia de *E. coli* cae 3 veces, y la de *Enterococcus faecalis* aumenta 2 veces. El *Enterococcus faecalis*, además de otros uropatógenos, tiene capacidad de desarrollar biofilms de bacterias en la superficie vesical, que son altamente resistentes a la terapia antimicrobiana (436).

Recientemente se ha sacado a la luz la capacidad de los niveles subinhibitorios de antibióticos para modular la virulencia bacteriana *in vitro*, lo que suscita preocupaciones sobre la idoneidad de las terapias de dosis bajas, incluida la profilaxis antibiótica habitualmente utilizada para la gestión de la ITUr. Goneau LW en su modelo murino que trata de explorar el impacto potencial de los antibióticos a dosis bajas ha caracterizado la capacidad de éstos para modular la virulencia en los uropatógenos *Staphylococcus saprophyticus* y *Escherichia coli* señalando como varios antibióticos son capaces de inducir la expresión de adhesinas involucradas en la colonización urotelial, también la disminución de la inmunidad de la mucosa a través de reducciones en la secreción de citoquinas y la migración de leucocitos, lo que resulta en una mayor formación de biopelículas, mayor colonización de vejigas y riñones murinos, y la formación de reservorios intracelulares, con el consiguiente riesgo de infecciones urinarias más graves y frecuentes (437).

Den Heijer CDJ en su estudio sobre 434 mujeres a las que se les toma muestra fecales y urinarias que aspira a observar la contribución del uso de antibióticos al desarrollo de resistencia a los antimicrobianos estima aislamiento de *E. coli* en el 34 % de las muestras urinarias y el 79 % de las fecales. El análisis multivariante muestra que la exposición a TMP-SMX en los 3 meses previos se asocia con resistencia del *E. coli* en orina a amoxicilina (HR 3,6; 95 % IC 1,3-9,9), amoxicilina/clavulánico (HR 4,4; 95 % IC 1,5-13,3), TMP (HR 3,9; 95 % IC 1,4-10,5) y SMX (HR 3,2; 95 % IC 1,2-8,5), así como a resistencia del *E. coli* fecal a TMP (HR 2; 95 % IC 1-3,7). El número de ITU en el año previo se correlaciona con la resistencia del *E. coli* en orina a amoxicilina/clavulánico (HR 1,1; 95 % IC 1,01-1,22), a TMP (HR 1,12; 95 % IC 1,03-1,23) y a SMX (HR 1,1; 95 % IC 1,01-1,19). Finalmente, la edad es predictiva de resistencia del *E. coli* fecal amoxicilina (HR 1,02; 95 % IC 1-1,03), norfloxacin y ciprofloxacino (ambos HR 1,03; 95 % IC 1,01-1,06). En resumen, en las mujeres con ITUr no sólo los factores relacionados con la paciente, también la exposición a los antibióticos contribuye al desarrollo de resistencias (435).

Cheng CH en su estudio sobre 324 pacientes sometidos a profilaxis antibiótica por RVU a lo largo de 5 años que anhela reconocer la modificación de los gérmenes y el desarrollo de resistencia bacteriana a los antimicrobianos en las ITUr computa que las ITU se producen en el 25 % de los casos, siendo *Escherichia coli* significativamente menos frecuente en aquellos que recibieron profilaxis antibiótica en comparación con sus episodios iniciales de ITU. Además, notifica que los que reciben profilaxis con cefalosporina son más propensos a tener ITU debida a un germen productor de BLEE y también disminuyen las susceptibilidades a todos los antibióticos en comparación con los que están expuestos a TMP-SMX. Por lo tanto, parece que las cefalosporinas no son adecuadas para el uso profiláctico de las ITUr en pacientes con RVU, siendo el TMP-SMX mejor opción en estos casos (438).

Ilic T en su estudio durante un periodo de 7 años sobre pacientes pediátricos con ITUr y que han recibido profilaxis antibiótica a largo plazo contabiliza que *E. coli* es el germen más frecuentemente aislado (67,7%) con resistencia a la ampicilina en un 69,5%, a TMP-SMX en un 27,5%, cefalexina en un 6,6%, amoxicilina/ácido clavulánico en un 3,5%, y NTF en un 0,4%. Los pacientes con ITUr y también aquellos con anomalías del tracto urinario muestran menor prevalencia de *E. coli* y *Enterococcus sp.*, pero mayor de *Pseudomonas sp.*, y *Klebsiella sp.* Finalmente, en los pacientes que han recibido profilaxis antibiótica a largo plazo el *E. coli* aislado es significativamente más resistente a ampicilina, amoxicilina/clavulánico y TMP/SMX. Por ello, recomienda excluir la ampicilina por completo, y reconsiderar el uso posterior de TMP-SMX, así como el uso de NTF, cefalexina y ácido amoxicilina/clavulánico para profilaxis antibiótica a largo plazo en estos pacientes (439).

La colonización fúngica o la infección del sistema urinario es frecuente, y ésta aumentando gradualmente su prevalencia. No obstante, es rara en individuos sanos (<2% de los cultivos de orina) aunque común entre los individuos hospitalizados y en aquellos con comorbilidades significativas (hasta un 40%). Los factores predisponentes presentes en el 90% de los pacientes con candiduria son las edades extremas de la vida, sexo femenino, uso reciente de antibióticos, DM, enfermedades o instrumentación del tracto urinario y ser portador de catéteres, procedimientos quirúrgicos recientes, estar postrado en la cama, embarazo, padecer neoplasia, uso de inmunosupresores, y trasplante renal (440).

Las especies de *Candida* habitan normalmente el tracto gastrointestinal, el tracto genital y la piel de los seres humanos. La orina rara vez produce especies de *Candida* en personas que no tienen factores de riesgo específicos que permiten al organismo entrar y colonizar la mucosa de la vejiga. Se ha comunicado que en pacientes hospitalizados las especies de *Candida* pueden ser el tercer organismo más común aislado de la orina después de las especies *Escherichia coli* y *Enterococcus* (441).

No hay características distintivas de las ITU debido a las diferentes especies de *Candida*. La mayoría de las infecciones se deben a *Candida albicans*, que representa entre el 50% y el 70% de los casos. *Candida glabrata* es la segunda causa más común de ITU en la mayoría de las series (10-35 %), pero *Candida tropicalis* es la segunda especie más común en algunos centros (10-35 %) (442).

### **5.2.5.Resultado de la citología de orina en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

La citología de orina no se realiza en todos los casos, sólo cuando está indicada, en pacientes fumadoras, contacto con tóxicos en su trabajo o en medio ambiente, o bien por la clínica por ejemplo ante la presencia de hematuria con urocultivo negativo. El resultado más frecuente de la citología en los diferentes subgrupos de GA es negativa/normal.

Se comunican diferencias del resultado de citología de orina en negativa/normal en los diferentes subgrupos de GA (figura 69, y las tablas 137 a 144), siendo significativamente menos frecuente en GAa frente GAb (7,25 % vs 33,33 %;  $p=0,0001$ ), GAc (7,25 % vs 28,26 %;  $p= 0,0001$ ) y GAd (7,25 % vs 21,74 %;  $p= 0,0001$ ).

Ya se ha analizado la importancia de la citología de orina en el contexto de las medidas preventivas de la ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.2.6. Diagnósticos secundarios en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Se señala al evaluar la distribución de diagnósticos secundarios de los diferentes subgrupos de GA (figura 71, y las tablas 148 a 159) que, al igual que en la población general, los más frecuentes son HTA, hipotiroidismo, dislipemia, DM.

Ya se ha analizado la importancia de los diagnósticos secundarios como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.2.7. Antecedentes obstétricos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Se notifica que la histerectomía es la circunstancia más frecuente seguido del parto eutócico al examinar la distribución de antecedentes obstétricos de los subgrupos de GA (figura 72, y las tablas 160 a 165). Las diferencias en los antecedentes obstétricos entre los subgrupos de GA abundan en la minuciosidad de la investigación del análisis para esta tesis doctoral, pero a priori no creemos que estos antecedentes tengan gran trascendencia clínica en que se haya utilizado uno u otro antibiótico como profilaxis tratamiento preferente.

Ya se ha analizado la importancia de los antecedentes obstétricos como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.2.8. Antecedentes quirúrgicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Se estima que la cirugía abdominal es el evento más frecuente seguida de la otorrinolaringológica en el estudio de la distribución de antecedentes quirúrgicos de los diferentes subgrupos de GA (figura 73, y las tablas 166 a 171).

Ya se ha analizado la importancia de los antecedentes quirúrgicos como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente

hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

#### **5.2.9. Alergias en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Se computa al valorar la distribución de alergias (figura 74, y las tablas 172 a 177) que las más frecuentes son a AINE, seguida de antibióticos, y son más habituales en GAa que es el que se usa ciprofloxacino, siendo del 27,27 % y 12,12 %, respectivamente. Se subraya diferencias significativas en la alergia a AINE en GAa frente GAb (27,27 % vs 4,08;  $p=0,0002$ ), GAc (27,27 % vs 6,82;  $p=0,0002$ ) y GAd (27,27 % vs 6,45;  $p=0,003$ ). Respecto a las alergias a antibióticos solo se declaran diferencias significativas entre GAa y GAc (12,12 % vs 2,27;  $p=0,03$ ). Las alergias a contrastes yodados son más frecuentes en GAc (2,27 %) que es el que utiliza cotrimoxazol.

Ya se ha analizado la importancia de las alergias como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

#### **5.2.10. Hábito tabáquico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Se contabilizan al estimar la distribución del hábito tabáquico (figura 75, y las tablas 178 a 183) más pacientes fumadoras en GAb seguido de GAe. También se declaran más exfumadoras en GAb.

Ya se ha analizado la importancia del hábito tabáquico como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

#### **5.2.11. Tratamiento concomitante en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Al considerar la distribución del tratamiento concomitante en los diferentes subgrupos de GA (figura 76, y las tablas 184 a 195) se resalta que lo más frecuente es que no haya ningún tratamiento concomitante, especialmente en GAb seguido de GAd. Por otro lado, se informa mayor uso de estatinas en GAe.

### **5.2.12. Uso de analgésicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Se destaca al observar la distribución del uso de analgésicos (figura 77, y las tablas 196 a 201) mayor consumo en GAe, especialmente paracetamol, seguido de ibuprofeno, arcoxia y metamizol.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno, generalmente se utilizan para su efectos analgésicos y antipiréticos. No obstante, se ha sugerido su posible eficacia para aliviar los síntomas de la ITU (443-445).

Algunos autores como Aloush SM y Kronenber A han comunicado la superioridad de los antibióticos frente a los AINE en este escenario.

Aloush SM en su estudio cuasi-experimental prospectivo sobre 171 pacientes con ITU nosocomial realizado en tres hospitales públicos en Jordania que aspira a comparar la eficacia de los antibióticos con el ibuprofeno para aliviar los síntomas de la ITU observa que los participantes que reciben el antibiótico son 2,7 veces más propensos a mostrar un alivio completo de los síntomas de ITU, siendo la probabilidad aún mayor, de hasta 3,46 veces, en los participantes sin comorbilidad (446).

Kronenberg A en su estudio sobre 253 mujeres con ITU baja no complicada randomizadas 1:1 a tratamiento sintomático con diclofenaco (n=133) o norfloxacino (n=120) observa que diclofenaco es inferior a norfloxacino en cuanto a resolución de los síntomas al tercer día (54 % vs 80 %) y a la media de tiempo de resolución de los síntomas (4 días vs 2 días), pero además se asocia a mayor riesgo de PNA (5 % vs 0 %) (447).

No obstante, otros autores como Gagyor I, Moore M y Bleidorn J han señalado la no inferioridad de los AINE frente a los antibióticos en el manejo inmediato de la ITU no complicada.

Gagyor I en su estudio realizado en mujeres de 18 a 65 años con síntomas típicos de ITU no complicada asignadas aleatoriamente a tratamiento con una dosis única de fosfomicina 3 g (n=246) o ibuprofeno 3 x 400 mg durante 3 días (n=248) señala que el número de tratamientos antibióticos es significativamente menor en el grupo tratado con ibuprofeno (94 vs 283, tasa reducción 66,5 %), pero a costa de un mayor impacto y duración de los síntomas y mayor riesgo de PNA (5 casos vs 1 caso). Es decir, que casi

2/3 mujeres con sospecha de ITU no complicada pueden recuperarse con ibuprofeno sin ningún antibiótico, siendo una opción discutible en aquellas dispuestas a evitar antibióticos inmediatos y aceptar un poco mayor carga de síntomas (448).

Moore M en su análisis sobre 382 mujeres entre 18-70 años con sospecha de ITU baja no complicada que anhela considerar si la administración de un extracto herbal (uva-ursi) o ibuprofeno alivia los síntomas o reduce el consumo de antibióticos observa que ninguna de las dos impacta en la severidad de los síntomas, aunque si la toma de ibuprofeno reduce significativamente el consumo de antibióticos sin aumentar las complicaciones (34,9% vs 51 % en grupo placebo; HR 0,27). Es decir, por cada siete mujeres que siguen esta recomendación, una menos usará antibióticos (286).

Bleidorn J en su análisis doble ciego controlado sobre 80 mujeres alemanas de 18-85 años con sospecha de ITU baja no complicada aleatorizadas a ibuprofeno 3 × 400 mg oral o ciprofloxacino 2 × 250 mg (+1 placebo) oral ambos durante 3 días observa no inferioridad del ibuprofeno frente a ciprofloxacino en resolución de síntomas (58,3% vs 51 %) o necesidad de antibioterapia por persistencia de los síntomas (33 % vs 18 %), sin tampoco diferencias en los eventos adversos (449).

Los prostanoides, generados a partir de isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX), desempeñan un papel en la función fisiológica del tracto urinario inferior y son mediadores importantes de la hiperalgesia inflamatoria. Lecci A en su modelo experimental sobre ratas que ambiciona evaluar los efectos del dexketoprofeno inhibidor de la COX-1/COX-2 sobre la función urodinámica después de la inflamación inducida de la vejiga por una endotoxina o ciclofosfamida observa que el dexketoprofeno disminuye la frecuencia, aumenta el umbral de presión para desencadenar la micción, y disminuye la amplitud media de las contracciones de micción (450).

Whiteside SA en su estudio experimental que pretende determinar si el ibuprofeno o uno de sus principales metabolitos, el 2-carboxibuprofeno pueden afectar el crecimiento y la adhesión de los dos uropatógenos más comunes, *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis* reconoce que ni el crecimiento y la adhesión bacteriana a las células uroteliales se ven modificados por la exposición a ibuprofeno, y por tanto sus efectos beneficiosos para el manejo de la ITU probablemente estén mediados por sus propiedades antiinflamatorias en lugar de las interacciones directas con los uropatógenos habituales en la vejiga (451).

Akhter T en su estudio experimental sobre 50 muestras de orina con ITU y 50 muestras de pus de infecciones podológicas de pacientes diabéticos que intenta determinar el posible efecto del ácido acetil salicílico (AAS) y el paracetamol frente a los gérmenes habitualmente responsables de éstas comunica que el AAS es efectivo a una concentración de 100-500 microg contra todos los aislamientos, y el paracetamol tiene un marcado efecto sobre los patógenos a una concentración de 100 microg. Es decir, que el AAS y el paracetamol junto con las propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias también tienen un marcado efecto antibacteriano en los aislados de ITU y del pie diabético e inhiben el crecimiento de bacterias Gram negativas y Gram positivas, y ambas pueden usarse sinérgicamente con antibióticos para un tratamiento efectivo (452).

Mazumdar K en su estudio sobre 136 muestras de orina de pacientes con ITU, de las que en 85 se aísla *E. coli*, y el 33 % eran resistentes a los antibióticos comunes observa que el fármaco antiinflamatorio diclofenaco exhibe una actividad antibacteriana significativa contra cepas bacterianas comunes tanto *in vitro* como *in vivo*, de tal forma que todos los aislamientos eran sensibles al diclofenaco con valores de CMI que oscilan entre 5-50 microg/ml. El valor CIM90 de la droga es de 25 microg/ml. Por lo tanto, el autor sugiere que el diclofenaco tiene la capacidad de tratar la ITU causada por *E. coli* (453).

Farber BF en su estudio experimental procura evaluar el efecto del AAS en la unión de *Escherichia coli* a catéteres silásticos exponiendo a los catéteres silásticos a microorganismos cultivados en presencia de concentraciones subinhibitorias (1 y 5 mM.) de AAS. La técnica de laminación del agar demuestra una inhibición del 59% y del 79% de la adherencia con las 2 concentraciones, respectivamente. Los catéteres silásticos también son pretratados por calentamiento y luego incubados en 200 mM. y 600 mM. de AAS en etanol 95% a -20C. Después de la incubación en 10(4) CFU/ml. *E. coli* durante 5 horas a 37C, se observa una inhibición de adherencia del 62% y el 93%. El AAS y el ibuprofeno no demuestran resultados similares. Inhibición similar (82% y 95%) se observa a pesar de la preincubación de los catéteres tratados en orina estéril durante 4 días. Un ensayo bioluminiscente de adherencia bacteriana también revela inhibición sólo con AAS. Los estudios con 3H-leucina demuestran una disminución en la adherencia con concentraciones más altas de ácido salicílico. Finalmente, el tridodecylmethylammonium se utiliza para unir el AAS a los catéteres silásticos. Después de una incubación de 5 horas



en 10(4) UFC/ml. a 37C, se observa una inhibición del 94% y 99% con 200 y 600 mM. de AAS. En resumen, el AAS disminuye la adherencia de E. coli a los catéteres silásticos, observación que puede ser de valor en el diseño de catéteres menos propensos a causar ITU (454).

Arumugham R en su trabajo experimental sobre ratas albinas normales que ensaya reconocer el efecto de la indometacina y el naproxeno sobre el metabolismo de los GAG registra que la biosíntesis y el metabolismo de éstos medida en muestras de piel, hígado y riñón se ve significativamente inhibido por ambos fármacos, reflejando por tanto sus propiedades antiinflamatorias (455).

Hannan TJ en su trabajo experimental resalta el papel de biomarcadores solubles involucrados en el desarrollo de células mieloides y quimiotaxis que son predictivos de la futura recurrencia de la ITU cuando se muestran elevados en los sueros de las mujeres jóvenes con ITU. La traducción de estos hallazgos revela que la intensidad de la respuesta de los neutrófilos durante la ITU aguda, y específicamente la alteración de la transmigración epitelial de la vejiga de los neutrófilos mediante la inhibición de la COX-2, protege a los ratones contra la cistitis recurrente. Además, la proteómica identifica que la remodelación epitelial de la vejiga como consecuencia de la ITU crónica mejora la sensibilidad al daño de los neutrófilos. Por lo tanto, la expresión de COX-2 durante la ITU aguda es un desencadenante molecular crítico que determina el resultado de la enfermedad, y por ello los fármacos dirigidos a la COX-2 hipotéticamente podrían prevenir la recurrencia de la ITU (456).

Vik I en su estudio randomizado doble ciego de no inferioridad realizado sobre 383 mujeres entre 18-60 años con ITU tratadas con ibuprofeno 600 mg o 200 mg de pivmecillinam 3 veces al día durante 3 días que acomete la evaluación de que proporción de pacientes se sienten curados en el día 4, cuantos necesitan tratamiento secundario con antibióticos y el posible desarrollo de PNA señala que al cuarto día el 38,7 % de los pacientes en el grupo de ibuprofeno se siente curado frente al 73,6 % en el grupo de pivmecillinam. Después de 4 semanas de seguimiento, el 53% de los pacientes en el grupo de ibuprofeno se recuperan sin tratamiento con antibióticos. Se producen siete casos de PNA, todos en el grupo de ibuprofeno sobre un total de 181 pacientes. Por lo tanto, hasta que podamos identificar a las mujeres que desarrollarán complicaciones, no podemos recomendar el ibuprofeno solo como tratamiento inicial para las mujeres con ITU no complicadas (457).

Gates MA en su estudio sobre la asociación entre el uso de AINE y los AINE de venta libre y LUTS entre 1.974 hombres y 2.661 mujeres en la encuesta de salud comunitaria del área de Boston (2002-2005) afirma que el uso de AINE de venta libre se asocia positivamente con los síntomas de almacenamiento en las mujeres (HR 1,37; 95 % IC 1,03-1,83), y hay una asociación positiva entre el uso de AINE de venta libre y la sintomatología de tracto urinario inferior en general en las mujeres con un antecedente de artritis (HR 2,09; 95 % IC 1,2-3,64). Es decir, hay evidencia de un papel de la inflamación en la etiología de los síntomas del tracto urinario inferior, lo que aumenta la posibilidad de que el uso de AINE puede inhibir el desarrollo o progresión de los mismos (458).

Kashyap M en su estudio transversal sobre 390 pacientes mayores de 60 años atendidos por sintomatología miccional que quiere considerar la prevalencia del uso de medicamentos que pueden contribuir ésta, entre ellos AINE y estrógenos además de otros, reconoce que es del 60,5%. No obstante, sólo la polifarmacia (HR 4,9; 95 % IC 3,1-7,9) se asocia con el uso de medicamentos que contribuye a la sintomatología miccional ajustado por edad, sexo y multimorbilidad, no detectándose asociaciones entre medicamentos específicos y el tipo o gravedad de los síntomas urinarios en esta cohorte (459).

Del Popolo G en su estudio sobre 85 (68 mujeres y 17 hombres) afectados por cistitis recurrente que desea explorar la eficacia terapéutica, medida mediante diario miccional de 3 días y escala analogía visual (VAS), de la combinación de D-manosa 1000 mg + Salicin (extracto sauce seco) 200 mg, seguido de D-manosa 700 mg + Lactobacillus acidophilus 50 mg ( $1 \times 10^9$  UFC) comunica que después del tratamiento las puntuaciones de VAS disminuyen de  $8,07 \pm 1,70$  a  $4,74 \pm 2,07$  ( $p=0,001$ ) y de  $7,21 \pm 1,90$  a  $3,74 \pm 3,12$  ( $p=0,001$ ) en los pacientes no neurológicos y neurológicos, respectivamente. También se señala una reducción significativa de la frecuencia miccional diaria en ambos grupos, de  $14 \pm 3$  a  $7 \pm 3$  ( $p=0,001$ ) en no neurológicos y de  $15 \pm 3$  a  $8 \pm 3$  ( $p=0,001$ ) en neurológicos. Por lo que, a la espera de ensayos más grandes y aleatorizados, este enfoque terapéutico combinado parece ser eficaz en las ITUr (460).

Strassle PD en su estudio de cohortes sobre 163.386 hospitalizaciones y 1.273 ITU, de las que 715 no se debían a catéteres, señala que se asocia significativamente a mayor riesgo de ITU el consumo de analgésicos opiáceos (HR 1,62; IC 95% 1,10-2,32), además de otras variables algunas de ellas modificables (283).

### **5.2.13. Gasto en analgésicos en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Al comparar la distribución del gasto en analgésicos de los diferentes subgrupos de GA (figura 78, y las tablas 202 a 206) se indica que el mayor gasto se produce en enetoprofeno en GAc, seguido del paracetamol en GAc, y metamizol en GAe.

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria reconoce que se prescriben antibióticos al 98% (96–99%) de las pacientes, así como otros tratamientos (p. ej: analgésicos, antifúngicos, reguladores de tránsito digestivo, tratamientos hormonales, IBP con AINE y corticosteroides para casos con alergias a antibióticos) al 17% (13–22%). Los costes promedio debido a medicamentos recetados por paciente son 12,68 € (11,5–13,83 €) desde la perspectiva social y 7,30 € (6,60–8,01 €) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (167).

Dentro de los 10 medicamentos más dispensados en las farmacias españolas durante el 2018 en unidades y valores de precio de venta al público es destacable que el Clexane, una heparina que actúa como anticoagulante es el primer producto en valor de precio de venta al público. El producto más vendido en las farmacias en unidades durante el 2018 es el Nolotil, un analgésico no opiáceo, con 17,8 millones de unidades/año. Dentro de los primeros productos en unidades hay 5 analgésicos/antiinflamatorios (Nolotil, Enantyum, Paracetamol Kern, paracetamol Cinfa, e Ibuprofeno Kern); un antiagregante plaquetario (adiro); una hormona tiroidea (Levotiroxina); un anticoagulante (sintrom); un antiasmático (ventolin) y un ansiolítico (orfidal). Las unidades en millones/año de analgésicos/antiinflamatorios dispensados durante el 2018 son 17.8, 13.6, 12.8, 7.9 y 7 para Nolotil, Enantyum, Paracetamol Kern, paracetamol Cinfa, e Ibuprofeno Kern, respectivamente (461).

de Sola H en su estudio observacional descriptivo transversal basado en programa de gestión de medicamentos del Servicio de Farmacia del Distrito Sanitario de Almería, que incluye 18 centros de Atención Primaria (AP) que trata de identificar el efecto de la crisis económica en España sobre el gasto, prescripción y consumo de analgésicos notifica que el gasto global de medicamentos disminuye un 23 % de 2008 a 2014 (de 64.932.855 € a 49.956.631 €), y el de analgésicos un 12 % (de 4.250.827 € a 3.744.006 €). La prescripción y consumo de analgésicos también disminuye en 2014. A pesar de la

disminución generalizada de analgésicos sobre todo los AINE, los opioides aumentan el gasto, la prescripción y el consumo. En el área rural, así como en las zonas de necesidad de transformación social, hay un mayor aumento del consumo. La crisis económica ha tenido un efecto negativo en la prescripción, consumo y gasto de analgésicos. Sin embargo, se observa un cambio de perfil en el tratamiento, aumentando el gasto y el consumo de opiáceos respecto a otros analgésicos (462).

Los AINE constituyen un grupo heterogéneo de compuestos que presentan actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Constituyen uno de los grupos terapéuticos más utilizados a nivel mundial, encontrándose en España dentro de los primeros 15 grupos de medicamentos con mayor consumo. No obstante, el consumo de AINE en España ha pasado de 43,12 por mil habitantes y día en el año 2013 a 37,89 por mil habitantes y día en el año 2016, lo que supone un descenso del 12,13% (463)

El subgrupo de derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno, dexketoprofeno) ha sido el de mayor consumo pese a la disminución en el mismo (28,57 por mil habitantes y día en 2013 a 26,79 por mil habitantes y día en 2016). En este subgrupo destaca el ibuprofeno que continúa siendo el principio activo de mayor consumo (51,03% del subgrupo en 2016) también a pesar de la disminución de su consumo a lo largo del periodo de estudio (18,27 por mil habitantes y día 2013 a 13,67 por mil habitantes y día en 2016) (463).

El siguiente subgrupo más utilizado ha sido el de los coxibs (etoricoxib y celecoxib), que representa un 16,02% del consumo de 2016, con una ligera disminución en este período (de 6,75 por mil habitantes y día en 2013 a 6,06 por mil habitantes y día en 2016) (463).

Los derivados del ácido acético corresponden al tercer subgrupo de AINE más utilizado (diclofenaco, aceclofenaco, indometacina) que representa el 10,88% del total del grupo en 2016, con una disminución del consumo del 36,22% (de 6,46 por mil habitantes y día en 2013 a 4,12 por mil habitantes y día en 2016) (463).

Por principios activos, los más utilizados han sido el ibuprofeno con un 36,09% del total de consumo de AINE en el año 2016, seguido por el naproxeno (22,60%) y el etoricoxib (9,50%), a diferencia del año 2013 donde fueron ibuprofeno (42,37%), naproxeno (14,19%) y diclofenaco (11,32%). Las variaciones de los consumos podrían tener relación con la revisión de la seguridad de los AINE y los posibles efectos cardiovasculares (463).

#### **5.2.14. Uso y gasto en protector gástrico en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Al examinar la distribución del uso (figura 79, y las tablas 207 a 211) y del gasto (figura 80, y las tablas 212 a 215) en protector gástrico de los diferentes subgrupos de GA se reporta que el más frecuentemente utilizado es el omeprazol y en el GAe. No obstante, el gasto es mayor en lansoprazol, que es más caro, en GAc.

Loes AN en su estudio experimental sobre extractos solubles de cepas *Staphylococcus saprophyticus* ATCC 15305 que pretende analizar la susceptibilidad de la ureasa, conocido factor de virulencia de este germen, exponiéndolas a diferentes sustancias notifica que la actividad de la ureasa en extractos libres de células y células bacterianas enteras es susceptible a la inhibición por los hidroxamatos como el ácido acetohidroxámico, fosforodiamidatos y los flavonoides que por ello pueden retrasar el aumento del pH urinario que se observa en presencia del *Staphylococcus saprophyticus* y pueden ser útiles para su tratamiento. El omeprazol no muestra efecto sobre dicha ureasa (464).

Coban AY en su estudio sobre 14 aislamientos de *E. coli* con altos niveles de resistencia a quinolonas (CMI 16-512 microg/ml) que intenta examinar el efecto de omeprazol, lansoprazol y verapamilo sobre la CMI de ciprofloxacino no observa diferencias significativas en los valores de resistencia a quinolonas en presencia de 20 microg/ml omeprazol, lansoprazol y verapamilo. De los tres, si declara descensos en la CMI a quinolonas de 2 veces en 6 aislamientos y 4 veces en dos aislamientos en presencia de lansoprazol (465).

Mulder M en su estudio sobre 1.080 urocultivos de pacientes con ITU debido a *E. coli* que procura estudiar los posibles factores de riesgo modificables asociados con la resistencia a ciprofloxacino subraya que ésta se produce en el 10,2 % de los casos, y que en el análisis multivariante se asocian como factores de riesgo independientes a su desarrollo la edad más alta (HR 1,03; 95 % IC 1-1,05), el uso de dos (HR 5,89; 95% IC 3,45-10,03) y tres o más (HR 3,38; 95% IC 1,92-5,97) recetas de fluoroquinolonas, alta ingesta de carne de cerdo (HR 3,68; 95% IC 1,36-9,99) y pollo (HR 2,72; 95% IC 1,08-6,85), así como la prescripción concomitante de suplementos de calcio (HR 2,51; 95% IC 1,20-5,22) e IBP (HR 2,04; 95% IC 1,18-3,51) (466).

Morales Barroso I en su estudio que ensaya considerar posibles factores de riesgo para la colonización rectal por E. coli ST 131, que se ha extendido dramáticamente durante las últimas décadas y se considera un impulsor importante para el rápido aumento de la resistencia a quinolonas, resalta que el uso de IBP (HR 3,08; 95 % IC 0,88-10,8), así como variables asociadas con una mayor necesidad de contacto de persona a persona como mayor edad de los pacientes (HR 1,05; 95 % IC 1,01-1,10), postración en cama (HR 21,1; 95% IC 3,61-160) y necesidad de sonda urinaria (HR 8,4; 95 % IC 0,87-76,9) se asocian significativamente con el riesgo de colonización rectal por E. coli ST 131 (467).

#### **5.2.15. Realización de pruebas de imagen en el grupo A y subgrupos GAa, GAb, GAc, GAd y GAe**

Al reconocer la distribución de realización de pruebas de imágenes en los diferentes subgrupos de GA (figura 81, y las tablas 216 a 221) se recalca que la prueba de imagen que más se utiliza en estos pacientes es la ecografía, seguida de TAC, CUMS y cistografía. La CUMS, en este grupo, está diferenciada de la cistografía simple que se utiliza para valorar posible RVU y grado de cistocele o residuo postmiccional, frente a la CUMS que evalúa placas miccionales. Se observa que la ecografía se realiza más frecuentemente en GAa, seguido de GAd, e igualados GAc y GAb. Tras la ecografía, es el TAC la prueba más habitual, siendo GAa la que la emplea como prueba preferente.

Ya se ha analizado la importancia del uso y el gasto en pruebas de imagen en el contexto de las ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.3. ANÁLISIS DEL GRUPO C**

En el estudio del grupo GC es importante definir los diferentes subgrupos, GCa que son las pacientes que han recibido tratamiento con biofeedback de suelo pelviano con electrodos de superficie sin electroestimulación, GCb que han utilizado como tratamiento D-manosa (Manosar®), GCc que han recibido GAG endovesicales con o sin toxina

botulínica también endovesical, y GCd que han recibido estrógenos tópicos (Colpotrofin®).

### **5.3.1. Edad en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se comunica diferencia significativa en la distribución de la edad (figuras 82 a 84, y la tabla 222) de las pacientes entre los diferentes subgrupos del GC, siendo menor ( $p=0,000001$ ) en GCa con una edad mediana de 56 años (23-71 años), y llega hasta los 69 años (19-88 años) en GCb.

Ya se ha analizado la importancia de la edad como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica, y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.3.2. Índice de masa corporal en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se señala un IMC mediano de 28,12 kg/m<sup>2</sup> (rango 21,83-41,91), no observándose diferencia significativa en la distribución del IMC (figuras 85 a 87, y la tabla 223) entre los diferentes subgrupos del GC ( $p=0,291800$ ).

Ya se ha analizado la importancia de la obesidad como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.3.3. Gastos en tratamiento en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se estima al examinar la distribución de gastos en tratamiento en los subgrupos de GC (figuras 88 a 90, y las tablas 224 a 225) que el gasto mediano es de 767,84 € (rango 234,36-960 €), y el gasto total es de 282.783,54 €. El 80 % de este gasto es debido a GCc, teniendo en cuenta que en estos gastos están incluidos no solamente las instalaciones endovesicales, sino el gasto de consulta, el gasto de personal de enfermería, el gasto en fungibles, etc. En cuanto al gasto en tratamiento les sigue GCa (9,23 %), que también incluye los gastos de hospital y del régimen de protocolo de biofeedback ocupando la consulta de suelo pelviano del Servicio de Rehabilitación del Hospital. El 8,2 % del gasto se debe a GCb, y el 3 % a GCd, que es desde luego lo más barato para el sistema sanitario, ya que una vez la paciente lo adquiere en la farmacia se lo aplica ella misma.

### **5.3.3.1. Biofeedback e ITU**

La alteración en la relajación de la musculatura del suelo pélvico puede llevar a una compresión excesiva del esfínter urinario y aumento en la presión vesical. Estas altas presiones vesicales favorecen el daño de la vía urinaria superior, el desarrollo de RVU y lesiones isquémicas de las paredes vesicales, creando las condiciones favorables junto con el aumento del residuo postmiccional para el desarrollo de ITUr. Además, la disfunción de vaciado puede alterar el flujo laminar de orina a través de la uretra, favoreciendo el retorno de bacterias de la uretra a la vejiga con el consiguiente desarrollo de ITU, que provoca a su vez mayor inestabilidad e incontinencia, y éstas a su vez mayor susceptibilidad a la ITU (266).

Los músculos del suelo pélvico son susceptibles a la biorretroalimentación, que es una forma de terapia conductual que proporciona información instantánea sobre la función de un grupo muscular concreto para modular su respuesta fisiológica. El papel de la biorretroalimentación como una modalidad de tratamiento para múltiples trastornos del suelo pélvico es prometedor (267).

Minardi D en su estudio prospectivo realizado entre 2003 y 2006 realizado sobre 142 pacientes con ITUr que acomete la evaluación de la eficacia de los programas de entrenamiento del suelo pélvico mediante biofeedback notifica asociado a su realización una mejora en la sintomatología miccional de llenado y vaciado, así como una disminución significativa de la prevalencia de ITU que se mantiene en el tiempo, si bien la incidencia de ITU retorna a los valores basales en el 45 % de las pacientes a los 2 años de seguimiento (268).

Khen-Dunlop N en su análisis sobre 60 niños con disfunción de vaciado sin enfermedad neurológica que quiere valorar la eficacia de un programa de biorretroalimentación subraya tras su realización a los 6 meses una cura o mejoría en la incontinencia diurna (96 %) y nocturna (83%), así como ausencia de ITU (84 %) y RVU (50 %). No obstante, después de 21 meses de seguimiento, se declaran recaídas en la incontinencia diurna (8 %) y nocturna (33 %), además de en la ITU (19 %). Por lo que para evitar recaídas parece importante la recomendación de sesiones adicionales (269).

De Paepe H en su análisis prospectivo durante 18 meses sobre 42 niñas con ITUr y disfunción de vaciado que desea valorar el papel de los programas de entrenamiento



vesical basados en la biorretroalimentación resalta que es eficaz en el 84 % de los casos. No obstante, la persistencia de la incontinencia urinaria es un factor de mal pronóstico para la recurrencia de la ITU después del programa de formación, en el que la disinergia vesicoesfinteriana es posible que tenga algún papel (270).

Amira PA en su análisis sobre 72 niñas que trata de conocer la eficacia de biofeedback vesical en la resolución de la disfunción de vaciado y de la ITUr informa tras su realización una significativa normalización de la incontinencia diurna y nocturna, así como del residuo postmiccional y la capacidad vesical. Además, destaca una disminución significativa de la incidencia de ITU, y por ello de la necesidad de profilaxis antibiótica y otros tratamientos farmacológicos asociados a estos programas de entrenamiento (271).

Una revisión sistemática y metaanálisis de tratamientos no quirúrgicos para incontinencia urinaria de esfuerzo sobre un total de 88 ECA y 9.721 mujeres, así como modelización económica utilizando un modelo Markov para averiguar qué combinaciones de tratamientos son más rentables muestra que el entrenamiento muscular del suelo pélvico intenso, ya sea a través de sesiones adicionales (HR 10,7; 95 % IC 5,03-26,2) o con biorretroalimentación (HR 12,3; 95 % IC 5,35-32,7) son el tratamiento más eficaz. Además, el análisis de rentabilidad indica que para las tasas de curación, la estrategia que utiliza cambios en el estilo de vida y entrenamiento muscular del suelo pélvico intenso seguidas de cinta suburetral sin tensión tiene una probabilidad de más del 70% de ser considerado coste-efectivo para todos los valores umbrales para la disposición a pagar por un QALY hasta 50.000 £. Para las tasas de mejora, esta estrategia combinada tiene una probabilidad de más del 50% de ser considerada rentable cuando la disposición de la sociedad a pagar por un QALY adicional es de más de 10.000 £. Los resultados son más sensibles a los cambios en el rendimiento a largo plazo de las formas intensivas de entrenamiento de suelo pélvico (272).

Diokno AC en su ECA multicéntrico sobre 463 mujeres con incontinencia urinaria mayores de 55 años que aspira a comparar la eficacia, el coste y la rentabilidad de las intervenciones conductuales grupales destaca que en los análisis de intención de tratamiento las puntuaciones del ICIQ-UI SF para las intervenciones conductuales grupales son consistentemente más bajas que el control en todos los puntos de corte temporales, pero no logran la diferencia proyectada de 3 puntos. A los 3 meses, la diferencia es de 0,96 puntos (-1,51 a -0,41 puntos), que es estadísticamente significativa

pero clínicamente modesta. Los efectos medios del tratamiento a los 6, 9 y 12 meses son 1,36 (0,32), 2,13 (0,33) y 1,77 (0,31), respectivamente. Se encuentran diferencias significativas en los grupos en todos los puntos de corte temporales a favor de las intervenciones conductuales grupales en todos los resultados secundarios, excepto la fuerza muscular del suelo pélvico. El coste incremental para lograr un éxito en el tratamiento es de 723 \$ a los 3 meses. Es decir, este estudio muestra que las intervenciones conductuales grupales son modestamente eficaces y rentables para reducir la frecuencia, la gravedad y las molestias de la incontinencia urinaria, así como para mejorar la calidad de vida, siendo un enfoque terapéutico prometedor de primera línea (468).

### **5.3.3.2.D-manosa e ITU**

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC que anhela definir los costes, considerando los directos e indirectos así como el coste de capacidad (coste por minuto de atención), asociados a la evaluación y tratamiento de ITUr, además de los costes comparados a largo plazo de varias modalidades preventivas (arándanos, D-manosa, lactobacilo, estrógenos crema o anillo vaginal, autotratamiento antibiótico, profilaxis poscoital, profilaxis continua dosis baja 6-12 meses) afirma que a partir de los precios de las farmacias locales, el coste medio/año de las medidas preventivas se contabiliza en 106 \$, siendo el coste estimado medio al año y la tasa de coste de capacidad media de 49 \$ (35-63 \$) y 0,27 \$/min para D-manosa (182).

Nalliah S en su revisión sistemática sobre las diferentes medidas utilizadas como profilácticas de las ITUr en mujeres en términos de eficacia, tolerabilidad, efectos adversos y coste notifica que la D-manosa muestra la mayor eficacia cuando se la compara con fosfomicina (0,61; 95 % IC 0,02-9,21), NTF (1,52; 95 % IC 0,72-3,24), estrógenos (2,92; 95 % IC 1,13-7,75), TMP-SMX (3,91; 95 % IC 1,38-11,40), arándanos (6,79; 95 % IC 2,67-18,23), y placebo (9,43; 95 % IC 4,9-19,62) (469).

En esta misma revisión sistemática Nalliah S subraya que el factor limitante en la elección de la D-manosa como medida profiláctica tal vez sea su coste. El coste de cada tratamiento por una duración de 6 meses se basa en el National British Formulary. NTF es el medicamento más barato en la revisión. D-Manosa y TMP-SMX son los más caros con unos costes por pack y tratamiento de 6 meses de 34,99 £/pack y 63 £, y 13,83 £/pack (28 tabletas) y 82,98 £, respectivamente. Otras opciones de tratamiento por pack y

tratamiento de 6 meses como los óvulos de estrógenos, cápsulas de arándanos y los comprimidos de fosfomicina oscilaron son de 4,92 £ /pack (15 óvulos) y 8,20 £, 11,96 £/pack (100 capsulas) y 21,53 £, 4,86 £/sobre y 29,16 £, respectivamente (469).

### **5.3.3.3. Glicosaminoglicanos endovesicales e ITU**

Frente a la profilaxis antibiótica convencional, que no siempre es satisfactoria y puede asociarse al desarrollo de resistencias bacterianas, surge como alternativa terapéutica de las ITUr la administración intravesical de ácido hialurónico solo o en combinación con condroitin sulfato con el objetivo de restablecer la capa de GAG del epitelio vesical (115).

Goddard JC en su metaanálisis que incluye ECA de mujeres adultas con ITUr que reciben ácido hialurónico y/o condroitin sulfato reconoce una reducción significativa de la tasa de ITU por paciente/año (-2,56; 95% IC -3,86 a 1,26;  $p < 0,001$ ) y un significativo aumento hasta primera recurrencia de ITU (130,05 días; 95 % IC 5,84 a 254,26;  $p = 0,04$ ), con una mayor calidad de la evidencia para la combinación que para cada uno de ellos por separad (277).

Los resultados del metaanálisis de Goddar JC son consistentes con los del metaanálisis anteriormente publicado en 2013 por De Vita D (278).

Nightingale G en su estudio sobre 30 mujeres con ITUr que ambiciona determinar si la disfunción sexual, medida usando diferentes cuestionarios validados (ICIQ-UI, ICIQ-VS, FSIDS-R, ICIQ-FLUTS, O'Leary/Sant y PGI-I) en ellas mejora después del tratamiento con instilaciones intravesicales de ácido hialurónico comunica que el 57 % padecen distrés sexual. También reseña que las puntuaciones en los cuestionarios, y por tanto la disfunción sexual mejoran significativamente a los 3,6 y 12 meses tras el inicio del tratamiento con instilaciones intravesicales de ácido hialurónico (470).

Desde el punto de vista económico hay ausencia de datos relativos al impacto de la administración de ácido hialurónico/condroitin sulfato intravesical para la gestión de la ITUr. No obstante, Cervigni M en su estudio multicéntrico randomizado sobre 110 mujeres con síndrome de vejiga dolorosa/cistitis intersticial que pretende evaluar la eficacia, seguridad y costes de la administración de ácido hialurónico/condroitin sulfato frente a DMSO señala una significativa disminución del dolor en ambos grupos

terapéuticos ( $p < 0,0001$ ), si bien es mayor y más mantenida en el tiempo con el ácido hialurónico/condroitin sulfato. Ambos tratamientos aumentan la calidad de vida relacionada con la salud, aunque al tener en cuenta los costes directos de la atención sanitaria el ácido hialurónico/condroitin sulfato muestra un perfil de rentabilidad más aceptable con una la relación coste-eficacia incremental de 3.735 €/QALY frente a los 8.003 €/QALY de DMSO (279).

#### **5.3.3.4. Toxina botulínica endovesical e ITU**

Las ITU son una importante causa de morbilidad en el paciente neurológico. En estos pacientes es muy probable que las altas presiones vesicales favorezcan el daño de la vía urinaria superior, el desarrollo de RVU y lesiones isquémicas de las paredes vesicales, creando las condiciones favorables para la ITU sintomática. En este contexto las inyecciones endovesicales de toxina botulínica pueden reducir las ITU al tratar la hiperactividad vesical y reducir la presión vesical (273).

Las inyecciones en el detrusor vesical de toxina botulínica se han convertido en un tratamiento de segunda línea establecido y recomendado para la hiperactividad del detrusor neurogénica e idiopática refractaria, así como una opción terapéutica interesante para el síndrome de vejiga dolorosa. Además, se ha notificado una reducción significativa en las ITU sintomáticas en pacientes con hiperactividad vesical neurogénica después de las inyecciones endovesicales de toxina botulínica (274).

Game X en su estudio sobre 30 pacientes con hiperactividad del detrusor neurogénica que intenta examinar el impacto de recibir una inyección de 300 UI de Botox® en el detrusor notifica una disminución significativa del número de ITU sintomáticas por paciente en los 6 meses posteriores (1,75 +/- 1,87 episodios vs 0,2 +/- 0,41;  $p = 0,003$ ), posiblemente relacionado con la mejora de los parámetros urodinámicos de la capacidad de reserva a baja presión (273).

Se han indicado como posibles mecanismos responsables de la reducción de las ITU sintomáticas después de la aplicación de toxina botulínica el efecto antimicrobiano directo, la disminución de la adherencia bacteriana, la mejora funcional vesical, y efecto antiinflamatorio neurogénico directo (275).

Wöllner J en su estudio prospectivo utilizando toxina botulínica en medios de cultivo con diferentes bacterias habituales responsables de ITU no observa inhibición del crecimiento de ninguna de las cepas bacterianas y por ello declara que la toxina botulínica no tiene ningún efecto antibacteriano directo, sugiriendo que la disminución de ITU sintomáticas en los pacientes con hiperactividad vesical después de las inyecciones de Botox® parece deberse a mecanismos indirectos no del todo completamente entendidos (275).

Wefer B en su análisis multicéntrico de cohortes retrospectivas realizado sobre 214 pacientes con hiperactividad del detrusor neurogénica que procura evaluar los resultados clínicos y el consumo de recursos después de la administración endovesical de toxina botulínica subraya tras ella una disminución significativa ( $p < 0,005$ ) de los episodios de ITU (68 % vs 28 %), de incontinencia urinaria (63 % vs 33 %) y de la necesidad de pañales (58 % vs 28 %). Además, declara una disminución en la media de coste por paciente de 2 a 1 € por día en ayudas para la incontinencia, y de 163 a 80 € por año en tratamiento farmacológico para la ITU (276).

Carlson JJ en su modelo de Markov que ensaya la estimación de los resultados y costes de los pacientes con hiperactividad vesical neurogénica que reciben tratamiento con toxina botulínica, anticolinérgicos o tratamiento de soporte informa que en el caso base el tratamiento con toxina botulínica aumenta los QALYs en 0,059 y los costes en 1.466 \$ en comparación con la mejor atención de apoyo, lo que resulta en un índice incremental de coste-efectividad de 24.720 \$/QALY. La administración intravesical de toxina botulínica también disminuye los episodios de incontinencia por persona/año, que resulta en un coste de 4 \$ por episodio evitado. El análisis de sensibilidad indica que con una voluntad de pagar de 50.000 \$/QALY, la administración intravesical de toxina botulínica tiene una probabilidad del 97% de ser coste-efectiva. En los análisis de subgrupos de cada etiología, la administración intravesical de toxina botulínica produce un índice incremental de coste-efectividad de 32.268 \$/QALY en esclerosis múltiple y 2.182 \$ en lesión de la médula espinal (471).

### **5.3.3.5. Estrógenos tópicos e ITU**

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUr (profilaxis diaria con nitrofurantoína, estrógenos, arándano, acupuntura, y

autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que acomete el estudio de la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente y el pagador y la calidad de la salud relacionada con la salud afirma que desde la perspectiva del pagador, los pacientes sin intervención preventiva experimentan 3 ITU/año con un coste medio anual de 771 \$. Todas las estrategias de prevención trascienden en una reducción de la tasa de ITU. Siendo la tasa de reducción de ITU y el coste medio anual para estrógenos 1,1 ITU/año y 452 \$, respectivamente. Además, al igual que el resto de las medidas preventivas excepto la profilaxis antibiótica diaria, los estrógenos implican un ahorro de costes 319 \$/año de ahorro (196).

En este mismo estudio de Eells SJ desde la perspectiva del pagador observa que todas las estrategias preventivas repercuten en una ganancia de QALD/año (días de vida ajustados a la calidad), siendo en ese sentido para estrógenos 7,6 QALD/año. Todas las estrategias preventivas reflejan un ahorro de costes por QALY ganado para el pagador, excepto la profilaxis antibiótica diaria, siendo para los estrógenos -15.320 \$ de ahorro coste para el pagador por QALY ganado (196).

Por otro lado, en este mismo estudio de Eells SJ al realizar el modelo de 3 ITU/año desde la perspectiva del paciente reconoce que todas las medidas preventivas incluido los estrógenos inciden en costes adicionales salvo el autotratamiento sintomático. En el modelo de 8 ITU/año se comunican hallazgos similares. Sin embargo, el autotratamiento, la profilaxis antibiótica y los estrógenos resultan en ahorro de costes al paciente (472).

Finalmente, en el estudio de Eells SJ al realizar el análisis de sensibilidad para los modelos de pagador señala que el cambio del coste del estrógeno y de la profilaxis antibiótica son las variables más influyentes. Los estrógenos se asocian con significativos ahorros o aumentos del coste del 30 % y 2400 %, respectivamente. Otros costes tienen menos efectos (472).

En resumen, en el estudio de Eells SJ el uso diario de estrógeno y arándano trascienden en reducciones similares en la tasa de ITU y el coste del pagador por QALY ganado. Sin embargo, la profilaxis con estrógenos es limitada a mujeres posmenopáusicas (472).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC que quiere definir los costes, considerando los directos e indirectos así como el coste de capacidad (coste por minuto de atención), asociados a la evaluación y tratamiento de ITU<sub>r</sub>, además de los costes

comparados a largo plazo de varias modalidades preventivas (arándanos, D-manosa, lactobacilo, estrógenos crema o anillo vaginal, autotratamiento antibiótico, profilaxis poscoital, profilaxis continua dosis baja 6-12 meses) estima que a partir de los precios de las farmacias locales, el coste medio/año de las medidas preventivas es de 106 \$, siendo el coste estimado medio al año y la tasa de coste de capacidad media de 830 \$ (800-850 \$) y 10,64 \$/min, 1.288 \$ (1.000-1.600 \$) y 80,49 \$/min para estrógeno en crema y anillo vaginal de estrógenos, respectivamente (182).

Nalliah S en su revisión sistemática sobre las diferentes medidas utilizadas como profilácticas de las ITUr en mujeres en términos de eficacia, tolerabilidad, efectos adversos y coste notifica que la D-manosa muestra la mayor eficacia cuando se la compara con fosfomicina (0,61; 95 % IC 0,02-9,21), NTF (1,52; 95 % IC 0,72-3,24), estrógenos (2,92; 95 % IC 1,13-7,75), TMP-SMX (3,91; 95 % IC 1,38-11,40), arándanos (6,79; 95 % IC 2,67-18,23), y placebo (9,43; 95 % IC 4,9-19,62) (469).

En esta misma revisión sistemática Nalliah S subraya que el factor limitante en la elección de la medida profiláctica tal vez sea su coste. El coste de cada tratamiento por una duración de 6 meses se basa en el National British Formulary. NTF es el medicamento más barato en la revisión. D-Manosa y TMP-SMX son los más caros con unos costes por pack y tratamiento de 6 meses de 34,99 £/pack y 63.00 £, y 13,83 £/pack (28 tabletas) y 82.98 £, respectivamente. Los óvulos de estrógenos tienen un coste por pack y tratamiento de 6 meses de 4,92 £ /pack (15 óvulos) y 8,20 £, respectivamente. Otras opciones de tratamiento por pack y tratamiento de 6 meses como cápsulas de arándanos y los comprimidos de fosfomicina son de 11,96 £/pack (100 cápsulas) y 21,53 £, 4,86 £/sobre y 29,16 £, respectivamente (469).

#### **5.3.4. Días de tratamiento en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se computa al evaluar la distribución de los días de tratamiento en los subgrupos de GC (figuras 91 a 94, y las tablas 226 a 227) que la mediana de días de tratamiento es 20 días (rango 2-248 días), siendo significativamente menores ( $p=0,00001$ ) para GCc con una mediana de 7 días (2-248 días).

Ya se ha analizado la importancia de los días de tratamiento en el contexto de las pacientes con ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el

consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.3.5. Tiempo de evolución de padecimiento de la ITU en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se contabiliza al valorar la distribución del tiempo de evolución de padecimiento de la ITU en los subgrupos de GC (figuras 95 a 98, y la tabla 228) que la mediana de días es de 2.727 días (rango 2.372-3.477 días), no habiendo diferencias significativas en el tiempo de evolución de padecimiento de la ITU en los subgrupos de GC ( $p=0,063887$ ).

Ya se ha analizado la importancia del tiempo de evolución del padecimiento de la ITU como factor de riesgo de ITUR, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.3.6. Primeras consultas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se calcula al apreciar la distribución de primeras consultas en los subgrupos de GC (figuras 99 a 100, y las tablas 229 a 230) que el porcentaje de éstas es 19,18 % para GCa, 22,60 % para GCb, 53,42 % para GCc, y 4,79 % para GCd.

### **5.3.7. Gasto en primeras consultas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se constata que el gasto total en primeras consultas en los subgrupos de GC es de 98.825,94 €, siendo significativamente mayor en GCc frente a GCa (52.797,42 € vs 18.952,92 €;  $p<0,0001$ ), GCb (52.797,42 € vs 22.337,37 €;  $p<0,0001$ ) y GCd (52.797,42 € vs 4.738,23 €;  $p<0,0001$ ).

### **5.3.8. Consultas sucesivas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se notifica al considerar la distribución de consultas sucesivas en los subgrupos de GC (figuras 101 a 103, y la tabla 233) que el número mediano es de 3 consultas (rango 1-12 consultas), no habiendo diferencias significativas en el número de consulta sucesivas en los subgrupos C ( $p=0,702677$ ).



### **5.3.9. Gasto en consultas sucesivas en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se subraya que el gasto total mediano en consultas sucesivas (figuras 104 a 106, y la tabla 234) en los subgrupos de GC es de 413,97 € (rango 137,99-1.655,58 €), no habiendo diferencias significativas en el gasto de consulta sucesivas en los subgrupos C ( $p=0,702677$ ).

Ya se ha analizado la importancia del gasto en consultas en el contexto de las medidas preventivas de la ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.3.10. Gasto en pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se declara que el gasto total mediano en pruebas de imagen (figuras 107 a 109, y la tabla 235) en los subgrupos de GC es de 357,51 € (rango 79,45-888,56 €), no habiendo diferencias significativas en el gasto de pruebas de imagen en los subgrupos C ( $p=0,162287$ ).

Ya se ha analizado la importancia del gasto en pruebas de imagen en el contexto de la ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.3.11. Clasificación de ASA en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se resalta al evaluar la distribución de la clasificación de ASA que hay diferencias significativas en la asignación de ASA I, II y III en los subgrupos de GC (figura 110, y las tablas 236 a 240). ASA I es significativamente más frecuente en GCa (29,58 % vs 2,82 %), GCb (28,17 % vs 2,82 %) y GCc (39,44 % vs 2,82 %) frente a GCd ( $p<0,0001$ ). ASA II es significativamente más frecuente ( $p < 0,0001$ ) en GCc frente a GCa (58,62 % vs 12,07 %), GCb (58,62 % vs 20,69 %) y GCd (58,62 % vs 15 %). También ASA III es significativamente más frecuente ( $p<0,0001$ ) en GCc frente a GCa (94,12 % vs 0 %), GCb (94,12 % vs 5,88 %) y GCd (58,62 % vs 0 %).

Ya se ha analizado la importancia de la clasificación de ASA como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente

hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.3.12.Resultado del urocultivo en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se reconocen diferencias en la distribución de urocultivos a los que ha sido sometida la paciente antes de la primera consulta o consulta de inicio para ser incluida en este estudio en el momento que se inician las medidas preventivas entre los diferentes subgrupos del GC (figura 111, y las tablas 241 a 247), siendo los gérmenes más frecuentemente aislados *E. coli*, seguido de *E. faecalis* y *K. pneumoniae*. Además, en todos los subgrupos del GC es más frecuente en este primer resultado de urocultivo el positivo frente al negativo. En todos los urocultivos (+) y negativos tiene significativamente ( $p < 0,0001$ ) el mayor porcentaje el subgrupo GCc (figura 112, y las tablas 248 a 251), con un 55,57 % y un 43,59 %, respectivamente. El aislamiento de *Candida*, sobre todo *albicans* también es más habitual en subgrupo GCc.

Ya se ha analizado la importancia del resultado y del gasto en urocultivo en el contexto de las medidas preventivas de la ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.3.13.Resultado de la citología de orina en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

La citología de orina no se realiza en todos los casos, sólo cuando está indicada, en pacientes fumadoras, contacto con tóxicos en su trabajo o en medio ambiente, o bien por la clínica por ejemplo ante la presencia de hematuria con urocultivo negativo. El resultado más frecuente de la citología en los diferentes subgrupos de GC es negativa/normal.

Se comunican diferencias del resultado de citología de orina en negativa/normal en los diferentes subgrupos de GC, siendo significativamente menos frecuente en GCd frente GCa (5,8 % vs 20,29 %;  $p < 0,0001$ ), GCb (5,8 % vs 21,74 %;  $p < 0,0001$ ) y GCc (5,8 % vs 52,17 %;  $p < 0,0001$ ). Se señala más frecuencia de hongos/*Trichomonas* (100 %), leucocituria (66,67 %) y bacteriuria (42,86 %) en subgrupo GCc (figura 114, y las tablas 256 a 261).

#### **5.3.14. Gasto en citología de orina en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se señala al examinar la distribución del gasto en citología de orina en los subgrupos de GC (figura 115, y las tablas 262 a 264) que el gasto total es de 21.523,32 €, siendo significativamente mayor ( $p < 0,0001$ ) en subgrupo GCc frente GCa (11.498,76 € vs 4.127,76 €), GCb (11.498,76 € vs 4.864,86 €) y GCd (11.498,76 € vs 1.031,94 €).

Ya se ha analizado la importancia de la citología de orina en el contexto de la ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

#### **5.3.15. Diagnósticos secundarios en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se notifica en la distribución de diagnósticos secundarios de los diferentes subgrupos de GC (figura 116, y las tablas 265 a 272) que la HTA es el diagnóstico secundario más frecuente en estas pacientes, siendo más frecuente en subgrupo GCc, seguido de artrosis en subgrupo GCd, ansiedad y depresión ambos en GCd.

Ya se ha analizado la importancia de los diagnósticos secundarios como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

#### **5.3.16. Antecedentes obstétricos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se subraya en la distribución de antecedentes obstétricos de los diferentes subgrupos de GC (figura 117, y las tablas 273 a 277) que la histerectomía es significativamente más frecuente en subgrupo GCd frente a GCa (28,57 % vs 0 %;  $p < 0,0001$ ), GCb (28,57 % vs 3,03 %;  $p = 0,0009$ ) y GCc (28,57 % vs 3,85 %;  $p = 0,0005$ ). Este antecedente de histerectomía en el subgrupo GCd posiblemente se deba a que las histerectomías pertenecen a una serie histórica que en alto número de casos asociaba anexectomía simultánea con la consiguiente necesidad de estrógenos tópicos.

Tras la histerectomía, los antecedentes obstétricos más habituales son el parto distócico y eutócico, también en subgrupo GCd, ambos con una frecuencia del 14,29 %.

Ya se ha analizado la importancia de los antecedentes obstétricos como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

#### **5.3.17. Antecedentes quirúrgicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se declara en la distribución de antecedentes quirúrgicos de los diferentes subgrupos de GC (figura 118, y las tablas 278 a 282) que el más frecuente es la cirugía abdominal (42,86 %), seguida de la cirugía otorrinolaringológica (14,29 %), ambos significativamente más frecuentes ( $p < 0,05$ ) en subgrupo GCd frente a GCa, GCb y GCc.

Ya se ha analizado la importancia de los antecedentes quirúrgicos como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

#### **5.3.18. Alergias en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se resalta en la distribución de alergias de los diferentes subgrupos de GC (figura 119, y las tablas 283 a 287) que es más frecuente la alergia a antibióticos (4,04 %) y AINE (3,03 %) en subgrupo GCb, aunque sin significación frente al resto de los subgrupos. No se informa alergia a contraste en subgrupo GCb.

Ya se ha analizado la importancia de la alergia como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

#### **5.3.19. Hábito tabáquico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se destaca en la distribución del hábito tabáquico de los diferentes subgrupos de GC (figura 120, y las tablas 288 a 292) que es más frecuente fumar en las pacientes del subgrupo GCc, aunque sólo se observa diferencia significativa con subgrupo GCa (6,41 % vs 0 %;  $p = 0,014$ ), no así con el resto de subgrupos GC.

Ya se ha analizado la importancia del hábito tabáquico como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético

impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.3.20. Tratamiento concomitante en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se indica al valorar la distribución de los tratamientos concomitantes de los diferentes subgrupos de GC (figura 121, y las tablas 293 a 300) que lo más habitual es que no haya tratamiento concomitante, especialmente en subgrupo GCa (78,57 %), seguido de GCb (69,70 %), GCc (42,31 %), y menos GCd (14,29 %). El hecho de que no se reporten tratamientos concomitantes en subgrupo GCa, que son aquellas pacientes que utilizan biofeedback de suelo pelviano como tratamiento preventivo de las ITU de orina, puede interpretarse como una posible tendencia general de estas pacientes que eligen esta opción terapéutica no farmacológica frente a otros posibles tratamientos.

Ya se ha analizado la importancia de los tratamientos concomitantes como factor de riesgo de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

### **5.3.21. Uso analgésicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se recalca al valorar la distribución del uso de analgésicos de los diferentes subgrupos de GC (figura 122, y las tablas 301 a 305) que se consume más paracetamol (14,29 %), ibuprofeno (14,29 %), y ketoprofeno (9,52 %), en subgrupo GCd. Sólo se manifiesta consumo de tramadol en subgrupo GCa (3,57 %), y no se consume metamizol/nolotil en subgrupos GCc y GCd, ni paracetamol en GCb.

### **5.3.22. Gasto en analgésicos en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se observa al evaluar la distribución del gasto en analgésicos de los diferentes subgrupos de GC (figura 123, y las tablas 306 a 310) que el mayor volumen de gasto en analgésicos es debido al consumo de ketoprofeno en GCc, seguido de GCb y GCd. También es reseñable el consumo de paracetamol y metamizol/nolotil, en GCc y GCb, respectivamente.

Ya se ha analizado el uso y gasto en analgésicos en el contexto de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en

el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

#### **5.3.23. Uso protector gástrico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se registra al valorar la distribución del uso de protector gástrico de los diferentes subgrupos de GC (figura 124, y las tablas 311 a 313) que el más habitualmente consumido es omeprazol, especialmente en subgrupo Gc (83,3 %), seguido de lansoprazol que utiliza de forma homogénea (33 %) en subgrupos GCb, GCc y GCd.

Ya se ha analizado el uso de protector gástrico en el contexto de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

#### **5.3.24. Gasto en protector gástrico en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se reconoce al valorar la distribución del gasto en protector gástrico de los diferentes subgrupos de GC (figura 125, y las tablas 314 a 316) que es mayor debido al consumo de lansoprazol en el subgrupo GCb, seguido del gasto en consumo de lansoprazol en GCd, y tras ellos el gasto en consumo de omeprazol en GCc. No existe una correlación con el consumo de protector gástrico, al ser más caro el lansoprazol que el omeprazol. Por ello, el gasto en protector gástrico es mayor en el subgrupo donde más lansoprazol se consume, es decir en el subgrupo GCb.

El Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social en su Prestación Farmacéutica Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2017 informa que el gasto farmacéutico por receta en 2016 se sitúa en 10.349 millones de €. Entre 2010 y 2016 el gasto farmacéutico ha disminuido un 18,6%. Desde la puesta en marcha de las medidas del Real Decreto-Ley 16/2012 ha habido un ahorro en el gasto farmacéutico a través de la facturación de recetas médicas del SNS de 6.621,9 millones de €. El gasto por habitante/año, a través de la facturación de recetas médicas del SNS, se sitúa 2016 en 222,3 €, un 4% más que en 2015. Entre 2010 y 2016 ha disminuido un 17,8%. El subgrupo farmacológico de mayor consumo en número de envases a través de recetas médicas del SNS corresponde a los inhibidores de la bomba de protones. El Omeprazol, fármaco de elección de este grupo, es el principio activo de mayor utilización (52,3 millones de

envases; supone el 5,6% del total de medicamentos), aunque ha disminuido un 3,1% su consumo respecto a 2015; su dosis por habitante7 día es de 96,9 y su coste tratamiento/día de 0,1 € (473).

El consumo de medicamentos genéricos alcanza una cuota del 47,5% del total de los envases de medicamentos facturados y un 22,5% del importe. Entre 2010 y 2016 el consumo en número de envases ha aumentado un 77% y el porcentaje en importe se ha duplicado. Los principios activos que más envases facturan coinciden en una gran proporción con los del consumo total. El Omeprazol es el principio activo de mayor consumo en envases de presentaciones genéricas (46,8 millones de envases) (256).

Martínez Gorostiaga J en su estudio descriptivo sobre la prescripción de 200 Médicos de Familia en el periodo 200-2014 que pretende analizar los gastos de los inhibidores de la bomba de protones dispensados y la aceptación relativa del omeprazol en comparación con otros IBP destaca que la prescripción de IBP aumenta un 23,75%, mucho mayor que el de otros países europeos, si bien la prescripción relativa al omeprazol en comparación con otros IBP disminuye en un 4,56 %, y también el gasto global de estos medicamentos disminuye en un 17,60% debido a la caída de precios (474).

Mares-García E en su estudio observacional transversal en tres farmacias comunitarias de una región española en 2013 en el que participaron un total de 302 pacientes con receta para IBP que intenta examinar la magnitud de la prescripción no recomendada por directrices de estos fármacos, sus factores de riesgo y gastos asociados indica prescripción no recomendada por directrices el 63,6 % de los casos, con un coste medio asociado a ésta de 3,24 € al mes. Los factores significativamente asociados ( $p<0,05$ ) con la prescripción no recomendada por directrices de IBP son consumo de antidepresivos (HR 2,66;  $p=0,001$ ), osteoporosis (HR 3,53;  $p=0,001$ ) osteoartritis (HR 3,5;  $p<0,001$ ), y número total de enfermedad crónicas (HR 0,73;  $p=0,003$ ) (475).

Vaquero MB en su estudio sobre 592 recetas de servicio de salud pública para omeprazol 20 mg, prescritas por 56 Médicos de Atención Primaria con una alta tasa de prescripción para este principio activo, dispensadas en 16 farmacias reporta que los Médicos de Atención Primaria tienden a tener en cuenta el coste de la droga y elegir medicamentos más baratos incluso cuando estos no son genéricos. En todos los casos de sustitución de los medicamentos prescritos (14% de las recetas), se dispensa un medicamento genérico y el 76% de ellos son más caros que el medicamento prescrito. Es

decir, que cuando los farmacéuticos sustituyen el medicamento prescrito, tienden a dispensar un medicamento genérico, si bien a veces puede ser más caro (476).

### **5.3.25. Realización de pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se comunica al juzgar la distribución del uso de pruebas de imagen en los diferentes subgrupos de GC (figura 126, y las tablas 317 a 321) que las más frecuentemente realizadas son la TAC, especialmente en subgrupo GCc (31,62 %), seguida de Ecografía renal-vesical, sobre todo en subgrupo GCd (28,57 %), y CUMS, principalmente en subgrupo GCa (21,43 %).

### **5.3.26. Gasto en pruebas de imagen en el grupo C y subgrupos GCa, GCb, GCc y GCd**

Se señala al analizar la distribución del gasto en pruebas de imagen en los diferentes subgrupos de GC (figura 127, y las tablas 322 a 328) que el gasto total es de 79.032,99 €, y la mayor parte de este corresponde a la realización de TAC que asciende a 52.686 €, siendo para Ecografía renal-vesical, CUMS, UIV y cistografía de 7.150,5 €, 12.780 €, 1.110,18 €, 5.306,31 €, respectivamente.

El gasto total en TAC es significativamente mayor ( $p < 0,0001$ ) en GCc frente a GCa (32.489,7 € vs 8.341,95 €), GCb (32.489,7 € vs 9.220,05 €) y GCd (32.489,7 € vs 2.634,3 €).

El gasto total en Ecografía renal-vesical también es significativamente mayor ( $p < 0,0001$ ) en GCc frente a GCa (3.972,5 € vs 1.509,55 €), GCb (3.972,5 € vs 1.191,75) y GCd (3.972,5 € vs 476,7 €).

Al igual que las anteriores, el gasto total en CUMS también es significativamente mayor ( $p < 0,0001$ ) en GCc frente a GCa (6.645,6 € vs 3.067,2 €), GCb (6.645,6 € vs 2.556) y GCd (6.645,6 € vs 511,2 €).

Ya se ha analizado el uso y gasto en pruebas de imagen en el contexto de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.



## **5.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

El análisis multivariante se realiza utilizando una variable de referencia central, en este caso es el gasto total que se ha producido en relación con las ITUr y con la profilaxis durante un año de seguimiento, y se valora como se relacionan con ésta el resto de las variables. Se ha realizado el análisis multivariante para el grupo general, y posteriormente para los grupos GA, GB y GC.

### **5.4.1. Análisis multivariante del grupo general**

Se notifica que en el grupo general las variables significativas ( $p=0,0001$ ) que se relacionan con el gasto total que se ha producido en relación con la ITUr durante un año de seguimiento son la edad, el gasto en tratamiento, los días de tratamiento, y el gasto en pruebas de imágenes (figuras 128 a 129, y la tabla 329). Es decir, se observa significativamente más gasto a más edad, más gasto en tratamiento, más días de tratamiento y más gasto en pruebas de imagen.

Ya se han analizado edad, días de tratamiento y gasto en pruebas de imagen en el contexto de la ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

La terapia antimicrobiana sigue siendo el pilar del tratamiento en pacientes con ITU. La terapia inicial suele ser empírica con modificaciones posteriores basadas en el urocultivo y la sensibilidad. No obstante, la necesidad de cultivo rutinario de orina es discutible por algunos autores, que defienden la terapia empírica en la mayoría de los pacientes con cultivos de orina reservados para aquellos en quienes el tratamiento inicial falla o la infección se repite. En los patrones de prescripción se ha detectado una tendencia hacia el uso de antibióticos más caros como las fluoroquinolonas como primera línea de tratamiento para la ITU. El coste medio de un ciclo de tratamiento con fluoroquinolona es más de 6 veces la de TMP-SMX. Esta tendencia puede deberse en parte a una mayor atención ambulatoria, una mayor disponibilidad y comercialización de estos productos. Sin embargo, tiene el potencial de aumentar los costes generales y la resistencia antimicrobiana. Los esfuerzos para retrasar la aparición de patógenos farmacorresistentes dependen en gran medida de los futuros patrones de prescripción (161).

Ante una paciente con cistitis aguda tradicionalmente se han administrado cursos de antibiótico de 7-10 días. No obstante, los ciclos cortos de una dosis o 3 días aparecen como tan eficaces como los cursos más largos, aunque pueden asociar más alta tasa de fracaso del tratamiento, si bien con menor coste y una menor incidencia de efectos secundarios (314).

François M en su estudio desarrollado en Francia sobre los costes directos e indirectos de pacientes con ITU que visitan a Médicos de Atención Primaria reconoce que se prescriben antibióticos al 98% (96–99%) de las pacientes, así como otros tratamientos (p. ej: analgésicos, antifúngicos, reguladores de tránsito digestivo, tratamientos hormonales, IBP con AINE y corticosteroides para casos con alergias a antibióticos) al 17% (13–22%). Los costes promedio debido a medicamentos recetados por paciente son 12,68 € (11.5–13.83 €) desde la perspectiva social y 7,30 € (6,60–8,01 €) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Francés (167).

Wilke T en su estudio de consumo de recursos sanitarios y costes directos derivados del tratamiento de la ITU en pacientes con DM tipo 2, realizado sobre 456.586 pacientes alemanes a lo largo de 2 años reconoce que en el 74,8 % de los eventos de ITU se prescriben los antibióticos recomendados para tales infecciones, durante una media de 10,5 días (5-13,5), aunque el 26,9 % requieren la prescripción de más de 1 antibiótico. Los costes promedio debido a antibióticos por evento de ITU son de 18,63 € (12,77-23,98 €), con un coste medio por receta de 24,92 € (15,60-24,75 €) (178).

Ciani O en su análisis retrospectivo de costes e impacto en calidad de vida sobre 309 mujeres con antecedentes de ITU comunica que los costes medios anuales directos por tratamientos farmacológicos son 96 € (160).

Li X en su análisis retrospectivo sobre 4.284 pacientes (61,4 % mujeres) que estudia los costes directos de hospitalización asociados con ITU complicada en el Sur de China entre 2008-2013 señala que el coste medio por tratamiento farmacológico es de 710,31 \$ con una diferencia significativa en los costes medio por tratamiento farmacológico entre aquellos casos que precisan (1.146,61 \$; 95 % IC 0-40.267,45 \$) o no cambio en la medicación antibiótica (394,66 \$; 95 % IC 0-6.205,73 \$) durante el proceso asistencial ( $p < 0,01$ ) (185).

En este estudio de Li X es destacable el coste medio por tratamiento fitoterápico de 184,77 \$, estimándose también una diferencia significativa en los costes medios por tratamiento fitoterápico entre aquellos casos que precisaron (224,88 \$; 95 % IC 0-

6.350,98 \$) o no cambio en la medicación antibiótica (155,75 \$; 95B% IC 0-3.031,23 \$) durante el proceso asistencial ( $p < 0,01$ ) (477).

MacVane SH en su análisis de cohorte retrospectivo sobre 2.345 pacientes ingresados con ITU en el Hospital de Hartford que compara resultados clínicos y económicos entre los producidos por gérmenes productores de BLEE frente a no-BLEE notifica que no hay diferencias significativas en el éxito clínico, la mortalidad o la readmisión de 30 días entre ambas cohortes. Entre los pacientes con gérmenes productores de BLEE, los que reciben antibióticos apropiados dentro de 48 horas son significativamente más propensos a lograr el éxito terapéutico (100% vs 77,1%;  $p < 0,04$ ). No obstante, muchos de los pacientes con ITU debida a gérmenes productores de BLEE, requieren cambiar la antibioterapia inicial, siendo el ertapenem la elección más frecuente (57,6 %). En comparación con la infección por no-BLEE, los pacientes con ITU por gérmenes productores de BLEE demandan más días de terapia antibiótica (8 días vs 5 días;  $p < 0,03$ ). En cualquier caso, los costes de antibióticos contribuyen mínimamente al coste total, representando menos del 1% del mismo (0,5% para los casos BLEE vs 0,1% para los controles no-BLEE) (169).

Wagenlehner F en su estudio multicéntrico en 5 países europeos mediante cuestionario autoadministrado que valora impacto económico y calidad de vida en 2.715 mujeres afectadas previamente por ITU y actualmente por una ITU aguda subraya que el consumo de antibióticos para curar una ITU bacteriana representa otro factor determinante de los costes directos. En el estudio el 80,3% de las mujeres se trata al menos una vez con antibióticos para las ITU (69,8-89,7 %). La media el número de recetas con antibióticos es de 2,89 (2,17-3,42). El número medio de recetas de antibióticos por persona en Alemania es 3,36. Basado en los costes promedio de 16,24 € por envase para la primera recomendación de antibióticos en el tratamiento de la cistitis por las guías del Sistema Sanitario Alemán se computa un coste medio aproximado para el Sistema Nacional Sanitario Alemán de 54,57 €/año, asumiendo el mejor de los casos donde el tratamiento de primera línea es eficaz para curar la ITU (175).

Vallejo-Torres L en su estudio retrospectivo multicéntrico sobre 644 pacientes hospitalizados con ITU complicada como primer diagnóstico que procura estimar el coste por episodio y explorar los factores asociados a la variación de costes en 20 países (8 con alta prevalencia de gérmenes multirresistentes) resalta que el número medio de días de terapia antibiótica antes, durante y después de la hospitalización son 2, 12 y 6 días,

respectivamente. El coste total medio por terapia antibiótica es de 224 €, la mayor parte 197,8 € (88 %) debido al tratamiento antibiótico durante el ingreso. El coste de la terapia antibiótica representa el 3,7 % del coste medio total por evento de ITU complicada (176).

Yu S en su análisis retrospectivo sobre 73.151 pacientes con DM tipo 2 que ensaya estudiar la ocurrencia y los costes entre casos incidentes y prevalentes de ITU (con/sin historia previa de ITU en el año previo) contabiliza que los costes medios relacionados con la ITU entre los casos prevalentes frente a los incidentes son, respectivamente 61 \$ frente a 35 \$ ( $p < 0,0001$ ) para antibióticos. Mayoritariamente recibieron antibióticos (62,3-66,1 %), no siendo infrecuente varios tratamientos ni tratamientos largos. Dentro de los pacientes con DM tipo 2, los pacientes con ITU gastan 243 \$ por paciente/año adicionales en medicamentos recetados, en relación con los que no tienen ITU (179).

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITU antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que acomete la evaluación del impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo calcula que antes del inicio de la vacuna, las pacientes son tratadas con una media de 7,34 envases y 2,12 tipos de antibióticos por paciente/año, siendo la más frecuentemente utilizada fosfomicina (94 % de las pacientes en algún momento) (180, 181).

En este mismo estudio, Carrión López P constata tras recibir la vacuna una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del número de envases de antibióticos utilizados de 7,34 a 2,89 por paciente/año, es decir el porcentaje medio de disminución es 54,6 %, con disminución media de 4,53 envases de antibióticos utilizados por paciente/año (180, 181).

Por otro lado, Carrión López P observa tras la vacunación una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del número de uso de antibióticos diferentes de 2,12 a 1,22, es decir el porcentaje medio de disminución es del 18,4 %, con disminución media de 0,9 antibióticos diferentes por paciente/año (180, 181).

Finalmente, Carrión López P registra que antes de la vacunación, el gasto medio en antibioterapia por paciente/año es de 42,7 €, correspondiendo el mayor gasto al uso de fosfomicina (16,5 €), y la combinación de amoxicilina-clavulánico (9,9 €). Tras recibir la vacuna, se reconoce una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por

paciente/año en tratamiento antibiótico de 42,7 a 16,5 €, es decir el porcentaje medio de disminución es del 49 %, con disminución media de 25,2 € por paciente/año (180), (181).

Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITUr en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo RIVUR (ECA de 2 años de 607 niños informa que profilaxis antimicrobiana TMP/SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) comunica que los costes medios son más altos para la profilaxis antibiótica frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, pero observándose 12,7 % menos ITU. El modelo incorpora los costes de medicamentos, imágenes, complicaciones como la PNA, la probabilidad de cirugía y la pérdida de trabajo. El coste anual de medicación para TMP/SMX se calcula de acuerdo con el coste real en 490 \$ según el promedio de dos grandes cadenas de farmacias (183).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC quiere definir el impacto económico del manejo a largo plazo de las ITUr no complicadas incluido los costes por minuto dedicado activamente a brindar atención a cada uno de los aspectos del tratamiento de la ITUr, es decir visita al urólogo, análisis de orina y urocultivo, pruebas complementarias y tratamientos agudos y a largo plazo. Las alternativas terapéuticas contempladas son: medidas conservadoras (D-manosa, lacobacilo, arándanos y estrógenos), profilaxis antibiótica (continua, postcoital y autotratamiento) y cistoscopia con fulguración de trigonitis. El autor señala mediante esta metodología TDABC que la ITUr en la mujer implica una significativa inversión económica y de tiempo para su evaluación y tratamiento. El coste basal de la ITUr es de 1.100 \$. El tratamiento antibiótico para el episodio agudo varía de 9 \$ (1,32 \$/min) para 7 días de TMP/SMX oral a 3.970 \$ para 14 días de Ertapenem IV (8,02 \$/min) (182).

#### **5.4.2. Análisis multivariante del grupo A**

Se subraya que en el grupo GA, que corresponde a aquellas que han realizado profilaxis con antibiótico en pauta supresiva convencional, las variables significativas ( $p=0,0001$ ) que se relacionan con el gasto total que se ha producido en relación con la ITUr durante un año de seguimiento son el IMC, los días de tratamiento, los gastos en pruebas de imágenes, la clasificación ASA II, la clasificación ASA III, la categoría no DM, la categoría exfumadora y el uso de analgésicos (figuras 130 a 131, y la tabla 329).

Ya se ha analizado el IMC, los días de tratamiento, el gasto en pruebas de imagen, la clasificación de ASA, el hábito tabáquico y el uso analgésicos en el contexto de la ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

#### **5.4.2.1. Impacto económico de la Diabetes Mellitus en ITU**

La DM tipo 2 es un trastorno metabólico crónico y progresivo, que se asocia a un riesgo elevado de otras condiciones médicas en comparación con los no diabéticos, incluida la inmunosupresión, y es por ello un factor de riesgo conocido para ciertas enfermedades infecciosas (179).

Aunque todos somos susceptibles a padecer una ITU, y hay subpoblaciones específicas que tienen un mayor riesgo como los niños, las embarazadas, los ancianos, diabéticos, inmunodeprimidos, lesionados neurológicos y portadores de catéteres, en general las mujeres son más susceptibles a la ITU que los varones (307).

La bacteriuria asintomática y las ITU son más frecuentes en los pacientes con DM tipo 2, especialmente en aquellos con mayor tiempo de evolución y peor control glucémico, estando aumentadas además en estos pacientes las complicaciones graves como afecciones enfisematosas de la vejiga o el riñón, el absceso renal y la necrosis papilar renal. También las formas de infección atípicas y resistentes son más comunes en estos pacientes. Esta mayor frecuencia de ITU en los pacientes con DM tipo 2 parece estar relacionada con déficits inmunitarios, alteraciones en el vaciado vesical debido a neuropatía autonómica y elevados niveles de glucosa en orina que facilitan el crecimiento de patógenos (179).

La DM tipo 2 aumenta el riesgo de ITU. Se ha descrito que el paciente que sufre DM tiene más de 4 veces más probabilidades de tener ITU, y que el riesgo relativo ajustado de ITU entre las mujeres con DM es de 1,53 (95%: 1.45 – 1.60) (172).

La DM tipo 2 duplica el riesgo de ITU, con incidencia de ITU en estos pacientes de más de 100 casos/1.000 pacientes/año. Además, esta ITU se puede complicar y requerir hospitalización, y por tanto imponer un mayor consumo de recursos y una sustancial carga económica a los sistemas sanitarios. En definitiva, la ITU es común y

puede imponer una carga de coste médico directo considerable entre los pacientes con DM tipo 2 (179).

Los pacientes diabéticos con antecedentes de ITU tienen más riesgo de una subsiguiente ITU, y por ello mayor utilización de los recursos sanitarios y mayor carga de costes, ya sea por un número mayor de eventos de ITU en el año o por episodios más graves (205).

La ITU acontece en el 9-20% de las mujeres y el 3-11% de los pacientes varones con DM, y estos pacientes experimentan un mayor riesgo de bacteriemia, hospitalización y mortalidad. No obstante, pocos estudios reportan resultados a largo plazo sobre el posible efecto a nivel renal de la ITU en estos pacientes con especial tendencia a desarrollar enfermedad renal crónica (478).

Wilke T en su estudio de consumo de recursos sanitarios y costes directos derivados del tratamiento de la ITU en pacientes con DM tipo 2, realizado sobre 456.586 pacientes alemanes a lo largo de 2 años computa que en el análisis global de costes los de atención sanitaria por paciente y año son 3.916 €, mayores en el grupo ITU que en el grupo no-ITU. La edad avanzada, la comorbilidad, antecedente de otra infección no-ITU, y especialmente el deterioro de la función renal se asocian significativamente a mayores costes por evento de ITU. Al comparar todos los costes de atención médica en los pacientes con DM tipo 2 contabiliza que haber sufrido al menos un evento de ITU se traduce en un aumento medio de los costes por salud de 10,73 € por día del paciente, o lo que es lo mismo unos costes incrementales asociados a ITU de 3.916,45 € por año. Esto supone una carga sanitaria asociada a la ITU para el Sistema Nacional Sanitario Alemán de más de 1,5 billones de € por año en estos pacientes (178).

En este mismo estudio, Wilke T computa que las ITUr se asocian con un significativamente mayor número de visitas al urólogo (0,4 visitas; 95 % IC 0-0,6 visitas), un uso más frecuente de antibióticos (84 %), un mayor número de antibióticos recetados (35,4% al menos dos prescripciones), y una mayor duración de tratamiento antibiótico (12,5 días; 95 % IC 7-16,2 días). Por ello, las ITUr se asocian a significativamente mayores costes promedio (336,34 €; 95 % IC 114,07-978,42 €), costes por tratamiento ambulatorio (155,36 €; 95 % IC 87-681,74 €), costes por visitas ambulatoria (148,85 €; 95 % IC 85,54-668,03 €), costes por antibiótico (27,34 €; 95 % IC 18,15-25,89 €), y costes por receta (22,96 €; 95 % IC 15,35-25,76 €) (178).

Kim K en su análisis prospectivo que desea considerar el efecto de un protocolo predeterminado para la gestión de PNA sobre las tasas de hospitalización y los costes médicos en 388 pacientes atendidos en Urgencias resalta que los pacientes diabéticos no se asocian a una significativamente mayor tasa de ingresos o revaloración en Urgencias. Los pacientes de edad avanzada requieren significativamente más número de ingresos que los jóvenes, si bien los datos de alta acuden a ser revalorados en la Urgencia de igual que los jóvenes. Por lo tanto, no todos los pacientes diabéticos o mayores requieren ingreso (192).

Yu S en su análisis retrospectivo sobre 73.151 pacientes con DM tipo 2 que trata de estudiar la ocurrencia y los costes entre casos incidentes y prevalentes de ITU (con/sin historia previa de ITU en el año previo) señala que el 8,2% de los sujetos diabéticos tiene 1 o más episodios de ITU al año, más frecuente en mujeres que en varones (12,9% vs 3,9%), de los cuales el 33,8% tiene antecedentes de ITU. La prevalencia de ITU en diabéticos aumenta con la edad, sobre todo en los varones, y en las mujeres hay dos picos de prevalencia a los 25-34 años y en las mayores de 75 años (179).

Por otro lado, Yu S en su análisis retrospectivo sobre 73.151 pacientes con DM tipo 2 estima que los pacientes con ITU tienen significativamente más visitas ambulatorias (24,47 vs 17,77), un mayor riesgo de hospitalización (26,73% vs 12,66%), y mayor duración de la hospitalización (1,99 vs 0,71 días). Por lo tanto, los costes relacionados con la ITU entre los casos prevalentes frente a los incidentes son, respectivamente, 603 \$ vs a 447 \$ ( $p=0,033$ ) para servicios ambulatorios, 1,607 \$ vs a 1,819 \$ ( $p=NS$ ) para hospitalizaciones, y 61 \$ vs a 35 \$ ( $p<0,0001$ ) para antibióticos. La ITU se asocia con un coste medio incremental total de todas las causas de 7.045 \$ (4.130-13.051 \$) por paciente/año con ITU. El gasto de las hospitalizaciones y las visitas ambulatorias son los determinantes más altos de los costes relacionados con la ITU, aunque menos del 10% de estos tienen una hospitalización relacionada con la ITU. Es conocido que la diabetes es un factor de riesgo para peores resultados en pacientes hospitalizados con ITU (179).

Chi PF en su estudio sobre 225 pacientes diabéticos ingresados con ITU de 2001 a 2011, divididos en pacientes con enfermedad renal temprana con tasa filtrado glomerular  $\geq 30$  ml/min y avanzada con tasa filtrado glomerular  $< 30$  ml/min, observa que



un mal control glucémico contribuye a necesitar ingreso debido a ITU en los pacientes con enfermedad renal tanto temprana como tardía, los pacientes con enfermedad renal temprana muestran mayor glucosa urinaria, y que la lesión renal aguda se produce más al ingresar a los pacientes con enfermedad renal tardía. Sin embargo, si la ITU se cura casi todos los pacientes diabéticos volvieron a sus tasas de filtrado glomerular 6 meses más tarde. Se sugiere el reconocimiento temprano de factores de riesgo de fracaso renal, así como el tratamiento agresivo de la ITU en lugar de la profilaxis antibiótica para la bacteriuria asintomática en estos pacientes (478).

Di Mauro M en su estudio sobre 240 pacientes con DM e ITU que aspira a conocer la eficacia y tolerabilidad de cinoxacino y norfloxacino en forma de tratamiento (2 dosis diarias durante 10-20 días) complementado con profilaxis crónica (una dosis diaria única durante 10 días mensual durante 6 meses) para prevenir recurrencias registra que cinoxacino es más rápido en términos antibacterianos que norfloxacino proporcionando una remisión más completa y rápida de los síntomas subjetivos, además de tolerarse considerablemente mejor tanto a nivel local como sistémico (279).

Ruxer J en su estudio sobre 90 mujeres con diabetes mellitus e ITUr a lo largo de 12 meses que anhela reconocer la eficacia del tratamiento crónico con fosfomicina, TMP-SMX y NTF en el tratamiento y prevención de la ITUR reconoce que no hay diferencias significativas en el porcentaje de pacientes entre los grupos de estudio que lograron éxitos terapéuticos después de 3 y 6 meses del tratamiento antimicrobiano. Es decir, que los tres son antimicrobianos seguros y eficaces para curar y prevenir la ITU en las mujeres con DM. No obstante, a los 3 meses después de la interrupción de los antibióticos los episodios de ITU son significativamente más infrecuentes en grupo tratado con fosfomicina en comparación con el grupo tratado con NTA ( $p=0,01$ ) y TMP-SMX ( $p=0,02$ ) (479).

Mozdzan M en su estudio sobre 105 mujeres diabéticas con ITUr a lo largo de 12 meses que ambiciona observar la eficacia del tratamiento crónico con NTA o TMP-SMX para el tratamiento y prevención de la ITU comunica que no hay diferencias significativas en el porcentaje de pacientes entre los grupos de estudio que lograron éxitos terapéuticos después de tres, seis y nueve meses del tratamiento antimicrobiano. No obstante, 3 meses después de la interrupción de este tratamiento se observaron episodios de ITU en frecuencia similar en dos grupos de estudio (480).

Mozdzan M en su estudio sobre 45 mujeres diabéticas con ITUR a lo largo de 12 meses que pretende evaluar la eficacia del tratamiento crónico con fosfomicina trometamol para el tratamiento y prevención de la ITU señala que la diferencia en la eficiencia del tratamiento con fosfomicina después de 3 meses de duración del estudio en comparación con la duración antes del inicio del estudio es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). La diferencia en la eficiencia del tratamiento con fosfomicina después de 6 meses de duración en comparación con el periodo previo de 3 meses también es estadísticamente significativa ( $p = 0,03$ ). No obstante, no hay diferencias significativas en la eficiencia del tratamiento con fosfomicina entre sexto y noveno mes de tratamiento (480).

Virseda Rodríguez AJ en su estudio retrospectivo sobre 855 mujeres con ITUr tratadas con profilaxis antibiótica (cotrimoxazol o nitrofurantoina) durante 6 meses o vacuna bacteriana polivalente Uromune® que intenta investigar la posible influencia del hábito tabáquico en la respuesta al tratamiento preventivo indica que la resistencia a E. coli es superior con tratamiento antibiótico profiláctico que con vacuna Uromune®, así como en mujeres diabéticas. La resistencia bacteriana más comúnmente encontrada en mujeres diabéticas que reciben profilaxis antibiótica es a quinolonas y cotrimoxazol. Se identifica a la DM como factor de riesgo para desarrollar ITUr y posibles resistencias bacteriológicas (413).

#### **5.4.2.2. Profilaxis antibiótica en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

La profilaxis antimicrobiana previene las ITUr en mujeres susceptibles, pero no se ha estudiado ampliamente su rentabilidad desde la perspectiva económica. La cistitis es una de las razones por las que las mujeres jóvenes buscan más frecuentemente atención sanitaria, habiéndose contabilizado hasta 5 millones de visitas al año en EE. UU. Se ha defendido la profilaxis antibiótica en pacientes que experimentan ITU frecuentes, debido a que la mayoría de los episodios de cistitis resultan de reinfección exógena con una cepa coliforme recién adquirida. No hay duda sobre la eficacia clínica de regímenes profilácticos en la reducción de la frecuencia de episodios de ITU, incluyendo una vez al día TMP, TMP-SMX o NTF. No obstante, suscita preocupación la colonización de potenciales cepas resistentes a los antibióticos, así como la rentabilidad desde una perspectiva económica (186).

Aunque la profilaxis antimicrobiana reduce la frecuencia de la ITU en mujeres susceptibles, otros factores merecen consideración antes de que se pueda recomendar su uso generalizado. Por un lado, la recurrencia de la infección o la colonización con cepas resistentes a los antibióticos que se utilizan profilácticamente es una preocupación, por otro lado, despierta interés su potencial rentabilidad desde el punto de vista económico (186).

La profilaxis antibiótica no solo se recomienda a las pacientes mujeres con ITUr. A pesar de la escasez de evidencia de alto nivel, se sigue recomendando profilaxis antibiótica continua con el fin de reducir la tasa de ITU a niños con hidronefrosis de alto grado especialmente en los primeros 2 años de vida. No obstante, es motivo de controversia con pocos estudios económicos en este contexto que nos digan si realmente es una medida eficiente (258).

La LEOC, que es una modalidad de tratamiento muy popular de la urolitiasis, se asocia con muy pocas complicaciones. No obstante, una de las más temida, aunque rara (0,1-1,5 %) es la sepsis urológica. Por otro lado, el desarrollo de una ITU post-LEOC es costoso en términos de morbilidad del paciente, generando costes directos e indirectos. El uso de profilaxis antibiótica en pacientes de alto riesgo (litiasis infectiva, ITUr, antecedente manipulación endourológica) es ampliamente aceptado, sin embargo, su uso rutinario en pacientes de bajo riesgo con urocultivo estéril es controvertido, con pocos estudios económicos en este contexto que nos digan si realmente es una medida eficiente (259).

Pearle MS en su análisis coste-efectividad tras revisión sistemática y metaanálisis de estudios sobre profilaxis antibiótica previa a LEOC (8 ECA/885 pacientes, y 5 series de casos/597 pacientes) que pretende determinar la eficacia y la rentabilidad de la profilaxis antibiótica rutinaria antes LEOC frente estrategia sólo de tratamiento para ITU post-LEOC señala que la probabilidad mediana de ITU post-LEOC en los que recibieron profilaxis antibiótica es del 2,1 % frente al 5,7 % de los que no la recibieron. Asumiendo estas probabilidades de ITU post-LEOC y el coste de 3 regímenes profilácticos (TMP-SMX 3 días, Ciprofloxacino o gentamicina ambos en monodosis) en combinación con 2 regímenes de tratamiento en caso de ITU post-LEOC (TMP/SMX o ciprofloxacino ambos durante 7 días) frente a sólo tratamiento si ITU post-LEOC. Sin tener en cuentas las hospitalizaciones por sepsis o PNA, la profilaxis antibiótica, aunque clínicamente

efectiva no es rentable. A causa de la baja tasa de ITU post-LEOC, el coste de la profilaxis antibiótica (x 1000 pacientes) siempre excede el coste de tratamiento en caso de ITU, por lo tanto una estrategia de profilaxis y tratamiento no es dominante (es decir, más eficaz y menos costosa), salvo que el paciente sufra una ITU grave que requiera hospitalización y tratamiento, en tal caso los costes derivados del ingreso (aproximadamente 4.000 \$) convierten a la profilaxis en una estrategia dominante (eficaz y rentable) (259).

Palmer LS en su análisis coste-efectividad sobre la profilaxis antibiótica frente a placebo para prevenir las ITU en niños con RVU utilizando los resultados del ensayo RIVUR (ECA de 2 años sobre 607 niños que demuestra que profilaxis antimicrobiana con TMP-SMX reduce el riesgo de recurrencia de ITU en un 50%) señala que los costes medios son más altos para la profilaxis frente a placebo en 3.092 \$ y 2.932 \$, respectivamente, pero observándose 12,7 % menos ITU. El coste anual de medicación para TMP/SMX se calcula en 490 \$, el promedio de dos grandes cadenas de farmacias. Se realiza análisis de sensibilidad para identificar variables que pueden mejorar el coste-efectividad de la profilaxis antibiótica en la prevención de las ITU. Los análisis de sensibilidad unidireccional muestran que los costes del brazo profilaxis antibiótica serían equivalentes al de placebo si el coste médico anual es 386 \$, tasa de ITU aumentada a 32% en el brazo placebo, reducción del riesgo de antibióticos del 63%, y tasa de PNA en el grupo placebo alcanza el 48%. Los análisis de sensibilidad bidireccional que modifican el coste de los antibióticos, la reducción del riesgo de antibióticos y la probabilidad de ITU muestran áreas donde los antibióticos podrían ser más rentables que el placebo (183).

Tu HY en su modelo de decisión para estimar costes (en dólares canadienses) y años de vida ajustados a la calidad (QALY) de profilaxis antibiótica continua frente a no administración de esta en un horizonte temporal de 2 años desde perspectiva de pagador de terceros observa una disminución significativa de las tasas de ITU (14,6% vs 28,9%) y de hospitalización por ITU febril (8 % vs 10 %) en aquellos que la recibían frente a los que no. Por otro lado, señala que la profilaxis antibiótica continua frente a su no administración reduce en el horizonte de 2 años los costes medios (1.571,19 \$ vs 1.956,44 \$), las ITU tratadas ambulatoriamente (0,21 episodios), las ITU que requieren ingreso (0,04 episodios), así como producir 0,0001 más QALY/año en el análisis coste-utilidad. Es decir, el uso de la profilaxis antibiótica continua exhibe fuerte dominio en todas las evaluaciones económicas sobre no usarla, ya que es menos costoso, más eficaz en la

reducción de las ITU y en el aumento de QALY, y que se mantiene en el análisis de sensibilidad, ya que no se observan cambios generales en los análisis coste-efectividad o coste-utilidad en todos los umbrales de disposición a pagar (258).

Respecto a la rentabilidad de la profilaxis antibiótica Kraft y Stamey sugieren que 6 meses de profilaxis con TMP-SMX representa aproximadamente dos tercios del coste de tratar una ITU, pero sus cifras se basan en estimaciones más que en la determinación real de los costes y las tasas de ITU (260).

Stamm WE en su estudio realizado sobre 117 mujeres con ITU (61 cistitis, 48 síndrome uretral agudo y 8 PNA) valoradas en el Hospital de Seattle que quiere determinar los costes directos atribuibles al tratamiento de la ITU y su comparación con profilaxis antibiótica según modelo de decisión señala que los costes directos totales son de 14.779,49 \$, siendo los costes directos totales para los episodios de cistitis, síndrome uretral y PNA de 8.480,11 \$, 4966,02 \$ y 1.333,36 \$, respectivamente. El coste directo promedio por episodio de ITU es de 126,32 \$. No obstante, los costes por episodio varían dependiendo de si un paciente es clasificado como tener cistitis, PNA, o el síndrome uretral, siendo de \$139,02, 166,67 \$ y 103,46 \$, respectivamente por episodio (186).

En este mismo estudio Stamm WE reseña que usando las probabilidades generadas por el modelo de análisis de decisión, el coste promedio de profilaxis urinaria por paciente/año es de 85,85 \$, mientras que el coste por paciente/año para el tratamiento de episodios agudos de ITU es de 392,30 \$. Así, para 200 mujeres, asignadas 100 para cada grupo, el coste de la profilaxis será por lo tanto de 30.648 \$ menos que el coste de tratar ITU individuales durante un período de 12 meses en su hospital (186).

Por otro lado, Stamm WE en este estudio realizando un análisis más limitado para las mujeres con cistitis, debido a que el coste por episodio de cistitis en ese hospital es de 139,02 \$ y el coste anual de profilaxis en estas mujeres es de 126,96 \$, afirma que las mujeres que tienen dos o tres ITU al año incurrirán en costes anuales de dos a tres veces el coste de la profilaxis durante un año. Es decir, las mujeres que tienen más de un episodio de ITU al año se beneficiarán de la profilaxis desde un punto de vista de la efectividad del coste, y en las que tienen tres o más episodios por año, será claramente rentable proporcionar profilaxis en lugar de tratar ITU individuales (186).

Finalmente, Stamm WE en su estudio debido a que el coste de tratar un episodio agudo de ITU probablemente varía ampliamente dependiendo de las prácticas médicas

(pruebas pedidas, medicamentos utilizados, visitas de seguimiento requeridas) realiza un análisis de sensibilidad. Así, en las mujeres con una tasa de ITU basal de dos o tres episodios por paciente/año, la profilaxis se convierte en rentable cuando los costes por episodio infeccioso agudo superan los 65 \$ y 42 \$, respectivamente. En las mujeres que tienen sólo una ITU por año, la profilaxis no es rentable incluso cuando los cargos por episodio son de 180 \$ (186).

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUr (profilaxis diaria con nitrofurantoína, estrógenos, arándano, acupuntura, y autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que desea examinar la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente y el pagador, y la calidad de la salud relacionada con la salud observa que desde la perspectiva del pagador, los pacientes sin intervención preventiva experimentan 3 ITU/año con un coste medio anual de 771 \$. Todas las estrategias de prevención resultan en una reducción de la tasa de ITU. La profilaxis antibiótica diaria es la estrategia preventiva más eficaz en la reducción de la ITU, con una tasa de ITU de 0,4/año. Sin embargo, también es la más costosa, con un coste anual medio del pagador de 821 \$. Todas las demás estrategias profilácticas reducen las tasas de ITU, resultando además en ahorro de costes para el pagador (472).

Por otro lado, en el estudio de Eells SJ desde la perspectiva del pagador todas las estrategias preventivas resultan en una ganancia de QALD/año (días de vida ajustados a la calidad), siendo en ese sentido la más eficaz la profilaxis antibiótica diaria con 9,8 QALD/año. Todas las estrategias preventivas resultan en un ahorro de costes por QALY ganado, excepto la profilaxis antibiótica diaria que supone un coste de 1.859 \$ por QALY ganado (472).

En este mismo estudio de Eells SJ en el modelo de pacientes que experimentan 8 ITU/año se observan resultados similares al modelo de 3 ITU/año excepto que en este modelo la profilaxis antibiótica diaria resulta en ahorro de coste para el pagador de 994 \$/año, y un ahorro de 14.998 \$ para el pagador por QALY ganado (472).

No obstante, Eells SJ al realizar el modelo de 3 ITU/año desde la perspectiva del paciente registra que todas las medidas preventivas incurren en costes adicionales salvo el autotratamiento sintomático, siendo la menos costosa la profilaxis antibiótica diaria con un coste medio de 140 \$/año. En termino de coste por QALD ganado todas incurren

en costes salvo el autotratamiento, siendo la estrategia más coste-efectiva la profilaxis antibiótica con un coste de 19 \$ por QALD ganado. En el modelo de 8 ITU/año se observan hallazgos similares. Sin embargo, la profilaxis antibiótica, al igual que el autotratamiento y los estrógenos resultan en ahorro de costes al paciente (472).

Finamente, en el estudio de Eells SJ al realizar el análisis de sensibilidad, para los modelos de pagador, el cambio del coste del estrógeno y de la profilaxis antibiótica son las variables más influyentes. La profilaxis antibiótica se asocia a significativos ahorros o aumentos de coste del 43 % y del 89 %, respectivamente. Otros costes tienen menos efectos (472).

En resumen, en el estudio de Eells SJ la profilaxis antibiótica diaria es la estrategia más eficaz para reducir la incidencia de ITU y una de las menos costosas para el paciente, resultando también en ahorros de costes por QALY. Por lo tanto, la profilaxis antibiótica puede ser una estrategia razonable tanto para el pagador como para el paciente. Sin embargo, cabe señalar que la mayoría de los estudios de profilaxis antibiótica para la ITU examinan el uso diario de NTF que hoy en día no se recomienda para tal práctica. Los beneficios de otros antibióticos u otros regímenes de dosificación no están tan bien estudiados (472).

Bosmans JE en su evaluación económica con un ensayo aleatorizado sobre administración de cápsulas de arándanos (cápsulas arándanos 500 mg dos veces al día frente a profilaxis antibiótica mediante TMP-SMX 480 mg una vez al día) durante un período de 12 meses a 280 mujeres con ITUr que trata de conocer la utilización de recursos sanitarios y el absentismo laboral así como la calidad de vida señala que la profilaxis con arándano rojo es menos eficaz que la profilaxis con TMP-SMX, pero las diferencias en los resultados clínicos no son significativas. Los costes después de 12 meses en el grupo de arándano son significativamente mayores que en el grupo TMP-SMX con una diferencia media de 249 € (95 % IC; 70-516 €). Los planos de rentabilidad y las curvas de aceptabilidad de la rentabilidad muestran que la profilaxis con arándano para prevenir las ITU es menos eficaz y más costosa, y por tanto no es rentable, respecto a la profilaxis con TMP-SMX. Además, no sólo los productos de arándanos son más costosos que la profilaxis con TMP-SMX, también el coste de tratar la recurrencia de ITU es mayor con el tiempo (257).

Stamm WE en su estudio doble ciego controlado con placebo sobre la profilaxis antibiótica con TMP, TMP-SMX y NTF durante un periodo de 6 meses a 60 mujeres con ITUr que aspira a considerar eficacia clínica, posible desarrollo de resistencias y utilización de recursos sanitarios señala que TMP, TMP-SMX, y NTF son seguras y efectivas como profilaxis frente a la ITUr. Las mujeres expuestas a placebo sufren 2,8 infecciones/paciente/año durante los 6 meses de estudio, mientras que las que reciben TMP, TMP-SMX, y NTF experimentan significativamente menor tasa de ITU (0-0,15 paciente/año). No obstante, el efecto de la profilaxis parece estar limitado al periodo en el que los antibióticos son tomados, y no parece ejercer un efecto a largo plazo en la tasa basal de ITU. En los 6 meses siguientes después de suspender la profilaxis experimentan un aumento significativo de la tasa de ITU hasta 1,2-1,7 paciente/año, frente a 3 ITU paciente/año en las mujeres expuestas a placebo. El único factor asociado con la recurrencia después de suspender la profilaxis es la historia previa de 3 o más ITU en el año previa a la profilaxis ( $p=0,004$ ) (481).

Por otro lado, Stamm WE en este mismo estudio respecto al desarrollo de gérmenes resistentes, durante los 6 meses de profilaxis y los 6 meses posteriores de seguimiento, sólo en 15 de los 367 cultivos rectales, uretrales y vaginales se aíslan gérmenes resistentes a TMP, la mayoría *Pseudomona*, que tienden a desaparecer cuando se suspende la profilaxis. Es decir, no surge *E. coli* resistente a TMP ni en la flora urinaria o fecal durante el tratamiento profiláctico. No obstante, estos pacientes con frecuencia portan *P. aeruginosa* en sus heces, pero este organismo desaparece cuando la profilaxis se suspende. Ningún paciente desarrolla ITU por gérmenes resistentes a TMP. Durante la profilaxis con TMP o TMP-SMX los pacientes tienen menor cantidad de gérmenes Gram (-) en los cultivos rectales, uretrales y vaginales que los que reciben placebo ( $p<0,02$ ) o NTF ( $p<0,02$ ) (481).

Finalmente, Stamm WE en este estudio señala que la profilaxis antibiótica parece llegar a ser coste-efectiva cuando la tasa basal de ITU supera los dos episodios por paciente/año. En cuanto al análisis coste-efectividad se realiza un modelo de decisión que encuentra que el coste de la profilaxis alcanza los 85,82 \$ por paciente/año, mientras el coste de cada tratamiento de ITU alcanza los 392,2 \$ por paciente/año. Al realizar un análisis de sensibilidad indica que el coste de la profilaxis nunca es menor que el coste de tratar 1 ITU por paciente/año. Si embargo para una mujer con 2-3 ITU paciente/año la



profilaxis llega a ser coste-efectiva aproximadamente con 60 \$ y 40 \$, respectivamente. Es decir, la profilaxis antibiótica con TMP-SMX, TMP solo, o NTF es rentable en mujeres que experimentan 2-3 ITU por paciente/año. En las que sufren 1 ITU por paciente/año la profilaxis no parece ser rentable, y el tratamiento de episodios individuales de ITU puede ser preferible (481).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC que anhela definir los costes, considerando los directos e indirectos así como el coste de capacidad (coste por minuto de atención), asociados a la evaluación y tratamiento de ITUr, además de los costes comparados a largo plazo de varias modalidades preventivas (arándanos, D-manosa, lactobacilo, estrógenos crema o anillo vaginal, autotratamiento antibiótico, profilaxis poscoital, profilaxis continua dosis baja 6-12 meses) señala que en aquellos pacientes que realizan profilaxis postcoital (habitualmente 1 dosis de antibiótico después de la relación sexual) se estima que el coste por dosis es de 0,33 \$, 0,38 \$, 0,55 \$ y 3,19 \$ para TMP-SMX 80/400 mg, ciprofloxacino 125 mg, cefalexina 250 mg, y NTF 100 mg, respectivamente. Se estima que el coste medio anual de la profilaxis postcoital es de 58 \$ (17-166 \$) con tasa de coste de capacidad media de 2,39 \$/min, considerando una dosis de profilaxis a la semana. Las mujeres con ITU tienen una variable tasa de frecuencia coital que va desde menos de 1 al mes a 3 veces a la semana. La profilaxis postcoital reduce la toma de antibióticos frente al autotratamiento con menores tasas de recurrencia de infección. No obstante, la elección de la medicación depende en última instancia de las sensibilidades del cultivo y del perfil de efectos secundarios, pudiendo generar diferencias en el coste (182)

En este mismo estudio, Gaitonde S observa que el coste medio anual de la profilaxis antibiótica continua durante 6 meses es de 186 \$ (59-574 \$) con tasa de coste de capacidad media de 2,07 \$/min. No obstante, los costes varían según el antibiótico, desde TMP-SMX 40/200 mg a días alternos (24 \$) o continuo (59 \$), ciprofloxacino 125 mg (68 \$), cefalexina 250 mg (99 \$), o NTF 100 mg (574 \$) (182).

En resumen, Gaitonde S en análisis según metodología TDABC que ambiciona precisar el impacto económico del manejo a largo plazo de las ITUr no complicadas incluido los costes por minuto dedicado activamente a brindar atención a cada uno de los aspectos del tratamiento de la ITUr afirma que el coste anual para el manejo a largo plazo de las ITUr varía según las diferentes modalidades de profilaxis antibiótica desde los 57

\$ (2,39 \$/min) de la profilaxis post-coital a los 186 \$ (2,07 \$/min) de la profilaxis continua (182).

Pickard R en su ECA sobre 404 pacientes adultos sometidos a cateterismo limpio intermitente que han sufrido al menos 2 ITU o fueron hospitalizados por ITU en el año previo asignados aleatoriamente a profilaxis oral una vez al día (n= 203) con 50 mg de NTF o 100 mg de TMP o 250 mg de cefalexina comparados con grupo control sin profilaxis antibiótica (n=201) durante 12 meses que pretende estudiar la frecuencia de las ITU tratadas con antibióticos, reducción de episodios de ITU, desarrollo de resistencia a los antibióticos así como estado de salud y actitudes de los participantes con respecto a los antibióticos señala que la frecuencia de las ITU tratadas con antibióticos se reduce en un 48% mediante la profilaxis (tasa de incidencia 0,52; 95 % IC 0,44-0,61), no observándose diferencias en la efectividad entre los tres antibióticos utilizados, ni tampoco en la frecuencia de ITU febril y necesidad de ingreso. Es decir, observa un beneficio claro para la profilaxis con antibióticos en términos de reducir la frecuencia de ITU para las personas que realizan cateterismo limpio intermitente (200).

En este mismo estudio Pickard R realiza una evaluación farmacoeconómica dentro del ensayo ANTIC que comprendía tres metodologías diferentes: (1) análisis de coste-efectividad, (2) análisis de coste-utilidad, y (3) análisis de coste-beneficio con el objetivo de determinar la eficiencia de la profilaxis antibiótica diaria frente a no profilaxis para prevenir ITU en pacientes que realizan cateterismo limpio intermitente y sufren ITUr, desde la perspectiva del proveedor de servicio de salud y personal de servicios sociales, considerando costes directos e indirectos (200).

En el análisis coste-efectividad del estudio de Pickard R se observa que la estrategia de profilaxis antibiótica es más efectiva pero también más costosa que la no profilaxis, con un coste incremental adicional de 99 £ para prevenir una ITU (sin incluir los costes relacionados con el aumento de la resistencia a los antimicrobianos). Además, es importante subrayar que hay una probabilidad del 66 % de que la profilaxis antibiótica sea más rentable que ninguna otra profilaxis si la sociedad estuviera dispuesta a pagar 200 £ para evitar una ITU, y que cuanto más estemos dispuestos a pagar más probabilidades hay de que la profilaxis sea rentable. No obstante, los hallazgos en términos de coste-efectividad no son concluyentes debido a marcada variabilidad en los costes entre los participantes (200).

El análisis coste-beneficio del estudio de Pickard R respalda los hallazgos del análisis coste-efectividad de que en promedio los beneficios monetarios netos incrementales derivados de una estrategia de profilaxis antibiótica son superiores a la no profilaxis (200).

La reducción observada en el estado de salud medida durante los episodios de ITU para el análisis coste-utilidad del estudio de Pickard R es pequeña, debido a que los QALY presuntamente están determinados principalmente por la mala salud subyacente de los participantes. Suponiendo que el valor de umbral de la sociedad para un QALY adicional es de 20.000 £, hay un 65% de probabilidad de que la profilaxis con antibióticos sea más eficiente (200).

En resumen, en el estudio de Pickard R los análisis económicos coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio sugieren que la profilaxis antibiótica es más efectiva y costosa que la no profilaxis, y parece que los beneficios son mayores que los costes. Pero para el sector de la salud cuando los presupuestos generales son fijos, no está claro que beneficios se perderán de otros lugares si se reasignaran estos recursos, y por tanto corresponde a los decisores resolver si la sociedad está dispuesta a pagar el coste adicional por unidad extra de efecto (200).

Existen datos limitados con respecto a la resistencia de los uropatógenos en ECA de prevención de ITU y profilaxis antibiótica, no obstante Selekmán RE en su metaanálisis de 6 ECA de pacientes menores de 18 años con RVU e ITUr (1.299 pacientes con RVU y 224 ITUr) que intenta evaluar el efecto de la profilaxis antibiótica continua en el desarrollo de multiresistencia de los gérmenes frente a no tratamiento o placebo señala que los pacientes tratados con profilaxis antibiótica son más propensos a tener una ITU resistente a múltiples fármacos (33% vs 6%,  $p < 0,001$ ) y es más probable que reciban antibióticos de amplio espectro (68% frente a 49%,  $p = 0,004$ ). Dicho de otro modo, los que reciben profilaxis tienen 6,4 veces más probabilidades (2,7–15,6) de desarrollar una ITU multiresistente, o una ITU multiresistente se desarrolla para cada 21 pacientes con RVU tratados con profilaxis antibiótica (201).

En este mismo estudio, Selekmán RE observa que hay variables que pueden contribuir a la resistencia bacteriana, como la adherencia a la medicación y la exposición a antibióticos para otras enfermedades, que no pudo ser evaluada. Así como, que puede existir un importante impacto en las prácticas regionales en la prevalencia de ITU por

gérmenes multirresistentes, que pueden variar entre el 0 % (Suecia) y el 62 % (India). En definitiva, la profilaxis aumenta el riesgo de resistencia a múltiples fármacos en pacientes con ITUr. Esto tiene implicaciones importantes en la evaluación de riesgo-beneficio de la profilaxis como estrategia de manejo y en la selección de tratamiento antibiótico empírico ante una ITU aguda (201).

#### **5.4.2.3. Autotratamiento antibiótico en infección urinaria recurrente: Perspectiva económica**

Eells SJ en su modelo de Montecarlo/Markov para estrategias de manejo de la ITUr (profilaxis diaria con nitrofurantoína, estrógenos, arándano, acupuntura, y autotratamiento sintomático) simulando dos cohortes, una que experimenta 3 ITU/año y otra 8 ITU/año, que pretende analizar la eficacia del tratamiento, el coste para el paciente y el pagador y la calidad de la salud relacionada con la salud señala que desde la perspectiva del pagador, los pacientes sin intervención preventiva experimentan 3 ITU/año con un coste medio anual de 771 \$. Todas las estrategias de prevención resultan en una reducción de la tasa de ITU. Siendo la tasa de reducción de ITU y el coste medio anual para el autotratamiento antibiótico de 3 ITU/año y 350 \$, respectivamente. Además, al igual que el resto de las medidas preventivas excepto la profilaxis antibiótica diaria, el autotratamiento antibiótico resulta en un ahorro de costes de 421 \$/año de ahorro (196).

Por otro lado, en el estudio de Eells SJ desde la perspectiva del pagador todas las estrategias preventivas reflejan en una ganancia de QALD/año (días de vida ajustados a la calidad), siendo en ese sentido para el autotratamiento de 1,1 QALD/año. Todas las estrategias preventivas resultan en un ahorro de costes por QALY ganado, excepto la profilaxis antibiótica diaria, siendo la que más ahorro en coste por QALY genera para el pagador el autotratamiento antibiótico con un ahorro de 139.828 \$ (472).

En este mismo estudio de Eells SJ al realizar el modelo de 3 ITU/año desde la perspectiva del paciente todas las medidas preventivas incurren en costes adicionales salvo el autotratamiento sintomático que genera un ahorro de costes, con un ahorro medio de 70 \$/año. En termino de coste por QALY ganado todas inciden en costes salvo el autotratamiento que es el más efectivo con un ahorro de costes de \$23.260 por QALY ganado. En el modelo de 8 ITU/año hay hallazgos similares. Sin embargo, el

autotratamiento, la profilaxis antibiótica y los estrógenos implican ahorro de costes al paciente (472).

En resumen, en el estudio de Eells SJ el autotratamiento sintomático es la estrategia más minimizadora de costes tanto para el pagador como para el paciente. El ahorro se debe en gran medida a la disminución de visitas médicas y hospitalizaciones. Sin embargo, el autotratamiento sintomático no da lugar a una tasa de ITU más baja y sólo aumentos modestos de QALY (1,1 QALD en el modelo de 3 ITU y 2,2 QALD en el modelo de 8 ITU) (472).

Gaitonde S en análisis según metodología TDABC que intenta definir los costes, considerando los directos e indirectos así como el coste de capacidad (coste por minuto de atención), asociados a la evaluación y tratamiento de ITUr, además de los costes comparados a largo plazo de varias modalidades preventivas (arándanos, D-manosa, lactobacilo, estrógenos crema o anillo vaginal, autotratamiento antibiótico, profilaxis poscoital, profilaxis continua dosis baja 6-12 meses) señala que los regímenes de autotratamiento, que se basan en el autodiagnóstico mediante síntomas de ITU y tira de orina (+) (desde 3 \$ en la consulta a 10 \$ de venta libre) seguido de un ciclo corto de antibiótico, tienen un coste medio anual estimado de 40 \$ (18-80 \$) con tasa de coste de capacidad media de 4,50 \$/min, considerando una recurrencia de 2,2 ITU/año. El autotratamiento puede reducir el coste de las visitas al médico y permitir una resolución más oportuna de los síntomas. No obstante, las tasas de recurrencia de ITU suelen ser altas, ya que los antibióticos son más terapéuticos que preventivos (182).

#### **5.4.3. Análisis multivariante del grupo B**

Se declara que en el grupo GB, que corresponde a aquellas que han recibido profilaxis con vacuna bacteriana polivalente, el análisis multivariante es igual a cero, es decir todas las variables se interrelacionan de forma intensa, y por ello no hay una significación de una variable concreta. Dicho de otro modo, cada ITU produce un gasto concreto y no hay ninguna variable independiente que de por sí marque el coste en la ITU porque es muy potente la protección que ofrece la vacuna en estas pacientes. El gasto está directamente asociado al coste de la ITU y no hay variables independientes que influyan en él, a diferencia de lo que ocurre en los grupos GA y GC, que al no ser esta protección tan potente si hay variables que influyen.

Las ITU son unas de las infecciones bacterianas más frecuentes en las mujeres. Las ITUr representan un problema exigente tanto desde el punto de vista clínico como socioeconómico para los pacientes afectados y al sistema sanitario. Frente a la antibioterapia convencional, el uso de vacunas se presenta como una alternativa económicamente viable para tratar las ITUr (265).

La vacuna StroVac® contiene especies bacterianas muertas de los gérmenes más comúnmente responsables de las ITU. La inmunización primaria con Strovac® se realiza mediante 3 administraciones en forma de inyección de 0,5 ml a intervalos de 2 semanas, lo que garantiza una protección de aproximadamente 12 meses. Se requiere una nueva administración después de aproximadamente un año para refrescar (265).

Lenk S en su estudio prospectivo no aleatorizado sobre 842 pacientes con ITUr sometidos a inmunización con StroVac® que procura evaluar eficacia, seguridad y costes indirectos (capital humano) y directos (desde perspectivas de las compañías de seguros, pacientes sociedad) 6 meses antes y 6 meses después de la vacunación registra que tras la vacunación hay un 91 % de pacientes respondedores con una significativa disminución del promedio de número de ITU (de 2,7 a 0,7 episodios), de la duración de la ITU (de 5,5 a 2 días), del número de visitas médicas (de 4,9 a 1,3 visitas), del número de pruebas diagnósticas (de 9,4 a 2,4 pruebas), del tiempo de incapacidad (de 0,7 a 0,1 días), y costes totales por paciente (de 433 € a 238 €) (265).

Por otro lado, en este estudio de Lenk S desde la perspectiva de la sociedad, las proporciones de pacientes con ausencia laborales se reducen tras la vacunación del 15,3% a 3 %. Los costes indirectos promedio por paciente debidos a la pérdida de trabajo secundarios a las ITUr disminuyen de los 96 € en el período de 6 meses anterior a la vacunación a 12 € en los 6 meses siguientes a ésta (265).

Finalmente, en este estudio de Lenk S los gastos debidos a vacunación aumentan del 0 al 73,7 % casos desde la perspectiva del paciente, si bien el 26,3 % se facturan a expensas de las compañías de seguros de salud. Desde la perspectiva de la aseguradora los costes directos promedio por paciente se comprimen de los 248 € en el período de 6 meses anterior a la vacunación a 91 € durante un período de 6 meses después de la misma. En cuanto a los pacientes, los costes directos promedio se acrecientan de 90 € por paciente en el período de 6 meses antes de la vacunación a 135 € en los 6 meses tras ella. El aumento de los costes se debe a los gastos adicionales (265).

Carrión López P en su estudio pre-experimental pretest post-test de un solo grupo de 166 mujeres diagnosticadas de ITUr antes y después del tratamiento con vacuna bacteriana sublingual durante 3 meses y posterior seguimiento entre 12-24 meses (media de 1,7 años) que acomete la estimación del impacto económico ocasionado por éstas y su variación con el uso de la vacuna en el Área Sanitaria de Villarobledo observa que además de ser un tratamiento eficaz al reducir la sintomatología, el número de recurrencias y alargar el periodo libre de enfermedad, es también un tratamiento eficiente al disminuir significativamente los costes directos de las ITUr. (180, 181).

De forma detallada, en el estudio de Carrión López P se registra una reducción significativa ( $p < 0,0001$ ) de los valores medios por paciente/año tras completar inmunoprofilaxis con vacuna sublingual del número de episodios de ITU (de 6,19 a 2,81; reducción 54,6 %; disminución media de 3,37 episodios de ITU), del número de urocultivos realizados (de 4,27 a 2,67; reducción 37,5 %; disminución media de 1,6 urocultivos), del número de urocultivos positivos (de 2,19 a 0,96; reducción 56,2 %; disminución media de 1,23 urocultivos positivos), del número de ecografías realizadas (de 0,37 a 0,12; reducción 67,6 %; disminución media de 0,24 ecografías), del número de analíticas de orina realizadas (de 1,47 a 0,89; reducción 39,5 %; disminución media de 0,57 analítica de orina), del número de envases antibióticos consumidos (de 7,34 a 2,89; reducción 54,6 %; con disminución media de 4,53 envases de antibióticos), del tipo de antibióticos utilizados (de 2,12 a 1,22; reducción 18,4 %; con disminución media de 0,9 antibióticos diferentes), del número de visitas al Médico de Atención Primaria (de 4,69 a 2,05; reducción 43,9 %; con disminución media de 2,63 visitas al Médico de Atención Primaria), y del número de visitas a Urgencias (0,41 a 0,13;6 reducción 71,8 %, con disminución media de 0,28 visitas al Servicio de Urgencias). No obstante, se reconoce un aumento significativo del número de visitas al Servicio de Urología (de 0,66 a 1,47; aumento 214,5 %, con un aumento media de 0,86 derivaciones a la consulta de Urología). En cuanto a los ingresos hospitalarios, antes de la vacuna sólo el 10,2 % de las pacientes precisan hospitalización con una media de 0,05 ingresos por paciente/año. Tras recibir la vacuna, únicamente 4 mujeres presentan ingresos hospitalarios tras la vacunación (2,8%). La media de tiempo de ingreso postvacunación por paciente/año es de 0,03 días, significativamente inferior a los 0,23 días de ingreso por paciente/año antes de la vacunación ( $p = 0,001$ ). Los días de ingreso tras la vacunación descienden una media del 93,4% (180, 181).

En este mismo estudio, Carrión López P comunica que tras recibir tratamiento con la vacunación sublingual se señala una disminución significativa de los costes directos de la ITUr, al reducir significativamente los costes derivados del consumo de antibióticos, de la realización de pruebas complementarias, del número de visitas a Centros de Atención Primaria y al Servicio de Urgencias, y de la menor necesidad de hospitalización por episodios graves de ITU (180).

En cuanto a las exploraciones complementarias, Carrión López P estima antes de la vacunación el gasto medio por paciente/año en analíticas de orina de 2,18 €, en urocultivos de 53,9 € y en estudios ecográficos de 10,1 €. Es decir, el gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año es de 66,1 €. Tras recibir la vacuna, se computa una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en analíticas de orina de 2,18 a 1,28 €, en urocultivos de 53,9 a 33,8 €, y en ecografías de 10,1 a 3,4 €. Por lo tanto, tras la vacunación se contabiliza una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio total en pruebas complementarias por paciente/año de 66,1 a 38,5 €, con un porcentaje medio de disminución del gasto del 61,2%, y una disminución media del gasto en pruebas complementarias de 27,6 € por paciente/año (180, 181).

En relación con el consumo de antibióticos, Carrión López P calcula antes de la vacunación el gasto medio en antibioterapia por paciente/año es de 42,7 €, correspondiendo el mayor gasto al uso de fosfomicina (16,5 €), y la combinación de amoxicilina-clavulánico (9,9 €). Tras recibir la vacuna, se observa una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en tratamiento antibiótico de 42,7 a 16,5 €, es decir el porcentaje medio de disminución del gasto en tratamiento antibiótico con la vacunación es del 49 %, con disminución media de 25,2 € por paciente/año (180, 181).

Respecto a las consultas al médico de Atención Primaria, Carrión López P registra antes de la vacunación el gasto medio por paciente/año en visitas a su médico de familia es de 640,9 €. Tras recibir la vacuna, reconoce una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio por paciente/año en visitas al médico de atención primaria de 640,9 a 280,9 €, es decir el porcentaje medio de disminución del gasto en visitas al Médico de



Atención Primaria con la vacunación es del 56,6 %, con disminución media de 359,9 € por paciente/año (180, 181).

A colación de las derivaciones a Atención Especializada, Carrión López P comunica antes de la vacunación el gasto medio total por paciente/año debido a la utilización de atención especializada (consultas de Urología, Urgencias hospitalarias e ingresos derivados de episodios de ITU) en 246,2 €. La mayor parte de este gasto se produce por utilización de las consultas de Urología con un gasto medio por paciente/año de 88,5 € para primeras consultas y 11,1€ para consultas sucesivas, así como por la asistencia en el Servicio de Urgencias con gasto medio de 51,8 € paciente/año. Menos debido a los ingresos hospitalarios con gasto medio de 94,6 € paciente/año. Tras la vacunación, el gasto medio total por paciente/año debido a utilización de atención especializada (consultas de Urología, Urgencias hospitalarias e ingresos derivados de episodios de ITU) disminuye significativamente ( $p < 0,0001$ ) de 246,2 a 160 €, con disminución media de 86,1 € por paciente/año. Descienden significativamente ( $p < 0,0001$ ) tanto los gastos por frecuentación a urgencias de 51,8 a 17,3 €, como los derivados de ingresos hospitalarios de 94,6 a 13,7 €. Sin embargo, hay un incremento no significativo ( $p = n.s.$ ) en el gasto por derivaciones a la consulta de Urología (sumando consultas primeras y sucesivas) de 99,6 a 129 €. En resumen, tras la vacunación del total de gasto por atención especializada se constata un fuerte incremento del peso del gasto en consultas de urología, subiendo al 80,6% (previamente fue del 36,1%), disminuyendo a un 10,8% el gasto por frecuentación del servicio de urgencias (previamente del 21,2%) y a un 8,6% el debido a ingresos hospitalarios (previamente del 38,4%) (180, 181).

Finalmente, antes de la vacunación Carrión López P señala que el gasto medio total es de 1.001,1€ por paciente/año (64 % visitas Médico Atención Primaria, 25,6 % utilización atención especializada, 6,6 % pruebas complementarias, 4,7 % consumos antibióticos). Si la media de episodios de ITU antes de la vacunación es 6,19, cada episodio de ITU antes de la vacunación cuesta una media de 161,8 €. Tras recibir la vacuna, estima una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) del gasto medio total por paciente/año de 1.001,1 a 497,1 € (669,1 € si tiene en cuenta el precio de la vacuna que es de 172,38 €), es decir el porcentaje medio de disminución del gasto total con la vacunación es del 11,6 %, con disminución media de 331,6 € por paciente/año (43 % visitas Médico Atención Primaria, 23,9 % utilización atención especializada, 4,9 %

pruebas complementarias, 2,6 % consumo antibióticos, y 25,5% vacuna sublingual). Si la media de episodios de ITU después de la vacunación es de 2,18 paciente/año, cada episodio de ITU después de la vacunación costó una media de 238,2 € (65,8 € si no se tuviese en cuenta el precio de la vacuna) (180, 181).

En resumen, respecto a los gastos directos en el estudio de Carrión López P se computa tras recibir la vacuna sublingual una disminución en el gasto total por paciente/año de 1.001,1 € a 669,1 € (497,1 € + 172,3 € si se tiene en cuenta la vacuna), así como del gasto total en antibioterapia (de 42,7 € a 16,5 €), gasto total en pruebas complementarias (de 66,1 € a 38,5 €), gasto total en visitas Atención Primaria (de 640,9 € a 280,9 €), y de gasto total en visitas a atención especializada (de 246,2 € a 160 €) (180, 181).

Renard J en su estudio observacional durante 6 meses sobre 575 pacientes afectados de ITUr, 87,7 % mujeres con edad media 43,3 años, que desea investigar su efecto en la calidad de vida utilizando las escalas de Ansiedad y Depresión (HAD) y las de Leicester manifiesta que el 61,9% de las pacientes con ITU sufren algún grado de depresión al inicio (día 0). El 94,4 % de las pacientes reciben inmunoprofilaxis no antibiótica con vacuna bacteriana OM-89. Al final del estudio (día 180) se reducen el número de episodios de ITU en un 59,3% ( $p < 0,0001$ ) asociado también a una disminución de las puntuaciones en las escalas HAD (32.1%;  $p < 0,0001$ ) y Leicester (44 %;  $p < 0,0001$ ). Es decir, la ITUr tiene un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes, que mejora con la vacuna bacteriana oral (212).

Lorenzo-Gómez MF en su estudio retrospectivo de cohortes sobre 669 mujeres con ITUr, de las que 339 están en profilaxis antibiótica durante 6 meses y 360 con inmunoprofilaxis mediante preparación bacteriana sublingual (MV 140-Uromune®) que quiere evaluar el impacto clínico en la prevención de los episodios de ITU constata que todos los pacientes tratados con antibióticos experimentan una nueva ITU durante el período de seguimiento de 12 meses, siendo 19 días el número medio de días libres de ITU (rango 5-300). Los pacientes que reciben preparación bacteriana sublingual (MV 140-Uromune®), sólo el 9,7 % experimentan ITU en el mismo periodo. Las curvas de Kaplan-Meier que comparan el tiempo libre de enfermedad entre ambos grupos son significativamente diferentes ( $p < 0,0001$ ) a favor de los reciben preparación bacteriana

sublingual (MV 140-Uromune®), con una reducción absoluta del riesgo (ARR) del 90,28 % (rango 87,18-93,38 % ) y un número necesario para tratar (NNT) de 1,1. Es decir, la reparación bacteriana sublingual (MV 140-Uromune®) reduce significativamente la incidencia y frecuencia de ITUr, surgiendo como una estrategia eficaz para reducir el consumo de antibióticos, evitando en posible desarrollo de resistencias a los antimicrobianos y con el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes (105).

Collazos-Robles en su estudio retrospectivo sobre 855 mujeres con ITUr tratadas con profilaxis antibiótica (TMP-SMX o NTF) durante 6 meses o vacuna bacteriana polivalente Uromune® que desea investigar la posible influencia de los antecedentes obstétricos en la respuesta al tratamiento preventivo recalca que en las mujeres con ITUr el antecedente de parto distócico puede tener relación con alteración de la dinámica miccional que condicione una menor respuesta a los tratamiento preventivos tanto de antibióticos como de vacuna bacteriana. Se identifica que las pacientes con antecedente de dos partos eutócicos presentan mejor respuesta a la prevención de ITUr con vacuna bacteriana, con el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes (382).

Virseda Rodríguez AJ en su estudio retrospectivo sobre 855 mujeres con ITUr tratadas con profilaxis antibiótica (TMP-SMX o NTF) durante 6 meses o vacuna bacteriana polivalente Uromune® que trata de considerar la posible influencia del hábito tabáquico en la respuesta al tratamiento preventivo indica que la resistencia a E. coli es superior con tratamiento antibiótico profiláctico que con vacuna Uromune®, así como en mujeres diabéticas. La resistencia bacteriana más comúnmente encontrada en mujeres diabéticas que reciben profilaxis antibiótica es a quinolonas y TMP-SMX. Se identifica a la DM como factor de riesgo para desarrollar ITUr y posibles resistencias bacteriológicas, con el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes (325).

Virseda Rodríguez AJ en su estudio retrospectivo multicéntrico sobre 360 mujeres con ITUr tratadas con vacuna bacteriana polivalente Uromune® destaca que el 20,8 % sufren algún tipo de alergia, siendo el 26,09 % alérgicas a antibióticos (más frecuente penicilinas y derivados), el 39,13 % a otros fármacos (AINE, pirazolonas, anestésicos, corticoides, tietilperazina) y el 34,78 % a otras sustancias (yodo, látex, polen, níquel,

esparadrado, pescado, pelo de animales, perfumes). No obstante, en las mujeres con ITUr con estatus alérgicos se consigue un buen control de la ITU con vacuna bacteriana polivalente Uromune®, siendo el tiempo libre de infección significativamente superior incluso al encontrado en mujeres no alérgicas (573,33 días vs 279,6 días;  $p=0,02907$ ), con el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes. Es posible que el estudio de interrelación de inmunidad innata-adquirida en la ITUr pueda dar explicación a estos hallazgos (413).

Collazos-Robles en su estudio retrospectivo sobre 855 mujeres con ITUr tratadas con profilaxis antibiótica (TMP-SMX o NTF) durante 6 meses o vacuna bacteriana polivalente Uromune® que aspira a reconocer la posible influencia de los antecedentes quirúrgicos ginecológico-obstétricos en la respuesta al tratamiento preventivo informa que en las mujeres con ITUr los antecedentes quirúrgicos ginecológico-obstétricos no influyen en el control preventivo de la mismas, bien sea realizado con antibióticos profilácticos o con vacuna bacteriana, aunque se encuentra un tiempo libre de ITU superior utilizando preparados polivalentes bacterianos. Es decir, los antecedentes quirúrgicos ginecológico-obstétricos no parece que hipotéticamente puedan impactar en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes (382).

Padilla-Fernández B en su estudio multicéntrico prospectivo de personas institucionalizadas sobre 200 ancianos frágiles (160 mujeres y 40 hombres) sometidos a tratamiento antibiótico del episodio agudo seguido de vacuna polibacteriana elaborada Uromune (25 % *E. coli*, 25 % *K. pneumoniae*, 25 % *P. vulgaris* y 25 % *E. faecalis*) o autovacuna Uromune® según urocultivo resalta que tanto ésta como la polibacteriana elaborada es efectiva de forma significativa en la disminución de los episodios de ITU en el anciano frágil ( $p<0,002$ ), aportando mejoría en la calidad de vida. Si bien, en mujeres ancianas parece más eficaz la vacuna elaborada que la autovacuna ( $p<0,003$ ), con el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes (294).

Por otro lado, Padilla-Fernández B como subanálisis del estudio previo identifica mediante análisis multivariante como factores de riesgo independientes de mayor número de ITU en el anciano institucionalizado, y por tanto con peor manejo de la ITU, al estreñimiento crónico, la incontinencia urinaria severa, el déficit neurológico central y la

insuficiencia renal, con el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes (294).

Lorenzo-Gómez MF en su estudio observacional multicéntrico sobre 319 mujeres con ITUr, 160 con TMP-SMX 200/40 mg/día durante un período de 6 meses y 159 con tratamiento profiláctico con vacuna polibacteriana Uromune® durante 3 meses, que anhela evaluar el uso de ésta en la prevención de la ITUr declara que las pacientes tratadas con vacuna Uromune ® experimentan una reducción muy significativa en el número medio de ITU frente a las que reciben profilaxis antibiótica en los primeros 3 meses (0,36 vs 1,6;  $p < 0,0001$ ), que se mantiene a los 9 y 15 meses ( $p < 0,0001$ ). El número de pacientes que no sufren ninguna ITU también es significativamente mayor en las tratadas con vacuna Uromune ® a los 3 meses (101 vs 9;  $p < 0,0001$ ), 9 meses (90 vs 4;  $p < 0,0001$ ) y 15 meses (55 vs 0;  $p < 0,0001$ ). Los resultados obtenidos en este estudio favorecen el uso de esta vacuna bacteriana como una estrategia eficaz para reducir la frecuencia, duración, gravedad y costes de la ITUr (384).

Nuñez Otero JJ en su estudio multicéntrico retrospectivo sobre 1.000 mujeres, 700 con ITUr (350 con profilaxis antibiótica y 350 con vacuna polibacteriana elaborada) y 300 sin ITUr que pretende investigar la predisposición a padecer HTA y posible daño renal permanente atribuido a la ITUr subraya que hay diferencias significativas en la prevención del daño renal en las mujeres con ITUr según se pauten profilácticamente antibiótico o vacuna polibacteriana, así en 12 años de seguimiento se objetiva un significativo mayor descenso en el filtrado glomerular en las tratadas con profilaxis antibiótica. La presencia de HTA puede condicionar un descenso en el filtrado glomerular como factor independiente con cualquiera de las dos medidas preventivas para la ITUr. Finalmente, la vacuna polibacteriana es eficaz en la prevención del daño renal atribuible al padecimiento de la ITUr en mujeres, con el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes (324).

Lorenzo Gómez MF en su estudio retrospectivo sobre 420 mujeres sometidas a corrección quirúrgica de incontinencia con cinta suburetral transobturador (TOT), 294 sin ITU y 126 con ITU previas a la cirugía, que pretende investigar la relación entre las ITUr y la corrección quirúrgica con TOT, así como describir el beneficio obtenido de una preparación polibacteriana sublingual en las ITUr después del TOT informa que en el grupo de las pacientes con ITU previa a la intervención se desarrolla ITUr en el 47,61 % y con mayor frecuencia asocian DM ( $p < 0,0025$ ) y son fumadoras ( $p < 0,0031$ ). Tras la

corrección de la incontinencia con el TOT en estas pacientes, la ITUr disminuye al 10 %, y después del tratamiento con la vacuna durante 3 meses el 82 % de las pacientes no desarrollan ITU nunca más, con el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos en este perfil de pacientes (383).

#### **5.4.4. Análisis multivariante del grupo C**

Se resalta que en el grupo GC, que corresponde a aquellas que han realizado profilaxis con biofeedback de suelo pelviano, D-manosa, GAG +/- toxina botulínica endovesical o colpotrofin tópico vaginal, las variables significativas ( $p=0,0009$ ) que se relacionan con el gasto total que se ha producido en relación con la ITUr durante un año de seguimiento son el gasto en tratamiento, los días de tratamiento, la clasificación ASA II, la clasificación ASA III, el uso de analgésicos, el uso de protector gástrico y la categoría de no diabéticas (figuras 132 a 133, y la tabla 329).

Ya se ha analizado el gasto en tratamiento, los días de tratamiento, la clasificación de ASA, el uso de analgésicos, y el uso de protector gástrico en el contexto de ITUr, sus posibles implicaciones en la selección terapéutica y el consiguiente hipotético impacto en el consumo de recursos sanitarios en este perfil de pacientes en otros apartados de esta discusión.

El hecho de que tanto en grupo GA como GC sea variable significativa la condición de no diabética puede interpretarse de muchas maneras, una de ellas es que las pacientes con DM pueden tener menos síntomas de ITU y por lo tanto la condición de diabética puede ser un sesgo que enmascare el gasto que se relaciona con la ITUr, así como su tratamiento y profilaxis.

##### **5.4.4.1. Biofeedback y Diabetes Mellitus**

Aunque la DM es una de las enfermedades más comunes en todo el mundo, existen pocos estudios que evalúan el diagnóstico y el tratamiento de las posibles complicaciones del tracto urinario inferior de este trastorno. Estos pacientes pueden padecer ITU, alteración en la sensación de llenado, reducción de la contractilidad, aumento del residuo postmiccional y VHA. La evidencia de todas las opciones de tratamiento en los pacientes con DM es baja. Se contempla la terapia conductual, biorretroalimentación y electroestimulación especialmente para afrontar la VHA. En cualquier caso, además de la cooperación multidisciplinar con otras especialidades, se

requiere una investigación urológica intensiva para el desarrollo de estrategias basadas en la evidencia para la atención urológica a largo plazo de pacientes con DM y afectación del tracto urinario (482).

La cistopatía diabética se manifiesta típicamente como disfunción de vaciado de la vejiga, y no es extraño que los pacientes no respondan a los tratamientos convencionales. Chen SC en su estudio experimental sobre ratas a las que se induce diabetes con estreptomycin que pretende evaluar si la estimulación eléctrica de la rama sensorial del nervio pudendo puede involucrar un estímulo reflejo que mejore el vaciado de la vejiga recalca que cuando la intensidad de estimulación es de 0,1-0,3 mA la eficiencia de vaciado aumenta en un 40-50 %. Es decir, estos resultados son consistentes con el papel esencial de la retroalimentación sensorial pudenda en el vaciado eficiente de la vejiga, siendo la activación eléctrica de la rama sensorial del nervio pudendo capaz para restaurar la función de vaciado en animales diabéticos con cistopatía, lo que proporciona un nuevo enfoque para mejorar la sintomatología miccional en los pacientes diabéticos con disfunción de vaciado (377).

#### **5.4.4.2.D-Manosa y Diabetes Mellitus**

La adhesión bacteriana al urotelio es uno de los factores más importantes en la patogenia de la ITU. El *E. coli* presenta varios tipos de fimbrias, aunque las fimbrias de Tipo I (FimH) son las de mayor relevancia en términos de virulencia. Están formadas por un complejo aminoácido-azúcar (una glicoproteína llamada lectina) que le permite adherirse a la D-manosa presente en el tejido uroepitelial (manosensible). De este modo, la D-Manosa ocupa las lectinas de *E. coli* evitando así que cause la ITU. Además de encontrarse unida a las proteínas de las células uroteliales del tracto urinario, la D-manosa también se encuentra en las cadenas laterales de proteína de Tamm-Horsfall, proteína sintetizada en la nefrona, y es la que se encuentra en más cantidad en la orina de personas sanas. Esto puede explicar el efecto protector de la proteína de Tamm-Horsfall en las ITU. La hipótesis del éxito de este compuesto se basa en que la ingesta de D-Manosa produce cantidades suficientes de este azúcar circulando libremente a través de las vías urinarias, produciendo una saturación de la FimH de la *E. coli*, perdiendo su capacidad de adhesión al urotelio (483).

Las pacientes que sufren de DM son más propensas a contraer ITU. Las fimbrias tipo 1 son los factores de virulencia más importantes utilizados no sólo para la adhesión de E. coli en el tracto urinario, sino también para la colonización por E. coli en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Parece que el aumento de la prevalencia de ITU en mujeres diabéticas no es el resultado de una diferencia en las bacterias, se debe más bien a cambios en las células uroepiteliales que conducen a una mayor adherencia de E. coli que expresa fimbria tipo 1. Hipotéticamente, estos cambios están en la glicosilación en los receptores de células uroepiteliales para FimH (484).

Harwalkar A en su estudio sobre 280 muestras de orina con E. coli uropatogeno, 126 de pacientes diabéticos y 154 no diabéticos, que intenta evaluar su perfil de virulencia y la agrupación filogenética indica que no hay diferencia significativa en los factores de virulencia fenotípica de E. coli uropatógeno que causa ITU en pacientes con y sin DM: alfa-hemólisis (DM 41,2% vs no DM 44,8%), hemaglutinación resistente a la manosa (DM 36,2% vs no DM 41,5%), producción de biopelículas (DM 33,3% vs DM 25,9%), resistencia al suero (DM 21,4% vs no DM 29,8%), hidrofobicidad de la superficie celular (DM 17,1% vs no DM 11,6%) y hemaglutinación sensible a la manosa (DM 14,2% vs no DM 18,8). Independientemente del estado diabético, la mayoría de la E. coli uropatogena que se aísla (aproximadamente el 50%) pertenece al grupo filogenético B2 que alberga predominantemente los genes de virulencia papC, hlyD y cnf-1. Es decir, este estudio demuestra que puede no haber una selección diferencial de las propiedades de virulencia de E. coli uropatogeno que causa ITU en pacientes con DM y en la población general (485).

Por ello, a la vista de los resultados de los estudios previos el resultado terapéutico del uso de D-manosa en la ITU de las pacientes con DM teóricamente no tendría que ser menos eficaz.

#### **5.4.4.3. Glicosaminoglicanos y Diabetes Mellitus**

Debido a la alta incidencia de enfermedad renal en pacientes diabéticos, el diagnóstico precoz de la insuficiencia renal es un punto clave para la intervención y el manejo. Aunque la excreción de albúmina urinaria representa actualmente el estándar aceptado para evaluar tanto la nefropatía diabética como el riesgo cardiovascular, tiene algunas limitaciones, ya que pueden producirse cambios estructurales en la membrana basal glomerular antes del inicio de la microalbuminuria. Por lo tanto, es importante



identificar marcadores urinarios que puedan proporcionar una mayor sensibilidad, detección temprana y mayor poder predictivo para las complicaciones de la diabetes. En este sentido, los glicosaminoglicanos urinarios/proteoglicanos (GAG/PG) se han asociado durante mucho tiempo con varias enfermedades renales, así como nefropatías diabéticas, ya que sus niveles aumentan más fácilmente que la albúmina. En particular, el heparan sulfato, un componente clave de la membrana basal glomerular responsable de su permeabilidad dependiente de la carga, se excreta en la orina a concentraciones más altas durante los primeros eventos de remodelación renal causados por el metabolismo alterado de la glucosa en la DM (486).

Se ha notificado una excreción urinaria alterada de GAG en pacientes con nefrolitiasis, glomerulonefritis crónica, nefropatía diabética incipiente y neoplasia vesical. No habiéndose observado alteración en la excreción urinaria de GAG en pacientes con ITUr (487).

Ablove T en su estudio sobre 80 mujeres con ITUr a las terapias estándar que procuran valorar el efecto de las instilaciones vesicales utilizando heparina reporta que el 78 % de las pacientes experimentan una reducción de la tasa de ITU > 50 %, persistiendo el efecto en el periodo postratamiento, y no encontrándose que el padecer DM influyera de forma estadísticamente significativa en el resultado (488).

#### **5.4.4.4. Toxina Botulínica y Diabetes Mellitus**

Los síntomas miccionales aumentan con la edad e implican varias comorbilidades. La inyección intravesical de toxina botulínica es una alternativa terapéutica para pacientes que son intolerantes o refractarios a las opciones farmacológicas convencionales. Los principales efectos adversos tras su administración son el elevado residuo postmiccional, que puede precisar de sondaje vesical o cateterismo limpio intermitente, y la ITU. Las comorbilidades, además de otras variables, son factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos adversos como la retención urinaria. Los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar un residuo postmiccional significativo, así como de debilidad general después del tratamiento. Estos posibles efectos adversos y su posible manejo deben explicarse al paciente, que debe ser cuidadosamente seleccionado, balanceando la seguridad y eficacia terapéuticas (489).

Wang CC en su estudio casos-contróles sobre 48 pacientes diabéticos con VHA refractaria tratados con 100 UI de toxina botulínica endovesical (frente a 48 no diabéticos)

que quiere reconocer su eficacia manifiesta que los cambios urodinámicos y la tasa de éxito a los 6 meses (DM 56% vs no DM 61%;  $p=0,128$ ) son comparables. No obstante, los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de retención urinaria (DM 60,4% vs no DM 33,3%;  $p=0,007$ ) y de debilidad generalizada (DM 10,4% vs no DM 0%;  $p=0,03$ ) después del tratamiento. No se observa ninguna complicación importante en ninguno de los dos grupos (490).

#### **5.4.4.5. Estrógenos y Diabetes Mellitus**

A lo largo de todas las edades, la incidencia y la tasa de progresión de la mayoría de las enfermedades renales no diabéticas son notablemente más altas en los hombres en comparación con las mujeres emparejadas por la edad. Estas observaciones sugieren que el sexo femenino puede ser renoprotector. En el contexto de la DM, sin embargo, esta protección femenina contra el desarrollo y la progresión de la enfermedad renal se reduce (491).

Aunque los datos existentes sobre las diferencias sexuales en la incidencia y progresión de la enfermedad renal diabética no son concluyentes, lo indiscutible es que las mujeres con DM tipo 1 o tipo 2 presentan una incidencia mucho mayor de enfermedad renal en comparación con las mujeres no diabéticas. Es concebible que la pérdida del efecto renoprotector en las mujeres con DM puede estar relacionada con la regulación anormal de las concentraciones de hormonas sexuales. Tanto los datos clínicos como los experimentales sugieren que la DM puede estar asociada con un desequilibrio en las concentraciones de estradiol. La suplementación de estrógenos exógenos reduce la incidencia de DM y atenúa la progresión de la enfermedad renal diabética (491).

Jackson SL en su análisis prospectivo de cohortes sobre 1.017 mujeres entre 55-75 años que desea describir la incidencia y factores de riesgo para sufrir cistitis aguda a lo largo de 2 años observa una incidencia de ITU de 0,07 por paciente/año, siendo factores predictores independientes de la misma DM insulín-dependiente (HR 3,4; 95% IC 1,7-7) e historia previa de 6 o más ITU (HR 6,9; 95% IC 3,5-13,6). Se asocian al límite de la significación el uso de crema de estrógenos en el último mes (HR 1,8; 95 % IC 1,0-3,4). La sequedad vaginal (HR 1,6; 95 % IC 1-2,6), y los cambios en la flora bacteriana vaginal (HR 1,5, 95 % IC 0,9-2,4) no se asocian con el episodio de cistitis aguda en el análisis multivariante en esta muestra (286).

Hu KK en su análisis de casos-controles sobre 1.810 mujeres postmenopausicas (899 con ITU Y 911 controles) manifiesta que el riesgo de ITU en estas pacientes reflejan el estado de salud a medida que transitan hacia la senectud. Se subraya la DM (HR 2,78; 95 % IC 1,78-4,35) y el suplemento de estrógenos (HR 1,61; 95 % IC 0,99-2,63), además de otras variables, como factores de riesgo independientes de ITU en esta muestra (492).

Jackson RA en su estudio transversal sobre 1.584 mujeres mayores de 70 años que trata de estimar la prevalencia y los factores de riesgo de incontinencia urinaria computa que el 42 % reportan urgencia-incontinencia y el 40 % incontinencia de esfuerzo. El tratamiento con estrógenos orales es factor de riesgo tanto para urgencia-incontinencia (HR 1,7; 95 % IC 1,1-2,6) como para incontinencia de esfuerzo (HR 2; 95 % IC 1,3-3,1), además de otras variables (286).



## **VI. CONCLUSIONES**



1.-En la comparación del estado general de salud medido en términos de riesgo anestésico ASA, se detecta menos riesgo ASA III en las mujeres que utilizan vacuna profiláctica, al tiempo que se encuentra menos ASA I y más ASA II en las pacientes que reciben profilaxis combinada.

La diabetes mellitus no insulino-dependiente, la depresión y el insomnio son más frecuentes en mujeres que utilizan antibiótico profiláctico. En las mujeres que utilizan vacuna polibacteriana se diagnostica menos hipertensión arterial. El estreñimiento se encuentra más presente en mujeres con pauta combinada frente al uso de antibiótico.

2.-En el tratamiento combinado, son más jóvenes y tienen más ASA I las mujeres que reciben biofeedback de suelo pelviano, frente a las de más edad, y más ASA II, en las que utilizan estrógenos tópicos vaginales.

3.-En el microbioma urinario identificado en el urinocultivo reciente en el momento de indicar una pauta profiláctica, la *Escherichia coli* es menos frecuente cuando se indica vacuna polibacteriana, mientras que las *Cándidas álbicans* y *glabrata* están más presentes cuando se indican glicosaminoglicanos endovesicales.

4.-En general, el gasto ocasionado por el manejo y tratamiento de las infecciones del tracto urinario se relaciona con la edad, el gasto inherente a la propia profilaxis y tratamiento, los días de profilaxis y tratamiento y los gastos en las pruebas de imagen.

5.-El gasto por dosis de profilaxis es inferior utilizando antibióticos respecto a inmunoprofilaxis o tratamiento combinado con glicosaminoglucanos endovesicales.

6.-Respecto al gasto en la medicación concomitante a los antibióticos, hay mayor gasto en analgésicos si el antibiótico principal utilizado es la amoxicilina, con o sin ácido clavulánico. El protector gástrico más utilizado es el omeprazol, que lo utilizan en mayor proporción mujeres que toman amoxicilina, pero el gasto en protector es mayor cuando se utiliza lansoprazol, que es el más utilizado por mujeres que utilizan cotrimozaxol como antibiótico preferente.

7.-Respecto al gasto en la medicación concomitante en los tratamientos combinados, hay mayor gasto en ketoprofeno en mujeres con glicosaminoglicanos endovesicales, seguido de las que utilizan estrógenos vaginales tópicos. En el uso de estrógenos tópicos es donde más se consumen analgésicos.

8.-Es más alto el gasto bruto total de los glicosaminoglicanos endovesicales dentro de los tratamientos combinados.

No hay diferencias en el gasto atribuible al número de consultas sucesivas en Urología o pruebas de imagen entre los diferentes subgrupos de tratamiento combinado.

El gasto en porcentaje de urinocultivos positivos, en citologías de orina o pruebas de imagen, incluido tomografía computarizada, es mayor en el subgrupo de los glicosaminoglicanos endovesicales respecto a otros tratamientos combinados.

9.-Cuando las pacientes realizan profilaxis con antibióticos, el gasto ocasionado por el manejo y tratamiento de las infecciones del tracto urinario se relaciona con el índice de masa corporal, los días de tratamiento, los gastos en las pruebas de imagen, el riesgo anestésico ASA II y ASA III, en pacientes no diabéticos, exfumadores y el gasto en analgésicos.

10.-Cuando las pacientes realizan profilaxis combinada con medidas adyuvantes diferentes a antibióticos o a vacuna polibacteriana, el gasto ocasionado por el manejo y tratamiento de las infecciones del tracto urinario se relaciona con el gasto intrínseco de la medida profiláctica, los días de duración de la profilaxis, el riesgo anestésico ASA II y ASA III, en pacientes no diabéticos, el gasto en analgésicos y en protector gástrico.

11.-Cuando las pacientes realizan profilaxis con vacuna bacteriana polivalente, no hay una variable concreta independiente que eleve el gasto en la profilaxis y el tratamiento. Todas las variables se interrelacionan íntimamente y el gasto no se asocia a ninguna en concreto, pues el control de la infección es más coste efectivo y ninguna variable va a determinar la elevación del gasto.

12.-La utilización de inmunoprofilaxis frente a la infección del tracto urinario es coste-efectiva en términos de ahorro en el número de consultas urgentes en Atención



Primaria, número de consultas sucesivas en Urología, número de infecciones intercurrentes, necesidad de utilizar tiras reactivas diagnósticas, urinocultivos, radiografías simples de abdomen, y ecografías en Atención Hospitalaria de urgencia.



## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Nickel C. Management of Urinary Tract Infections: Historical Perspective and Current strategies: Part I –Before antibiotics. *The Journal of urology*. 2005;173:21-6.
2. Ejrnaes K. Bacterial Characteristics of Importance for Recurrent Urinary Tract Infections Caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull*. 2011;58(4).
3. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. . *Nat Rev Urol* 2010;7:653-60.
4. Schaeffer A. Campbell. *Urologia*. Panamericana E, editor. Buenos Aires2004.
5. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*. 2008;36(5):309-32.
6. Callan A, O'Shea E, Galvin S, Duane S, Corry O, T SIT, et al. The Economic Cost Of Urinary Tract Infections In The Community: Results From Ireland. *Value Health*. 2014;17(7):A468.
7. Bass PF, 3rd, Jarvis JA, Mitchell CK. Urinary tract infections. *Prim Care*. 2003;30(1):41-61.
8. Funfstuck R, Ott U, Naber KG. The interaction of urinary tract infection and renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(1):14.
9. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen T, Çek H, Pickard R, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections. *Urology EAo*, editor. Arhein, Netherland: European Association of Urology; 2014. 108 p.
10. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(5):407-13.
11. Kumar S, Dave A, Wolf B, Lerma EV. Urinary tract infections. *Dis Mon*. 2015;61(2):45-59.
12. Andreu A, Planells I. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. . *Med Clin (Barc)*. 2008;130:481-6.
13. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):75-89.
14. Huertos AMN. ACTUALIDAD EN URGENCIAS UROLÓGICAS. Salamanca 2014. Cap.6). Gómez. EML, editor. Salamanca2014.
15. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerging infectious diseases*. 2001;7(2):342-7.
16. Foxman B. Epidemiología de las infecciones del tracto urinario: incidencia, la morbilidad y costos económicos. *Am J Med*. 2002;113(1):5-13.
17. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *The Journal of urology*. 2002;168(4 Pt2):1720-2.
18. Medical-Products-Agency-Sweden. UVI – nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor [UTI – lower urinary tract infections in females]. . The Medical Products Agency, Sweden 2007;18(2).
19. Angulo J. Puedes vivir sin Cistitis. Ediciones, editor: Ed. Luzán; 2008.
20. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.

21. Corral LC, Arevalo GB, Mondéjar PL. Recomendaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la Infección urinaria en el adulto. *Galicia Clin.* 2013;74((3):):115-25.
22. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Virseda-Rodriguez AJ, Collazos-Robles RE, Garcia-Cenador MB, Miron-Canelo JA. Severe complications and failures of incontinence surgery using the Remeex((R)) adjustable tension sling (external mechanical regulator). *Actas Urol Esp.* 2015;39(9):558-63.
23. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nature reviews Urology.* 2010;7(12):653-60.
24. Corral LC, Arevalo GB, Mondéjar PL. Recomendaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la Infección urinaria en el adulto. *Galicia Clin.* 2013;74((3):):115-25.
25. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
26. Moreno E, Andreu A, Pigrau C, Kuskowski MA, Johnson JR, Prats G. Relationship between *Escherichia coli* strains causing acute cystitis in women and the fecal *E. coli* population of the host. *J Clin Microbiol.* 2008;46(8):2529-34.
27. Fuster A, Jiménez-Cruz J. Terminología y etiopatogenia de las infecciones urinarias. In: Broseta E, Jiménez-Cruz J, editors. *Infección Urinaria.* Madrid: Aula Médica; 1999. p. 1-10.
28. Zaffanello M, Malerba G, Cataldi L, Antoniazzi F, Franchini M, Monti E, et al. Genetic risk for recurrent urinary tract infections in humans: a systematic review. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:321082.
29. Reid G, Sobel JD. Bacterial adherence in the pathogenesis of urinary tract infection: a review. *Reviews of infectious diseases.* 1987;9(3):470-87.
30. Roberts JA. Tropism in bacterial infections: urinary tract infections. *The Journal of urology.* 1996;156(5):1552-9.
31. Warren JW, Mobley HL, Hebel JR, Trifillis AL. Cytolethality of hemolytic *Escherichia coli* to primary human renal proximal tubular cell cultures obtained from different donors. *Urology.* 1995;45(4):706-10.
32. Mostafavi M, Stein PC, Parsons CL. Production of soluble virulence factor by *Escherichia coli*. *The Journal of urology.* 1995;153(5):1441-3.
33. Jimenez Cruz JF, Broseta E, Gobernado M. [Urinary infection]. *Actas Urol Esp.* 2002;26(8):563-73.
34. O'Brien VP, Hannan TJ, Nielsen HV, Hultgren SJ. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiology spectrum.* 2016;4(1).
35. Rice JC, Peng T, Spence JS, Wang HQ, Goldblum RM, Corthesy B, et al. Pyelonephritic *Escherichia coli* expressing P fimbriae decrease immune response of the mouse kidney. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2005;16(12):3583-91.
36. Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2017;471:286-91.
37. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe J. Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado E, Cantón R, editors. Madrid: SEIMC; 2010.
38. Rabanaque G, Cano A, García C, Lama C, López A, Redondo J. Infecciones del tracto urinario. . In: Comunitaria SEdMFy, editor. *Manual de enfermedades infecciosas.* Barcelona: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria; 2010. p. 155-86.

39. O'Brien VP, Hannan TJ, Schaeffer AJ, Hultgren SJ. Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(1):97-105.
40. Parsons C. Pathogenesis of urinary tract infections. Bacterial adherence, bladder defense mechanism. *The Urologic clinics of North America.* 1986;13:563-8.
41. Dalet F, del-Río G. Patogenia de las infecciones urinarias. In: Dalet F, del-Río G, editors. *Infecciones urinarias.* Barcelona: ENE Publicidad SA; 1997. p. 223-61.
42. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology Guidelines.* ArnHem, The Netherlands 2012. p. 110.
43. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2010;50(5):625-63.
44. Roberts JA, Kaack MB, Baskin G, Svenson SB. Prevention of renal scarring from pyelonephritis in nonhuman primates by vaccination with a synthetic Escherichia coli serotype O8 oligosaccharide-protein conjugate. *Infect Immun.* 1993;61(12):5214-8.
45. Andreu-Domingo A, Cacho J, Coira-Nieto A, Lepe-Jimenez J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(1):52-7.
46. Gupta RK. Opportunistic infections in renal allograft recipients. *Transplantation proceedings.* 2007;39(3):731-3.
47. Tandogdu Z, Cai T, Koves B, Wagenlehner F, Bjerklund-Johansen TE. Urinary Tract Infections in Immunocompromised Patients with Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplant. *European urology focus.* 2016;2(4):394-9.
48. Bjerklund-Johansen T, Botto H, Cek M, Grabe M. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an ESU/ESIU classification system. *Internat J Antimicrob Agents.* 2011;385:64-70.
49. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(3):551-81.
50. Tolkoff-Rubin N, Cotran R, Rubin R. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner B, editor. *Brenner & Rector's The Kidney.* Philadelphia, usa: Saunders; 2008. p. 1203-38.
51. Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *The Journal of the Royal College of General Practitioners.* 1988;38(313):363-5.
52. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med.* 2000;160(16):2537-40.
53. Corral LC, Arevalo GB, Mondéjar PL. Recomendaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la Infección urinaria en el adulto. *Galicia Clin.* 2013;74(3):115-25.
54. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *The New England journal of medicine.* 2003;349(3):259-66.
55. Kunin C. Detection, prevention and management. 5th edition ed. Kunin C, editor. Philadelphia, USA: Lea & Febiger.; 1997.
56. Shoff W, Green-McKenzie J, Edwards C, Behrman A, Shepherd S. *Acute Pyelonephritis.* 2010 [

57. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1992;15 Suppl 1:S216-27.
58. Martínez R, Reina C, Perez MG. Pielonefritis. . M. García Perez ECME, editor. Madrid2002.
59. Velasco A. Infección urinaria. Busto. Fd, editor. Valladolid: Universidad de Valladolid. Secretariado de Publicaciones e Intercambio Editorial. ; 2004.
60. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2000(3):CD002256.
61. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2005;40(5):643-54.
62. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *The New England journal of medicine.* 2002;347(20):1576-83.
63. Mims AD, Norman DC, Yamamura RH, Yoshikawa TT. Clinically inapparent (asymptomatic) bacteriuria in ambulatory elderly men: epidemiological, clinical, and microbiological findings. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38(11):1209-14.
64. Lewis R, Carrion H, Lockhart J, Politano V. Significance of asymptomatic bacteriuria in neurogenic bladder disease. *Urology.* 1984;23(4):343-7.
65. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2000;30(1):19-24.
66. Andreu A. Procedimientos en Microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Cercenado E, Cantón R, editors. Madrid2010 SEIMC.
67. Seoane S, Montoto A. Complicaciones de la vejiga neurógena. Lesión medular y vejiga neurógena. . ArsXXI E, editor. Barcelona2005.
68. Nieto-Huertos A-M. ACTUALIDAD EN URGENCIAS UROLÓGICAS. . MF Lorenzo-Gómez ed. Lorenzo-Gómez© M, editor. Salamanca2014 Depósito legal: S,591-2014.
69. Budía A, Jimenez-Cruz J. Infección urinaria en el paciente sondado. E Broseta JJ Cruz ed. urinaria. I, editor. Madrid1999.
70. Huertos N, Maria A. ACTUALIDAD EN URGENCIAS UROLÓGICAS. MF Lorenzo Gómez ed. Lorenzo-Gómez© M, editor. Salamanca2014 Depósito legal: S,591-2014.
71. Sharifi R, Geckler R, Childs S. Treatment of urinary tract infections: selecting an appropriate broad-spectrum antibiotic for nosocomial infections. *Am J Med.* 1996;100(6A):76S-82S.
72. Schaeffer A. Infecciones urinarias. . Campbell Urologia. 8va. Buenos Aires. ed2004. p. 559.
73. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Arminanzas C, Carratala J, Cisneros JM, et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA)

of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):679.e1-.e21.

74. Campbell-Walsh, A W. *Urología 9ªed*. In: Panamericana M, editor.2008. p. 304-29.

75. Al-Madboly L, Gheida S. Case Report of Urethritis in a Male Patient Infected with Two Different Isolates of Multiple Drug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Frontiers in medicine*. 2017;4:194.

76. Ejrnaes K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull*. 2011;58(4):B4187.

77. Nickel JC. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: Part 2--Modern management. *The Journal of urology*. 2005;173(1):27-32.

78. NKUDIC. Urinary Tract Infections in Adults. The National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC) NIH Publication. 2011;12:2097.

79. Lecomte F, Allaert F. Single-dose treatment of cystitis with fosfomicin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin*. 1997;19:399-404.

80. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;46 Suppl 1:35-9; discussion 63-5.

81. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med*. 2007;167(20):2207-12.

82. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;29(4):745-58.

83. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):554-6.

84. Rafalsky V, Andreeva I, Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):CD003597.

85. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyere F, Geerlings S, Wagenlehner F. Guidelines on urological infections. EAU guidelines European Association of Urology. 2017.

86. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs*. 1997;53(4):583-92.

87. Wells W, Woods G, Jiang Q, Gesser R. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by an appropriate oral therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004;53(sUPPL 2):67-74.

88. Rubin R, Shapiro E, Andriole V, Davis R, Stamm W. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Norrby S, editor. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1993. 294-310 p.

89. ECDC. Multidrug antibiotic resistance increasing in Europe. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2005-2013 and ECfDPaC (ECDC) [Internet]. 2012.

90. de Lusignan S, Correa A, Pathirannehelage S, Byford R, Yonova I, Elliot AJ, et al. RCGP Research and Surveillance Centre Annual Report 2014-2015: disparities in presentations to primary care. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2017;67(654):e29-e40.
91. Gupta K, Trautner B. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. 2013:346.
92. Segurado-Toston O. Infecciones agudas del tracto urinario. In: Lorenzo-Gómez M-F, editor. *ACTUALIDAD EN URGENCIAS UROLÓGICAS*. Salamanca 2014. p. 65-77.
93. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Procedimientos en microbiología clínica, de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. . Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2010;2ª edición(Número 14b).
94. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38 Suppl:36-41.
95. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1-13.
96. Franco AV. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(6):861-73.
97. Valdevenito J. Infeccion urinaria recurrente en la mujer. *Rev Chil Infect*. 2008;25(4):268-76.
98. Stapleton AE. Urinary tract infection pathogenesis: host factors. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):149-59.
99. Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary tract infections: current and emerging management strategies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(5):719-24.
100. Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):135-47.
101. Hooton T. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):259-68.
102. Agencia-Española-Del-Medicamento. **NITROFURANTOINA (FURANTOINA): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO**. In: *MEDICAMENTOS DE USO HUMANO S*, editor. 2016.
103. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *The Journal of urology*. 1999;161(1):207-11.
104. O'Brien VP, Hannan TJ, Nielsen HV, Hultgren SJ. Drug and vaccine development for the treatment and prevention of urinary tract infections. *Microbiology spectrum*. 2016;4(1).
105. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Garcia-Cenador MB, Virseda-Rodriguez AJ, Martin-Garcia I, Sanchez-Escudero A, et al. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:50.
106. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of urology*. 2013;190(6):1981-9.



107. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):451-6.
108. Osset J, Bartolome RM, Garcia E, Andreu A. Assessment of the capacity of Lactobacillus to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *The Journal of infectious diseases*. 2001;183(3):485-91.
109. Anukam K, Osazuwa E, Osemene G, Ehigiagbe F, Bruce A, Reid G. Clinical study comparing probiotic Lactobacillus GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2006;8(12-13):2772-6.
110. Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):661-8.
111. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *Jama*. 2013;310(13):1395-6.
112. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World journal of urology*. 2014;32(1):79-84.
113. Mardersbacher H, Ophoven AV, A Van Kerrebroeck. GAG Layer Replenishment Therapy for Chronic Forms of Cystitis with Intravesical Glycosaminoglycans. . A Review *Neurourol Urodynam*. 2013;32:9-18.
114. Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *European urology*. 2011;59(4):645-51.
115. Cicione A, Cantiello F, Ucciero G, Salonia A, Torella M, De Sio M, et al. Intravesical treatment with highly-concentrated hyaluronic acid and chondroitin sulphate in patients with recurrent urinary tract infections: Results from a multicentre survey. *Can Urol Assoc J*. 2014;8(9-10):E721-7.
116. Fraga Fuentes M, López Sánchez P, Andrés Navarro M, Valenzuela Gómez J, erez Fernández E, Heredia Benito M. Evaluación económica de medicamentos: Puntos a considerar para no perderse. *Boletín Farmacoterapeutico de Castilla- La Mancha* 2014;Vol XV(2):1-8.
117. Soto Álvarez J. Estudios de farmacoeconomía:¿ por qué, cómo, cuándo y para qué? *Medifam*. 2001;11(3):67-83.
118. López-Bastida J, Oliva J, Antonanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *The European Journal of Health Economics*. 2010;11(5):513-20.
119. Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F. Evaluación económica en medicina. *Medicina Clínica*. 2004;122(10):379-82.
120. Luengo-Fernández R, Hernández-Quesada C, Rivero-Arias O. Evaluación económica de tecnologías sanitarias: una introducción para médicos. *Rev Neurol*. 2011;53:107-15.
121. McFarland A. Economic evaluation of interventions in health care. *Nursing Standard*. 2014;29(10).
122. Shiell A, Donaldson C, Mitton C, Currie G. Health economic evaluation. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56(2):85-8.
123. Hawkes N. Nine in 10 primary care trusts are rationing access to four procedures. *Bmj*. 2012;344:e4258.
124. Padget M, James C, Cecchini M. Hacia un sistema de salud de calidad. 2018.

125. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: important principles and methodology. *The Laryngoscope*. 2013;123(6):1341-7.
126. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes—3rd edition..*: Oxford University Press. Oxford; 2005.
127. Puig-Junoy J, Ortún-Rubio V, Pinto-Prades J. Los costes en la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Atención Primaria*. 2001;27(3):186-9.
128. Angevine PD, Berven S. Health economic studies: an introduction to cost-benefit, cost-effectiveness, and cost-utility analyses. *Spine*. 2014;39(22 Suppl 1):S9-15.
129. Catalá-López F. Cuidados de salud basados en la eficiencia. Conceptos generales en evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Enfermería Clínica*. 2009;19(1):35-42.
130. Prades JLP, Martínez FIS, Perpiñán JMA. *Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones*: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
131. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2007;4(3):97-107.
132. Prietoa L, Sacristána JA, Pintob JL, Badiac X, Antoñanzasd F. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias 90.014. *Análisis de Estudios Clínicos en Oftalmología*. 2004;122(11):193.
133. Dilla T, de Dios JG, del Castillo JAS. Evaluación económica en medicina (I): fundamentos y metodología. *Evidencias en pediatría*. 2009;5(3):15.
134. Badia X, Carne X. [Evaluation of quality of life in clinical trials]. *Med Clin (Barc)*. 1998;110(14):550-6.
135. Green C, Brazier J, Deverill M. Valuing health-related quality of life. A review of health state valuation techniques. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(2):151-65.
136. Herdman M. [The measurement of health related quality of life]. *Med Clin (Barc)*. 2000;114 Suppl 3:22-5.
137. Buchholz I, Janssen MF, Kohlmann T, Feng YS. A Systematic Review of Studies Comparing the Measurement Properties of the Three-Level and Five-Level Versions of the EQ-5D. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(6):645-61.
138. Dakin H, Wordsworth S. Cost-minimisation analysis versus cost-effectiveness analysis, revisited. *Health economics*. 2013;22(1):22-34.
139. Ottolini FL, Buggio L, Somigliana E, Vercellini P. The complex interface between economy and healthcare: an introductory overview for clinicians. *European journal of internal medicine*. 2016;36:1-6.
140. Al Shakarchi J, Inston N, Jones RG, Maclaine G, Hollinworth D. Cost analysis of the Hemodialysis Reliable Outflow (HeRO) Graft compared to the tunneled dialysis catheter. *Journal of vascular surgery*. 2016;63(4):1026-33.
141. Zilberberg M, Shorr A. Understanding cost-effectiveness. *Clinical microbiology and infection*. 2010;16(12):1707-12.
142. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2016;18(8):1129-36.
143. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. *Applied methods of cost-effectiveness analysis in healthcare*: Oxford University Press; 2011.
144. Phillips C. "What is Cost-Effectiveness?" [www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/Costeffect.pdf](http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/Costeffect.pdf)2009 [

145. Hamilton D, Hulme C, Flood L, Powell S. Cost-utility analysis and otolaryngology. *The Journal of laryngology and otology*. 2014;128(2):112-8.
146. Brazier J, Akehurst R, Brennan A, Dolan P, Claxton K, McCabe C, et al. Should patients have a greater role in valuing health states? *Applied health economics and health policy*. 2005;4(4):201-8.
147. Murphy A, McCarthy FP, McElroy B, Khashan AS, Spillane N, Marchocki Z, et al. Day care versus inpatient management of nausea and vomiting of pregnancy: cost utility analysis of a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;197:78-82.
148. Emohare O, Ledonio CG, Hill BW, Davis RA, Polly DW, Jr., Kang MM. Cost savings analysis of intrawound vancomycin powder in posterior spinal surgery. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2014;14(11):2710-5.
149. Tompa E, Dolinschi R, Alamgir H, Sarnocinska-Hart A, Guzman J. A cost-benefit analysis of peer coaching for overhead lift use in the long-term care sector in Canada. *Occupational and environmental medicine*. 2016;73(5):308-14.
150. Baker R, Wildman J, Mason H, Donaldson C. Q-ing for health--a new approach to eliciting the public's views on health care resource allocation. *Health Econ*. 2014;23(3):283-97.
151. Rubio-Terres C, Cobo E, Sacristan JA, Prieto L, del Llano J, Badia X. [Analysis of uncertainty in the economic assessment of health interventions]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(17):668-74.
152. Mason JM, Mason AR. The generalisability of pharmacoeconomic studies: issues and challenges ahead. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(10):937-45.
153. Hinde S, Wiyani A, Griffin S, Walker S. Who bears the cost of NICE public health recommendations? *Br Med Bull*. 2017;124(1):113-20.
154. O'Donnell JC, Pham SV, Pashos CL, Miller DW, Smith MD. Health technology assessment: lessons learned from around the world--an overview. *Value Health*. 2009;12 Suppl 2:S1-5.
155. Vercellini P, Giudice LC, Evers JL, Abrao MS. Reducing low-value care in endometriosis between limited evidence and unresolved issues: a proposal. *Human Reproduction*. 2015;30(9):1996-2004.
156. Colla CH. Swimming against the current—what might work to reduce low-value care? *The New England journal of medicine*. 2014;371(14):1280.
157. Roman BR, Asch DA. The Challenge of Deadopting Low-Value Care. *Annals of internal medicine*. 2014;161(11):843-.
158. Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. *Med Clin North Am*. 1991;75(2):495-513.
159. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *American journal of epidemiology*. 2000;151(12):1194-205.
160. Ciani O, Grassi D, Tarricone R. An economic perspective on urinary tract infection: the “costs of resignation”. *Clinical drug investigation*. 2013;33(4):255-61.
161. Griebeling TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *The Journal of urology*. 2005;173(4):1281-7.
162. Rosenberg M. Pharmacoeconomics of treating uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11(3-4):247-51; discussion 61-4.
163. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon*. 2003;49(2):53-70.

164. Steiger SN, Comito RR, Nicolau DP. Clinical and economic implications of urinary tract infections. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2017;17(4):377-83.
165. Cardwell SM, Crandon JL, Nicolau DP, McClure MH, Nailor MD. Epidemiology and economics of adult patients hospitalized with urinary tract infections. *Hospital practice (1995)*. 2016;44(1):33-40.
166. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital and health statistics Series 13, Data from the National Health Survey*. 2011(169):1-38.
167. François M, Hanslik T, Dervaux B, Le Strat Y, Souty C, Vaux S, et al. The economic burden of urinary tract infections in women visiting general practices in France: a cross-sectional survey. *BMC health services research*. 2016;16(1):365.
168. Zmarlicka MT, Cardwell SM, Crandon JL, Nicolau DP, McClure MH, Nailor MD. Evaluation of a disease state management guideline for urinary tract infection. *International journal of antimicrobial agents*. 2016;47(6):451-6.
169. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. *Journal of hospital medicine*. 2014;9(4):232-8.
170. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Sin MA, Blank H-P, Ducomble T, et al. Burden of six healthcare-associated infections on European population health: estimating incidence-based disability-adjusted life years through a population prevalence-based modelling study. *PLoS medicine*. 2016;13(10):e1002150.
171. Caljouw MA, den Elzen WP, Cools HJ, Gussekloo J. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. A population-based prospective follow-up study. *BMC medicine*. 2011;9(1):57.
172. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, Gomez-Camirero A. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *Journal of diabetes and its complications*. 2012;26(6):513-6.
173. Saliba W, Barnett-Griness O, Rennert G. The association between obesity and urinary tract infection. *European journal of internal medicine*. 2013;24(2):127-31.
174. Ragnarsdóttir B, Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interaction in urinary tract infections. *Pediatric Nephrology*. 2012;27(11):2017-29.
175. Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S, Zingg D, Naber KG. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2018;18(1):107-17.
176. Vallejo-Torres L, Pujol M, Shaw E, Wiegand I, Vigo JM, Stoddart M, et al. Cost of hospitalised patients due to complicated urinary tract infections: a retrospective observational study in countries with high prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria: the COMBACTE-MAGNET, RESCUING study. *BMJ open*. 2018;8(4):e020251.
177. Turner D, Little P, Raftery J, Turner S, Smith H, Rumsby K, et al. Cost effectiveness of management strategies for urinary tract infections: results from randomised controlled trial. *Bmj*. 2010;340:c346.
178. Wilke T, Bottger B, Berg B, Groth A, Botteman M, Yu S, et al. Healthcare Burden and Costs Associated with Urinary Tract Infections in Type 2 Diabetes Mellitus

Patients: An Analysis Based on a Large Sample of 456,586 German Patients. *Nephron*. 2016;132(3):215-26.

179. Yu S, Fu AZ, Qiu Y, Engel SS, Shankar R, Brodovicz KG, et al. Disease burden of urinary tract infections among type 2 diabetes mellitus patients in the U.S. *Journal of diabetes and its complications*. 2014;28(5):621-6.

180. Carrión López P. Utilidad de la vacuna bacteriana sublingual en la profilaxis de las infecciones urinarias recurrentes en la mujer. 2018.

181. Carrión López P SSS, Librán García L, Martínez Ruiz J, Giménez Bachs JM, Armas Álvarez AL, Salcé Marte L, Esper Rueda JA, Herráiz Raya, Diaz de Mera Sánchez Migallón, Pastor Navarro H, Donate Moreno MJ, Martínez Sanchiz C, Fernández Anguita PJ, Moreillo Vicente and Virseda Rodríguez JA "Evaluación de la eficacia y del impacto económico del empleo de la vacuna bacteriana sublingual en la profilaxis de las infecciones bacterianas recurrentes". LXXXIII Congreso Nacional Urología; Gijón.2018.

182. Gaitonde S, Malik RD, Zimmern PE. Financial Burden of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: A Time-driven Activity-based Cost Analysis. *Urology*. 2019;128:47-54.

183. Palmer LS, Seideman CA, Lotan Y. Cost-effectiveness of antimicrobial prophylaxis for children in the RIVUR trial. *World journal of urology*. 2018;36(9):1441-7.

184. CARLSON KJ, MULLEY AG. Management of acute dysuria: a decision-analysis model of alternative strategies. *Annals of internal medicine*. 1985;102(2):244-9.

185. Li Z, Chen P, Wang J, Mao Q, Xiang H, Wang X, et al. The impact of surgical treatments for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia on male erectile function: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3862.

186. STAMM WE, McKEVITT M, COUNTS GW, WAGNER KF, TURCK M, HOLMES KK. Is antimicrobial prophylaxis of urinary tract infections cost effective? *Annals of internal medicine*. 1981;94(2):251-5.

187. Marschall J, Zhang L, Foxman B, Warren DK, Henderson JP. Both host and pathogen factors predispose to *Escherichia coli* urinary-source bacteremia in hospitalized patients. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(12):1692-8.

188. Joynt KE, Orav EJ, Jha AK. Thirty-day readmission rates for Medicare beneficiaries by race and site of care. *Jama*. 2011;305(7):675-81.

189. Palmer LS, Seideman CA, Lotan Y. Cost-effectiveness of antimicrobial prophylaxis for children in the RIVUR trial. *World journal of urology*. 2018;36(9):1441-7.

190. Abrahamian F, Krishnadasan A, Mower W, Moran G, Coker J, Talan D. The association of antimicrobial resistance with cure and quality of life among women with acute uncomplicated cystitis. *Infection*. 2011;39(6):507-14.

191. Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. *American journal of infection control*. 2000;28(1):68-75.

192. Kim K, Lee CC, Rhee JE, Suh GJ, Lee HJ, Kim HB, et al. The effects of an institutional care map on the admission rates and medical costs in women with acute pyelonephritis. *Academic Emergency Medicine*. 2008;15(4):319-23.

193. Brown P, Ki M, Foxman B. Acute pyelonephritis among adults. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(11):1123-42.

194. Esteve-Palau E, Solande G, Sánchez F, Sorlí L, Montero M, Güerri R, et al. Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: a matched cohort study. *Journal of Infection*. 2015;71(6):667-74.
195. Fenwick E, Briggs A, Hawke C. Management of urinary tract infection in general practice: a cost-effectiveness analysis. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2000;50(457):635-9.
196. Eells SJ, Bharadwa K, McKinnell JA, Miller LG. Recurrent urinary tract infections among women: comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a Markov chain Monte Carlo model. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;58(2):147-60.
197. van den Hout WB, Caljouw MA, Putter H, Cools HJ, Gussekloo J. Cost-effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infection in long-term care facilities: economic evaluation with a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(1):111-6.
198. ECDC E. The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control. 2009.
199. The-Antimicrobials-Working-Group. The Antimicrobial Resistance Crisis. 2018 [ <https://www.antimicrobialsworkinggroup.org/antimicrobial-resistance>].
200. Pickard R, Chadwick T, Oluboyede Y, Brennan C, von Wilamowitz-Moellendorff A, McClurg D, et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis to prevent urinary tract infection in adults who perform clean intermittent self-catheterisation: the AnTIC RCT. *Health Technol Assess*. 2018;22(24):1-102.
201. Selekman RE, Shapiro DJ, Boscardin J, Williams G, Craig JC, Brandström P, et al. Uropathogen resistance and antibiotic prophylaxis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142(1):e20180119.
202. Fenwick EA, Briggs AH, Hawke CI. Management of urinary tract infection in general practice: a cost-effectiveness analysis. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2000;50(457):635-9.
203. Parienti JJ, Lucet JC, Lefort A, Armand-Lefevre L, Wolff M, Caron F, et al. Empirical therapies among adults hospitalized for community-acquired upper urinary tract infections: A decision-tree analysis of mortality, costs, and resistance. *American journal of infection control*. 2015;43(9):e53-9.
204. Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(7):1510-3.
205. de Lastours V, Foxman B. Urinary tract infection in diabetes: epidemiologic considerations. *Current infectious disease reports*. 2014;16(1):389.
206. Sen A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *BMJ clinical evidence*. 2008;2008.
207. Laupland KB, Ross T, Pitout JD, Church DL, Gregson DB. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection*. 2007;35(3):150-3.
208. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J*. 2011;5(5):316-22.
209. Nosseir SB, Lind LR, Winkler HA. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: a review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(3):347-54.
210. Little P, Merriman R, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and

- antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *Bmj*. 2010;340:b5633.
211. Bartoli S, Aguzzi G, Tarricone R. Impact on quality of life of urinary incontinence and overactive bladder: a systematic literature review. *Urology*. 2010;75(3):491-500.
212. Renard J, Ballarini S, Mascarenhas T, Zahran M, Quimper E, Choucair J, et al. Recurrent lower urinary tract infections have a detrimental effect on patient quality of life: a prospective, observational study. *Infectious diseases and therapy*. 2015;4(1):125-35.
213. Spoorenberg V, Hulscher ME, Akkermans RP, Prins JM, Geerlings SE. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay. *Clinical infectious diseases*. 2013;58(2):164-9.
214. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scandinavian journal of primary health care*. 2007;25(1):49-57.
215. Jolley JA, Kim S, Wing DA. Acute pyelonephritis and associated complications during pregnancy in 2006 in US hospitals. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2012;25(12):2494-8.
216. Tang K. Estimating productivity costs in health economic evaluations: a review of instruments and psychometric evidence. *PharmacoEconomics*. 2015;33(1):31-48.
217. Prasad M, Wahlqvist P, Shikiar R, Shih Y-CT. A review of self-report instruments measuring health-related work productivity. *PharmacoEconomics*. 2004;22(4):225-44.
218. Lofland JH, Pizzi L, Frick KD. A review of health-related workplace productivity loss instruments. *PharmacoEconomics*. 2004;22(3):165-84.
219. Zhang W, Bansback N, Anis AH. Measuring and valuing productivity loss due to poor health: A critical review. *Social science & medicine*. 2011;72(2):185-92.
220. Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *PharmacoEconomics*. 2013;31(7):537-49.
221. Krol M, Brouwer W. How to estimate productivity costs in economic evaluations. *PharmacoEconomics*. 2014;32(4):335-44.
222. Olsen JA, Richardson J. Production gains from health care: what should be included in cost-effectiveness analyses? *Social Science & Medicine*. 1999;49(1):17-26.
223. Burton WN, Chen C-Y, Conti DJ, Schultz AB, Pransky G, Edington DW. The association of health risks with on-the-job productivity. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2005;47(8):769-77.
224. Jacob-Tacke KH, Koopmanschap MA, Meerding WJ, Severens JL. Correcting for compensating mechanisms related to productivity costs in economic evaluations of health care programmes. *Health economics*. 2005;14(5):435-43.
225. Krol M, Brouwer WB, Severens JL, Kaper J, Evers SM. Productivity cost calculations in health economic evaluations: correcting for compensation mechanisms and multiplier effects. *Social science & medicine*. 2012;75(11):1981-8.
226. Nicholson S, Pauly MV, Polsky D, Sharda C, Szrek H, Berger ML. Measuring the effects of work loss on productivity with team production. *Health economics*. 2006;15(2):111-23.

227. Myers J, McCabe S, Gohmann S. Quality-of-life assessment when there is a loss of income. *Medical Decision Making*. 2007;27(1):27-33.
228. Van den Berg B, Brouwer W, van Exel J, Koopmanschap M, van den Bos GA, Rutten F. Economic valuation of informal care: lessons from the application of the opportunity costs and proxy good methods. *Social science & medicine*. 2006;62(4):835-45.
229. Hakkaart-van Roijen L, Bouwmans C. Short form-health and labour questionnaire. Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus University Rotterdam. 2010.
230. Kessler RC, Barber C, Beck A, Berglund P, Cleary PD, McKenas D, et al. The world health organization health and work performance questionnaire (HPQ). *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2003;45(2):156-74.
231. Koopmanschap MA. PRODISQ: a modular questionnaire on productivity and disease for economic evaluation studies. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2005;5(1):23-8.
232. Brouwer W, Koopmanschap MA, Rutten FF. Productivity losses without absence: measurement validation and empirical evidence. *Health policy*. 1999;48(1):13-27.
233. Turpin RS, Ozminkowski RJ, Sharda CE, Collins JJ, Berger ML, Billotti GM, et al. Reliability and validity of the Stanford Presenteeism Scale. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2004;46(11):1123-33.
234. Stewart WF, Ricci JA, Leotta C, Chee E. Validation of the work and health interview. *PharmacoEconomics*. 2004;22(17):1127-40.
235. Lerner D, Amick III BC, Lee JC, Rooney T, Rogers WH, Chang H, et al. Relationship of employee-reported work limitations to work productivity. *Medical care*. 2003;649-59.
236. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *PharmacoEconomics*. 1993;4(5):353-65.
237. Giovannetti ER, Wolff JL, Frick KD, Boulton C. Construct validity of the Work Productivity and Activity Impairment questionnaire across informal caregivers of chronically ill older patients. *Value in Health*. 2009;12(6):1011-7.
238. Goetzl RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large US employers in 1999. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2003;45(1):5-14.
239. Bouwmans C, Krol M, Severens H, Koopmanschap M, Brouwer W, Hakkaart-van Roijen L. The iMTA productivity cost questionnaire: a standardized instrument for measuring and valuing health-related productivity losses. *Value in health*. 2015;18(6):753-8.
240. Severens JL, Mulder J, Laheij RJ, Verbeek AL. Precision and accuracy in measuring absence from work as a basis for calculating productivity costs in The Netherlands. *Social science & medicine*. 2000;51(2):243-9.
241. VII Informe Adecco sobre absentismo laboral en España. [press release]. [www.adeccoinstitute.es/wp-content/uploads/2019/06/VIII-Informe-Absentismo.pdf](http://www.adeccoinstitute.es/wp-content/uploads/2019/06/VIII-Informe-Absentismo.pdf). 2018.
242. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ruiz-Torrejón A, Sáez-Zafra M, Coll-de Tuero G. Impact of loss of work productivity in patients with overactive bladder treated



- with antimuscarinics in Spain: study in routine clinical practice conditions. *Clinical drug investigation*. 2015;35(12):795-805.
243. Martínez Agulló E, Ruiz Cerdá JL, Gómez Pérez L, Ramírez Backhaus M, Delgado Oliva F, Rebollo P, et al. Prevalencia de Incontinencia Urinaria y Vejiga Hiperactiva en la población española: Resultados del Estudio EPICC. *Actas urológicas españolas*. 2009;33(2):159-66.
244. Goren A, Zou K, Gupta S, Chen C. Direct and indirect cost of urge urinary incontinence with and without pharmacotherapy. *International journal of clinical practice*. 2014;68(3):336-48.
245. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Clemens JQ, Chen CI, Bavendam T, et al. Impact of overactive bladder on work productivity. *Urology*. 2012;80(1):97-103.
246. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Human Reproduction*. 2016;31(4):712-22.
247. Nnoaham K, Hummelshoj L, Webster P. d, Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH. Zondervan KT World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women, s Health Consortium Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries *Fertil Steril*. 2011;96:366-73.
248. Hemp P. Presenteeism: at work-but out of it. *Harvard business review*. 2004;82(10):49-58.
249. Levy AR, Osenenko KM, Lozano-Ortega G, Sambrook R, Jeddi M, Bélisle S, et al. Economic burden of surgically confirmed endometriosis in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2011;33(8):830-7.
250. Prast J, Oppelt P, Shamiyeh A, Shebl O, Brandes I, Haas D. Costs of endometriosis in Austria: a survey of direct and indirect costs. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;288(3):569-76.
251. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Human Reproduction*. 2012;27(5):1292-9.
252. Encuesta-Anual-Coste-Laboral. Instituto Nacional de Estadística. . 2018.
253. OECD. *Health Statistics 2018*.
254. Jiménez Martín S, Viola A, Repullo J. Estudios sobre la economía española 2018/26. . Tercer Informe Observatorio de Sanidad de FEDEA(2018).
255. BOLETIN-OFICIAL-DEL-ESTADO. Decreto 25/2010, de 17 de Junio, sobre precios públicos por actos asistenciales y servicios sanitarios prestados por la Gerencia Regional de Salud. In: Publicado en Boletín Oficial de Castilla y León número 249 del Lunes d, editor. 2013.
256. boletin-oficial-del-estado. Orden 727/2017, de 7 de agosto, del Consejero de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la red de centros de la Comunidad de Madrid. Publicado en Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid número 198 del Lunes 21 de Agosto de 2017. Madrid2017.
257. Bosmans JE, Beerepoot MA, Prins JM, ter Riet G, Geerlings SE. Cost-effectiveness of cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections in premenopausal women: a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2014;9(4):e91939.
258. Tu HY, Pemberton J, Lorenzo AJ, Braga LH. Economic analysis of continuous antibiotic prophylaxis for prevention of urinary tract infections in infants with high-grade hydronephrosis. *Journal of pediatric urology*. 2015;11(5):247.e1-8.

259. Pearle MS, Roehrborn CG. Antimicrobial prophylaxis prior to shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Urology*. 1997;49(5):679-86.
260. Kraft JK, Stamey TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56(1):55-60.
261. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Canadian Journal of Urology*. 2002;9:1558-62.
262. Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Hultgren SJ. Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(16):8829-35.
263. Eckford S, Keane D, Lamond E, Jackson S, Abrams P. Hydration monitoring in the prevention of recurrent idiopathic urinary tract infections in pre-menopausal women. *British journal of urology*. 1995;76(1):90-3.
264. Bruyère F, Buendia-Jiménez I, Cosnefroy A, Lenoir-Wijnkoop I, Tack I, Molinier L, et al. Infections des voies urinaires: impact économique de la consommation d'eau. *Progrès en urologie*. 2015;25(10):590-7.
265. Lenk V, Dorsch B. Vaccinations in recurrent urinary tract infections--an observation study relating to health economy. *Aktuelle Urologie*. 2009;40(6):360-5.
266. Sørensen K, Lose G, Nathan E. Urinary tract infections and diurnal incontinence in girls. *European journal of pediatrics*. 1988;148(2):146-7.
267. Barroso Jr U, Lordelo P, Lopes AA, Andrade J, Macedo Jr A, Ortiz V. Nonpharmacological treatment of lower urinary tract dysfunction using biofeedback and transcutaneous electrical stimulation: a pilot study. *BJU international*. 2006;98(1):166-71.
268. Minardi D, d'Anzeo G, Parri G, Polito Jr M, Piergallina M, El Asmar Z, et al. The role of uroflowmetry biofeedback and biofeedback training of the pelvic floor muscles in the treatment of recurrent urinary tract infections in women with dysfunctional voiding: a randomized controlled prospective study. *Urology*. 2010;75(6):1299-304.
269. Khen-Dunlop N, Van Egroo A, Bouteiller C, Biserte J, Besson R. Biofeedback therapy in the treatment of bladder overactivity, vesico-ureteral reflux and urinary tract infection. *Journal of pediatric urology*. 2006;2(5):424-9.
270. De Paepe H, Hoebeke P, Renson C, Van Laecke E, Raes A, Van Hoecke E, et al. Pelvic-floor therapy in girls with recurrent urinary tract infections and dysfunctional voiding. *British journal of urology*. 1998;81:109-13.
271. Peco-Antiã A, Miloã evski-Lomiã G, Trojanoviã S, Ivaniã eviã I. Bladder control training in girls with lower urinary tract dysfunction. *International braz j urol*. 2013;39(1):118-27.
272. Imamura M, Abrams P, Bain C, Buckley B, Cardozo L, Cody J, et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. *Health Technology Assessment*. 2010.
273. Gamé X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y, Thiry-Escudié I, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *European urology*. 2008;53(3):613-9.
274. Jiang Y-H, Liao C-H, Kuo H-C. Current and potential urological applications of botulinum toxin A. *Nature Reviews Urology*. 2015;12(9):519.

275. Wöllner J, Schmidig K, Gregorini F, Kessler TM, Zbinden R, Mehnert U. Is there a direct antimicrobial effect of botulinum neurotoxin type A? *BJU international*. 2012;110(11c):E886-E90.
276. Wefer B, Ehlken B, Bremer J, Burgdörfer H, Domurath B, Hampel C, et al. Treatment outcomes and resource use of patients with neurogenic detrusor overactivity receiving botulinum toxin A (BOTOX®) therapy in Germany. *World journal of urology*. 2010;28(3):385-90.
277. Goddard JC, Janssen DA. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *International urogynecology journal*. 2018;29(7):933-42.
278. De Vita D, Antell H, Giordano S. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid with or without chondroitin sulfate for recurrent bacterial cystitis in adult women: a meta-analysis. *International urogynecology journal*. 2013;24(4):545-52.
279. Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammò A, et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(4):1178-86.
280. Anderson K, Chapple R, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel M, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. . In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence*. 809-54. París: Fran Health Publications; 2005.
281. Lorenzo-Gomez M. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. . In: Salamanca©. CdIdCAUd, editor. *Guía de buenas prácticas en investigación*. Salamanca. España.: Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©. 2015. p. pp 41-53.
282. Lorenzo-Gomez M. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. . *Guía de buenas prácticas en investigación C d I d C A U*. 2015;41-43.
283. Strassle PD, Sickbert-Bennett EE, Klompas M, Lund JL, Stewart PW, Marx AH, et al. Incidence and risk factors of non-device-associated urinary tract infections in an acute-care hospital. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2019;40(11):1242-7.
284. Drage LK, Robson W, Mowbray C, Ali A, Perry JD, Walton KE, et al. Elevated urine IL-10 concentrations associate with *Escherichia coli* persistence in older patients susceptible to recurrent urinary tract infections. *Immunity & Ageing*. 2019;16(1):16.
285. Alvarenga JA, Almeida J, Reimer CHR. Meningites infecciosas em idosos: estudo de uma série de casos em hospital de referência. *Rev Bras Clin Med*. 2013;11:31-5.
286. Moore EE, Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Fihn SD. Urinary incontinence and urinary tract infection: temporal relationships in postmenopausal women. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(2):317-23.
287. Lara-Isla A, Medina-Polo J, Alonso-Isa M, Benítez-Sala R, Sopeña-Sutil R, Justo-Quintas J, et al. Urinary infections in patients with catheters in the upper urinary tract: microbiological study. *Urologia internationalis*. 2017;98(4):442-8.
288. Gálvez JSR, Jiménez CH, Portillo MC, García MS, Navarro CB, Julián-Jiménez A, et al., editors. Characteristics and epidemiological changes for patients with urinary tract infection in the emergency department. *Anales del sistema sanitario de Navarra*; 2016.
289. Coyne KS, Kaplan SA, Chapple CR, Sexton CC, Kopp ZS, Bush EN, et al. Risk factors and comorbid conditions associated with lower urinary tract symptoms: EpiLUTS. *BJU international*. 2009;103:24-32.

290. Litman HJ, Steers WD, Wei JT, Kupelian V, Link CL, McKinlay JB, et al. Relationship of lifestyle and clinical factors to lower urinary tract symptoms: results from Boston Area Community Health survey. *Urology*. 2007;70(5):916-21.
291. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, Montero M, Salvadó M, Grau S, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *Journal of Infection*. 2012;64(5):478-83.
292. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, Lai J, Setodji CM, Clemens JQ, et al. Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. *Urology*. 2016;90:50-5.
293. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Leverson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *The Journal of urology*. 2007;177(4):1349-53.
294. Padilla-Fernández B, Valverde Martínez L, González Casado I, De Dios Hernández J, Sánchez Escudero A, Vicente Arroyo M, et al. Utilidad de la vacuna polibacteriana sublingual en el manejo de la infección urinaria en el anciano frágil. . XXXVIII Congreso de la Confederación Americana de Urología Buenos Aires. 2019.
295. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *International journal of obesity*. 2013;37(3):333.
296. Kaspersen KA, Pedersen OB, Petersen MS, Hjalgrim H, Rostgaard K, Møller BK, et al. Obesity and risk of infection: results from the Danish Blood Donor Study. *Epidemiology*. 2015;26(4):580-9.
297. Ghilotti F, Bellocco R, Ye W, Adami H-O, Trolle Lagerros Y. Obesity and risk of infections: results from men and women in the Swedish National March Cohort. *International journal of epidemiology*. 2019;48(6):1783-94.
298. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology*. 2012;79(2):266-9.
299. Borowczyk M, Chmielarz-Czarnocińska A, Faner-Szczepańska P, Paciorkowski A, Nowak JK, Szczepanek-Parulska E, et al. Urinary tract infections in postmenopausal women with type 2 diabetes: clinical correlates and quinolone susceptibility. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127:305-7.
300. Jackson RA, Vittinghoff E, Kanaya AM, Miles TP, Resnick HE, Kritchevsky SB, et al. Urinary incontinence in elderly women: findings from the Health, Aging, and Body Composition Study. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(2):301-7.
301. Robertson C, Link CL, Onel E, Mazzetta C, Keech M, Hobbs R, et al. The impact of lower urinary tract symptoms and comorbidities on quality of life: the BACH and UREPIK studies. *BJU international*. 2007;99(2):347-54.
302. Rechberger T, Nowakowski Ł, Rechberger E, Ziętek A, Winkler I, Miotła P. Prevalence of common comorbidities among urogynaecological patients. *Ginekologia polska*. 2016;87(5):342-6.
303. Machado VdSS, Valadares ALR, da Costa-Paiva LS, Moraes SS, Pinto-Neto AM. Multimorbidity and associated factors in Brazilian women aged 40 to 65 years: a population-based study. *Menopause*. 2012;19(5):569-75.
304. Edmonson MB, Eickhoff JC. Weight gain and obesity in infants and young children exposed to prolonged antibiotic prophylaxis. *JAMA pediatrics*. 2017;171(2):150-6.
305. Nseir W, Farah R, Mahamid M, Sayed-Ahmad H, Mograbi J, Taha M, et al. Obesity and recurrent urinary tract infections in premenopausal women: a retrospective study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015;41:32-5.

306. Sen A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *BMJ clinical evidence*. 2008;2008.
307. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *The American journal of medicine*. 2002;113(1):5-13.
308. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious disease clinics of North America*. 2014;28(1):1-13.
309. Laupland K, Ross T, Pitout J, Church D, Gregson D. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection*. 2007;35(3):150.
310. Nosseir SB, Lind LR, Winkler HA. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: a review. *Journal of women's health*. 2012;21(3):347-54.
311. Ministerio-de-Sanidad. Barómetro Sanitario 2017. Estudio nº8817 CIS. ). In: Ministerio de Sanidad SSeIDGdSP, Calidad e Innovación. Subdirección General de Información Sanitaria y Evaluación, editor. 2017.
312. Diario-de-Burgos. La cancelación de consultas por plantar al médico le cuesta a Sacyl más de 140 millones de euros al año. 2014 [
313. El-norte-de-castilla. Plantar al especialista genera un gasto de diez millones de euros en Castilla y León. 2019 [
314. Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. *Medical Clinics of North America*. 1991;75(2):495-513.
315. Prostatic B. EAU Guidelines on. 2016.
316. Cogdill BR, Ross CA, Hurst JM, Garrison KL, Drayton SJ, Wisniewski CS. Evaluation of urinalyses ordered for diagnosis of urinary tract infections at an inpatient psychiatric hospital. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2014;47(1):17-24.
317. Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *American family physician*. 2013;88(11).
318. Owens CL, VandenBussche CJ, Burroughs FH, Rosenthal DL. A review of reporting systems and terminology for urine cytology. *Cancer cytopathology*. 2013;121(1):9-14.
319. Dimé ADM, Berwick FP, Naún VÁ, Terry FF, Ramos VH. Aplicación de citología uretral masculina en diagnóstico de enfermedades de transmisión sexual. *Revista Información Científica*. 2015;93(5):1023-32.
320. Gajda M, Tyloch F, Józwicki W, Tyloch J, Sujkowska R, Skok Z. Diagnostic value of urine cytology and urine carcinoembryonic antigen (CEA) level in the distinction between bladder cancer and urinary tract infection. *International journal of occupational medicine and environmental health*. 1995;8(2):103-8.
321. Somani S, Capua JD, Kim JS, Phan K, Lee NJ, Kothari P, et al. ASA classification as a risk stratification tool in adult spinal deformity surgery: a study of 5805 patients. *Global spine journal*. 2017;7(8):719-26.
322. Tominaga H, Setoguchi T, Ishidou Y, Nagano S, Yamamoto T, Komiya S. Risk factors for surgical site infection and urinary tract infection after spine surgery. *European Spine Journal*. 2016;25(12):3908-15.
323. Laudisio A, Marinosci F, Fontana D, Gemma A, Zizzo A, Coppola A, et al. The burden of comorbidity is associated with symptomatic polymicrobial urinary tract infection among institutionalized elderly. *Aging clinical and experimental research*. 2015;27(6):805-12.
324. Núñez Otero J, Padilla Fernández B, Coderque Mejía M, Hernández Sánchez T, Müller Arteaga C, Lorenzo Gómez A, et al., editors. *Prevención del daño renal causado*

- por infecciones urinarias de repetición en mujeres tratadas con profilaxis antibiótica vs vacuna polibacteriana. LXXXI Congreso Nacional de Urología Toledo; 2016.
325. Antunes MTS. Influencia del tabaquismo en la resistencia bacteriana después de la profilaxis frente a infecciones urinarias recurrentes con antibiótico o con vacuna: Universidad de Salamanca; 2014.
326. Castro Díaz D, Rebollo P, González-Segura Alsina D. Comorbilidad asociada al síndrome de vejiga hiperactiva. Archivos Españoles de Urología (Ed impresa). 2009;62(8):639-45.
327. Liu F, Ling Z, Xiao Y, Yang Q, Wang B, Zheng L, et al. Alterations of urinary microbiota in type 2 diabetes mellitus with hypertension and/or hyperlipidemia. *Frontiers in physiology*. 2017;8:126.
328. Al-Rubeaan KA, Moharram O, Al-Naqeb D, Hassan A, Rafiullah M. Prevalence of urinary tract infection and risk factors among Saudi patients with diabetes. *World journal of urology*. 2013;31(3):573-8.
329. Cardoso JN, Del Carlo CH, Oliveira Junior MTd, Ochiai ME, Kalil Filho R, Barretto ACP. Infection in Patients with Decompensated Heart Failure: In-Hospital Mortality and Outcome. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018;110(4):364-70.
330. Blanker MH, Driessen LF, Bosch JR, Bohnen AM, Thomas S, Prins A, et al. Health status and its correlates among Dutch community-dwelling older men with and without lower urogenital tract dysfunction. *European urology*. 2002;41(6):602-7.
331. Lee B, Lee SW, Kang HR, Kim DI, Sun HY, Kim JH. Relationship between lower urinary tract symptoms and cardiovascular risk scores including Framingham risk score and ACC/AHA risk score. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(1):426-33.
332. Goldstraw MA, Kirby MG, Bhardwa J, Kirby RS. Diabetes and the urologist: a growing problem. *BJU international*. 2007;99(3):513-7.
333. Iribarren C, Jacobs D, Sidney S, Claxton A, Feingold K. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. *Epidemiology & Infection*. 1998;121(2):335-47.
334. McGown C, Brookes Z. Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. *British journal of anaesthesia*. 2007;98(2):163-75.
335. Magulick JP, Ali SK, Frei CR, Daniels KR, Mortensen EM, Pugh MJ, et al. The effect of statin therapy on the incidence of infections: a retrospective cohort analysis. *The American journal of the medical sciences*. 2014;347(3):211-6.
336. Tleyjeh IM, Kashour T, Hakim FA, Zimmerman VA, Erwin PJ, Sutton AJ, et al. Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169(18):1658-67.
337. van den Hoek HL, Bos WJW, de Boer A, van de Garde EM. Statins and prevention of infections: systematic review and meta-analysis of data from large randomised placebo controlled trials. *Bmj*. 2011;343:d7281.
338. Pouwels KB, Visser ST, Hak E. Effect of pravastatin and fosinopril on recurrent urinary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;68(3):708-14.
339. Zorn BH, MONTGOMERY H, PIEPER K, GRAY M, Steers WD. Urinary incontinence and depression. *The Journal of urology*. 1999;162(1):82-4.
340. Stach-Lempinen B, Hakala AL, Laippala P, Lehtinen K, Metsänoja R, Kujansuu E. Severe depression determines quality of life in urinary incontinent women. *Neurourol Urodyn*. 2003;22(6):563-8.
341. Chae JH, Miller BJ. Beyond Urinary Tract Infections (UTIs) and Delirium: A Systematic Review of UTIs and Neuropsychiatric Disorders. *Journal of psychiatric practice*. 2015;21(6):402-11.

342. Eriksson I, Gustafson Y, Fagerstrom L, Olofsson B. Urinary tract infection in very old women is associated with delirium. *International psychogeriatrics*. 2011;23(3):496-502.
343. Ellis AK, Verma S. Quality of life in women with urinary tract infections: is benign disease a misnomer? *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2000;13(6):392-7.
344. Eriksson I, Gustafson Y, Fagerstrom L, Olofsson B. Do urinary tract infections affect morale among very old women? *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:73.
345. Graham KL, Carson CM, Ezeoke A, Buckley PF, Miller BJ. Urinary tract infections in acute psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(4):379-85.
346. Breyer BN, Shindel AW, Erickson BA, Blaschko SD, Steers WD, Rosen RC. The association of depression, anxiety and nocturia: a systematic review. *The Journal of urology*. 2013;190(3):953-7.
347. Tyagi S, Perera S, Clarkson BD, Tadic SD, Resnick NM. Nocturnal Excretion in Healthy Older Women and Rationale for a Safer Approach to Sleep Disruption. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(12):2610-4.
348. Moreno CRC, Santos JLF, Lebrao ML, Ulhoa MA, Duarte YAO. Sleep disturbances in older adults are associated to female sex, pain and urinary incontinence. *Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology*. 2019;21Suppl 02(Suppl 02):e180018.
349. Gopal M, Sammel MD, Pien G, Gracia C, Freeman EW, Lin H, et al. Investigating the associations between nocturia and sleep disorders in perimenopausal women. *The Journal of urology*. 2008;180(5):2063-7.
350. Fung CH, Vaughan CP, Markland AD, Huang AJ, Mitchell MN, Bliwise DL, et al. Nocturia is Associated with Poor Sleep Quality Among Older Women in the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(11):2502-9.
351. Shimizu N, Nagai Y, Yamamoto Y, Minami T, Hayashi T, Tsuji H, et al. Survey on lower urinary tract symptoms and sleep disorders in patients treated at urology departments. *Nature and science of sleep*. 2013;5:7-13.
352. Tsuda A, Inaba M, Ichii M, Ochi A, Ohno Y, Nakatani S, et al. Relationship between serum TSH levels and intrarenal hemodynamic parameters in euthyroid subjects. *European journal of endocrinology*. 2013;169(1):45-50.
353. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(2):204.
354. Rodríguez-Castelán J, Anaya-Hernández A, Méndez-Tepepa M, Martínez-Gómez M, Castelán F, Cuevas-Romero E. Distribution of thyroid hormone and thyrotropin receptors in reproductive tissues of adult female rabbits. *Endocrine research*. 2017;42(1):59-70.
355. Sánchez-García O, Rodríguez-Castelán J, Martínez-Gómez M, Cuevas E, Castelán F. Hypothyroidism modifies morphometry and thyroid-hormone receptor expression in periurethral muscles of female rabbits. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(8):895-901.
356. Andersen LF, Walter S, Agner T, Hansen JM. Micturition pattern in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Urology*. 1987;29(2):223-4.
357. Cuevas-Romero E, Sánchez-Cardiel A, Zamora-Gallegos AM, Cruz-Lumbreras R, Corona-Quintanilla DL, Castelán F, et al. Moderate-to-high normal levels of thyrotropin is a risk factor for urinary incontinence and an unsuitable quality of life in women over 65 years. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2017;44:86-92.

358. Vahdatpour B, Zargham M, Chatraei M, Bahrami F, Alizadeh F. Potential risk factors associated with stress urinary incontinence among Iranian women. *Advanced biomedical research*. 2015;4.
359. LaBrooy S, Misiewicz J, Edwards T. Paralytic ileus and urinary retention due to hypothyroidism. *British Medical Journal*. 1982;285:477.
360. Suda S, Aoki J, Shimoyama T, Suzuki K, Sakamoto Y, Katano T, et al. Low Free Triiodothyronine at Admission Predicts Poststroke Infection. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(2):397-403.
361. Puntis D, Malik S, Saravanan V, Rynne M, Heycock C, Hamilton J, et al. Urinary tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2013;32(3):355-60.
362. Aubron C, Huet O, Ricome S, Borderie D, Pussard E, Leblanc PE, et al. Changes in urine composition after trauma facilitate bacterial growth. *BMC infectious diseases*. 2012;12:330.
363. Alvarez AP, Demzik AL, Alvi HM, Hardt KD, Manning DW. Risk Factors for Postoperative Urinary Tract Infections in Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty. *Advances in orthopedics*. 2016;2016:7268985.
364. Brown JS, Vittinghoff E, Wyman JF, Stone KL, Nevitt MC, Ensrud KE, et al. Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(7):721-5.
365. Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2013;17(12):e1121-4.
366. Merrien D. [Characteristics of infectious diseases in the elderly]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2002;31(32):1517-20.
367. Brown JS, McGhan WF, Chokroverty S. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Manag Care*. 2000;6(11 Suppl):S574-9.
368. Johnsson C, Hellström L, Ekelund P, Milsom I. Urinary incontinence: a minor risk factor for hip fractures in elderly women. *Maturitas*. 1996;25(1):21-8.
369. Koskimäki MH, H. Huhtala, TLJ Tammela, J. Association of non-urolgical diseases with lower urinary tract symptoms. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2001;35(5):377-81.
370. Coyne KS, Cash B, Kopp Z, Gelhorn H, Milsom I, Berriman S, et al. The prevalence of chronic constipation and faecal incontinence among men and women with symptoms of overactive bladder. *BJU international*. 2011;107(2):254-61.
371. Charach G, Greenstein A, Rabinovich P, Groskopf I, Weintraub M. Alleviating constipation in the elderly improves lower urinary tract symptoms. *Gerontology*. 2001;47(2):72-6.
372. Madhu CK, Hashim H, Enki D, Drake MJ. Risk factors and functional abnormalities associated with adult onset secondary nocturnal enuresis in women. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(1):188-91.
373. Meltomaa S, Mäkinen J, Taalikka M, Helenius H. Incidence, risk factors and outcome of infection in a 1-year hysterectomy cohort: a prospective follow-up study. *Journal of hospital Infection*. 2000;45(3):211-7.
374. Sekido N, Kawai K, Akaza H. Lower urinary tract dysfunction as persistent complication of radical hysterectomy. *International journal of urology*. 1997;4(3):259-64.



375. Jung CE, Brubaker L. Postoperative urinary tract infection after urogynecologic surgery: timing and uropathogens. *International urogynecology journal*. 2019;1-6.
376. El-Nashar SA, Singh R, Schmitt JJ, Leon DC, Arora C, Gebhart JB, et al. Urinary Tract Infection After Hysterectomy for Benign Gynecologic Conditions or Pelvic Reconstructive Surgery. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;132(6):1347-57.
377. Chen X, Song Y, Du K, Yu J, Li Y, Lin C. Significance of urodynamic analysis in the patients with recent voiding dysfunction after radical hysterectomy. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2012;34(1):35-8.
378. Thomas-White KJ, Gao X, Lin H, Fok CS, Ghanayem K, Mueller ER, et al. Urinary microbes and postoperative urinary tract infection risk in urogynecologic surgical patients. *International urogynecology journal*. 2018;29(12):1797-805.
379. Fok CS, Gao X, Lin H, Thomas-White KJ, Mueller ER, Wolfe AJ, et al. Urinary symptoms are associated with certain urinary microbes in urogynecologic surgical patients. *International urogynecology journal*. 2018;29(12):1765-71.
380. Laterza RM, Salvatore S, Ghezzi F, Serati M, Umek W, Koelbl H. Urinary and anal dysfunction after laparoscopic versus laparotomic radical hysterectomy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015;194:11-6.
381. Aoun F, Roumeguere T. [Lower urinary tract dysfunction following radical hysterectomy]. *Prog Urol*. 2015;25(17):1184-90.
382. Collazos-Robles R, Virseda-Rodríguez A, Conde Palacios A, Nuñez-Otero J, Lorenzo-Gómez M. Tratamiento preventivo de las infecciones urinarias de repetición en mujeres con antecedentes de cirugía ginecológica-obstétrica: Tiempo libre en enfermedad y espectro bacteriano. Congreso Nacional de Suelo Pélvico Bilbao2014. p. 139.
383. Lorenzo Gomez MF, Collazos Robles RE, Virseda Rodriguez AJ, Garcia Cenador MB, Miron Canelo JA, Padilla Fernandez B. Urinary tract infections in women with stress urinary incontinence treated with transobturator suburethral tape and benefit gained from the sublingual polibacterial vaccine. *Therapeutic advances in urology*. 2015;7(4):180-5.
384. Padilla Fernández B, Gil Vicente A, Virseda Rodríguez A, Nieto Huertos A, Silva Abuín J, Lorenzo Gómez M. Tratamiento de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres intervenidas de incontinencia de esfuerzo. . LXXVIII Congreso Nacional de Urología Granada2013. p. 239.
385. Kline KA, Schwartz DJ, Gilbert NM, Lewis AL. Impact of host age and parity on susceptibility to severe urinary tract infection in a murine model. *PLoS One*. 2014;9(5):e97798.
386. Sullivan MJ, Carey AJ, Leclercq SY, Tan CK, Ulett GC. Increased age, but not parity predisposes to higher bacteriuria burdens due to *Streptococcus* urinary tract infection and influences bladder cytokine responses, which develop independent of tissue bacterial loads. *PloS one*. 2016;11(12):e0167732.
387. Memon H, Handa VL. Pelvic floor disorders following vaginal or cesarean delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(5):349.
388. Wenderlein J, Revermann S. Disorders of bladder emptying after labor. Study of 511 puerperal patients regarding the incidence and risk of residual urine post partum. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Perinatologie*. 1994;198(2):47-51.
389. Pregazzi R, Sartore A, Troiano L, Grimaldi E, Bortoli P, Siracusano S, et al. Postpartum urinary symptoms: prevalence and risk factors. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2002;103(2):179-82.

390. Torrisi G, Minini G, Bernasconi F, Perrone A, Trezza G, Guardabasso V, et al. A prospective study of pelvic floor dysfunctions related to delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;160(1):110-5.
391. Handa VL, Blomquist JL, Knoepp LR, Hoskey KA, McDermott KC, Muñoz A. Pelvic floor disorders 5-10 years after vaginal or cesarean childbirth. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(4):777.
392. Regenbogen SE, Read TE, Roberts PL, Marcello PW, Schoetz DJ, Ricciardi R. Urinary tract infection after colon and rectal resections: more common than predicted by risk-adjustment models. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;213(6):784-92.
393. Ramanathan R, Duane TM. Urinary tract infections in surgical patients. *The Surgical clinics of North America*. 2014;94(6):1351-68.
394. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1288-301.
395. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, Kato A, Conley DB, Peters AT, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(5):1350-60.
396. Chan JY, Semenov YR, Gourin CG. Postoperative urinary tract infection and short-term outcomes and costs in head and neck cancer surgery. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2013;148(4):602-10.
397. Raikundalia MD, Fang CH, Spinazzi EF, Vazquez A, Park RC, Baredes S, et al. Impact of diabetes mellitus on head and neck cancer patients undergoing surgery. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2016;154(2):294-9.
398. Heilbronn C, Lin H, Bhattacharyya N. Adult ambulatory otologic surgery: Unplanned revisits and complications. *The Laryngoscope*. 2019.
399. Wald HL, Ma A, Bratzler DW, Kramer AM. Indwelling urinary catheter use in the postoperative period: analysis of the national surgical infection prevention project data. *Archives of surgery*. 2008;143(6):551-7.
400. Ma Y, Lu X. Indwelling catheter can increase postoperative urinary tract infection and may not be required in total joint arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2019;20(1):11.
401. Parvizi J, Koo K-H. Should a Urinary Tract Infection Be Treated before a Total Joint Arthroplasty? *Hip & pelvis*. 2019;31(1):1-3.
402. Iamandescu I. Contributions to the study of the favouring role of chronic urinary infections in inducing and starting drug-allergic-type reactions. *Medecine interne*. 1990;28(1):53-60.
403. Rosato E, Giovannetti A, Rossi C, Menghi G, Pisarri S, Salsano F. Recurrent infections in patients with nickel allergic hypersensitivity. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2009;23(3):173-80.
404. Farajzadeh S, Ghazanfari F, Esfandiarpour I, Shahesmaeili A, Rahnama Z, Aghaei H. The relationship between infantile atopic dermatitis and urinary tract infection. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2009:211-4.
405. Collier CH, Risnes K, Norwitz ER, Bracken MB, Illuzzi JL. Maternal infection in pregnancy and risk of asthma in offspring. *Maternal and child health journal*. 2013;17(10):1940-50.

406. Cohen AD, Friger M, Sarov B, Halevy S. Which intercurrent infections are associated with maculopapular cutaneous drug reactions? A case-control study. *International journal of dermatology*. 2001;40(1):41-4.
407. Klein N, Hartmann M, Helmbold P, Enk A. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with recurrent urinary tract infections. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2009;60(3):226-8.
408. Horesh A. Allergy and recurrent urinary tract infections in childhood. I. *Annals of allergy*. 1976;36(1):16-22.
409. Horesh AJ. Allergy and recurrent urinary tract infections in childhood. II. *Annals of allergy*. 1976;36(3):174-9.
410. Unger DL. Urinary Tract Allergy. *The Journal of urology*. 1971.
411. Unger DL, Kubik F, Unger L. Urinary tract allergy. *Journal of the American Medical Association*. 1959;170(11):1308-9.
412. Malik RD, Wu YR, Christie AL, Alhalabi F, Zimmern PE. Impact of allergy and resistance on antibiotic selection for recurrent urinary tract infections in older women. *Urology*. 2018;113:26-33.
413. Virseda Rodríguez A, Padilla Fernández B, Nieto Huertos A, Salvatierra Pérez C, Lorenzo Gómez A, Durán Álvarez C, et al. Utilidad de la vacuna bacteriana polivalente en infecciones urinarias de repetición en mujeres alérgicas a antibióticos y otras sustancias. . LXXIX Congreso Nacional de Urología Tenerife2014. p. 140.
414. Méndez-Rubio S, Salinas-Casado J, Esteban-Fuertes M, Méndez-Cea B, Sanz-de-Burgoa V, Cozar-Olmo J. Urological disease and tobacco. A review for raising the awareness of urologists. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2016;40(7):424-33.
415. Alnaif B, Drutz HP. The Association of Smoking with Vaginal Flora, Urinary Tract Infection, Pelvic Floor Prolapse, and Post-Void Residual Volumes. *Journal of lower genital tract disease*. 2001;5(1):7-11.
416. Stopinski J, Staib I, Weissbach M. Do abuse of nicotine and alcohol have an effect on the incidence of postoperative bacterial infections? *Journal de chirurgie*. 1993;130(10):422-5.
417. Johansson C, Molander U, Milsom I, Ekelund P. Association between urinary incontinence and urinary tract infections, and fractures in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996;23(3):265-71.
418. Liang Y, Yang Z, Zhong R. Smoking, family history and urinary tract infection are associated with primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology Research*. 2011;41(6):572-8.
419. Atawodi S, Richter E. Bacterial reduction of N-oxides of tobacco-specific nitrosamines (TSNA). *Human & experimental toxicology*. 1996;15(4):329-34.
420. Jo JK, Lee S, Kim YT, Choi HY, Kim SA, Choi BY, et al. Analysis of the risk factors for overactive bladder on the basis of a survey in the community. *Korean J Urol*. 2012;53(8):541-6.
421. Richter HE, Burgio KL, Brubaker L, Moalli PA, Markland AD, Mallet V, et al. Factors associated with incontinence frequency in a surgical cohort of stress incontinent women. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(6):2088-93.
422. Dallosso H, McGrother C, Matthews R, Donaldson M, Group LMIS. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU international*. 2003;92(1):69-77.
423. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors

- of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2010;170(12):1045-9.
424. Liu X, Xiao Q, Zhang L, Yang Q, Liu X, Xu L, et al. The long-term efficacy and safety of DPP-IV inhibitors monotherapy and in combination with metformin in 18 980 patients with type-2 diabetes mellitus—a meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(7):687-98.
425. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug design, development and therapy*. 2014;8:1335.
426. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *Journal of diabetes and its complications*. 2013;27(5):473-8.
427. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(3):1020-31.
428. Pouwels KB, Visser ST, Hak E. Effect of pravastatin and fosinopril on recurrent urinary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(3):708-14.
429. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, et al., editors. Guidelines on urological infections. EAU Guidelines. Edn. EAU Annual Congress Barcelona; 2019.
430. Santoni N, Ng A, Skews R, Aboumarzouk OM. Recurrent Urinary Tract Infections in Women: What Is the Evidence for Investigating with Flexible Cystoscopy, Imaging and Urodynamics? *Urologia internationalis*. 2018;101(4):373-81.
431. Comisión-de-Asuntos-Profesionales-de-la-SERAM. Recomendaciones de no hacer para médicos prescriptores, radiólogos y pacientes. Recomendaciones SERAM. 2014.
432. Narchi H, Al-Hamdani M. Uropathogen resistance to antibiotic prophylaxis in urinary tract infections. *Microbial Drug Resistance*. 2010;16(2):151-4.
433. Whiteside SA, Dave S, Seney SL, Wang P, Reid G, Burton JP. Enterococcus faecalis persistence in pediatric patients treated with antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections. *Future microbiology*. 2018;13(10):1095-115.
434. Tabibian JH, Gornbein J, Heidari A, Dien SL, Lau VH, Chahal P, et al. Uropathogens and host characteristics. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(12):3980-6.
435. den Heijer CD, Geerlings SE, Prins JM, Beerepoot MA, Stobberingh EE, Penders J. Can the composition of the intestinal microbiota predict the development of urinary tract infections? *Future microbiology*. 2016;11(11):1395-404.
436. Reid G, Howard L. Effect on uropathogens of prophylaxis for urinary tract infection in spinal cord injured patients: preliminary study. *Spinal Cord*. 1997;35(9):605-7.
437. Goneau LW, Hannan TJ, MacPhee RA, Schwartz DJ, Macklaim JM, Gloor GB, et al. Subinhibitory antibiotic therapy alters recurrent urinary tract infection pathogenesis through modulation of bacterial virulence and host immunity. *MBio*. 2015;6(2):e00356-15.
438. Cheng C-H, Tsai M-H, Huang Y-C, Su L-H, Tsau Y-K, Lin C-J, et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics*. 2008;122(6):1212-7.

439. Ilic T, Gracan S, Arapovic A, Capkun V, Subat-Dezulovic M, Saraga M. Changes in bacterial resistance patterns in children with urinary tract infections on antimicrobial prophylaxis at University Hospital in Split. *Med Sci Monit.* 2011;17(7):Cr355-61.
440. Thomas L, Tracy CR. Treatment of Fungal Urinary Tract Infection. *The Urologic clinics of North America.* 2015;42(4):473-83.
441. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). European Study Group on Nosocomial Infection. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(10):532-42.
442. Kauffman CA. Diagnosis and management of fungal urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):61-74.
443. Ahmed EF, El-Baky RMA, Ahmed ABF, Waly NG, Gad GFM. Antibacterial activity of some non-steroidal anti-inflammatory drugs against bacteria causing urinary tract infection. *Am J Infect Dis Microbiol.* 2017;5(1):66-73.
444. Obad J, Šušković J, Kos B. Antimicrobial activity of ibuprofen: new perspectives on an “Old” non-antibiotic drug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2015;71:93-8.
445. Little P. Antibiotics or NSAIDs for uncomplicated urinary tract infection? : British Medical Journal Publishing Group; 2017.
446. Aloush SM, Al-Awamreh K, Sumaqa YA, Halabi M, Al Bashtawy M, Salama FB. Effectiveness of antibiotics versus ibuprofen in relieving symptoms of nosocomial urinary tract infection: A comparative study. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners.* 2019;31(1):60-4.
447. Kronenberg A, Bütikofer L, Odutayo A, Mühlemann K, da Costa BR, Battaglia M, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *Bmj.* 2017;359:j4784.
448. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *Bmj.* 2015;351:h6544.
449. Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?-results of a randomized controlled pilot trial. *BMC medicine.* 2010;8(1):30.
450. Lecci A, Birder LA, Meini S, Catalioto RM, Tramontana M, Giuliani S, et al. Pharmacological evaluation of the role of cyclooxygenase isoenzymes on the micturition reflex following experimental cystitis in rats. *British journal of pharmacology.* 2000;130(2):331-8.
451. Whiteside SA, Dave S, Reid G, Burton JP. Ibuprofen lacks direct antimicrobial properties for the treatment of urinary tract infection isolates. *Journal of medical microbiology.* 2019;68(8):1244-52.
452. Akhter T, BAQAI R, Aziz M. Antibacterial effect of NSAIDS on clinical isolates of urinary tract infection and diabetic foot infection. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences.* 2010;23(1).
453. Mazumdar K, Dutta NK, Dastidar SG, Motohashi N, Shirataki Y. Diclofenac in the management of E. coli urinary tract infections. *in vivo.* 2006;20(5):613-9.
454. Farber BF, Wolff AG. The use of salicylic acid to prevent the adherence of Escherichia coli to silastic catheters. *The Journal of urology.* 1993;149(3):667-70.
455. Arumugham R, Bose S. Effect of indomethacin and naproxen on the metabolism of glycosaminoglycans. *Scandinavian journal of rheumatology.* 1982;11(4):225-9.

456. Hannan TJ, Roberts PL, Riehl TE, van der Post S, Binkley JM, Schwartz DJ, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents chronic and recurrent cystitis. *EBioMedicine*. 2014;1(1):46-57.
457. Vik I, Bollestad M, Grude N, Bærheim A, Damsgaard E, Neumark T, et al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women—A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS medicine*. 2018;15(5).
458. Gates MA, Hall SA, Chiu GR, Kupelian V, FitzGerald MP, Link CL, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and lower urinary tract symptoms: results from the Boston area community health survey. *American journal of epidemiology*. 2011;173(9):1022-31.
459. Kashyap M, Tannenbaum C. Prevalence of commonly prescribed medications potentially contributing to urinary symptoms in a cohort of older patients seeking care for incontinence. *BMC geriatrics*. 2013;13(1):57.
460. Del Popolo G, Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2018;90(2):101-3.
461. Observatorio-del-medicamento. Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles. . <https://fefe.com/.../uploads/2019/03/Observatorio-del-Medicamento>); 2019.
462. de-Sola H, Salazar A, Dueñas M, Gómez E, Gómez A, Failde I. Gasto, prescripción y consumo de analgésicos antes y durante la crisis económica. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2018;25(3):155-62.
463. INFORME-DE-UTILIZACIÓN-DE-MEDICAMENTOS. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016. 2016.
464. Loes A, Ruyle L, Arvizu M, Gresko K, Wilson A, Deutch C. Inhibition of urease activity in the urinary tract pathogen *S taphylococcus saprophyticus*. *Letters in applied microbiology*. 2014;58(1):31-41.
465. Coban A, Birinci A, Ekinci B, Durupinar B. Investigation of the effects of efflux pump inhibitors on ciprofloxacin MIC values of high level fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* clinical isolates. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2004;38(1-2):21-5.
466. Mulder M, Kiefte-de Jong JC, Goessens WH, de Visser H, Hofman A, Stricker BH, et al. Risk factors for resistance to ciprofloxacin in community-acquired urinary tract infections due to *Escherichia coli* in an elderly population. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;72(1):281-9.
467. Barroso IM, López-Cerero L, Navarro MD, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Intestinal colonization due to *Escherichia coli* ST131: risk factors and prevalence. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2018;7(1):135.
468. Diokno AC, Newman DK, Low LK, Griebing TL, Maddens ME, Goode PS, et al. Effect of Group-Administered behavioral treatment on urinary incontinence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2018;178(10):1333-41.
469. Nalliah S, Fong JSH, Thor AYY, Lim OH. The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: A network meta-analysis. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*. 2019;35(2):147.
470. Nightingale G, Shehab Q, Kandiah C, Rush L, Rowe-Jones C, Phillips CH. The effect of intravesical instillations with Hyaluronic Acid on sexual dysfunction in women with recurrent urinary tract infections (RUTI). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;221:105-8.

471. Carlson JJ, Hansen RN, Dmochowski RR, Globe DR, Colayco DC, Sullivan SD. Estimating the cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for neurogenic detrusor overactivity in the United States. *Clinical therapeutics*. 2013;35(4):414-24.
472. Eells SJ, Bharadwa K, McKinnell JA, Miller LG. Recurrent urinary tract infections among women: comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a Markov chain Monte Carlo model. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(2):147-60.
473. Observatorio-del-sistema-nacional-de-salud. Informe anual del sistema nacional de salud 2003. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2004.
474. Martínez JG, Echevarría EO, Calvo BH. Analysis of proton pump inhibitors anti-ulcer drugs use in the Araba district primary care area. *Revista española de salud pública*. 2018;92.
475. Mares-García E, Palazón-Bru A, Martínez-Martín Á, Folgado-de la Rosa DM, Pereira-Expósito A, Gil-Guillén VF. Non-guideline-recommended prescribing of proton pump inhibitors in the general population. *Current medical research and opinion*. 2017;33(10):1725-9.
476. Vaquero M. Prescripción, dispensación y sustitución de recetas de omeprazol. *Gaceta sanitaria*. 2003;17(4):296-301.
477. Li X, Chen Y, Gao W, Ye H, Shen Z, Wen Z, et al. A 6-year study of complicated urinary tract infections in southern China: prevalence, antibiotic resistance, clinical and economic outcomes. *Therapeutics and clinical risk management*. 2017;13:1479.
478. Chiu P-F, Huang C-H, Liou H-H, Wu C-L, Wang S-C, Chang C-C. Long-term renal outcomes of episodic urinary tract infection in diabetic patients. *Journal of diabetes and its complications*. 2013;27(1):41-3.
479. Ruxer J, Mozdzan M, Loba J, Markuszewski L. Fosfomicin, co-trimoxazole and nitrofurantoin in the treatment of recurrent uncomplicated urinary tract infections in type 2 diabetes mellitus. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2007;60(5-6):235-40.
480. Ruxer J, Mozdzan M, Siejka A, Loba J, Markuszewski L. Fosfomicin and nitrofurantoin in the treatment of recurrent urinary tract infections in type 2 diabetic women: A preliminary report. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna*. 2006;6(5):277-6.
481. Stamm WE, Counts GW, McKeivitt M, Turck M, Holmes KK. Urinary prophylaxis with trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole: efficacy, influence on the natural history of recurrent bacteriuria, and cost control. *Reviews of infectious diseases*. 1982;4(2):450-5.
482. Pannek J. Diagnosis and therapy of functional disorders of the bladder in persons with diabetes mellitus. What do we actually know? *Der Urologe Ausg A*. 2010;49(3):381-6.
483. Salinas-Casado J, Fernando-Pérez C, Moreno-Sierra J. Hiperplasia Benigna de Próstata. *Epidemiología de la Hiperplasia Benigna de Próstata. . Guías Prácticas en Urología*. Madrid2011. p. 33-4.
484. Taganna J, de Boer AR, Wuhrer M, Bouckaert J. Glycosylation changes as important factors for the susceptibility to urinary tract infection. Portland Press Ltd.; 2011.
485. Harwalkar A, Gupta S, Rao A, Srinivasa H. Prevalence of virulence factors and phylogenetic characterization of uropathogenic *Escherichia coli* causing urinary tract infection in patients with and without diabetes mellitus. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015;109(12):769-74.

486. Lepedda AJ, De Muro P, Capobianco G, Formato M. Significance of urinary glycosaminoglycans/proteoglycans in the evaluation of type 1 and type 2 diabetes complications. *Journal of diabetes and its complications*. 2017;31(1):149-55.
487. Baggio B, Gambaro G, Cicerello E, Mastrosimone S, Marzaro G, Borsatti A, et al. Urinary excretion of glycosaminoglycans in urological disease. *Clinical biochemistry*. 1987;20(6):449-50.
488. Stamatiou K. The role of alternative measures and non-microbial pharmacological interventions in the treatment of recurrent episodes of urinary tract infections in women. *Hellenic Urology*. 2017;29(1).
489. Liao C-H, Wang C-C, Jiang Y-H. Intravesical onabotulinumtoxinA injection for overactive bladder patients with frailty, medical comorbidities or prior lower urinary tract surgery. *Toxins*. 2016;8(4):91.
490. Wang CC, Liao CH, Kuo HC. Diabetes mellitus does not affect the efficacy and safety of intravesical onabotulinumtoxinA injection in patients with refractory detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(8):1235-9.
491. Maric C, Sullivan S. Estrogens and the diabetic kidney. *Gender medicine*. 2008;5:S103-S13.
492. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Annals of internal medicine*. 2005;142(1):20-7.



## **VIII. ANEXOS**



**ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO.**

**“IMPACTO ECONÓMICO DE LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS PREVENTIVAS CONTRA LAS INFECCIONES URINARIAS DE REPETICIÓN (ITUR)”.**

Código de paciente:

VISITA BASAL: FECHA

Edad:

Índice de masa corporal

Tiempo de evolución de la ITUR

ANTECEDENTES: MÉDICOS, QUIRÚRGICOS, OBSTÉTRICO-  
GINECOLÓGICOS

Diagnósticos secundarios:

Alergias

Diabetes mellitus

OTROS:

Tratamientos concomitantes con efecto en la dinámica miccional.

HÁBITOS TÓXICOS:

EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES SOBRE LAS ITUR:

a.-NÚMERO DE ITU

b.-BACTERIAS (ESPECIE, SENSIBILIDAD, RESISTENCIAS)

c.-Asistencia recibida: protocolo diagnóstico practicado, tratamiento recibido (incluir costes), resolución

VISITAS DE SEGUIMIENTO (MES 1, 3, 6 Y 12 MESES: especificar):

- a.-¿Ha presentado síntomas compatibles con ITU desde la última visita?
- b.-¿Qué hizo en cada episodio: automedicación/farmacia, acudió a consulta urgente/programada?
- c.-¿Qué pruebas se hicieron?
- d.-¿Qué medicación se indicó: cuál fue el coste?
- e.-¿Necesitó baja laboral/dejó de poder realizar su actividad habitual/necesitó asistencia-ayuda?
- f.-¿Cuánto tiempo tardo en recuperar su estado anterior a la ITU?

## ANEXO 2.-HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio:

**“IMPACTO ECONÓMICO DE LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS PREVENTIVAS CONTRA LAS INFECCIONES URINARIAS DE REPETICIÓN (ITUR)”.**

Su participación es voluntaria. Usted puede decidir no participar en este estudio. Si decide participar usted puede abandonar el estudio cuando quiera sin necesidad de dar ninguna explicación, sin temor a ver perjudicadas sus opciones de tratamiento o su relación con el equipo médico. Tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los datos en cualquier momento.

Objetivos: El objetivo principal del estudio es evaluar la carga económica relacionada con el padecimiento crónico de las infecciones del tracto urinario de repetición.

Su participación en este estudio requiere:

- Firma de consentimiento informado.
- Acceso a su historia clínica completa.
- Cumplimiento del tratamiento según las pautas recibidas.
- Realización de visita seguimiento al 1er mes, 3er mes, 6º mes y 12º mes. En dichas visitas se realizará un cuestionario de preguntas que son las siguientes:
  - a.-¿Ha presentado síntomas compatibles con ITU desde la última visita?
  - b.-¿Qué hizo en cada episodio: automedicación/farmacía, acudió a consulta urgente/programada?
  - c.-¿Qué pruebas se hicieron?
  - d.-¿Qué medicación se indicó: cuál fue el coste?
  - e.-¿Necesitó baja laboral/dejó de poder realizar su actividad habitual/necesitó asistencia-ayuda?
  - f.-¿Cuánto tiempo tardo en recuperar su estado anterior a la ITU?

Su discontinuación en el estudio podrá llevarse a cabo en cualquier momento sin tener ninguna consecuencia en su tratamiento ni su relación con su médico.

Podrá disponer de un contacto permanente con el que consultar dudas derivadas del tratamiento que recibe durante el estudio: teléfono **690765139**.

Se trata de un estudio en el que participarán 1050 pacientes:

Grupo A (n=350) profilaxis con antibiótico en pauta supresiva convencional.

Grupo B (n=350) profilaxis con vacuna bacteriana polivalente.

Grupo C (n=350) profilaxis diferente a antibiótico o a vacuna bacteriana polivalente.

Los beneficios que le aporta el participar en el estudio serán: control pautado de su estado de salud en relación a las ITU y atención inmediata en caso de presentar síntomas.

Usted no se expone a ningún riesgo añadido al participar en este estudio. No se aplican terapias diferentes a las de rutina en las ITU. En el caso en el que se detecte cualquier reacción anómala será atendido y tratado de inmediato de acuerdo a las pautas habituales. El médico responsable se encargará de que reciba las medidas terapéuticas necesarias.

Al dar su consentimiento informado y participar en el estudio autoriza al personal involucrado en el mismo (médico, estadístico, Comité Ético de Investigación con Medicamentos o Autoridades Sanitarias) a acceder a su historia clínica. Así mismo, se mantendrá la confidencialidad de sus datos de acuerdo con la legislación y normas en vigor (Ley Orgánica 15/1999 de 13 diciembre, RCL 1999, 3058; ley de protección de datos de carácter Personal y el RD 994/99 de 11 junio).

Usted tiene derecho a ser informado de cualquier cambio realizado durante el desarrollo del estudio que afecte a su voluntad de participar en el mismo. No existe reembolso de los posibles gastos ocasionados por la participación en el estudio.

De acuerdo con la Ley del Medicamento 25/1999, artículo 4, el ejercicio clínico de la medicina es incompatible con intereses económicos derivados de la fabricación, elaboración y comercialización de productos sanitarios.

El protocolo de este estudio es revisado y aprobado por un Comité Ético de Investigación con Medicamentos.

### **ANEXO 3.-CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE.**

#### **“IMPACTO ECONÓMICO DE LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS PREVENTIVAS CONTRA LAS INFECCIONES URINARIAS DE REPETICIÓN (ITUR)”.**

Yo, (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado. También he leído el apartado:  
**OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:**

A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. En todos los casos, sus muestras se codificarán, se archivarán y quedarán custodiadas conforme a la normativa vigente, por un período de 15 años, en las instalaciones del Hospital Universitario de Salamanca/ IBSAL (Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca). Pasado ese tiempo, se procederá a su destrucción. También puede hacer falta imágenes como fotos o vídeos. Sirven para documentar mejor el caso. Puede usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso, serán usadas si usted da su autorización. Nunca será posible identificarle en estas imágenes o vídeos, para que su identidad quede siempre preservada de forma confidencial. Se almacenarán, codificados, otros datos sobre Ud. Relevantes para los estudios de investigación. Toda la información generada en este estudio se empleará exclusivamente para fines relacionados con investigaciones sobre su enfermedad o los procedimientos anestésicos que se les ha realizado. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello, y en ese caso siempre se contará con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación Clínica (CEIC) de nuestro hospital. En ningún caso se usarán para fines comerciales. Si no da su consentimiento para que sus muestras sean utilizadas en investigación, se destruirán una vez que dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento. El equipo investigador responsable del almacenamiento asume la responsabilidad en la protección de datos de carácter personal. Si los resultados de los posibles estudios de investigación fueran susceptibles de publicación en revistas u otro tipo de divulgación científica, en ningún momento se

proporcionarán sus datos personales. Sus datos personales estarán protegidos de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal, y el RD 1720/2007 por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999. Podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos, o solicitar que sus muestras sean destruidas contactando con el Servicio de Urología del Hospital Universitario de Salamanca. En el futuro, si usted lo solicita, podrá ser informado de los estudios de investigación en los que se hayan empleado sus muestras, de conformidad con el artículo 27 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con .....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y lugar

Firma del participante

Fecha y lugar

Firma del investigador



#### **ANEXO 4.-ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO.**

AAS: ácido acetil salicílico

ACC: American College of Cardiology

ADN: ácido desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AEU: Asociación Española de Urología

AHA: American Heart Association

AHRQ: Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (Agency for Healthcare Research and Quality)

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

AMAT: Asociación de Mutuas de Accidentes de Trabajo

ANOVA: análisis de la varianza

APFIEQ-CyL: Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León

ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II

ARN: ácido ribonucleico

ASA: American Society of Anesthesiologists

ATB: antibiótico

AUA: Asociación Americana de Urología

AVAC: años de vida ajustados a la calidad (QALY por sus siglas en inglés)

AVAC: años de vida ajustados a la calidad

BA: bacteriuria asintomática

BID: dos veces al día

BFB: biofeedback de suelo pelviano

BKV: virus BK

BLEE: betalactamasa de espectro extendido

CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

CBP: cirrosis biliar primaria

CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)

CEIM: Comité de ética de la investigación con medicamentos

CMI: concentración mínima inhibitoria

CMS: Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (Clinical Medical Services)

CNF: factor necrotizante citotóxico

COX: ciclooxigenasa

CUA: Canadian Urological Association

CUMS: cistouretrografía miccional seriada

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

DM: diabetes mellitus

DMSA: ácido dimercaptosuccínico

DMSO: dimetilsulfóxido

\$: dólares

DPP-IV: dipeptidil peptidasa-4

DVAC: días de vida ajustados a la calidad (QALD por sus siglas en inglés)

EAU: Asociación Europea de Urología

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ECDC: Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades Europeo (European Centre for Disease Prevention and Control)

EE. UU.: Estados Unidos

EMA: Agencia Europea Del Medicamento

eNOS: óxido nítrico endotelial sintasa

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EQ-5D: EuroQol 5 dimensiones

ERT: enfermedad renal terminal

ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas

ESIU: Sección de Infecciones en Urología de la Asociación Europea de Urología

ETCL: encuesta trimestral de coste laboral

€: euros

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos (food and drug administration)

FEDEA: Fundación de Estudios de Economía Aplicada

FimH: fimbrias de Tipo I

FSDS-R: female sexual distress scale-revised

GA: grupo A

GAa: grupo A profilaxis con ciprofloxacino

GAb: grupo A profilaxis con fosfomicina  
GAc: grupo A profilaxis con cotrimoxazol  
GAd: grupo A profilaxis con nitrofurantoina  
GAe: grupo A profilaxis con amoxicilina con o sin clavulánico  
GAG: glicosaminoglicanos  
GB: grupo B  
GC: grupo C  
GCa: grupo C tratamiento con biofeedback de suelo pelviano  
GCb: grupo C tratamiento con D-manosa  
GCc: grupo C tratamiento con GAG +/- toxina botulínica endovesical  
GCd: grupo C tratamiento con estrógenos tópicos vaginales  
GDS-15: geriatric depression scale  
GEIH: Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria  
GR: grados de recomendación  
GRUMUR: Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico Renal  
HAD: escala de ansiedad y depresión hospitalaria  
HBP: hiperplasia prostática benigna  
HHS: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EEUU (Health and Human Services)  
HLA: antígeno leucocitario humano  
HLQ: health and labor questionnaire  
HPQ: health and work performance questionnaire  
HR: hazard ratio  
HRPQ-D: health-related productivity questionnaire diary  
HRSA: Administración de Recursos y Servicios de Salud de los EEUU (Health Resources and Services Administration)  
HTA: hipertensión arterial  
IBC: comunidades bacterianas intracelulares  
IBP: inhibidores de la bomba de protones  
IBSAL: Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca  
IC: intervalo de confianza

ICIQ-FLUTS: international consultation on incontinence questionnaire female lower urinary tract symptoms

ICIQ-UI: international consultation on incontinence questionnaire-urinary incontinence

ICIQ-UI SF: international consultation on incontinence questionnaire-urinary incontinence short form

ICIQ-VS: international consultation on incontinence questionnaire vaginal symptoms

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

IFN- $\gamma$ : interferón gamma

Ig: inmunoglobulina

IL: interleuquina

IMC: índice de masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

iPCQ: iMTA cuestionario de coste de productividad

IRA: insuficiencia renal aguda

IRC: insuficiencia renal crónica

ISH: inventory of subjective health

ITCC: incapacidad temporal por contingencias comunes

ITU: infección del tracto urinario

ITUr: infección del tracto urinario de repetición

IV: intravenoso

LE: nivel de evidencia (level of evidence)

LEOC: litotricia extracorpórea con ondas de choque

£: libras

mA: miliamperio

MAP Index: multivariable apnea risk assessment index

MCP-1: monocyte chemoattractant Protein-1

ml/s: mililitros por segundo

MR: manosa-resistente

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

MS: manosa-sensible

NHSN: Red Nacional de Seguridad Sanitaria de los EEUU (National Healthcare Safety Network)

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NIH: Institutos Nacionales de la Salud de los EE. UU. (national institutes of health)

NLR: receptores para dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos

NNT: número necesario para tratar

NO: óxido nítrico

NTF: nitrofurantoina

OAB-q: overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire

OCDE: Organización para la cooperación y el desarrollo económicos

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

ORL: otorrinolaringológico

PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PG: proteoglicanos

PGCMS: Philadelphia geriatric center morale scale

PGI-I: patient global impression of improvement

PIB: producto interior bruto

PNA: pielonefritis aguda

PRODISQ: productivity and disease questionnaire

PRR: receptores de reconocimiento de patrones

PSA: antígeno prostático específico

QALD: quality adjusted life day

QD: cuatro veces al día.

QQ: quantity and quality method

RM: resonancia magnética

RRHH: recursos humanos

RVU: reflujo vesicoureteral

SD: desviación estándar

SEMES: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

SERAM: Sociedad Española de Radiología Médica

SF-12V2: short form 12-item survey versión 2  
SF-36: short form 36  
SF-HLQ: health and labor questionnaire short form  
SGLT2: cotransportador 2 de sodio-glucosa  
SIP: sickness impact profile  
SNS: Sistema Nacional de Salud  
SPS-13: Stanford presenteeism scale 13  
TAC: tomografía axial computarizada  
TFG: tasa de filtración glomerular  
TID: tres veces al día  
TLR: receptores tipo Toll  
TMP: trimetoprim  
TMP/SMX: trimetoprim-sulfametoxazol  
TNF: factor de necrosis tumoral  
TOT: cinta suburetral transobturador  
TR $\alpha$ : receptor de hormona tiroidea alfa  
TR $\beta$ : receptor e hormona tiroidea beta  
TSH: tirotropina  
T3: triyodotironina  
UCI: unidad de cuidados intensivos  
UE: Unión Europea  
UFC: unidades formadoras de colonias (CFU por sus siglas en inglés)  
UFC/ml: unidades formadoras de colonias por mililitro  
UI: unidades internacionales  
UIV: urografía intravenosa  
UNED: Universidad Nacional de Educación a Distancia  
VAS: escala analógica visual  
VHA: vejiga hiperactiva  
VIH: virus de inmunodeficiencia humana  
VOLP: valuation of lost productivity  
WBC: recuento de leucocitos (white blood cells)

WHI: health initiative insomnia rating scale

WLQ: work limitations questionnaire

WPAI: work productivity and activity impairment questionnaire

WPSI: work productivity short inventory





## **ANEXO 5.-LEYENDA DE FIGURAS.**

Figura 1.Etiología de la ITU (Andreu and Planells 2008).

Figura 2.Gérmenes causantes de ITU. Distribución por sexos (Andreu and Planells 2008).

Figura 3.Tasas de resistencia para cepas de E coli (Andreu and Planells 2008).

Figura 4.Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 5.Distribución de la edad en el grupo general.

Figura 6.Media de la edad en el grupo general.

Figura 7.Distribución del IMC en la muestra general.

Figura 8.Distribución del IMC en el grupo general.

Figura 9.Media del IMC en el grupo general.

Figura 10.Distribución del gasto en tratamiento profilaxis de la ITU en la muestra general.

Figura 11.Media del gasto total en tratamiento profilaxis en el grupo general.

Figura 12.Distribución del gasto en tratamiento de la ITU en la muestra general.

Figura 13.Media de gasto por dosis en el tratamiento en el grupo general.

Figura 14.Distribución de los días de cada tratamiento en la muestra general.

Figura 15.Media de los días de cada tratamiento en el grupo general.

Figura 16.Distribución del tiempo de evolución en la muestra general.

Figura 17.Media del tiempo de evolución en el grupo general.

Figura 18.Distribución de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Figura 19.Distribución de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Figura 20.Distribución del gasto en primeras consultas en la muestra general.

Figura 21.Distribución del gasto de la primera consulta en el grupo general.

Figura 22.Media del gasto de la primera consulta en el grupo general.

Figura 23.Distribución del porcentaje de gasto según donde se hayan realizado las primeras consultas en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Figura 24.Distribución del número de consultas sucesivas en la muestra general.

Figura 25.Distribución del número de consultas sucesivas en el grupo general.

Figura 26. Media del número de consultas sucesivas en el grupo general.

Figura 27. Distribución del gasto de consultas sucesivas en la muestra general.

Figura 28. Distribución del gasto de consultas sucesivas en el grupo general.

Figura 29. Media del gasto de consultas sucesivas en el grupo general.

Figura 30. Distribución del número de ITUS a los 3 meses en la muestra general.

Figura 31. Media del número de ITUS a los 3 meses en el grupo general.

Figura 32. Distribución del número de ITUS a los 12 meses en la muestra general.

Figura 33. Distribución de del número de ITUS a los 12 meses en el grupo general.

Figura 34. Media del número de ITUS a los 12 meses en el grupo general.

Figura 35. Distribución del porcentaje de gasto en tira reactiva en la primera consulta correspondiente a cada grupo en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Figura 36. Distribución del porcentaje de gasto en uroanálisis en la primera consulta correspondiente a cada grupo muestra general y grupos GA,GB,GC.

Figura 37. Distribución del porcentaje de gasto en urocultivo en la primera consulta correspondiente a cada grupo muestra general y grupos GA,GB y GC.

Figura 38. Distribución del gasto en otras pruebas complementarias en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Figura 39. Distribución de la baja laboral en la muestra general.

Figura 40. Distribución de la baja laboral en el grupo general.

Figura 41. Media de la baja laboral en el grupo general.

Figura 42. Distribución del gasto en otras pruebas de imágenes en la muestra general.

Figura 43. Distribución del gasto en otras pruebas de imágenes en el grupo general.

Figura 44. Media del gasto en otras pruebas de imágenes en el grupo general.

Figura 45. Distribución de variables y condiciones en la muestra general.

Figura 46. Distribución del resultado del urocultivo en la muestra general.

Figura 47. Distribución del resultado de la citología de orina en la muestra general.

Figura 48. Distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

Figura 49. Distribución de antecedentes obstétricos en la muestra general.

Figura 50. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

Figura 51. Distribución de las alergias en la muestra general.

Figura 52. Distribución del hábito tabáquico en la muestra general.

Figura 53. Distribución del tratamiento concomitante en la muestra general.

Figura 54. Distribución del uso de analgésicos en la muestra general.

Figura 55. Distribución del gasto en analgésicos en la muestra general.

Figura 56. Distribución del uso de protector gástrico en la muestra general.

Figura 57. Distribución del gasto en protector gástrico en la muestra general.

Figura 58. Distribución de realización de pruebas de imágenes en la muestra general.

Figura 59. Distribución del gasto de pruebas de imágenes en la muestra general.

Figura 60. Distribución de la edad en el grupo A.

Figura 61. Distribución de la edad en el grupo GA.

Figura 62. Media de la edad en el grupo GA.

Figura 63. Distribución del IMC en grupo GA.

Figura 64. Distribución del IMC en el grupo GA.

Figura 65. Media del IMC en el grupo GA.

Figura 66. Distribución de variables y condiciones en el grupo GA.

Figura 67. Distribución del resultado del urocultivo en el grupo GA.

Figura 68. Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GA.

Figura 69. Distribución del resultado de la citología de orina en el grupo GA.

Figura 70. Distribución del gasto en citología de orina en el grupo GA.

Figura 71. Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GA.

Figura 72. Distribución de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

Figura 73. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

Figura 74. Distribución de las alergias en el grupo GA.

Figura 75. Distribución del hábito tabáquico en el grupo GA.

Figura 76. Distribución del tratamiento concomitante en el grupo GA.

Figura 77. Distribución del uso de analgésicos en el grupo GA.

Figura 78. Distribución del gasto en analgésicos en el grupo GA.

Figura 79. Distribución del uso de protector gástrico en el grupo GA.

Figura 80. Distribución del gasto en protector gástrico en el grupo GA.

Figura 81. Distribución de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

Figura 82. Distribución de la edad en el grupo GC.

Figura 83. Distribución de la edad en el grupo GC.

Figura 84. Media de la edad en el grupo GC.

Figura 85. Distribución del IMC en grupo GC.

Figura 86. Distribución del IMC en el grupo GC.

Figura 87. Media del IMC en el grupo GC.

Figura 88.Distribución del tratamiento en el grupo GC.

Figura 89.Distribución del gasto en tratamiento en el grupo GC.

Figura 90.Media del gasto en tratamiento en el grupo GC.

Figura 91.Distribución de días en tratamiento en el grupo GC.

Figura 92.Distribución de los días de cada tratamiento en el grupo GC.

Figura 93.Distribución de los días de cada tratamiento en el grupo GC.

Figura 94.Media de los días de cada tratamiento en el grupo GC.

Figura 95.Distribución del tiempo de evolución en el grupo GC.

Figura 96.Distribución del tiempo de evolución en el grupo GC.

Figura 97.Media del tiempo de evolución en el grupo GC.

Figura 98.Distribución del número de primeras consultas en el grupo GC.

Figura 99.Distribución de número de primeras consultas en el grupo GC.

Figura 100.Distribución del gasto de primeras consultas en el grupo GC.

Figura 101.Distribución del número de consultas sucesivas en el grupo GC.

Figura 102.Distribución del número de consultas sucesivas en el grupo GC.

Figura 103.Media del número de consultas sucesivas en el grupo GC.

Figura 104.Distribución del gasto de consultas sucesivas en el grupo GC.

Figura 105.Distribución del gasto de consultas sucesivas en el grupo GC.

Figura 106.Media del gasto de consultas sucesivas en el grupo GC.

Figura 107.Distribución del gasto en pruebas de imágenes en el grupo GC.

Figura 108.Distribución del gasto en pruebas de imágenes en el grupo GC.

Figura 109.Media del gasto en pruebas de imágenes en el grupo GC.

Figura 110.Distribución de variables y condiciones en el grupo GC.

Figura 111.Distribución del resultado del urocultivo en el grupo GC.

Figura 112.Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GC.

Figura 113.Distribución del gasto según resultado del urocultivo en el grupo GC.

Figura 114.Distribución del resultado de la citología de orina en el grupo GC.

Figura 115.Distribución del gasto en citología de orina en el grupo GC.

Figura 116.Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GC.

Figura 117.Distribución de antecedentes obstétricos en el grupo GC.

Figura 118.Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GC.

Figura 119.Distribución de las alergias en el grupo GC.

Figura 120.Distribución del hábito tabáquico en el grupo GC.

Figura 121. Distribución del tratamiento concomitante en el grupo GC.

Figura 122. Distribución del uso de analgésicos en el grupo GC.

Figura 123. Distribución del gasto en analgésicos en el grupo GC.

Figura 124. Distribución del uso de protector gástrico en el grupo GC.

Figura 125. Distribución del gasto en protector gástrico en el grupo GC.

Figura 126. Distribución de realización de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Figura 127. Distribución del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Figura 128. Distribución de las variables en el grupo general.

Figura 129. Relación de las complicaciones y variables independientes en el grupo general.

Figura 130. Distribución de las variables en el grupo GA.

Figura 131. Relación de las variables independientes en el grupo GA.

Figura 132. Distribución de las complicaciones en el grupo GC.

Figura 133. Relación de las complicaciones y variables independientes en el grupo GC.



## **ANEXO 6.-LEYENDA DE TABLAS.**

Tabla 1. Clasificación tradicional y mejorada de ITU según lo propuesto por la ESIU (Grabe, Bartoletti et al. 2014).

Tabla 2. Factores de riesgo del huésped para las ITU según la ESIU (Grabe, Bartoletti et al. 2014).

Tabla 3. Parámetros para clasificar las ITU y evaluar su severidad (Bjerklund-Johansen, Botto et al. 2011, Grabe, Bartoletti et al. 2014).

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de ITU, modificado de acuerdo con IDSA y European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines (Grabe, Bartoletti et al. 2014).

Tabla 5. Criterios de diagnóstico de bacteriuria asintomática (Grabe, Bjerklund-Johansen et al. 2012).

Tabla 6. Tratamiento empírico de cistitis aguda no complicada (Bonkat, Pickard et al. 2017).

Tabla 7. Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en casos leves (Bonkat, Pickard et al. 2017).

Tabla 8. Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en casos graves (Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R. Et al. EAU Guidelines on Urological Infections 2017).

Tabla 9. Recomendaciones para la terapia antimicrobiana en Urología (Grabe, Bjerklund-Johansen et al. 2012).

Tabla 10. Profilaxis antimicrobiana continua para las mujeres con ITU recurrentes (Hooton 2001).

Tabla 11. Profilaxis antimicrobiana postcoital para las mujeres con ITU recurrentes (Hooton 2001).

Tabla 12. Precios de venta al público de los principales antibióticos utilizados como profilaxis o tratamiento para la infección urinaria recurrente registrados en la guía farmacológica Vademecum España. Precio envase venta público (\*) hace referencia al precio en forma de especialidad farmacéutica genérica, estando entre paréntesis el número de cápsulas/comprimidos o viales en el incluidos (Vademecum Guía Farmacológica 2019. <https://www.vademecum.es/medicamentos>).

Tabla 13. Precio de los principales antibióticos facilitados por la Dirección de Gestión de la Gerencia Atención Integrada de Villarrobledo, situado en La Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha, para el cálculo económico del estudio realizado por Carrión López P.

Tabla 14: Precio de las principales prestaciones facilitadas por la Dirección de Gestión de la Gerencia Atención Integrada de Villarrobledo, situado en La Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha, para el cálculo económico del estudio realizado por Carrión López P.

Tabla 15. Precio de los principales actos asistenciales y servicios sanitarios prestados por la Gerencia Regional de Salud tomadas del Boletín Oficial de Castilla y León número 249 del Lunes, 30 diciembre 2013.

Tabla 16. Tarifas de aplicación para las organizaciones de servicios que posibilitan la facturación de los servicios sanitarios tomados del acuerdo del 25 de enero de 2018 del Consejo de Administración del Ente Público Osakidetza para su aplicación en el ejercicio del 2018.

Tabla 17. Resumen de los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid fijados mediante la Orden 727/2017, de 7 de agosto de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, publicada en BOCM número 198 del lunes 21 de agosto de 2017.

Tabla 18. Edad en GA, GB y GC.

Tabla 19. IMC en GA, GB y GC.

Tabla 20. Gasto total en tratamiento profilaxis de la ITU en GA, GB y GC.

Tabla 21. Gasto por dosis de profilaxis en GA, GB y GC.

Tabla 22. Días de cada tratamiento en GA, GB y GC.

Tabla 23. Tiempo de evolución de las ITUr en GA, GB y GC.

Tabla 24. Distribución de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

Tabla 25. Comparación de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

Tabla 26. Distribución de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

Tabla 27. Comparación de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA, GB y GC.



Tabla 28.Distribución de las primeras consultas en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Tabla 29.Gasto en primera consulta en GA, GB y GC.

Tabla 30.Distribución del gasto en primeras consultas en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Tabla 31.Comparación del porcentaje de gasto según donde se hayan realizado las primeras consultas en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Tabla 32.Distribución del porcentaje de gasto según donde se hayan realizado las primeras consultas en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Tabla 33.Número de consultas sucesivas en GA, GB y GC.

Tabla 34.Gasto total de consultas sucesivas en GA, GB y GC.

Tabla 35.Número de ITUS a los 3 meses en GA, GB y GC.

Tabla 36.Número de ITUS a los 12 meses en GA, GB y GC.

Tabla 37.Distribución del gasto en tira reactiva en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Tabla 38.Comparación del gasto en tira reactiva en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Tabla 39.Distribución del porcentaje de gasto en tira reactiva en la primera consulta correspondiente a cada grupo en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Tabla 40.Distribución del gasto en uroanálisis en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

Tabla 41.Comparación del gasto en uroanálisis en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

Tabla 42.Distribución del porcentaje de gasto en uroanálisis en la primera consulta correspondiente a cada grupo muestra general y grupos GA,GB,GC.

Tabla 43.Distribución del gasto en urocultivo en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Tabla 44.Comparación del gasto en urocultivo en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

Tabla 45.Distribución del porcentaje de gasto en urocultivo en la primera consulta correspondiente a cada grupo muestra general y grupos GA,GB y GC.

Tabla 46.Distribución del gasto en otras pruebas complementarias en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Tabla 47.Comparación del gasto en otras pruebas complementarias en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

Tabla 48.Distribución del gasto en otras pruebas complementarias en la primera consulta en la muestra general y grupos GA,GB y GC.

Tabla 49.Baja laboral en GA, GB y GC.

Tabla 50.Gasto en otras pruebas de imágenes en GA, GB y GC.

Tabla 51.Distribución de variables y condiciones en la muestra general.

Tabla 52.Comparación de variables y condiciones en la muestra general.

Tabla 53.Distribución del porcentaje de la clasificación de ASA en la muestra general.

Tabla 54.Distribución del resultado del urocultivo en la muestra general.

Tabla 55.Comparación del resultado del urocultivo en la muestra general GA y GB.

Tabla 56.Comparación del resultado del urocultivo en la muestra general GA y GC.

Tabla 57.Comparación del resultado del urocultivo en la muestra general GB y GC.

Tabla 58.Distribución del resultado del urocultivo en la muestra general.

Tabla 59.Distribución del resultado de la citología de orina en la primera consulta en la muestra general.

Tabla 60.Comparación del resultado de la citología de orina en la primera consulta en la muestra general.

Tabla 61.Porcentaje del resultado de la citología de orina sobre el total del resultado en los grupos.

Tabla 62.Distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

Tabla 63.Comparación de diagnósticos secundarios en la muestra general GA y GB.

Tabla 64.Comparación de diagnósticos secundarios en la muestra general GA y GC.

Tabla 65.Comparación de diagnósticos secundarios en la muestra general GB y GC.

Tabla 66.Distribución de porcentajes de diagnósticos secundarios en la muestra general.

Tabla 67.Distribución de antecedentes obstétricos en la muestra general.

Tabla 68.Comparación de antecedentes obstétricos en la muestra general GA y GB.

Tabla 69.Comparación de antecedentes obstétricos en la muestra general GA y GC.

Tabla 70.Comparación de antecedentes obstétricos en la muestra general GB y GC.

Tabla 71.Distribución de porcentajes de antecedentes obstétricos en la muestra general.

Tabla 72.Distribución de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

Tabla 73.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general GA y GB.

Tabla 74.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general GA y GC.

Tabla 75.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general GB y GC.

Tabla 76.Distribución de porcentajes de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

Tabla 77.Distribución de las alergias en la muestra general.

Tabla 78.Comparación de las alergias en la muestra general y los grupos GA,GB y GC.

Tabla 79.Distribución de porcentajes de las alergias en la muestra general.

Tabla 80.Distribución del hábito tabáquico en la muestra general.

Tabla 81.Comparación del hábito tabáquico en la muestra general GA,GB y GC.

Tabla 82.Distribución de porcentajes del hábito tabáquico en la muestra general.

Tabla 83.Distribución del tratamiento concomitante en la muestra general.

Tabla 84.Comparación del tratamiento concomitante en la muestra general GA y GB.

Tabla 85.Comparación del tratamiento concomitante en la muestra general GA y GC.

Tabla 86.Comparación del tratamiento concomitante en la muestra general GB y GC.

Tabla 87.Distribución de porcentajes del tratamiento concomitante sobre el total de tratamiento en los grupos en la muestra general.

Tabla 88.Distribución del uso de analgésicos en la muestra general.

Tabla 89.Comparación del uso de analgésicos en la muestra general GA y GB.

Tabla 90.Comparación del uso de analgésicos en la muestra general GA y GC.

Tabla 91.Comparación del uso de analgésicos en la muestra general GB y GC.

Tabla 92.Distribución del porcentaje del uso de analgésicos en la muestra general.

Tabla 93.Distribución del gasto en analgésicos en la muestra general.

Tabla 94.Comparación del gasto en analgésicos en la muestra general GA y GB.

Tabla 95.Comparación del gasto en analgésicos en la muestra general GA y GC.

Tabla 96.Comparación del tratamiento concomitante en la muestra general GB y GC.

Tabla 97.Distribución del porcentaje del gasto en analgésicos en la muestra general.

Tabla 98.Distribución del uso de protector gástrico en la muestra general.

Tabla 99.Comparación del uso de protector gástrico en la muestra general GA,GB y GC.

Tabla 100.Distribución del porcentaje del uso de protector gástrico en la muestra general.

Tabla 101.Distribución del gasto en protector gástrico en la muestra general.

Tabla 102.Comparación del gasto en protector gástrico en la muestra general GA,GB y GC.

Tabla 103.Distribución del porcentaje de gasto en protector gástrico en la muestra general.

Tabla 104.Distribución de realización de pruebas de imágenes en la muestra general.

Tabla 105.Comparación de realización de pruebas de imágenes en la muestra general GA y GB.

Tabla 106.Comparación de realización de pruebas de imágenes en la muestra general GA y GC.

Tabla 107.Comparación del de realización de pruebas de imágenes en la muestra general GB y GC.

Tabla 108.Distribución de porcentaje de realización de pruebas de imágenes en la muestra general.

Tabla 109.Distribución del gasto de pruebas de imágenes en la muestra general.

Tabla 110.Comparación del gasto de pruebas de imágenes en la muestra general GA y GB.

Tabla 111.Comparación del gasto de pruebas de imágenes en la muestra general GA y GC.

Tabla 112.Comparación del gasto de pruebas de imágenes en la muestra general GB y GC.

Tabla 113.Distribución del porcentaje de gasto de pruebas de imágenes en la muestra general.

Tabla 114.Edad en subgrupos Aa,Ab,Ac,Ad,Ae.

Tabla 115.IMC en Aa,Ab,Ac,Ad,Ae.

Tabla 116.Distribución de variables y condiciones en el grupo GA.

Tabla 117.Comparación de variables y condiciones en el grupo GA, ASA I.

Tabla 118.Comparación de variables y condiciones en el grupo GA, ASA II.

Tabla 119.Comparación de variables y condiciones en el grupo GA, ASA III.

Tabla 120.Distribución de variables y condiciones en el grupo GA.

Tabla 121.Distribución del resultado del urocultivo en el grupo GA.

Tabla 122.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Candida albicans.

Tabla 123.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Enterococcus faecalis.

Tabla 124.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Escherichia coli.

Tabla 125.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Klebsiella oxytoca.

Tabla 126.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Klebsiella pneumoniae.

Tabla 127.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Morganella morganii.

Tabla 128.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Pseudomonas aeruginosa.

Tabla 129.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Streptococcus agalactiae.

Tabla 130.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Streptomonas maltophilia.

Tabla 131.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GA, Virus de papiloma humano.

Tabla 132.Distribución del resultado del urocultivo en el grupo GA.

Tabla 133.Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GA.

Tabla 134.Comparación del resultado del primer urocultivo en el grupo GA, positivo.

Tabla 135.Comparación del resultado del primer urocultivo en el grupo GA, negativo.

Tabla 136.Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GA.

Tabla 137.Distribución del resultado de la citología de orina en el grupo GA.

Tabla 138.Comparación del resultado de la citología de orina negativa/normal en el grupo GA.

Tabla 139.Comparación del resultado de la citología de orina células escamosas en el grupo GA.

Tabla 140.Comparación del resultado de la citología de orina Hongos y Trichomonas en el grupo GA.

Tabla 141.Comparación del resultado de la citología de orina leucocituria en el grupo GA.

Tabla 142.Comparación del resultado de la citología de orina bacteriuria en el grupo GA.

Tabla 143.Comparación del resultado de la citología de orina contaminada en el grupo GA.

Tabla 144.Distribución del resultado de la citología de orina en el grupo GA.

Tabla 145.Distribución del gasto en citología de orina en el grupo GA.

Tabla 146.Comparación del gasto en citología de orina en el grupo GA.

Tabla 147.Distribución del gasto en citología de orina en el grupo A.

Tabla 148.Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GA.

Tabla 149.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAa y GAb.

Tabla 150.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAa y GAc.

Tabla 151.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAa y GAd.

Tabla 152.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAa y GAe.

Tabla 153.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAb y GAc.

Tabla 154.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAb y GAd.

Tabla 155.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAb y GAe.

Tabla 156.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAc y GAd.

Tabla 157.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAc y GAe.

Tabla 158.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GA, GAd y GAe.

Tabla 159.Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GA.

Tabla 160.Distribución de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

Tabla 161.Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

Tabla 162.Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

Tabla 163.Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

Tabla 164.Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

Tabla 165.Distribución de antecedentes obstétricos en el grupo GA.

Tabla 166.Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

Tabla 167.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

Tabla 168.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

Tabla 169.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

Tabla 170.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

Tabla 171.Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA.

Tabla 172.Distribución de las alergias en el grupo GA.

Tabla 173.Comparación de las alergias en el grupo GA.

Tabla 174.Comparación de las alergias en el grupo GA.

Tabla 175.Comparación de las alergias en el grupo GA.

Tabla 176.Comparación de las alergias en el grupo GA.

Tabla 177.Distribución de las alergias en el grupo GA.

Tabla 178.Distribución del hábito tabáquico en el grupo GA.

Tabla 179.Comparación del hábito tabáquico en el grupo GA.

Tabla 180.Comparación del hábito tabáquico en el grupo GA.  
Tabla 181.Comparación del hábito tabáquico en el grupo GA.  
Tabla 182.Comparación del hábito tabáquico en el grupo GA.  
Tabla 183.Distribución del hábito tabáquico en el grupo GA.  
Tabla 184.Distribución del tratamiento concomitante en el grupo GA.  
Tabla 185.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAa y GAb.  
Tabla 186.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAa y GAc.  
Tabla 187.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAa y GAd.  
Tabla 188.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAa y GAe.  
Tabla 189.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAb y GAc.  
Tabla 190.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAb y GAd.  
Tabla 191.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAb y GAe.  
Tabla 192.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAc y GAd.  
Tabla 193.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAc y GAe.  
Tabla 194.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GA, GAd y GAe.  
Tabla 195.Distribución del tratamiento concomitante en el grupo GA.  
Tabla 196.Distribución del uso de analgésicos en el grupo GA.  
Tabla 197.Comparación del uso de analgésicos en el grupo GA.  
Tabla 198.Comparación del uso de analgésicos en el grupo GA.  
Tabla 199.Comparación del uso de analgésicos en el grupo GA.  
Tabla 200.Comparación del uso de analgésicos en el grupo GA.  
Tabla 201.Distribución del uso de analgésicos en el grupo GA.  
Tabla 202.Distribución del gasto en analgésicos en el grupo GA.  
Tabla 203.Comparación del gasto en analgésicos en el grupo GA.  
Tabla 204.Comparación del gasto en analgésicos en el grupo GA.  
Tabla 205.Comparación del gasto en analgésicos en el grupo GA.  
Tabla 206.Distribución del gasto en analgésicos en el grupo GA.  
Tabla 207.Distribución del uso de protector gástrico en el grupo GA.  
Tabla 208.Comparación del uso de protector gástrico en el grupo GA.  
Tabla 209.Comparación del uso de protector gástrico en el grupo GA.  
Tabla 210.Comparación del uso de protector gástrico en el grupo GA.  
Tabla 211.Distribución del uso de protector gástrico en el grupo GA.  
Tabla 212.Distribución del gasto en protector gástrico en el grupo GA.

Tabla 213.Comparación del gasto en protector gástrico en el grupo GA.

Tabla 214.Comparación del gasto en protector gástrico en el grupo GA.

Tabla 215.Distribución del gasto en protector gástrico en el grupo A.

Tabla 216.Distribución de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

Tabla 217.Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

Tabla 218.Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

Tabla 219.Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

Tabla 220.Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

Tabla 221.Distribución de realización de pruebas de imágenes en el grupo GA.

Tabla 222.Edad en Ca,Cb,Cc,Cd.

Tabla 223.IMC en Ca,Cb,Cc,Cd.

Tabla 224.Distribución del tratamiento en el grupo GC.

Tabla 225.Gasto en tratamiento en Ca,Cb,Cc,Cd.

Tabla 226.Distribución de días en tratamiento en el grupo GC.

Tabla 227.Días de cada tratamiento en Ca,Cb,Cc,Cd.

Tabla 228.Tiempo de evolución en Ca,Cb,Cc,Cd.

Tabla 229.Distribución del número de primeras consultas en el grupo GC.

Tabla 230.Comparación del número de primeras consultas en el grupo GC.

Tabla 231.Distribución del gasto de primeras consultas en el grupo GC.

Tabla 232.Comparación del gasto de primeras consultas en el grupo GC.

Tabla 233.Número de consultas sucesivas en Ca,Cb,Cc,Cd.

Tabla 234.Gasto total de consultas sucesivas en Ca,Cb,Cc,Cd.

Tabla 235.Gasto en pruebas de imágenes en Ca,Cb,Cc,Cd.

Tabla 236.Distribución de variables y condiciones en el grupo GC.

Tabla 237.Comparación de variables y condiciones en el grupo GC, ASA I.

Tabla 238.Comparación de variables y condiciones en el grupo GC, ASA II.

Tabla 239.Comparación de variables y condiciones en el grupo GC, ASA III.

Tabla 240.Distribución de variables y condiciones en el grupo GC.

Tabla 241.Distribución del resultado del urocultivo en el grupo GC.

Tabla 242.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GC, Candida albicans y glabrata.

Tabla 243.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GC, Enterococcus faecalis.



Tabla 244.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GC, Escherichia coli.

Tabla 245.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GC, Klebsiella oxytoca.

Tabla 246.Comparación del resultado del urocultivo en el grupo GC, Klebsiella pneumoniae.

Tabla 247.Distribución del resultado del urocultivo en el grupo GC.

Tabla 248.Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GC.

Tabla 249.Comparación del resultado del primer urocultivo en el grupo GC, positivo.

Tabla 250.Comparación del resultado del primer urocultivo en el grupo GC, negativo.

Tabla 251.Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GC.

Tabla 252.Distribución del gasto según resultado del urocultivo en el grupo GC.

Tabla 253.Comparación del resultado del primer urocultivo en el grupo GC, positivo.

Tabla 254.Comparación del resultado del primer urocultivo en el grupo GC, negativo.

Tabla 255.Distribución del resultado del primer urocultivo en el grupo GC.

Tabla 256.Distribución del resultado de la citología de orina en el grupo GC.

Tabla 257.Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GC, Negativa/normal.

Tabla 258.Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GC, Hongos y Tricomonas.

Tabla 259.Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GC, Leucocituria.

Tabla 260.Comparación del resultado de la citología de orina en el grupo GC, Bacteriuria.

Tabla 261.Distribución del resultado de la citología de orina en el grupo GC.

Tabla 262.Distribución del gasto en citología de orina en el grupo GC.

Tabla 263.Comparación del gasto en citología de orina en el grupo GC.

Tabla 264.Distribución del gasto en citología de orina en el grupo GC.

Tabla 265.Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GC.

Tabla 266.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GC, GCa y GCb.

Tabla 267.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GC, GCa y GCc.

Tabla 268.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GC, GCa y GCd.

Tabla 269.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GC, GCb y GCc.

Tabla 270.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GC, GCb y GCd.

Tabla 271.Comparación de diagnósticos secundarios en el grupo GC, GCc y GCd.

Tabla 272.Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GC.

Tabla 273.Distribución de antecedentes obstétricos en el grupo GC.

Tabla 274.Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GC.

Tabla 275.Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GC.

Tabla 276.Comparación de antecedentes obstétricos en el grupo GC.

Tabla 277.Distribución de antecedentes obstétricos en el grupo GC.

Tabla 278.Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GC.

Tabla 279.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GC.

Tabla 280.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GC.

Tabla 281.Comparación de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GC.

Tabla 282.Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GC.

Tabla 283.Distribución de las alergias en el grupo GC.

Tabla 284.Comparación de las alergias en el grupo GC.

Tabla 285.Comparación de las alergias en el grupo GC.

Tabla 286.Comparación de las alergias en el grupo GC.

Tabla 287.Distribución de las alergias en el grupo GC.

Tabla 288.Distribución del hábito tabáquico en el grupo GC.

Tabla 289.Comparación del hábito tabáquico en el grupo GC.

Tabla 290.Comparación del hábito tabáquico en el grupo GC.

Tabla 291.Comparación del hábito tabáquico en el grupo GC.

Tabla 292.Distribución del hábito tabáquico en el grupo GC.

Tabla 293.Distribución del tratamiento concomitante en el grupo GC.

Tabla 294.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GC, GCa y GCb.

Tabla 295.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GC, GCa y GCc.

Tabla 296.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GC, GCa y GCd.

Tabla 297.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GC, GCb y GCc.

Tabla 298.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GC, GCb y GCd.

Tabla 299.Comparación del tratamiento concomitante en el grupo GC, GCc y GCd.

Tabla 300.Distribución del tratamiento concomitante en el grupo GC.

Tabla 301.Distribución del uso de analgésicos en el grupo GC.

Tabla 302.Comparación del uso de analgésicos en el grupo GC.

Tabla 303.Comparación del uso de analgésicos en el grupo GC.

Tabla 304.Comparación del uso de analgésicos en el grupo GC.

Tabla 305.Distribución del uso de analgésicos en el grupo GC.

Tabla 306.Distribución del gasto en analgésicos en el grupo GC.

Tabla 307.Comparación del gasto en analgésicos en el grupo GC.

Tabla 308.Comparación del gasto en analgésicos en el grupo GC.

Tabla 309.Comparación del gasto en analgésicos en el grupo GC.

Tabla 310.Distribución del gasto en analgésicos en el grupo GC.

Tabla 311.Distribución del uso de protector gástrico en el grupo GC.

Tabla 312.Comparación del uso de protector gástrico en el grupo GC.

Tabla 313.Distribución del uso de protector gástrico en el grupo GC.

Tabla 314.Distribución del gasto en protector gástrico en el grupo GC.

Tabla 315.Comparación del gasto en protector gástrico en el grupo GC.

Tabla 316.Distribución del gasto en protector gástrico en el grupo GC.

Tabla 317.Distribución de realización de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Tabla 318.Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Tabla 319.Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Tabla 320.Comparación de realización de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Tabla 321.Distribución de realización de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Tabla 322.Distribución del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Tabla 323.Comparación del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC, TAC.

Tabla 324.Comparación del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC, Ecografía renal-vejiga.

Tabla 325.Comparación del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC, Cistografía.

Tabla 326.Comparación del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC, Urografía.

Tabla 327.Comparación del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC, CUMS.

Tabla 328.Distribución del gasto de pruebas de imágenes en el grupo GC.

Tabla 329.Distribución de las variables significativas en relación al gasto ocasionado por las ITU y su tratamiento en la muestra general y en los grupos.