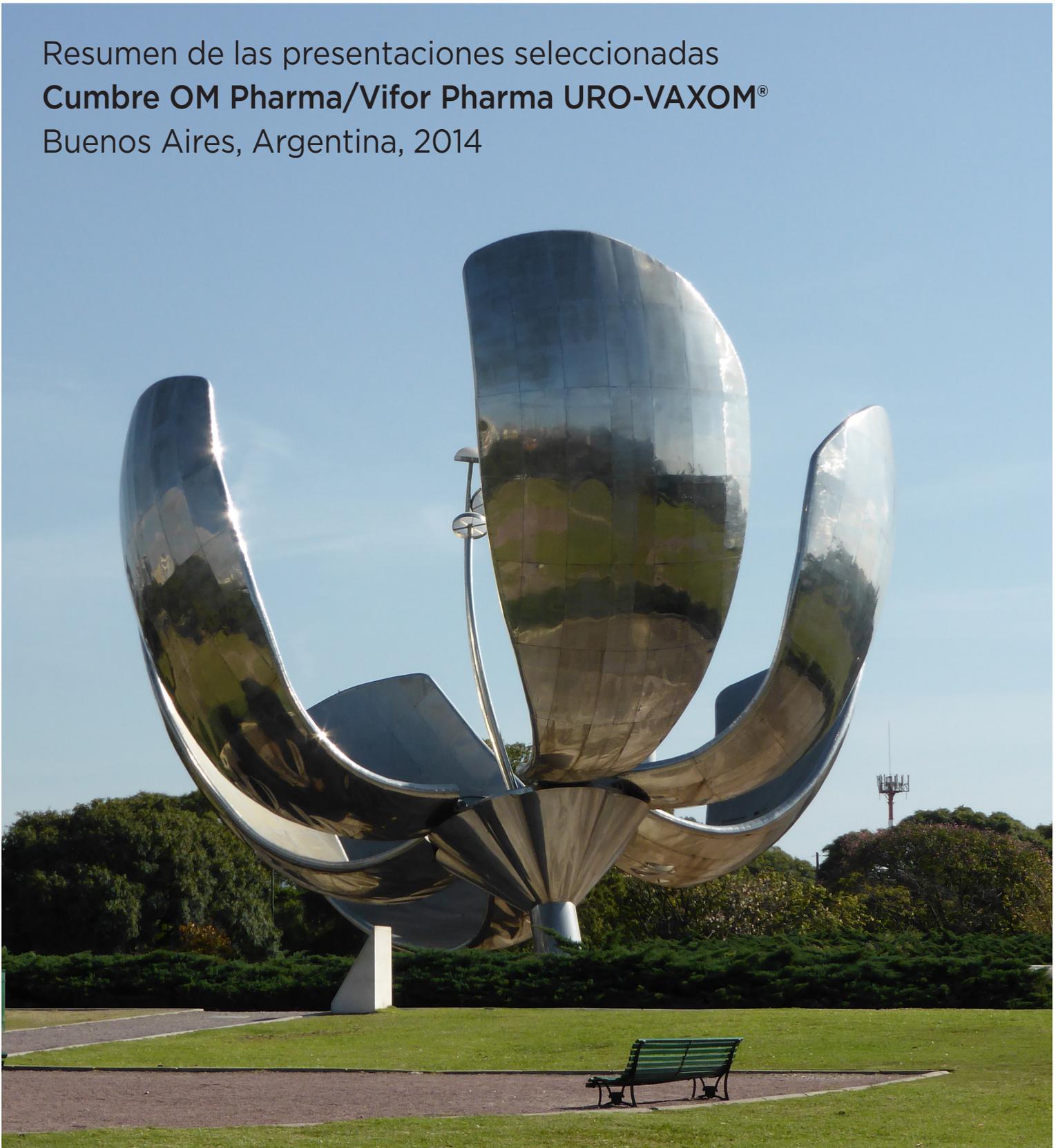


UROLOGY

OM Pharma/Vifor Pharma supplement • emjreviews.com

Resumen de las presentaciones seleccionadas
Cumbre OM Pharma/Vifor Pharma URO-VAXOM®
Buenos Aires, Argentina, 2014



**SUBSCRIBE
TO RECEIVE
THE LATEST**

**PUBLICATIONS
NEWSLETTERS
& UPDATES**

**FROM A HOST OF FIFTEEN
THERAPEUTIC AREAS**

If you are interested in submitting a paper
to **EMJ**, contact editor@emjreviews.com

Follow us:



www.emjreviews.com

INDICE

Resumen de las presentaciones seleccionadas de la cumbre OM Pharma/Vifor Pharma URO-VAXOM® celebrada en Buenos Aires (Argentina) los días 26 y 27 de abril de 2014

INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE: RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS Y DIRECTRICES.....

3

- Florian M.E. Wagenlehner, Matteo Bassetti, José Tirán-Saucedo, Kurt G. Naber

INTRODUCCIÓN A LA CARGA QUE SUPONE LA CISTITIS RECURRENTE Y LA JUSTIFICACIÓN DE LA PREVENCIÓN.....

15

- Enrique Patricio Ubertazzi, Björn Wullt, José Tirán-Saucedo

INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE: ¿PUEDE LA PROFILAXIS INMUNOACTIVA MEJORAR EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD EN MUJERES SANAS?.....

24

- Björn Wullt, Florian ME Wagenlehner, Peter Tenke

INFECCIONES URINARIAS EN GRUPOS DE POBLACIÓN ESPECÍFICOS Y POLÉMICA EN TORNO AL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD.....

31

- Susan Contreras, Juan Guillermo Corrales Riveros, Enrique Patricio Ubertazzi, Peter Tenke, Joost J. van Middendorp

INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE: RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS Y DIRECTRICES

Resumen de las presentaciones seleccionadas de la cumbre OM Pharma/Vifor Pharma URO-VAXOM® celebrada en Buenos Aires (Argentina) los días 26 y 27 de abril de 2014

Florian M.E. Wagenlehner,¹ Matteo Bassetti,² José Tirán-Saucedo,³
Kurt G. Naber⁴

1. Departamento de Urología, Urología Pediátrica y Andrología de la Universidad de Justus-Liebig,
Giessen (Alemania)

2. Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Santa Maria Misericordia, Udine (Italia)

3. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Christus Muguerza Hospital General Conchita, Instituto
Mexicano de Enfermedades Infecciosas en Obstetricia y Ginecología, Monterrey (México)

4. Universidad Técnica de Múnich, Múnich (Alemania)

Divulgación: Los autores son consultores generales de la empresa OM/Vifor Pharma, Meyrin (Suiza).

Reconocimientos: Se ha recibido la ayuda de Ewen Legg de ApotheCom ScopeMedical.

Apoyo: Los pareceres y las opiniones aquí expresados son de los autores y no necesariamente de OM/Vifor Pharma.

Citación: EMJ Urol. 2014;(Suppl 3):3-14.

RESUMEN

Esta cumbre, de carácter educativo y financiada por una beca independiente de OM/Vifor Pharma, ha reunido a expertos en urología y ginecología procedentes de Europa y Latinoamérica con el fin de conocer y debatir sobre el tratamiento más avanzado de pacientes con infecciones urinarias recurrentes (IUR). El congreso ha incluido conferencias plenarias, talleres y sesiones interactivas que han permitido a los congresistas y presentadores debatir sobre los asuntos internacionales y locales más apremiantes del campo.

La aparición y propagación de la resistencia a los antibióticos (RAB) es un factor crítico en la salud general y el bienestar. Debido a su prevalencia y al tratamiento empírico con antibióticos, la infección urinaria (IU) representa uno de los puntos clave en el frente de batalla en la lucha contra los organismos resistentes a los medicamentos. La comprensión de la prevalencia de los uropatógenos, su RAB y unas directrices eficaces basadas en estos conocimientos serán clave para combatir esta amenaza para la salud general.

LA APARICIÓN Y PROPAGACIÓN DE LA RAB

El descubrimiento casual de Alexander Fleming en el año 1928 de la acción antibiótica de la penicilina, su aislamiento y su uso terapéutico marcó el principio de todo un proceso. Sin embargo, este proceso no cerraría el libro de las enfermedades infecciosas, tal y como afirmó de manera desafortunada el doctor William H. Stewart, director general de Sanidad de los Estados Unidos en la última mitad de los 60. Más bien, se ha tratado de

un proceso cíclico a través del cual los antibióticos, que antaño fueron merecidamente aclamados como medicamentos milagrosos, presentan resistencia a los antimicrobianos (RAM) y están tirando por la borda su propio milagro.¹ El empeoramiento de la eficacia de los antibióticos amenaza con un retorno a la situación médica de hace 50 años, cuando existían pocos agentes antibióticos, si acaso ninguno.²

Aparición y mecanismos de resistencia

La RAB se da cuando se produce un cambio en las bacterias de forma que reduzca o elimine la eficacia

de los medicamentos, los productos químicos u otros agentes creados para curar o prevenir infecciones.³ El proceso de la resistencia producida por los antibióticos comienza cuando la exposición de una población microbiana sensible a un antibiótico conduce a la selección de clones resistentes. A esto le sigue la expansión de estos clones que puede, a la vez, provocar un brote, una epidemia o una pandemia. El uso imprudente ocasionado por las prácticas libres de prescripción y la venta de medicamentos sin receta⁴ hace que el desarrollo de cepas resistentes sea mucho más probable. Una vez establecida, es posible que esta resistencia sea irreversible, haciendo necesario el uso de nuevos agentes antibióticos o estrategias de control.⁵ Pese a ello, el índice de aprobación de nuevos agentes por parte de la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de los EE. UU. (FDA) se redujo en cerca de un 90 % entre 1983 y 2011, y solo se aprobaron dos nuevos agentes entre 2008 y 2011.⁶

Todas las clases principales de antibióticos están afectadas hoy en día por al menos un mecanismo de resistencia (Tabla 1). Existen tres clases principales de mecanismos a través de los cuales las bacterias se vuelven resistentes a los antibióticos: modificación estructural del lugar donde actúa el antibiótico, lo que provoca una reducción en la fijación del antibiótico o la formación de una vía metabólica nueva que evita el metabolismo del antibiótico; una absorción alterada de los antibióticos que ocasiona una permeabilidad menor de la pared celular o un aumento en la salida; y la desactivación de los antibióticos mediante la adquisición de

genes que codifican las enzimas que desactivan los antibióticos. Uno de los mecanismos de resistencia más importantes para los uropatógenos es la producción de enzimas de betalactamasa. El proceso evolutivo que sucede en la producción y la modificación de betalactamasa también muestra la adaptación de los mecanismos de resistencia causada por la presión selectiva de generaciones sucesivas de antibióticos en la reproducción bacteriana.

Los antibióticos betalactámicos funcionan por la inhibición de la formación de la pared bacteriana y en 2003 comprendían el 65 % del mercado mundial de antibióticos.⁸ La introducción del primer antibiótico betalactámico, la penicilina (que actuaba en bacterias naturales), dio lugar a la expresión de la primera enzima betalactámica de tipo TEM de *Escherichia coli*, después de solo un año. La primera generación de betalactamasas producidas por *E. coli* (tipos TEM-1 y TEM-2) o *Klebsiella pneumoniae* (tipo SHV-1) fue contrarrestada por la administración de inhibidores de betalactamasa junto con antibióticos (p. ej., amoxicilina/ácido clavulánico) y por el uso de cefalosporinas, que son menos fáciles de hidrolizar por las betalactamasas. Una nueva presión selectiva llevó a la modificación de estas primeras betalactamasas, que dio como resultado betalactamasas de espectro extendido resistentes a los inhibidores de betalactamasa y a las cefalosporinas. Una selección impulsada por antibióticos posterior a la introducción de los carbapenemas seleccionó bacterias capaces de producir carbapenemasas (KPC) *Klebsiella pneumoniae* y metallo-betalactamasa (MBL).⁹

Tabla 1: Mecanismos de resistencia gramnegativos y sus consecuencias antibióticas.⁷

Macanismo	Antibióticos afectados
Pérdida de porinas	Carbapenemas (p. ej., imipenem)
Betalactamasas	Betalactámicos (incluidas carbapenemas para algunas betalactamasas)
Expresión aumentada de bombas de salida	Betalactámicos (p.ej. meropenem), fluoroquinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas (p. ej., tigeciclina), cloranfenicol
Enzimas que modifican antibióticos	Aminoglucósidos y ciprofloxacina
Enzimas que modifican la zona a la que van dirigidos	Fluoroquinolonas
Mutación de las ribosomas	Tetraciclinas y aminoglucósidos
Derivación metabólica (uso de enzimas alternativas y desinhibidas)	Trimetoprima y sulfonamidas
Mutaciones de lipopolisacáridos	Polimixinas

Las tres clases principales de antibióticos usados para combatir las bacterias gramnegativas (cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y carbapenemas) seleccionan cepas muy resistentes de bacterias. La RAB supone un grave problema en los hospitales, donde estos patógenos son comunes. Algunas de las cepas más resistentes, como el resistente a múltiples fármacos (RMF) *Acinetobacter*, son seleccionadas por las tres clases, dejando pocas opciones a los médicos. Un estudio realizado en 2009 con medicamentos en fase de desarrollo demostró que ningún medicamento nuevo con un espectro gramnegativo puro alcanzó la fase II clínica y que no estaba en desarrollo ningún medicamento que tuviera como objetivo los organismos productores de carbapenemasas.¹⁰

La globalización de la RAB

Puede que la verdadera historia de la globalización a finales del siglo XX y principios del XXI no trate sobre las empresas multinacionales sino más bien sobre los patógenos RMF. La resistencia pasa entre las bacterias mediante transferencia de plásmidos, al igual que se transportan nuevas cepas por países y continentes, mediante viajeros que lo hacen de forma inconsciente. Dejando aparte la introducción con los viajes internacionales, el uso global de antibióticos también selecciona cepas resistentes de forma local. Las enterobacterias, una familia de bacterias gramnegativas importantes en las IU, se representan con la letra final "E" del acrónimo ESCAPE (especies de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter*) de la American Society of Infectious Disease (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas), formadas por un grupo de patógenos resistentes a los antibióticos que causan la mayoría de infecciones nosocomiales.¹¹ Los datos procedentes de TEST (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial: Evaluación de la Tigeciclina y Ensayo de la Vigilancia),¹³ un estudio multicéntrico de vigilancia global, demuestra la presencia de bacteria ESCAPE en todos los continentes.

Resistencia en Latinoamérica

Los datos latinoamericanos sobre uropatógenos comunes indican que más de un tercio (36,2%) de las muestras de *K. pneumoniae* expresan BLEA y cerca del 15% de las bacterias son resistentes incluso a las carbapenemas, haciendo que las polimixinas —un tipo de antibiótico que se ha contraindicado debido a que era tóxico para el hígado— sean el

único tratamiento viable.¹³ Los datos de 2005-2007 demostraron que más de un quinto de *E. coli* de Latinoamérica era productor de BLEA.¹⁴ Según un estudio brasileño del año 2006, el 57,1% de las bacterias positivas en BLEA también eran resistentes a las fluoroquinolonas (ciprofloxacina) de segunda generación.¹⁵ Los datos sugieren que la tendencia de la resistencia de BLEA crece año tras año en la bacteria *E. coli* y se refleja en otros patógenos que provocan IU como *Klebsiella* spp.¹⁶ Los datos referentes a Latinoamérica en conjunto demostraron que el 24,6% de *E. coli* productor de BLEA y de este, el 88,3% era resistente a las fluoroquinolonas.¹³ Dado el nivel de resistencia en Latinoamérica, el tratamiento empírico de las IU supone un desafío y las opciones de tratamientos orales (únicamente fluoroquinolonas) son muy limitadas.

Bacterias resistentes a las carbapenemas

Debido a la prevalencia de BLEA, los médicos se ven obligados a usar carbapenemas, que seleccionan, una vez más, cepas resistentes y conducen a la transmisión cruzada y la difusión de la resistencia. En Sudamérica, casi todas las cepas aisladas de *Acinetobacter* encontradas en hospitales son resistentes a las carbapenemas. Existen varias formas emergentes de carbapenemas: KPC en *Klebsiella* spp y otros entéricos; MBL (IMP y VIM) en *P. aeruginosa*; MBL (VIM y NDM) en entéricos; OXA-23/24/58 en *Acinetobacter* sp; y OXA-48 en *K. pneumoniae* y *E. coli*. Un estudio sobre bacteriemia KPC le atribuyó una mortalidad de entre el 13,3% (con politerapia) y el 57,8% (con monoterapia).¹⁷ Otros estudios han dado como resultado una tasa de mortalidad de alrededor de uno sobre tres.¹⁷⁻¹⁹ Puesto que probablemente la tasa de mortalidad bruta sea incluso mayor que los niveles que indican estos estudios, es evidente la amenaza que presentan los organismos resistentes a las carbapenemas. Las enterobacterias productoras de NDM-1, que aparecieron por primera vez en la India, se han propagado rápidamente al resto de continentes.²⁰ Un estudio del año 2010 descubrió que solo el 3% de las 37 cepas de *E. coli* sometidas a prueba en el Reino Unido y en dos sitios en la India, fueron susceptibles al meropenem.²¹ Posiblemente sea más preocupante la expresión de OXA-48 en *K. pneumoniae*, que aporta resistencia a la colistina, un antibiótico de polimixina, lo cual indica que esta cepa es resistente a todos los antibióticos que existen, no dejando más opción que utilizar una mezcla de varios antibióticos con una tasa de mortalidad entre el 60 y el 70%.

PREVALENCIA DE RAB EN LAS INFECCIONES BACTERIANAS UROLÓGICAS

A la hora de examinar la resistencia de los uropatógenos, las cohortes de los pacientes se pueden dividir en IU contraídas en la comunidad/de pacientes ambulatorios y en asociadas a la atención sanitaria/contraídas en el hospital (por sus siglas en inglés, HAUTI). Sin embargo, es fundamental percibir las interferencias entre estas dos cohortes de pacientes, con 70-80% de IU RMF que llegan a la atención sanitaria desde la comunidad.

RAB en infecciones urinarias contraídas en la comunidad

Dado que las IU se tratan de forma empírica en la mayoría de los casos, no se puede exagerar la importancia de la comprensión de las variaciones regionales en los niveles de resistencia ni la prevalencia de la infección. Tres estudios relevantes sobre IU contraídas en la comunidad/cistitis no complicadas aportan información sobre este tema: el estudio ECO.SENS, sobre Europa y Canadá; el estudio NAUTIC, sobre EE. UU. y Canadá; y el estudio ARESC, sobre Europa y Brasil. Tal y como era de esperar, los datos obtenidos de los tres estudios demuestran que la bacteria *E. coli* provoca la mayoría de los casos de cistitis no complicada (77%, 58%, y 76% en los estudios ECO.SENS, NAUTICA y ARESC, respectivamente).²²⁻²⁶

En el estudio ARESC, en más del 4% de los casos no se vio implicado otro organismo de forma significativa.²⁶

La **Tabla 2** muestra datos del estudio ARESC sobre la prevalencia de la resistencia de *E. coli* a los antibióticos recetados normalmente en diez países. El consenso habitual es que no se puede recomendar como tratamiento empírico un antibiótico con más del 20 % de resistencia y existe otro consenso —aunque no esté realmente basado en pruebas— acerca de que no se deberían utilizar para tratamientos empíricos antibióticos con más del 10% de resistencia, los cuales se utilizan normalmente para tratar infecciones más graves como la pielonefritis. Centrándonos en Brasil, como nuestra única fuente de información de Latinoamérica en este ámbito, vemos que solo la fosfomicina, la meticilina y la nitrofurantoina se podrían utilizar de forma empírica tanto para cistitis no complicadas como para pielonefritis, aunque la fosfomicina, y la nitrofurantoina no son adecuadas para la pielonefritis. El trimetoprima/sulfametoxazole (TMP-SMX), que históricamente ha sido el tratamiento de referencia para la cistitis no complicada, presenta una incidencia mucho mayor de resistencia que el umbral empírico en Brasil, así como en la mayoría del resto de países investigados.²⁶ Por esta razón, el TMP-SMX ya no se incluye en las directrices internacionales para tratamiento de primera línea de cistitis no complicada.²⁷

Tabla 2: Modelos de sensibilidad de Escherichia coli (expresado en porcentaje) en diez países.²⁶

Antibiotic	E (515)	F (409)	D (243)	RUS (301)	I (239)	Br (374)	PL (90)	A (62)	NL (29)	H (52)
1. Fosfomicina	97.2	99.0	97.9	99.3	97.9	97.0	98.8	100	100	100
2. Meticilina	94.1	97.0	97.5	97.3	94.1	94.6	97.7	100	96.5	96.1
3. Nitrofurantoina	94.1	97.3	92.5	94.7	97.4	94.3	92.2	100	100	98.0
4. Ciprofloxacina	88.1	98.2	95.4	87.4	87.0	89.2	92.2	98.3	96.5	92.3
5. Ácido nalidíxico	73.5	93.6	90.5	82.7	73.6	75.4	84.4	91.9	93.1	67.3
6. Amoxiclav	77.3	90.9	88.8	83.0	71.9	79.8	85.5	93.5	82.8	51.9
7. Cefuroxima	75.3	89.2	91.3	83.4	78.2	74.5	77.7	77.4	89.6	75.0
8. TMP-SMX	66.2	87.7	74.0	69.4	71.1	54.4	80.0	70.9	79.3	59.6
9. Ampicilina	35.3	60.8	59.2	42.0	43.0	37.7	40.0	43.5	65.5	32.6

■ resistencia <10% ■ resistencia 10-20% ■ resistencia >20%

Amoxiclav: amoxicilina/ácido clavulánico; TMP-SMX: trimetoprima/sulfametoxazole.

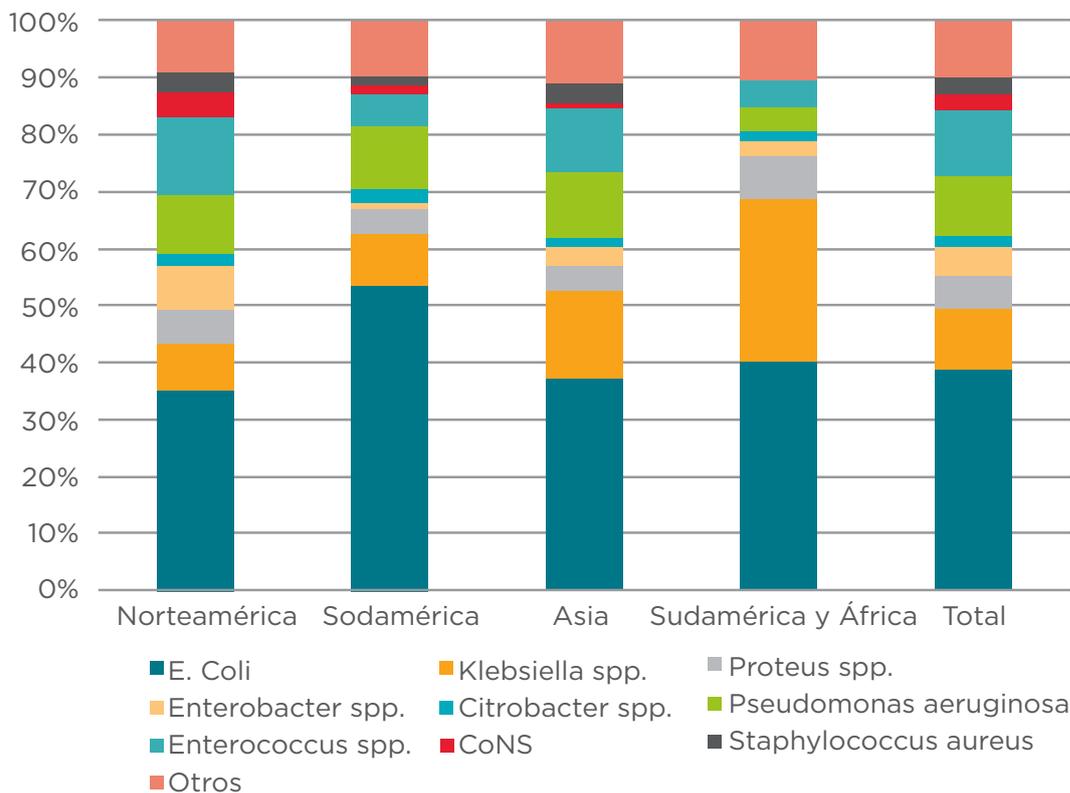


Figura 1: Espectro de uropatógenos en pacientes hospitalizados por cuestiones urológicas en porcentaje del total en las diferentes regiones geográficas.³⁰

CoNS: estafilococo coagulasa negativo.

Por lo que se refiere al espectro total de la RAM, los tres estudios normalmente son similares, teniendo los medicamentos clave para el tratamiento de cistitis no complicada como ampicilina y cotrimoxazol, índices de resistencia normalmente por encima del umbral del 20% para tratamientos empíricos.^{22,24,27} Por lo tanto, estos medicamentos importantes ya no se recomiendan para los tratamientos de primera línea de cistitis no complicadas. Los niveles de resistencia obtenidos, <20% en todos los estudios, sugieren que las fluoroquinolonas todavía representan el tratamiento viable de primera línea. Sin embargo, los altos índices de efectos secundarios han descartado incluso estos tratamientos relativamente eficaces de las directrices internacionales.²⁷ Tal y como se ha mencionado, la nitrofurantoina, la meticilina y la fosfomicina todavía presentan niveles de resistencia aceptables, a pesar de haberse utilizado mucho desde la década de los 70. Puede deberse a que se hayan utilizado exclusivamente para la cistitis no complicada,^{22,24,26} pero el modo de acción de la nitrofurantoina y el uso geográfico limitado de la meticilina también puede ser representativo.

RAB en las HAUTI

Se dispone de escasos datos sobre la cohorte de pacientes nosocomiales, únicamente se cuenta con un estudio, el Estudio de Prevalencia Global de Infecciones en Urología (por sus siglas en inglés, GPIU) basado en Internet, que se centra en las HAUTI. Sin embargo, el GPIU es una rica fuente de información. El estudio abarca una amplia zona geográfica, en la que se incluyen 56 países que han aportado datos entre 2003 y 2013. Aunque existen lagunas importantes como en los EE. UU., la aportación de datos ha sido particularmente relevante en Europa y Asia, así como en Sudamérica. La aportación de información comenzó en 2003 y el estudio se amplió con el fin de incluir estudios complementarios sobre profilaxis antibiótica, resección transuretral de la próstata, biopsia de la próstata e infecciones contraídas en quirófanos. De manera importante, existe un grupo de control desde 2008 para evaluar los factores de riesgo.^{28,29} La siguiente etapa importante de desarrollo será ampliar este estudio dentro del ámbito de la comunidad, para hacer posible una comprensión mejor de los índices de resistencia y

las interferencias mencionadas anteriormente entre cohortes nosocomiales y de la comunidad.

Dicho enfoque aportará más información útil sobre el tratamiento de IU y las recidivas de cistitis no complicada en la comunidad. Los datos para el GPIU se recogen cada año en un solo día en noviembre y los participantes son todos los pacientes que se encuentren en la planta a las 8:00 h. Se toman los datos de todos los participantes de manera retrospectiva hasta el ingreso y de manera prospectiva hasta el alta, de modo que se obtienen un rico conjunto de datos longitudinal. Entre 2003 y 2010, se realizaron pruebas a 19 756 pacientes, lo que concluyó en la consideración de 1866 pacientes con HAUTI (9,4%). Tal y como era de esperar de un entorno urológico nosocomial, la mayoría de la cohorte estaba representada por hombres (70,4%); siendo la media de edad del paciente $59,9 \pm 18,2$.³⁰

Prevalencia de las HAUTI

El estudio GPIU ha presentado algunas variaciones anuales en el índice general de las HAUTI (media aproximada del 11%, rango entre 8 y 14%), pero es aún más significativa la variación entre hospitales, con índices que varían entre el 7 y el 21%.³⁰ Los hospitales universitarios son los que tuvieron el índice más alto de HAUTI, cercano al 50%, a los que les seguían los hospitales clínicos y los de distritos respectivamente. Los valores tan altos encontrados en los hospitales universitarios se deben probablemente al aumento de la gravedad de la enfermedad tratada en este entorno. En comparación con los datos de la comunidad, otros patógenos además de *E. coli* (35%) influyen de manera representativa en las HAUTI. La prevalencia de HAUTI por *Pseudomonas* fue del 13 %, que probablemente se debía a la alta incidencia de infecciones, provocadas por estas especies, relacionadas con las sondas. El alto índice de infecciones por *Klebsiella* (10%) tiene una importancia particular dada la resistencia potencial, indicada anteriormente, de este organismo.¹⁶ Los enterococos grampositivos también constituían una proporción importante de las infecciones (9%).

Al observar los datos desde un punto de vista geográfico se aprecia la importancia de la información específica de las regiones. Las HAUTI variaron tanto por lo que respecta a la gravedad de la infección como por lo que respecta a la distribución de patógenos descubierta (Figura 1). Los casos de urosepsis fueron raros en Rusia y Hungría, mientras que hubo índices altos en Alemania y Turquía. Quizás,

esta variación se deba, al menos en parte, a las diferencias en las estructuras de atención sanitaria en el mundo. *E. coli* fue el patógeno dominante en las HAUTI contraídas en la mayoría de los países (Alemania, Hungría, Turquía, Italia, Grecia y Corea del Sur); mientras que en Rusia la *Klebsiella* fue la bacteria predominante.³⁰ Los índices globales de resistencia, es decir, el porcentaje de la resistencia de todas las cepas bacterianas uropatógenas aisladas de un sitio específico, dejan ver un escenario extremadamente preocupante —si no totalmente inesperado—, puesto que presentan resistencia a todos los antibióticos usados normalmente, excepto a las carbapenemas (entre el 30 y el 50%). La resistencia de *E. coli* a todos los antibióticos usados normalmente es alta, lo cual hace que solo las carbapenemas tengan una utilidad baja en el tratamiento empírico de infecciones graves. Es necesario destacar que hay niveles de resistencia al TMP-SMX superiores a la media en Sudamérica (Sudamérica, 80%; globalmente, 50%) y a la piperacilina/tazobactam (Sudamérica, 70%; globalmente, 22%).³⁰

Los índices de resistencia por entorno hospitalario reflejaron el escenario de la prevalencia, siendo los índices superiores en hospitales universitarios e inferiores en hospitales clínicos y de distritos, lo cual está relacionado una vez más con la gravedad de los casos tratados. Los índices del uso de antibióticos sugieren un retraso en los modelos de tratamiento según las pruebas. Se utilizaron fluoroquinolonas para tratar el 27% de las HAUTI, a pesar de los altos índices de resistencia (42 y 44% en hospitales universitarios y clínicos respectivamente) y del problema que presentan los efectos secundarios. Ya se están recetando carbapenemas en el 9 % de los casos, probablemente en casos de infecciones graves. Sin embargo, esta cifra es preocupante, ya que este tipo de antibióticos representa la única opción empírica para tratar HAUTI graves. Dado que el índice de urosepsis ha aumentado del 10% en 2003 al 25% en 2011, es bastante probable que aumente la necesidad de depender de las carbapenemas.³⁰

El espectro de las bacterias que provocan los 350 casos de urosepsis es parecido al encontrado generalmente en las HAUTI, siendo *E. coli* el causante del mayor número de infecciones resistentes (aproximadamente el 30%), seguido de *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* spp. y *Proteus* spp. La resistencia a la ceftazidima, piperacilina/tazobactam y ciprofloxacina fue $\geq 20\%$

en los cinco agentes infecciosos más comunes causantes de urosepsis (excepto la resistencia a piperacilina/tazobactam en el caso de las *Proteus* spp., >15%). RMF (no sensibilidad a al menos un agente en ≥ 3 categorías antibióticas) y resistencia extensa a fármacos (XDR) (no sensibilidad a >1 agente en todas las categorías antibióticas excepto en dos como máximo).³¹ Los índices fueron extremadamente elevados en este conjunto de datos. La RMF en las enterobacterias en su conjunto tenía una prevalencia del 51% y la XDR del 32%.³⁰ Los conocimientos sobre los factores de riesgo de la RMF y la XDR serán importantes para las próximas directrices. Una IU durante los 12 meses anteriores, una hospitalización durante los 6 meses anteriores, un tratamiento con antibióticos durante los 3 meses anteriores y una carga mayor de enfermedades según el Índice de Comorbilidad de Charlson, eran factores de predicción significativos de infección RMF. El único factor de predicción positivo de la XDR fue la nefrostomía.³⁰

Los datos anteriores dejan patente el desafío al que se enfrentan los urólogos, quienes, hasta ahora, han dependido de tratamientos empíricos con antibióticos para tratar a la mayoría de sus pacientes. Es importante que las directrices de tratamiento se adapten y sigan el ritmo del panorama cambiante de las enfermedades infecciosas. Una clara administración de antibióticos —enfoque multifactorial que tiene por objetivo optimizar el tratamiento con antibióticos y la curación— reduciendo los efectos secundarios de modo que se pueda prescindir de antibióticos, debe estar en el centro de estos desarrollos.

DIRECTRICES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES URINARIAS: NECESIDAD INTERNACIONAL Y LOCAL

La relación entre la práctica actual de los médicos y las directrices puede ser compleja. Habrá quien las considere documentos invasivos que afectan las prácticas establecidas hace tiempo. Sin embargo, las limitaciones de tiempo de los médicos clínicos actuales, junto con las publicaciones que cambian constantemente, hacen que el documento de las directrices sea un recurso esencial para mantener las mejores prácticas clínicas. El tratamiento basado en hechos comprobados es la piedra angular de los cuidados efectivos en la medicina moderna y las directrices ofrecen la forma más eficiente de difundir los últimos conocimientos actualizados a los médicos clínicos de primera línea. No obstante,

existen numerosos retos en la creación y la puesta en práctica de las directrices a nivel local e internacional, aparte de estar al corriente de la información actualizada.

Desafíos de las directrices internacionales: definición y tratamientos de las infecciones urinarias

Dentro de la comunidad de médicos clínicos se tiende a considerar ciertas afecciones urológicas comunes, como la cistitis no complicada, fáciles de detectar y tratar. Hoy en día, se está reconociendo la necesidad de contar con diagnósticos a medida y tratamientos para grupos concretos de pacientes con cistitis no complicada.^{27,32} Las directrices alemanas diferencian entre seis categorías de pacientes sanos con cistitis no complicada: mujeres no embarazadas premenopáusicas (grupo estándar); mujeres embarazadas; mujeres posmenopáusicas; hombres jóvenes y pacientes con diabetes mellitus y un metabolismo glucémico estable.³² Las directrices internacionales de la Asociación Europea de Urología (AEU) están próximas, con cinco categorías reconocidas de cistitis no complicada.²⁷ Del mismo modo, el hecho de tratar a una población muy heterogénea de pacientes con IU más complejas con un solo enfoque no dará como resultado unos cuidados apropiados ni abordados correctamente. Es fundamental contar con una clasificación rápida del riesgo para facilitar la elección de un régimen de tratamiento adecuado. La puntuación con el baremo ORENUC de evaluación de los factores de riesgo del huésped puede permitir a los médicos evaluar rápidamente el riesgo potencial de pacientes con cistitis no complicada a padecer infecciones graves y a adaptar el nivel de agresión necesaria en el tratamiento: O: factor de riesgo desconocido; R: riesgo a padecer IUR pero sin riesgo a padecer resultados más graves; E: factores de riesgo extraurogenitales; N: enfermedades nefropáticas de relevancia; U: factores de riesgo con solución (transitorios); C: sonda urinaria externa permanente y factores de riesgo urológico no solucionados.³³

Factores del huésped y control de los síntomas

En el caso de las cistitis no complicadas en las que el paso hacia una IU grave es improbable, el objetivo primero del tratamiento debería ser abordar los síntomas del huésped en vez de erradicar el agente infeccioso. Recientemente, se ha elaborado un cuestionario sobre síntomas que cumplimentará el paciente para mejorar la evaluación de los síntomas de cistitis no complicada. El propósito de este

cuestionario no es solo evaluar los síntomas y su resolución mediante un tratamiento, sino también actuar como guía para el tratamiento empírico mediante la ayuda del diagnóstico diferencial. Las preguntas abordan la evaluación de los síntomas/el diagnóstico diferencial (es decir, para detectar una infección vaginal que esté causando la urodinia); la calidad de vida y una sección final de preguntas para abordar otras afecciones que podrían influir en la elección del tratamiento.³⁴ El reconocimiento de la prioridad de controlar los síntomas en la cistitis no complicada probablemente sea un factor clave en las próximas directrices.

Directrices de tratamiento

Cistitis no complicada

Según las directrices actuales de la AEU, todavía se recomienda el uso de antibióticos para tratar la cistitis no complicada en mujeres sanas. El objetivo del tratamiento con antibióticos es la reducción rápida de los síntomas clínicos y de la morbilidad. Las pruebas demuestran que los tratamientos a corto plazo son igual de eficaces que los tratamientos a largo plazo. Los tratamientos con fosfomicina-trometamol (1 día), pivmecilina (3-5-7 días) y nitrofurantoina (5-7 días) son los más recomendados debido a su uso exclusivo en casos de IU no complicadas y la consiguiente reducción de los efectos secundarios dando lugar a la resistencia. Los tratamientos de primera línea recomendados anteriormente, como TMP-SMX (3 días), trimetoprima (5-7 días) y fluoroquinolona (3 días) ya no son tratamientos empíricos de primera línea recomendados debido a los niveles de resistencia y a los efectos secundarios.²⁷

Según los datos los tratamientos a corto plazo son igual de eficaces en las mujeres posmenopáusicas. Por otro lado, no se encontraron resultados en pacientes con cistitis no complicada que seguían tratamientos de ciprofloxacina de 3 o 7 días.³⁵ Se debe tener cuidado con la toma de antibióticos durante el embarazo. El uso de TMP-SMX está contraindicado en el primer trimestre del embarazo debido a los efectos del antifolato (trimetoprima) y tras 32 semanas debido al riesgo de contraer hiperbilirrubinemia causada por el desplazamiento de la bilirrubina desde la albúmina (sulfamonometoxina). La nitrofurantoina debe utilizarse con cuidado en el último trimestre (recomendación de la FDA).³⁶ En un estudio piloto del tratamiento con ibuprofeno en comparación con la ciprofloxacina, se confirmó que el ibuprofeno era

no inferior para el tratamiento de IU sintomáticas no complicadas. La resolución de los síntomas del día 7 fue del 75% con ibuprofeno y del 60,6% con ciprofloxacina ($p=0,306$).³⁷ Se necesitan más datos y se están llevando a cabo varios ensayos (ClinicalTrials.gov). Probablemente se incluya el uso de antiinflamatorios para tratar cistitis no complicadas en las directrices en los próximos años.

Bacteriuria asintomática (BAS)

La BAS es una afección diferente de la cistitis y no debe tratarse en mujeres sanas no embarazadas. Se ha detectado que el tratamiento de mujeres jóvenes sanas aumenta las probabilidades de darse una recidiva.³⁸ Entre las excepciones se encuentran los embarazos, cuando se garantiza el tratamiento con antibióticos debido al alto riesgo de convertirse en una IU grave. También se indica el tratamiento a pacientes que van a someterse a una cirugía urológica, debido al riesgo existente de que la intervención deje que los uropatógenos pasen a la circulación.²⁷ Sin embargo, en los casos en que los pacientes presentan afecciones complicadas como lesión en la médula espinal, diabetes mellitus y sondaje, no se han encontrado beneficios al tratar la BAS.^{39,40}

IUR

En el caso de la IUR (definida en las directrices de la AEU como al menos dos casos comprobados en 6 meses o tres en un año), las directrices de la AEU recomiendan profilaxis (Figura 2), cambio en la conducta, seguidos de una profilaxis alternativa no antibiótica y, prevención con antibióticos como último recurso, cuando el resto de medidas alternativas no hayan surtido efecto.²⁷ En el caso de muchas mujeres, el cambio en la conducta será insostenible o ineficaz. Además de reducir la carga de la enfermedad, los efectos de poder prescindir de antibióticos de la profilaxis no antibiótica reducen la probabilidad de desarrollar resistencia, evita los efectos secundarios de los antibióticos, protege la microbiota del huésped y reduce el riesgo de padecer otras infecciones rompiendo el círculo vicioso de los antibióticos.

La mayoría de las medidas preventivas no antibióticas evaluadas en las directrices actuales de la AEU presentan un nivel bajo de hechos indicativos y, por lo tanto, el grado de recomendación C: estrógenos tópicos (mujeres posmenopáusicas); lactobacilos orales e intravaginales (excepto los *Lactobacillus crispatus* [grado B]); arándanos (varias

formulaciones) e inmunoprofilaxis en inyección. La excepción es el inmunoestimulante oral OM-89 con un grado de recomendación B y pruebas de ensayos controlados aleatorios y metaanálisis (nivel de pruebas 1a). También recomiendan esta profilaxis inmunoactiva otras directrices actuales como las de Rusia, México y Brasil.^{27,41}

Directrices de Latinoamérica

La ausencia de una recogida regular de datos sistemáticos supone un reto para las directrices locales debido a que se desconocen los niveles locales de la RAB, necesarios para aconsejar sobre un tratamiento empírico adecuado. Este problema se hace patente en Latinoamérica, donde las directrices carecen de unos fundamentos sólidos de medicina basada en pruebas, debido a la escasa recogida de datos dentro de la región. En la actualidad, solo tres países de la región han publicado directrices clínicas que versen sobre las IU: Brasil, Colombia y México.

Infecciones urinarias en México: epidemiología y directrices

El Instituto Mexicano de la Seguridad Social informó de que las IU se encuentran entre las diez causas principales de consulta de medicina familiar entre 2003 y 2008. Dentro del grupo de edad entre 25 y 44 años, la incidencia fue de aproximadamente el 6% en el año 2008, y se piensa que un alto índice se asocia a las prácticas sexuales o, quizás, al uso de jabones vaginales que afectan la flora. De los datos anteriores se desprende que la IUR es un problema de salud pública significativo en México.⁴²⁻⁴⁴ Las directrices mexicanas recomiendan el tratamiento

con antibióticos de mujeres que presenten indicios y síntomas de IU inferior no complicada sin probabilidad de presentar bacteriuria de otra fuente. Los tratamientos de corta duración son una recomendación fundamental. Las directrices no recomiendan el uso de ácido ascórbico u otros agentes acidificantes de la orina como un complemento al tratamiento de la IU inferior no complicada, debido a los escasos indicios de eficacia. No se requiere la observación de pacientes que respondan correctamente al tratamiento. Se recomienda un tratamiento complementario de alivio del dolor con fenazopiridina durante las primeras 48 horas (100 mg cada 8 horas) para los pacientes con urodinia considerable.⁴⁵

En México la *E. coli* presenta altos índices de resistencia al TMP- SMX y, como alternativa, se recomienda una sola dosis de fosfomicina. Al igual que en las directrices internacionales, las fluoroquinolonas ya no se aconsejan como tratamiento de primera línea para IU no complicadas, debido a los numerosos efectos secundarios. Además, por norma general, no se recomiendan las fluoroquinolonas a pacientes menores de 21 años para evitar efectos negativos en los cartílagos durante el crecimiento. Se desaconseja la realización de pruebas para descartar anomalías estructurales en los casos de recidiva, pero se debe tener cuidado para identificar y reducir los factores de riesgo del paciente. En algunos casos, se aconseja realizar cultivos de orina para saber si se está ante un caso de recidiva o de reinfección. Cuando se trata de una reinfección, se debe administrar profilaxis además del tratamiento ya iniciado por el paciente.

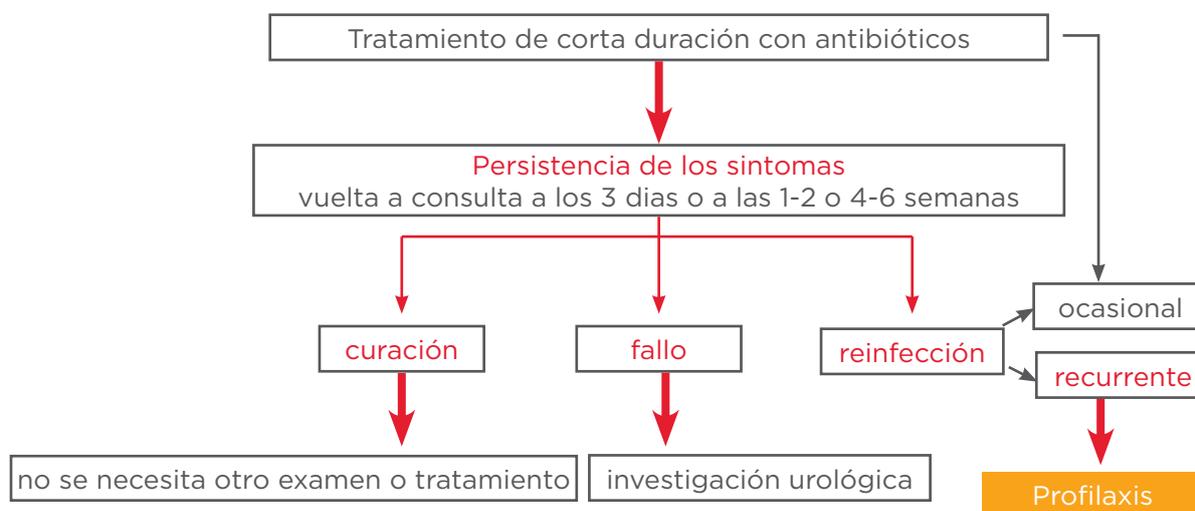


Figura 2: Algoritmo de tratamiento de infección urinaria recurrente.²⁷

El diagnóstico por imagen solo se recomienda a pacientes que: 1) no respondan correctamente al tratamiento; 2) presenten factores de riesgo de anomalías estructurales del tracto urinario o 3) otros indicios que apunten a afecciones subyacentes como litiasis urinaria o hematuria.

Recientemente, la Asociación Mexicana de Especialistas en Obstetricia y Ginecología ha llevado a cabo una revisión bibliográfica que incluía numerosos estudios sobre IU padecidas por mujeres mexicanas desde 2005 a 2010. Las pruebas recopiladas fueron evaluadas para elaborar recomendaciones para el tratamiento y la prevención de la IUR. Se recomienda nitrofurantoina y fosfomicina para tratar infecciones graves. No obstante, se debe elegir un antibiótico u otro según los modelos de resistencia locales o regionales. Las directrices aconsejan realizar cultivos de orina para determinar la sensibilidad bacteriana de pacientes con recidiva o reinfección antes de comenzar el tratamiento. También se recomienda el uso de profilaxis en este grupo de pacientes. El uso de OM-89 supone la única medida preventiva no antibiótica recomendada para reducir la incidencia de IUR (grado de recomendación B).⁴⁶

Las publicaciones y los resúmenes recientes que evalúan la resistencia bacteriana en la Ciudad de México en 2006 y en Monterrey entre 2002 y 2005 demuestran que la resistencia a las fluoroquinolonas y al TMP-SMX ya está superando el 46%. Estos datos recientes desaconsejan su uso en línea con los datos internacionales mencionados anteriormente, pero se recomienda su evaluación individual o caso por caso.⁴⁷⁻⁴⁹ Según una revisión reciente de los casos de 2007 a 2012 de la zona de Monterrey, había una resistencia persistente del 47% a las fluoroquinolonas y una resistencia del 60% al TMP-SMX, hecho que fortalece más la interrupción de su administración a pacientes regulares.⁵⁰

Directrices brasileñas

Estas directrices recomiendan antibióticos de baja dosis para como medida preventiva de la IUR: nitrofurantoina (50-100 mg); TMP-SMX (400 mg); norfloxacin (200-400 mg); ciprofloxacina (250 mg); o ácido pipemídico (400 mg). No obstante, también admiten el problema de la resistencia y los efectos negativos para la flora bacteriana normal. Las pruebas *in vitro* de proantocianidinas de tipo A en arándanos dejan evidencia de la reducción de la adherencia bacteriana (80%) según unos estudios

realizados en la década de los 80. Sin embargo, se insinúa que la tolerabilidad y la adherencia al tratamiento a largo plazo son un obstáculo para la viabilidad de la profilaxis de arándanos. Las directrices brasileñas también aconsejan el uso del inmunostimulante OM-89 debido a las pruebas preclínicas de reducción de los edemas, la infiltración de leucocitos y la hemorragia del uroepitelio en la cistitis provocada por lipopolisacáridos en modelos animales. La dosis recomendada es una cápsula al día durante tres meses. Según los estudios realizados, esta dosis reduce la recidiva, la bacteriuria urodinámica y la piuria. El OM-89 se vende en Brasil en cápsula de 6,0 mg de lizado bacteriano liofilizado.

Directrices colombianas

En Colombia, las directrices se centran en la IU asociada al sondaje y al control de las infecciones nosocomiales. Aconsejan que, a menos que haya indicaciones clínicas, no se indica el uso rutinario de antibióticos sistemáticos a pacientes que necesiten una sonda durante un periodo corto o largo. No se menciona en ninguna sección el tratamiento de profilaxis de antibióticos.

CONCLUSIÓN

La resistencia a los antibióticos sigue creciendo en todo el mundo y el desarrollo de antibióticos no sigue el ritmo de la aparición de las cepas de RMF y XDR. Los índices de resistencia de los organismos uropatógenos son tan altos que llegan a preocupar y las opciones de tratamientos empíricos de infecciones graves son demasiado limitadas en la actualidad. La asunción de este problema queda patente en las directrices internacionales, sin embargo, las directrices locales, y, de forma crucial, las prácticas de prescripción de primera línea parece que no están cambiando con la suficiente urgencia. El conocimiento local de los índices de resistencia es clave y el estudio GPIU apunta hacia un posible paso más que permita a los médicos y epidemiólogos acceder a datos actualizados sobre índices de resistencia en hospitales y, probablemente en un futuro cercano, en la comunidad. Se ha reconocido la importancia de la profilaxis en las IUR con alternativas a los antibióticos y debería incluirse en las directrices. Aunque se ha recalcado la importancia de las directrices en este artículo, deben considerarse únicamente una guía y no deben eclipsar el juicio de los médicos ni a las personas que necesiten tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levy SB (ed.), *The antibiotic paradox: how miracle drugs are destroying the miracle* (1992), New York: Plenum Press.
2. MacKenzie FM et al. Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(11):938-54.
3. Sharfstein JM. Preservation of Antibiotics For Medical Treatment Act of 2009. FDA. 13 July, 2009. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm171715.htm>. Accessed: May 2014.
4. Plachouras D et al. Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: another link in the antibiotic resistance chain. *Euro Surveill.* 2010;15(7). pii: 19488.
5. Hamilton-Miller JM. Antibiotic resistance from two perspectives: man and microbe. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23(3):209-12.
6. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 5:S397-428.
7. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010;362(19):1804-13.
8. Elander RP. Industrial production of beta-lactam antibiotics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2003;61(5-6):385-92.
9. Burgess DS, Rapp RP. Bugs versus drugs: addressing the pharmacist's challenge. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(9 Suppl 2):S4-15.
10. Boucher HW et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):1-12.
11. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1079-81.
12. Peterson LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):992-3.
13. T.E.S.T. (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial). Available from: <http://www.testsurveillance.com/>. Accessed: May 2014.
14. Hawser SP et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005-2007: results from the SMART study. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(6):585-8.
15. Rossi F et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(1):205-10.
16. Moet GJ et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57(1):7-13.
17. Qureshi ZA et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):2108-13.
18. Bergamasco MD et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(2):198-205.
19. Marchaim D et al. Outcomes and genetic relatedness of carbapenem-resistant enterobacteriaceae at Detroit medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(9):861-71.
20. Jean SS, Hsueh PR. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(4):291-5.
21. Kumarasamy KK et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(9):597-602.
22. Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):69-76.
23. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO•SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(1):45-51.
24. Zhanel GG et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27(6):468-75.
25. Zhanel GG et al. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(4):1430-7.
26. Naber KG et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* 2008;54(5):1164-75.
27. Grabe M et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2014. www.uroweb.org.
28. Bjerklund Johansen TE et al. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol.* 2007;51(4):1100-11.
29. Johansen TE et al. Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28 Suppl 1:S91-107.
30. Tandogdu Z et al. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J Urol.* 2014;32(3):791-801.
31. Magiorakos AP et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
32. Wagenlehner FM et al. Epidemiology, diagnostics, therapy and management of uncomplicated bacterial community acquired urinary tract infections in adults. *Chemother J.* 2011;20:158-68.
33. Bjerklund Johansen TE et al, "16.1. Critical Review Of Current Definitions Of Urinary Tract Infections And Proposal Of An EAU/ESIU Classification System," Naber KG et al. (eds.), *Urogenital infections (2010) 1st edition*, European Association of Urology/International Consultation on Urological Disease: Arnhem, the Netherlands.
34. Alidjanov JF et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int.* 2014;92(2):230-6.
35. Vogel T et al. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ.* 2004;170(4):469-73.
36. Ho JM, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ.* 2011;183(16):1851-8.
37. Bleidorn J et al. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?--results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med.* 2010;8:30.

38. Cai T et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):771-7.
39. Nicolle LE. Urinary tract infection in diabetes. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18(1):49-53.
40. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28 Suppl 1:S42-8.
41. Perepanova TS et al. [Choice of antibacterial drugs in urinary infection]. *Urologija*. 2012;(2):4-8.
42. Ministry of Health. [National Epidemiological Surveillance System. Epidemiological overview of urinary tract infections in Mexico 2003-2008]. *Epidemiológica*. 2009;26(51):1-27.
43. Ministry of Health. Epidemiology. Available from: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2009/sem52/pdf/edit5209.pdf>. Accessed: May 2014.
44. Fontes LRD. Ministry of Health. Vice Ministry of Innovation and Quality. National Center for Health Technology Excellence. 2013. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>. Accessed: May 2014.
45. Clinical Practice Guideline: Prevention, diagnosis and treatment of urinary infection associated with indwelling catheter in women. Mexico: Ministry of Health. 2010:1-55. Master Books Clinical Practice Guidelines: IMSS-472-11. Diagnosis and treatment of acute infection, uncomplicated urinary tract women. Mexico: Ministry of Health. 2009.
46. Del Pilar Velázquez M; Mexican College of Obstetrics and Gynecology Specialists. [Clinical practice guidelines. Recurrent infection of the urinary tract in women. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia]. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;78(5):S437-59.
47. Arredondo G et al. Etiology and treatment of urinary tract infections in children. *Rev Enf Inf Ped*. 2006;19(78):1-8.
48. Arredondo-García JL et al. Resistance of uropathogenic bacteria to first-line antibiotics in Mexico city: a multicenter susceptibility analysis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2007;68(2):120-6.
49. Tirán J, Gutiérrez G. Increased UTI in a 4 year period in Monterrey, México. Review of 3698 cases. Oral Presentation and Poster. IIDSOG Annual Meeting, Alexandria, Virginia, USA. 2006.
50. Alfonso Godínez J, Tiran J. Prevalent bacterial resistance in urinary tract infections in the Monterrey city area. 2012. (In press).

INTRODUCCIÓN A LA CARGA QUE SUPONE LA CISTITIS RECURRENTE Y LA JUSTIFICACIÓN DE LA PREVENCIÓN

Resumen de las presentaciones seleccionadas de la cumbre OM Pharma/Vifor Pharma URO-VAXOM® celebrada en Buenos Aires (Argentina) los días 26 y 27 de abril de 2014

Enrique Patricio Ubertazzi,¹ Björn Wullt,² José Tirán-Saucedo³

1. Sección de Uroginecología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires (Argentina)

2. Sección de Microbiología, Inmunología y Glicobiología de la Universidad de Lund, Lund (Suecia)

3. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Christus Muguerza Hospital General Conchita: Instituto Mexicano de Enfermedades Infecciosas en Obstetricia y Ginecología, Monterrey (México)

Divulgación: Los autores son consultores generales de la empresa OM/Vifor Pharma, Meyrin (Suiza).

Reconocimientos: Se ha recibido la ayuda de Ewen Legg de ApotheCom ScopeMedical.

Apoyo: La publicación del presente artículo ha sido financiada por OM/Vifor Pharma. Los pareceres y las opiniones aquí expresados son de los autores y no necesariamente de OM/Vifor Pharma.

Citación: EMJ Urol. 2014;1(Suppl 3):15-23.

RESUMEN

Esta cumbre, de carácter educativo y financiada por una beca independiente de OM/Vifor Pharma, ha reunido a expertos en urología y ginecología procedentes de Europa y Latinoamérica con el fin de conocer y debatir sobre el tratamiento más avanzado de pacientes con infecciones urinarias recurrentes (IUR). El congreso ha incluido conferencias plenarias, talleres y sesiones interactivas que han permitido a los congresistas y presentadores debatir sobre los asuntos internacionales y locales más apremiantes del campo.

El 50% de las mujeres padece infección urinaria al menos una vez en la vida. En 25 y el 44% de estas pacientes volverá a padecerla en los siguientes 6 meses y en el siguiente año respectivamente. Se calcula que la IUR afecta a hasta el 10% de las mujeres sanas.¹ La información proveniente de los estudios epidemiológicos indica que cada vez que se diagnostica cistitis grave a mujeres jóvenes estas tienen aproximadamente 6,1 días de síntomas, 2,9 días de actividad restringida, 1,2 días de indisponibilidad para asistir a clase o al trabajo y 0,4 días de reposo. Esto puede representar una carga para las pacientes. Además, el tratamiento de cada infección repetida supone gastos para el sistema sanitario. Teniendo en cuenta la prevalencia y la recidiva, la evaluación de la carga que suponen las infecciones urinarias tanto a nivel individual como social, así como la identificación de medidas preventivas para mejorar esta carga son esenciales para tratar de forma eficaz las IUR.

GASTOS QUE SUPONEN LAS IU

Son escasos los datos sobre Latinoamérica, pero, se calcula que los costes anuales del tratamiento de infecciones urinarias no complicadas en los EE. UU. es de 1600 millones de dólares estadounidenses. Al año, tienen lugar más de 7 millones de consultas médicas relacionadas con las infecciones urinarias, entre las que se incluyen más de dos millones de consultas por cistitis y 270 000 interconsultas urológicas. Más de 11,3 millones de mujeres en

los EE. UU. padecen al menos dos cistitis, lo que conlleva al uso de antibióticos. Los gastos anuales en tratamientos con antibióticos suponen más de 1000 millones de dólares y los gastos totales directos e indirectos son superiores a 2000 millones de dólares.^{1,3} Anualmente, se producen más de 100 000 ingresos por infecciones urinarias, la mayoría debidas a pielonefritis.^{2,4} El riesgo de personas sanas de pasar de padecer cistitis a pielonefritis es bajo (<1%), mientras que es superior en el caso de algunos grupos como embarazadas y niños pequeños.⁵ La

hospitalización de pacientes con pielonefritis se encuentra entre el 10 y el 30%, y se calcula que los gastos derivados de esta afección fueron de 2900 millones de dólares en el año 2013.

Carga socioeconómica de las infecciones urinarias

El estudio GESPRIT (del inglés: Alemania, Suiza, Portugal, Rusia e Italia), realizado recientemente, ha utilizado una innovadora metodología en línea centrada en el paciente para evaluar el impacto socioeconómico de las IUR desde el punto de vista de los pacientes. El estudio GESPRIT fue un estudio en línea realizado una sola vez que constaba de preguntas elaboradas para abordar el impacto de las IUR en la calidad de vida y los factores socioeconómicos. Se recogieron datos de 5 países: Suiza, Italia, Alemania, Polonia y Rusia. El grupo en el que se centró el estudio estaba formado por mujeres mayores de 18 años que habían padecido al menos dos infecciones urinarias en los últimos 6 meses o tres en los últimos 12 meses, cuyas infecciones previas presentaron dos síntomas clínicos que apuntaban a IU inferior y, o padecían una infección grave en el momento del estudio o habían tenido la última infección en las cuatro semanas anteriores. GESPRIT utilizó un cuestionario diseñado por los autores y aprobado por expertos en infecciones urológicas.⁶ Se captaron pacientes mediante anuncios en Internet y la encuesta en línea dirigida a mujeres estuvo disponible únicamente entre el 26 de agosto y el 14 de octubre 2013. Las preguntas trataron sobre demografía, historiales de padecimiento de la enfermedad, uso de antibióticos y profilaxis, carga de la enfermedad según la paciente, calidad de vida (cuestionario SF-12) y otras características personales de la paciente (p. ej., estado civil).

Impacto de las IUR según el estudio GESPRIT

En total, 107 244 personas comenzaron la encuesta: el 40% se realizó en Facebook/Vkontakte, el 34% en Google Display, el 9% en la base de datos ClinLife y 8% en otros recursos. La tasa de abandono fue alta, aún así, se logró una impresionante cifra de finalización de la encuesta por parte de 1932 participantes válidas (1269 que presentaban infecciones graves y 663 infectadas en las últimas 4 semanas). La distribución geográfica estuvo bien repartida con alrededor de 300 pacientes en cada país. Las incidencias anuales de infección urinaria variaron entre 3 y 12, y la media fue de 4 a 5. La tasa de recidiva no dependió de la edad. Es destacable

dados nuestros conocimientos sobre los factores de riesgo relacionados con la edad. La IUR constituía un problema a largo plazo entre la población, con una media de 5 a 9 años; las pacientes mayores informaron de duraciones más extensas de la enfermedad. La mayoría de las participantes eran, tal y como era de esperar, mujeres sanas, aunque un grupo pequeño presentaba diabetes mellitus concomitante. Prácticamente un tercio (30%) de las participantes atravesaba la posmenopausia. Tal y como era de esperar, los síntomas más frecuentes eran la frecuencia, la incontinencia y la urodinia. Algunas pacientes presentaron los típicos signos de IU superior como dolor lumbar y fiebre.

La media de días de baja fue de 1 a 2 y no se encontró ninguna relación entre el nivel educativo y el económico con el número de días de baja. Las decisiones acerca del tratamiento de las pacientes parecen verse afectadas por factores económicos, ya que el estar dispuestas a correr con los gastos de las medidas preventivas depende de los ingresos de la persona. En número de las consultas médicas difirió de manera significativa entre unos países y otros. Alemania tuvo el número más alto (media de consultas al médico: 4,71) y el más bajo lo tuvo Italia (media: 3,18). En Rusia, la mayoría de las consultas se realizaron en hospitales (65,6%) y fueron frecuentes las consultas en urgencias, mientras que en Polonia hubo la proporción inferior de consultas en hospitales (26,7%). El motivo de estas diferencias probablemente se encuentre en las estructuras alternativas de los servicios sanitarios. Teniendo en cuenta el número de días de baja y de las consultas médicas, la carga de IUR en las mujeres parece ser elevada según el estudio GESPRIT.

LAS INFECCIONES URINARIAS Y LA CALIDAD DE VIDA

Se ha infravalorado considerablemente la calidad de vida de las mujeres que padecen IUR. No obstante, los datos anecdóticos de los ambulatorios indican que la IUR puede afectar significativamente la calidad de vida. La valoración de la calidad de vida no es solo un indicador importante de la carga de síntomas de las pacientes, sino que sirve de medida del verdadero impacto del tratamiento y de las medidas preventivas. Hasta hace poco, no se habían publicado estudios sobre el impacto de la IUR en la calidad de vida o sobre cómo se puede adaptar la calidad de vida mediante un tratamiento o medidas preventivas, a pesar de haber datos de estudios epidemiológicos sobre el tema.²

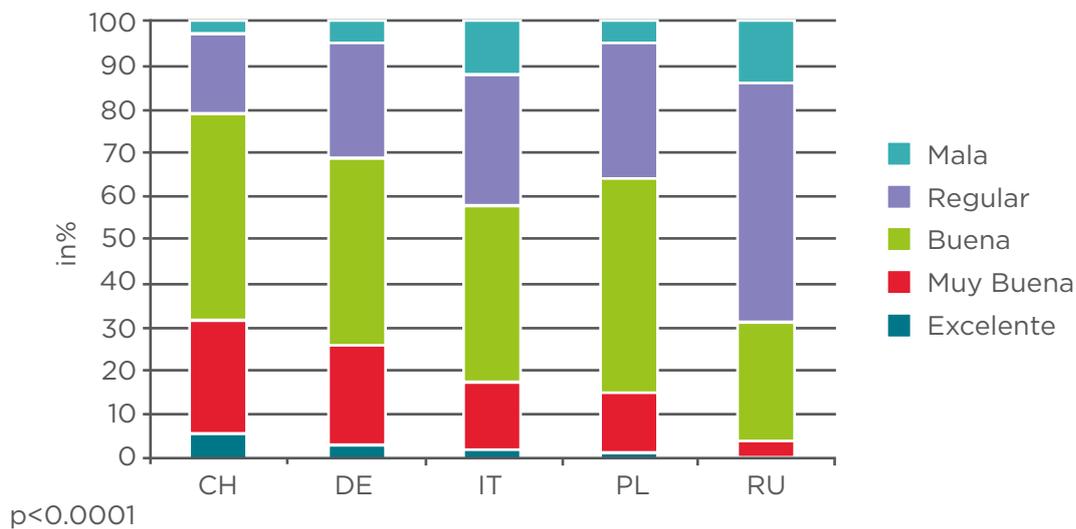


Figura 1: Opinión general de las participantes sobre su salud

CH: Suiza; DE: Alemania; IT: Italia; PL: Polonia; RU: Rusia.

Datos recientes sobre infecciones urinarias y calidad de vida

Como ya se ha mencionado, el estudio GESPRIT evaluó la calidad de vida, junto con los factores socioeconómicos, de las mujeres que presentan IUR. Además de algunas preguntas generales, en el estudio también se utilizó un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida, el cuestionario SF-12v2. Se trata de un cuestionario validado de 12 apartados sobre aspectos físicos y mentales (8 físicos y 4 sobre salud mental). La metodología de clasificación es sencilla y se ha estandarizado tomando como referencia la población general de los EE. UU. de 1998 (media=50 y desviación estándar=10). A pesar de no tratarse de un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida con la afección médica específica de IUR, el SF-12 tiene la ventaja de haber sido muy utilizado para evaluar a personas con diferentes afecciones, permitiendo la comparación de clasificaciones e indicadores de la calidad de vida. Los principales resultados del estudio GESPRIT son que entre el 30 y el 50 % de las mujeres con IUR encuentran limitaciones al realizar actividades cotidianas. Eran frecuentes los trastornos emocionales, entre los que se encontraban la depresión y la ansiedad. Muchas de las participantes hablaron de indignación, decepción y frustración.

Las opiniones más negativas sobre la salud general fueron las de las participantes rusas, puesto que la mayoría describió su salud como regular o mala

(Figura 1). Los resultados del cuestionario SF12v2 dejaron ver un impacto considerable de las IUR en la calidad de vida de las participantes. Los estados mental y físico de las pacientes que presentaban infecciones graves en el momento de la encuesta estaban afectados, con algunas particularidades de los países. Más interesante es el hecho de que en el grupo de pacientes que no presentaban infección urinaria pero que habían tenido la última infección recurrente en las últimas 4 semanas, persistía un empeoramiento de su salud mental. Esto deja entrever que las IUR tienen un efecto perjudicial crónico, sobre todo por lo que respecta al bienestar mental de las pacientes, y afecta su calidad de vida.

Se ha llevado a cabo otro estudio de observación junto con el estudio GESPRIT para abordar el impacto de la IUR en la calidad de vida. El estudio HARMONY fue un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico realizado en 151 centros de 7 países (Egipto, Alemania, Líbano, Perú, Polonia y Suiza). Participaron pacientes de múltiples entornos sanitarios e investigadores como urólogos, ginecólogos, internistas y médicos de cabecera. Las pacientes eran mayores de 18 años, habían padecido infección urinaria más de tres veces en los últimos 12 meses y estaba programado recetarles un tratamiento preventivo con medicación a largo plazo. Los participantes recibieron una profilaxis óptima según el mejor tratamiento de referencia, que incluía el inmunostimulante oral OM-89.



Figura 2: Número de recetas de antibióticos recibidas en el último año por infecciones urinarias.
CH: Suiza; DE: Alemania; IT: Italia; PL: Polonia; RU: Rusia.

Para evaluar la calidad de vida se utilizaron dos cuestionarios: el cuestionario sobre ansiedad y depresión en el hospital (por sus siglas en inglés, HAD)⁷ y el cuestionario de autoevaluación Leicester.⁸ Se validaron ambos cuestionarios por su sensibilidad para detectar ansiedad y depresión en pacientes que presenten afecciones somáticas y mentales, y la calidad de vida de pacientes con síntomas urinarios respectivamente.^{7,8} Se completaron los cuestionarios en el registro del estudio antes de empezar la profilaxis y a los 180 días para obtener la evaluación de los efectos de una profilaxis eficaz para la calidad de vida de la paciente.⁹ En total se sometieron a evaluación y cumplieron el cuestionario 575 pacientes. En el valor basal, la mayoría de las participantes (62%) presentaron una puntuación general en el cuestionario HAD que daba como resultado depresión o ansiedad leves. Tres cuartos de las pacientes (74%) presentaron síntomas de ansiedad y 36% síntomas de depresión. Según la escala del cuestionario Leicester, el 74% de las participantes indicó trastornos en la vida cotidiana y casi el mismo porcentaje de pacientes presentó limitaciones sociales o funcionales leves. Casi el 60% de las pacientes expresó preocupación por la IUR⁹ que padecen señalando el impacto significativo que provoca en su calidad de vida.

Calidad de vida, tratamiento y profilaxis

Las reacciones respecto del tratamiento con antibióticos difieren geográficamente. Según los datos del estudio GESPRIT los antibióticos se consideran un tratamiento potente en Rusia y

Polonia. Las participantes manifestaron su deseo de tratar su enfermedad sin antibióticos, siempre que fuera posible, y se mostraron muy dispuestas a probar otros tratamientos. Las participantes de Alemania, Suiza e Italia consideraban el tratamiento con antibióticos necesario pero manifestaron su preocupación por la pérdida de eficacia. Por esta razón, en ambos casos se ha mostrado algo de reticencia hacia el uso de antibióticos. Los modelos de prescripción también variaban, ya que reflejaban la actitud de las participantes (Figura 2). Las participantes en el estudio GESPRIT también afirmaron estar dispuestas a tomar medidas preventivas de la infección urinaria. La gran mayoría de las pacientes (80%) había tomado varias medidas preventivas anteriormente, sin embargo, de media padecían 4 o 5 infecciones urinarias antes de que el médico les recomendara formas de prevención.

En el estudio HARMONY hubo un descenso considerable de las infecciones urinarias (59%, $p<0,0001$) tras 6 meses del mejor tratamiento de referencia de profilaxis. Este efecto fue consistente en diferentes países y centros. La profilaxis tuvo un efecto positivo tanto en la ansiedad como en la depresión (36% y 25% de reducción de los componentes de la ansiedad y la depresión de la puntuación del cuestionario HAD respectivamente). La reducción general del 32% de la puntuación del cuestionario HAD fue considerablemente significativa en comparación con el valor basal ($p<0,0001$). Las participantes también señalaron mejoras en su actividad diaria (33%) y sus preocupaciones (55%) mediante la reducción

significativa de la puntuación general del cuestionario Leicester (44%, $p < 0,0001$) respecto del valor basal.⁹ Las mejoras en la depresión, la ansiedad y la puntuación general de HAD estaban significativamente correlacionadas con la reducción de la media de infecciones urinarias ($p < 0,0001$). De manera similar, hubo una correlación relevante entre la reducción de las incidencias de cistitis y una mejora de las preocupaciones ($p < 0,0001$) y la puntuación general de Leicester ($p = 0,02$).⁹

PROFILAXIS SIN ANTIBIÓTICOS

Es evidente la necesidad de reducir la carga que suponen las IUR para la socioeconomía y a la calidad de vida. Las mujeres que padecen IUR parecen ser un grupo de pacientes motivado y están dispuestas a tomar medidas preventivas también para evitar las reacciones adversas y los posibles efectos secundarios de los antibióticos. Las medidas preventivas generales más comunes que probaron las mujeres en el estudio GESPRIT, como orinar antes y después de mantener relaciones sexuales, seguir una dieta y aumentar la cantidad de agua, no previnieron las recidivas. Según el estudio HARMONY, las mejores prácticas del uso de profilaxis reducen las recidivas y por lo tanto mejora la calidad de vida. De este modo, los médicos deben introducir una comprensión rigurosa de las medidas preventivas basada en pruebas y transmitir estos conocimientos a sus pacientes. Se han estudiado varios tratamientos no antibióticos en los ensayos de profilaxis para la IUR entre los que se encuentran el ácido ascórbico (vitamina C), los arándanos, lactobacilos, estrógenos, las sales de metenamina, OM-89 y la vacuna vaginal Urovac®. A continuación, resumiremos las pruebas de eficacia de cada uno de ellos.

Profilaxis con ácidos ascórbico

La justificación del uso de ácido ascórbico como medida preventiva para la IUR es que puede actuar como acidificante de la orina, creando un ambiente menos favorable para los uropatógenos. Solamente se han llevado a cabo dos ensayos que investiguen la eficacia del ácido ascórbico en las infecciones urinarias con resultados contradictorios.^{10,11} El primer estudio se realizó sobre 38 pacientes con lesiones de la médula espinal, que es un grupo con alto riesgo de padecer infección urinaria debido al síndrome vejiga neurógena. Se eligieron pacientes de forma aleatoria para suministrarles 500 mg de ácido ascórbico 4 veces al día o placebo. Hubo

una alta tasa de abandono en el ensayo (66%) y no se consiguió la reducción del pH de la orina. Dos pacientes del grupo que tomó ácido ascórbico y una del grupo que tomó placebo padecieron infección urinaria y no se detectó ningún tratamiento beneficioso.¹⁰

El segundo ensayo consistió en un estudio en ciego simple no aleatorio realizado a embarazadas. Se les administraron 100 mg de ácido ascórbico o placebo junto con suplementos de sulfato de hierro y ácido fólico durante 3 meses. Los autores indicaron una reducción de la incidencia de infecciones urinarias en el grupo del ácido ascórbico en comparación con el grupo de los suplementos sin ácido ascórbico (12,7% y 29,1% respectivamente). Algunos problemas metodológicos como la ausencia de un estudio doblemente enmascarado y aleatorio, la ausencia de controles microbiológicos, una evaluación de los síntomas y una dosis baja de ácido ascórbico afectan la validez de los resultados de este ensayo.¹¹ Lo que se demuestra es que la eficacia de la profilaxis es escasa, por lo tanto, no se puede recomendar el uso de ácido ascórbico.

Profilaxis con arándanos

Los productos de arándanos se han utilizado durante muchos años para prevenir las infecciones urinarias. Según la justificación mecanicista las proantocianidinas de tipo A (PAC) inhiben las fimbrias P de la *Escherichia coli*, que son la clave para la adherencia al uroepitelio.¹² La Colaboración Cochrane realizó un amplio metaanálisis de estudios sobre profilaxis con arándanos que se ha actualizado recientemente con los datos de 14 estudios (24 estudios con 4473 participantes).¹³ Antes de esta actualización reciente, los resultados demostraron beneficios al tomar zumo de arándanos para prevenir infecciones urinarias. Tras la actualización, los resultados no indicaron ningún beneficio de la profilaxis con arándanos con respecto a los antibióticos o al placebo. Los autores concluyeron que los productos de arándanos no reducían de manera significativa la aparición de infecciones urinarias sintomáticas en general (tasa de recidiva=0,86, 95%; IC: 0,71- 1,04). Tampoco se detectaron efectos positivos en ninguno de los subgrupos analizados: mujeres con IUR (tasa de recidiva=0,74, 95%; IC 0,42-1,31); personas mayores (tasa de recidiva=0,75, 95%; IC 0,39-1,44); embarazadas (tasa de recidiva=1,04, 95%; IC 0,97-1,17); niños con IUR (tasa de recidiva=0,48, 95%; IC 0,19-1,22); pacientes con cáncer (tasa de recidiva=1,15, 95 %; IC 0,75-1,77) y personas con lesiones en la

médula y vejiga neurógena (tasa de recidiva=0,95, 95%; IC 0,75-1,20).¹³

Los autores llegaron a la conclusión de que las pruebas actuales no demuestran que se pueda prevenir la cistitis con zumo de arándanos. La mayoría de los estudios apuntan a que los posibles efectos serían escasos y que la adherencia al tratamiento fue insuficiente. De este modo, los autores señalan que no se deberían realizar más estudios sobre el zumo de arándanos sin una justificación fuerte, dada la probabilidad de encontrarse con resultados similares para apoyar esta conclusión. Por lo que respecta a otros productos de arándanos como comprimidos y cápsulas, los autores promueven, con indecisión, nuevas investigaciones para mujeres con IUR mediante tratamientos ensayados con 36 mg al día de PAC.¹³ En resumen, los resultados sobre la eficacia de los arándanos para prevenir las infecciones urinarias son contradictorios. La Asociación Europea de Urología (AEU) recomienda el consumo diario de productos de arándanos con un mínimo 36 mg al día de proantocianidina de grado C.¹⁴ Teniendo en cuenta los posibles problemas derivados de los efectos secundarios, la falta de una documentación adecuada sobre la dosificación, el aumento de las calorías y los problemas registrados relacionados con la diabetes gestacional no se debería recomendar la profilaxis con arándanos.

Profilaxis con lactobacilos

Se ha insinuado que la profilaxis con probióticos que restablece cepas específicas de lactobacilos que interfieren con la adherencia, el crecimiento y la colonización de bacterias uropatógenas mantiene y promueve la flora normal vaginal, reduciendo así las infecciones urinarias. Se han emprendido estudios sobre diferentes cepas (*Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *L. crispatus*, *L. reuteri*) con administración vaginal y oral. Los datos son contradictorios, la eficacia parece ser inconsistente, en el mejor de los casos, y los resultados dejan ver pocos beneficios o ninguno. El tratamiento posantibiótico reduce las recidivas en algunos estudios y los resultados son prometedores por lo que respecta al *L. crispatus intravaginal*, al *L. rhamnosus* GR-1 oral y al *L. reuteri* RC-14 oral.^{15,17} En un estudio doblemente enmascarado y aleatorio de no inferioridad de profilaxis con trimetoprima/sulfamonometoxina frente a cápsulas orales que contenían *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14, no se demostró la no inferioridad. No obstante, la tasa

de recidiva y el tiempo hasta la reinfección fueron similares y el aumento de la resistencia visto en la trimetoprima/sulfamonometoxina no se reflejó en las pacientes tratadas con lactobacilos.¹⁸ Aún así, los datos metaanalíticos actuales no respaldan la eficacia de los lactobacilos y, por esta razón, no se deben recomendar como medidas preventivas, salvo en escasas excepciones.¹⁸

Profilaxis con estrógenos

Se ha apuntado al reemplazo de los estrógenos de las mujeres posmenopáusicas como posible medida preventiva debido a los supuestos beneficios del restablecimiento de la mucosa atrófica y la reducción del pH vaginal. La Colaboración Cochrane realizó un metaanálisis de 9 ensayos de profilaxis con estrógenos (4 orales frente a placebo, 3 vaginales frente a placebo y 2 vaginales frente a antibióticos) a 3345 pacientes. La profilaxis con estrógenos orales no produjo una reducción de las infecciones urinarias en comparación con el placebo.¹⁹ Además, hay riesgos de contraer cáncer de mama, trombosis e ictus relacionados con los estrógenos orales. Por lo tanto, no se recomienda a las mujeres posmenopáusicas usar estrógenos para prevenir las IUR.

En dos de los ensayos de estrógenos vaginales frente a placebo se percibió una reducción del número de infecciones urinarias (tasa de recidiva=0,25, 95%; IC 0,13-0,50 y 0,64, 95%, IC 0,47-0,86). Sin embargo, las reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo tratado y entre ellas se encontraban mastalgia, sangrado u oligometrorragia vaginal, flujo, irritación, quemazón y picores. Ambos estudios sobre estrógenos vaginales frente a antibióticos fueron inconcluyentes y mostraron una heterogeneidad significativa y resultados contradictorios (tasa de recidiva=1,30, 95%; IC 1,01-1,68; tasa de recidiva=0,09, 95% IC 0,02-0,36). Los autores concluyeron que los estrógenos vaginales pueden ser un tratamiento válido de pacientes con signos significativos de atrofia vaginal, pero, probablemente sean necesarios más estudios sobre este tema, quizás en combinación con otros tratamientos.¹⁹

Profilaxis con sales de metenamina

Las sales de metenamina actúan mediante la producción de formaldehído a partir de metenamina. El formaldehído es un agente bacteriostático que parece no ser susceptible a adquirir resistencia.²⁰ Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que se necesita

un pH urinario inferior a 5,5 para que se creen concentraciones bacteriostáticas de formaldehído libre a partir de hipurato de metenamina. Puesto que las cepas de *Proteus* y *Pseudomonas* aumentan el pH de la orina, es probable que las sales de metenamina no sean eficaces contra estos organismos.²¹ Un metaanálisis de 13 estudios de hipurato de metenamina basado en 2032 participantes detectó algunos beneficios en pacientes que no presentaban anomalías urinarias ni sondas urinarias (infección urinaria sintomática: tasa de recidiva=0,24, 95%; IC 0,07-0,89; bacteriuria: tasa de recidiva=0,56, 95%; IC 0,37-0,83). Los tratamientos de corta duración (menos de una semana) produjeron la reducción de la infección urinaria sintomática (tasa de recidiva=0,14, 95%; IC 0,05-0,38) y el índice de reacciones adversas fue bajo.²¹

En el año 2011, el National Toxicology Program concluyó que el formaldehído es un agente cancerígeno. Los tratamientos con sales de metenamina pueden provocar una exposición alta de la vejiga a formaldehído, sin embargo, se considera un riesgo teórico toda relación del cáncer de vejiga con la metenamina. No obstante, los efectos carcinogénicos del formaldehído deben considerarse un límite a su uso a largo plazo y, por esta razón, a su empleo en numerosos entornos como medida preventiva. En resumen, se puede tomar hipurato de metenamina durante una semana para prevenir la infección urinaria de pacientes sin anomalías urinarias²¹ aunque no se recomienda en las directrices de la AEU.

Profilaxis con vacuna vaginal

La vacuna vaginal Urovac® es un comprimido vaginal que contiene diez especies bacterianas uropatógenas termoinactivadas, seis serotipos de *E. coli*, uropatógeno, además de *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *M. morganii* y *E. faecalis*. Se ha demostrado, tras la inoculación, la activación de ambos sistemas inmunitarios, la inducción de la inmunoglobulina G y A, y la reducción de la colonización de la vagina y la vejiga. Hasta la fecha, se han realizado tres ensayos con 220 mujeres. Los ensayos se han evaluado comparando el placebo con la inmunización primaria (tres comprimidos vaginales a intervalos semanales) o con inmunización primaria y vacuna de refuerzo (tres comprimidos más a intervalos mensuales).^{22,24}

En el ensayo inicial de la fase II, no hubo diferencia en la media de infecciones urinarias en todo el

ensayo de 20 semanas, que fue de 1,4 tanto en el grupo de las vacunas como en el del placebo ($p=0,48$). Sin embargo, entre las participantes que suspendieron la profilaxis con antibióticos, solo el 9% del grupo del tratamiento tuvo una infección urinaria, en comparación con el 47% del grupo del placebo ($p=0,003$). El intervalo hasta la primera reinfección fue más largo (13 semanas) en el caso de las pacientes inmunizadas en comparación con las pacientes del grupo de referencia (8,7 semanas), aunque esto no es significativo ($p=0,45$).²² Se obtuvieron resultados similares en los dos ensayos de seguimiento.²³⁻²⁴ El mismo grupo de investigación ha dirigido los tres protocolos disponibles. Para asegurar una validación correcta de los resultados es necesario realizar más investigaciones en otros entornos para comparar resultados.

Profilaxis con el inmunoestimulante oral OM-89

Se ha demostrado que el inmunoestimulante oral OM-89 activa el sistema inmunitario adaptativo y el innato en varios estudios *in vivo*, *in vitro*, y en humanos. Seis ensayos aleatorios con placebo han demostrado la eficacia de OM-89 en mujeres sanas²⁵⁻³⁰ y también se ha evaluado en pequeños subgrupos específicos, como en mujeres posmenopáusicas, niños, embarazadas y pacientes con lesión en la médula espinal.³¹⁻³⁴ También se han realizado tres metaanálisis, todos ellos con resultados positivos por lo que respecta a la eficacia y la seguridad.^{18,35,36} La profilaxis con OM-89 da como resultado la reducción del número de IUR y sus síntomas. También tiene un efecto que hace que se pueda prescindir de los antibióticos, tanto en la duración del tratamiento como en el número de pacientes que requieren tratamiento. Del mismo modo, hace que haya más pacientes que no presenten la enfermedad en comparación con el placebo al final de los ensayos.

Resumen

Las pruebas de la mayoría de medidas preventivas no antibióticas son negativas o inconsistentes. El OM-89 está suficientemente comprobado y representa una alternativa, basada en pruebas, a la profilaxis con antibióticos. En consecuencia, el OM-89 tiene actualmente el grado más alto de recomendación B de tratamientos no antibióticos en las directrices de la AEU para la prevención de IUR en mujeres sanas. También se recomienda en las directrices de otros lugares como Rusia y Brasil.^{14,37}

CONCLUSIÓN

Una profilaxis eficaz para la IUR es fundamental en el panorama médico actual, donde hay una creciente resistencia a las bacterias y una gran carga socioeconómica y personal para la calidad de vida. La correlación entre la reducción de repeticiones de infección urinaria y la mejora de la calidad de vida aporta una perspectiva holística de

los beneficios de la profilaxis, que puede ayudar a la hora de comunicarse con los pacientes y a abordar posibles preocupaciones sobre el tratamiento. Actualmente, el OM-89 es la profilaxis no antibiótica basada en pruebas recomendada con el grado más alto en las directrices de la AEU en el caso de las mujeres sanas y esto debería reflejarse en los tratamientos de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foxman B et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10(8):509-15.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
3. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 2):1720-2.
4. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(12):653-60.
5. Copp HL et al. Trends in hospitalization for pediatric pyelonephritis: a population based study of California from 1985 to 2006. *J Urol.* 2011;186(3):1028-34.
6. ClinLife Database. Available from: <http://www.clinlife.com>. Accessed: May 2014.
7. Mykletun A et al. Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale: factor structure, item analyses and internal consistency in a large population. *Br J Psychiatry.* 2001;179:540-4.
8. Shaw C et al. Validity and reliability of a questionnaire to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: the Leicester Impact Scale. *Neurourol Urodyn.* 2004;23(3):229-36.
9. Renard J et al. W069 recurrent lower urinary tract infections have a detrimental effect on patient quality-of-life. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;119 Suppl 3:S727.
10. Castelló T et al. The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. *Spinal Cord.* 1996;34(10):592-3.
11. Ochoa-Brust GJ et al. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(7):783-7.
12. Howell AB et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:94.
13. Jepson RG et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD001321.
14. Grabe M et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2014. www.uroweb.org.
15. Falagas ME et al. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs.* 2006;66(9):1253-61.
16. Baerheim A et al. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care.* 1994;12(4):239-43.
17. Stapleton AE et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(10):1212-7.
18. Beerepoot MA et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190(6):1981-9.
19. Perrotta C et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005131.
20. Parfitt K (ed.), Martindale: the complete drug reference (1999) 32nd edition, London: Pharmaceutical Press.
21. Lee BS et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD003265.
22. Uehling DT et al. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: phase II clinical trial. *J Urol.* 1997;157(6):2049-52.
23. Hopkins WJ et al. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol.* 2007;177(4):1349-53.
24. Uehling DT et al. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol.* 2003;170(3):867-9.
25. Frey C et al. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier. *Urol Int.* 1986;41(6):444-6.
26. Schulman CC et al. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Urol.* 1993;150(3):917-21.
27. Magasi P et al. Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur Urol.* 1994;26(2):137-40.
28. Chiavaroli C, Moore A. An hypothesis to link the opposing immunological effects induced by the bacterial lysate OM-89 in urinary tract infection and rheumatoid arthritis. *BioDrugs.* 2006;20(3):141-9.
29. Tammen H; The German Urinary Tract Infection Study Group. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. *Br J Urol.* 1990;65(1):6-9.
30. Bauer HW et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol.* 2005;47(4):542-8.
31. Popa G et al. Recurrent postmenopausal urinary tract infections. Efficacy of oral immunotherapy with *E. coli* fractions. *Münchener Medizinische Wochenschrift.* 1996;138:713-6.
32. Lettgen B. Prevention of recurrent urinary tract infections in female children: OM-89 Immunotherapy compared with nitrofurantoin prophylaxis in a randomized pilot study. *Cur Ther Res.* 1996;57(6):464-75.
33. Baertschi R et al. Bacterial extract for the prevention of recurrent urinary tract infections in pregnant women: a pilot study. *Int J Immunotherapy.* 2003;19(1):25-31.
34. Hachen HJ. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary

tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol.* 1990;143(4):759-62; discussion 762-3.

35. Bauer HW et al. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-

analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):451-6.

36. Naber KG et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J*

Antimicrob Agents. 2009;33(2):111-9.

37. Perepanova TS et al. [Choice of antibacterial drugs in urinary infection]. *Urologiia.* 2012;(2):4-8.

INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE: ¿PUEDE LA PROFILAXIS INMUNOACTIVA MEJORAR EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD EN MUJERES SANAS?

Resumen de las presentaciones seleccionadas de la cumbre OM Pharma/Vifor Pharma URO-VAXOM® celebrada en Buenos Aires (Argentina) los días 26 y 27 de abril de 2014

Björn Wullt,¹ Florian ME Wagenlehner,² Peter Tenke³

1. Sección de MIG, Universidad de Lund, Lund (Suecia)

2. Departamento de Urología, Urología Pediátrica y Andrología de la Universidad Justus-Liebig, Giessen (Alemania)

3. Departamento de Urología, Hospital Sur de Pest, Budapest (Hungría)

Divulgación: Los autores son consultores generales de la empresa OM/Vifor Pharma, Meyrin (Suiza).

Reconocimientos: Se ha recibido la ayuda de Ewen Legg de ApotheCom ScopeMedical.

Apoyo: La publicación del presente artículo ha sido financiada por OM/Vifor Pharma. Los pareceres y las opiniones aquí expresados son de los autores y no necesariamente de OM/Vifor Pharma.

Citación: EMJ Urol. 2014;1(Suppl 3):24-30.

RESUMEN

Esta cumbre, de carácter educativo y financiada por una beca independiente de OM/Vifor Pharma, ha reunido a expertos en urología y ginecología procedentes de Europa y Latinoamérica con el fin de conocer y debatir sobre el tratamiento más avanzado de pacientes con infecciones urinarias recurrentes (IUR). El congreso ha incluido conferencias plenarias, talleres y sesiones interactivas que han permitido a los congresistas y presentadores debatir sobre los asuntos internacionales y locales más apremiantes del campo.

Las infecciones urinarias (IU) constituyen unas de las infecciones bacterianas más comunes y son el tipo de infección más habitual en mujeres adultas sanas, afectando al 50% de las mismas en al menos una ocasión en la vida.¹ El nivel de resistencia antibacteriana en los organismos uropatogénicos comunes está alcanzando niveles alarmantes² y la importancia de la profilaxis en el contexto del aumento de la resistencia no puede exagerarse. El enfoque actual de tres corrientes de la Asociación Europea de Urología (AEU) para la prevención de las IU consiste en la modificación del asesoramiento y de la conducta, una profilaxis no antibiótica y por último, una profilaxis antibiótica.³ Para muchas mujeres, la modificación de la conducta y del asesoramiento no será suficiente para prevenir las IUR y necesitarán tratamientos no antibióticos que limiten la ingesta de antibióticos y que reduzcan el riesgo de desarrollar una resistencia mayor en los uropatógenos. El OM-89, un tratamiento basado en el lizado bacteriano, cuenta con el grado de recomendación B en las directrices de la AEU para la prevención no antibiótica de las IUR en mujeres sin más complicaciones.³ En el siguiente artículo se resumirá el presunto mecanismo inmunoestimulante del OM-89 y se estudiarán las pruebas de su eficacia en la prevención de IUR en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

FORMA DE ACTUACIÓN INMUNOESTIMULANTE DEL OM-89

Las defensas del huésped de las vías urinarias pueden dividirse en dos líneas de defensa. La primera línea de defensa se divide a su vez en

defensas mecánicas (la barrera física deluroepiteliodel flujo urinario) y la inmunidad no específica innata. La inmunidad innata es congénita y se caracteriza por una rápida respuesta inflamatoria. Está mediada por los receptores de reconocimiento de patrones (RRP), tales como los

receptores tipo Toll (RTT), los cuales reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) y reclutan leucocitos fagocíticos y granulocitos.⁴ Quizá el PMAP más conocido sea el lipopolisacárido (LPS), un potente inductor de la respuesta inflamatoria en mamíferos reconocido por los RRP RTT4. La segunda línea de defensa es la inmunidad específica o adaptativa. La inmunidad adaptativa responde a antígenos específicos derivados de patógenos con una respuesta definida. Están implicadas numerosas clases de células y se caracteriza por una activación lenta, aunque las respuestas podrían ser rápidas durante las últimas etapas. Las etapas de la inmunidad adaptativa son las siguientes: absorción de los antígenos por parte de las células dentríticas (CD) presentadoras de antígeno, la activación de las células T, la formación de las células B (transportando la inmunidad humoral) y el retorno de las células inmunitarias.

Retos para el enfoque inmunoestimulante

La estimulación directa del sistema inmunitario ha sido propuesta como alternativa a los ciclos de tratamiento antibióticos repetidos y a la profilaxis para las IU. Uno de los principales desafíos para este enfoque se plantea por la variedad de agentes infecciosos responsables de las IU. Aunque la mayor parte (aproximadamente el 80%) de las cistitis no complicadas son causadas por la *Escherichia coli* uropatogénica (ECUP),^{5,6} existen miles de clones y cepas de ECUP con perfiles antígenos únicos. Esto hace que probablemente la selección de un solo antígeno que conduzca a una respuesta inmunitaria amplia contra la infecciones por ECUP sea un enorme reto.⁷ Se han llevado a cabo numerosos intentos con respecto a la vacunación utilizando antígenos individuales compartidos por la mayor parte de las cepas de ECUP tales como la proteína de adhesión FimH o los receptores específicos para la absorción de hierro. La inoculación con el factor de virulencia FimH ha demostrado cierto éxito *in vivo*.⁸ Sin embargo, esto todavía tiene que traducirse en una vacuna humana viable, tal vez con la expresión FimH estando sujeta a la variación de las fases, lo que permitiría la evasión de la respuesta humoral.⁷

La absorción de hierro es esencial para la infección bacteriana y las vacunas contra los receptores de absorción de hierro han mostrado algunos resultados prometedores en modelos *in vivo* de sepsis⁹ y han suscitado respuestas inmunitarias en riñones de ratones.¹⁰ Sin embargo, la protección contra las IU no la confirió la inmunización

contra los receptores de absorción de hierro, probablemente debido a la falta de niveles detectables de inmunoglobulina A (IgA) en la vejiga.¹⁰ La información sobre el papel del sistema inmunitario adaptativo (SIA) en la IU inferior aguda es muy escasa. Sin embargo, los resultados indican que la importancia es menor que en otras dolencias relacionadas como la pielonefritis.⁷ Esto podría ser uno de los factores influyentes en el fracaso de la búsqueda de una vacuna específica contra los antígenos, lo que sugeriría la necesidad de buscar otro enfoque. El uso de extractos de cepas de ECUP inactivadas es una de las alternativas. Estos extractos contienen cientos de antígenos y PMAP que podrían facilitar la activación del SIA y del innato.¹¹ En el caso del OM-89, el extracto está compuesto por el lizado de 18 cepas de ECUP y se ha demostrado su eficacia en la profilaxis de la IUR. Los estudios experimentales que investigan la activación tanto del SIA como del innato por parte del OM-89 han generado pruebas de la activación en múltiples etapas de la respuesta inmunitaria.

Activación de la respuesta inmunitaria adaptativa por parte del OM-89

Los estudios *in vitro* que investigan los efectos de la exposición del OM-89 en líneas celulares humanas que expresan RRP específicos (RTT o receptores tipo NOD) revelan una activación dependiente de la concentración de RTT2 y RTT4.¹² Existen pruebas suficientes del papel de los RTT4 en la respuesta contra las IU.⁷⁻¹³ Se ha demostrado *in vivo* tanto la estimulación inducida por OM-89 de las células de bazo murino, una fuente clave de macrófagos para el sistema inmunitario,¹⁴ como el aumento de la actividad metabólica y fagocítica de los leucocitos humanos en circulación aislados de la sangre periférica, después de la incubación con OM-89. Además, hubo una reducción del 30% en la apoptosis espontánea de granulocitos humanos incubados con OM-89, lo que sugiere un mecanismo que implica tanto la activación del sistema inmunitario innato como la perpetuación de su actividad.¹⁵

Activación de la respuesta inmunitaria adaptativa por parte del OM-89

Las CD presentadoras de antígeno se activan tras el reconocimiento de los PMAP por los RRP y constituyen un puente crucial entre el SIA y el innato.¹¹ Las CD en circulación capturan y procesan los antígenos en la periferia antes de migrar a los órganos linfoides y liberar citoquinas para iniciar

las respuestas inmunitarias adaptativas.¹⁶ Las CD derivadas de monocitos humanos expuestos al OM-89 *in vitro* muestran un aumento dependiente de la concentración en la expresión de la proteína coestimuladora CD83,¹⁷ un importante indicador de la maduración de las CD.¹⁸ El papel de las CD maduras en la estimulación de la proliferación de las células T cooperadoras y la producción del interferón gamma ofrece un posible mecanismo para la activación de la inmunidad adaptativa por parte del OM-89.^{17,19} Se ha demostrado que el OM-89 es un activador de los linfocitos B murinos.^{20,21} En ratones, tanto la aplicación oral como intraperitoneal del OM-89 estimula la producción de anticuerpos, que se unen a las cepas de *E. coli* presentes en el lisado del OM-89, y la inmunogenicidad se ha localizado en el tracto urogenital después de administraciones orales repetidas.^{21,22} El aumento de los niveles de IgG e IgA específicas de cepas y totales se detectó en el sobrenadante del preparado del cultivo celular del tracto urogenital de los ratones inmunizados, lo que sugiere la creación de una barrera protectora en el nivel de la mucosa del tracto urinario.^{20,22}

En un modelo murino de cistitis inducida por infección por *E. Coli*, el pretratamiento oral con OM-89 condujo a una reducción dependiente de la concentración en el número de bacterias viables, medida por las unidades de formación de colonias.²² El suero de los ratones tratado con OM-89 fue especialmente activo no solo contra la totalidad de las 18 cepas presentes en el lisado, sino también contra algunos otros microorganismos uropatogénicos y bacterias no relacionadas.^{15,22,23} La estimulación de la inmunidad adaptativa también se ha demostrado en un estudio con humanos de 38 pacientes pediátricos con IUR. La administración de OM-89 junto con la profilaxis antibiótica causaron un aumento del 65% ($p=0,02$) en la IgA secretora en la orina al final del estudio de 6 meses. Este aumento no se observó en el grupo de control.²⁴ Por último, existen pruebas histológicas de los efectos protectores del tratamiento oral con OM-89 en un modelo murino de cistitis inducida por LPS. Los ratones se trataron durante 10 días antes de que la inducción de la cistitis tuviese una reducción significativa en el índice inflamatorio de la vejiga en comparación con los ratones que fueron tratados.²⁵

Resumen

El tratamiento oral con OM-89 activa una respuesta inmune innata y estimula la maduración de las CD, la pasarela celular entre la inmunidad innata y

adaptativa. La inmunidad específica uropatógena adaptativa se ha localizado en el tracto urinario y ha reducido la viabilidad de la *E. coli*, además de haberse demostrado la inflamación inducida por LPS reducida. Por lo tanto, los datos anteriores proporcionan un marco teórico viable para la cascada del sistema inmunitario, desde el tratamiento oral a la actividad en la vejiga y la eficacia clínica del OM-89 frente a las IUR.

EFICACIA CLÍNICA DEL OM-89 EN MUJERES SANAS PREMENOPÁUSICAS

Existen pruebas de la eficacia clínica de la profilaxis con OM-89 frente a las IUR a diferentes niveles, hasta el metaanálisis. Seis ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAC) sobre el OM-89 y placebo se han llevado a cabo con mujeres sanas, principalmente de más de 18 años. La mayoría de ellas participó en un periodo de toma de fármacos de 3 meses, aunque se siguió a los pacientes durante los 6 meses posteriores al inicio del estudio,²⁶⁻²⁹ excepto en uno de ellos, en el que el seguimiento duró 11 meses.³⁰ Hubo también un único estudio de 12 meses que investigó la eficacia de las dosis de refuerzo en profilaxis a largo plazo.³¹ Los ensayos demostraron una reducción media en las recidivas de entre el 30% y el 50% con una tolerabilidad buena.²⁶⁻³¹

Datos ilustrativos de ensayos clínicos aleatorizados simples

El diseño del estudio, la seguridad y la eficacia fueron muy similares en los estudios aleatorizados de 6 meses de duración. En el ensayo de Schulman et al.²⁷ participaron 160 pacientes (el 84% eran mujeres de 45,2 años de media) con antecedentes de más de 2 IU en los 12 meses previos al estudio. Una disminución muy significativa del 50% (58 frente a 114, con OM-89 y placebo, respectivamente, y $p<0,0001$) en el número de IU (definidas como 10^5 bacterias/ml de orina) se produjo durante el seguimiento de 6 meses. También hubo una reducción similar en la duración media de los tratamientos con antibióticos en el grupo de la profilaxis con OM-89 (3,0 días frente a 6,3, con OM-89 y placebo respectivamente, y $p<0,0001$). También se notificaron mejoras en los signos y síntomas comunes, con un perfil riesgo-beneficio favorable. Se obtuvieron resultados a favor del OM-89 en una prueba chi-cuadrado de todos los datos con el fin de determinar los beneficios medios del tratamiento frente al placebo.²⁷

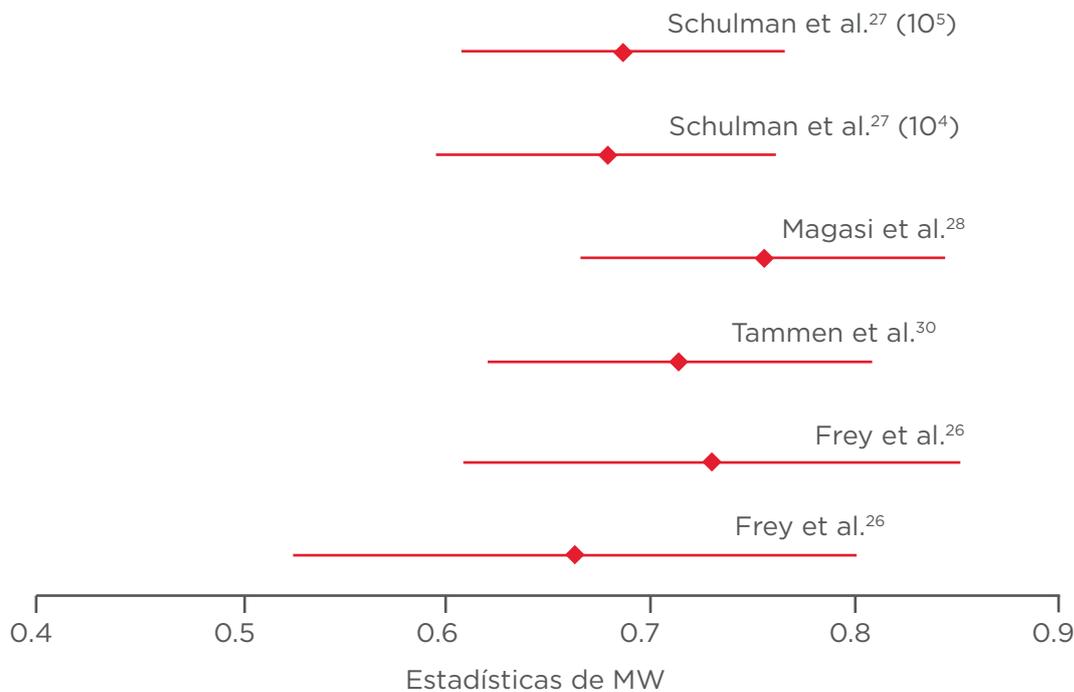


Figura 1: Análisis estadístico de Mann Whitney (MW) de ensayos clínicos controlados con placebo de la profilaxis con OM-89.

Adaptado de Bauer et al.³²

En el único estudio de 12 meses de duración, los pacientes recibieron un tratamiento inicial de 3 meses y posteriormente pasaron a un periodo de observación de otros 3 meses. Del séptimo al noveno mes se administraron dosis de refuerzo durante 10 días y se siguió a los pacientes durante 3 meses más. En total participaron 453 mujeres de entre 18 y 65 años con antecedentes de al menos 3 IU en los 12 meses previos al ensayo. Durante el periodo de estudio de 12 meses de duración el índice de acumulación de las IU fue un 34% menor en el grupo tratado con OM-89 ($p < 0,003$). El número de pacientes que no experimentó recidivas fue también superior en el grupo tratado con OM-89 (55% frente al 42%, con OM-89 y placebo respectivamente, y $p = 0,0013$) y se redujo el consumo de antibióticos en un 13% ($p = 0,005$). Tal y como ocurrió en el ensayo mencionado de menor duración, el OM-89 se toleró bien.³¹

La prueba anterior de los ensayos simples muestra que el OM-89 es eficiente en la profilaxis de las IU, que se tolera bien y que es un buen tratamiento para reducir la toma de antibióticos, con una eficacia de entre 6 y 12 meses. Los datos de los ensayos anteriores se han sintetizado en tres metaanálisis.³²⁻³⁴ Los metaanálisis representan el nivel más alto de evidencia disponible para médicos

y científicos, lo que permite la mejora del sesgo que puede estar presente en los estudios simples y, en algunos casos, revelar la innovación en la eficacia y los datos relativos a la seguridad debido al aumento del poder estadístico derivado de los tamaños de grupo superiores.

Metaanálisis de la eficacia del OM-89 y de otras medidas preventivas

En 2002, Bauer y sus colaboradores³² llevaron a cabo un metaanálisis en el que incluyeron datos de mujeres participantes en cinco de los ECAC de 6 meses de duración mencionados antes.^{26-29,32} En total se analizaron datos de 601 mujeres. En todos los estudios se percibió que el OM-89 era mejor a la hora de reducir las IU que el placebo (Figura 1). Los síntomas de IU, disuria, bacteriuria y leucocituria mejoraron en aquellos pacientes que fueron tratados con OM-89. Las mejoras con respecto al placebo fueron importantes tanto estadísticamente como clínicamente para todos los resultados ya mencionados. El resumen estadístico de Mann-Whitney también demostró la superioridad del OM-89 con un tamaño de efecto global de mediano a grande (0,684). El cumplimiento y la tolerabilidad fueron considerados buenos en todos los estudios llevados a cabo por investigadores.³²

En un segundo metaanálisis realizado por Naber y sus colaboradores,³³ los datos procedentes de más de 1000 pacientes adultos,^{27-29,31-33} procedentes del estudio de 12 meses de duración y de los 4 ensayos de 6 meses, fueron considerados aptos para su inclusión. Los resultados fueron similares a los del análisis anterior, con una reducción media del número de IU en pacientes tratados con OM-89 ($p < 0,00001$) del 36% en los estudios de 6 meses y del 39% considerando todos los estudios, fuese cual fuese su duración. Más pacientes tratados con OM-89 dejaron de padecer IU en el conjunto de estudios con distintas fechas de finalización (65% frente al 45%, con OM-89 y placebo respectivamente, y $p < 0,001$) y el consumo de antibióticos se redujo significativamente con un tamaño de efecto de pequeño a mediano (diferencia estandarizada de las medias de $-0,29$). Del mismo modo que en el metaanálisis de Bauer,³² hubo mejoras importantes tanto en los síntomas como en los signos de laboratorio. El perfil de efectos secundarios del OM-89 fue muy similar al del placebo, con una ligera diferencia en el caso de la frecuencia de dichos efectos secundarios ($+0,8\%$ en el grupo tratado con OM-89).

Uno de los resultados clave del estudio de Naber et al,³³ deriva de la representación de la media del número de episodios de IU con OM-89 como de una función del número de episodios con placebo, que reveló que los estudios con mayor número de IU en el grupo tratado con placebo fueron los que mostraron más beneficios de OM-89. Esto sugiere que los grupos de pacientes que tienen más probabilidades de tener incidentes de recidivas múltiples son también los más propensos a beneficiarse del OM-89. Cabe señalar que padecer una IU durante los 12 meses previos es un factor de riesgo para la aparición de infecciones resistentes a multifármacos (RMF).² Por lo tanto, el OM-89 podría reducir la mayor parte de las infecciones en el grupo con mayor riesgo de infecciones RMF y mejorar todavía más, como resultado, la administración de antibióticos.³³

El metaanálisis incluyó otras medidas preventivas además del OM-89. Se identificaron 5413 registros y se incluyeron 17 estudios con datos procedentes de 2165 pacientes. Se identificaron también siete estrategias preventivas, entre ellas el OM-89, la vacuna vaginal, los estrógenos vaginales, los arándanos y la acupuntura. El OM-89 redujo las recidivas de IU (tasa de recidiva=0,61, 95% de IC: 0,48-0,78), con una eficacia prometedora y un

buen perfil de seguridad. Los demás resultados se consideraron provisionales y requieren una mayor corroboración. La vacuna vaginal redujo ligeramente las recidivas de IU (tasa de recidiva=0,81, 95% IC: 0,68-0,96). Los estrógenos vaginales mostraron una cierta tendencia hacia la prevención de las recidivas de IU (tasa de recidiva=0,42, 95% IC: 0,16-1,10) y de irritación vaginal de entre el 6% y el 20%. Los arándanos disminuyeron las recidivas de IU; de igual modo, la acupuntura también redujo las recidivas (tasa de recidiva=0,53, 95% IC: 0,33-0,83 y tasa de recidiva=0,48, 95% IC: 0,29-0,79, respectivamente).³⁴

Resumen

Los datos de seis ensayos clínicos controlados con placebo y tres metaanálisis indican que el OM-89 es una estrategia preventiva no antibiótica que ha demostrado una fuerte eficacia contra las IUR en adultos sanos, especialmente en mujeres. La profilaxis con OM-89 muestra resultados prometedores como estrategia para la reducción de la administración de antibióticos y parece ser más eficaz en el grupo de mujeres con mayores necesidades clínicas.

EFICACIA CLÍNICA EN MUJERES SANAS POSMENOPÁUSICAS

El riesgo de IU y bacteriuria aumenta con la edad. Las mujeres posmenopáusicas pueden subdividirse en dos grupos: mujeres de entre 50 y 70 años que no han sido ingresadas en ningún centro ni se les ha implantado una sonda (menor riesgo) o mujeres que sí han sido ingresadas y a las que, en muchos casos, se les ha practicado un sondaje.³⁵ Las características fisiológicas y clínicas de este último grupo, en especial el sondaje, requieren más atención y afectan tanto al tratamiento como a los resultados. La siguiente sección se centrará en el primer grupo de mujeres posmenopáusicas sanas.

Factores de riesgo de IU en mujeres posmenopáusicas

Los factores de predisposición a las IU varían con la edad. En mujeres premenopáusicas, los factores relativos a las relaciones sexuales tales como el aumento de la frecuencia, el uso de espermicidas o las relaciones con una nueva pareja son predominantes. Por otro lado, los factores para las mujeres posmenopáusicas están relacionados con la edad, como la deficiencia de estrógenos, la incontinencia urinaria, o el prolapso pélvico con

disfunción miccional. En mujeres posmenopáusicas, la insuficiencia de estrógenos podría originar alteraciones en la mucosa de las vías urogenitales y aumentar la frecuencia de las IU. Existe un presunto enlace entre la disminución de los estrógenos, la reducción de los lactobacilos vaginales, el aumento del pH vaginal y el aumento de la colonización con *Enterobacteriaceae* procedente de la zona perianal. Sin embargo, es importante señalar que esta relación es polémica debido a la existencia de datos conflictivos.³⁵ Es muy probable que las mujeres mayores con IUR hayan estado expuestas a antibióticos durante largos periodos de tiempo, lo que podría contribuir a aumentar la vulnerabilidad a las infecciones.³⁶ Los antibióticos, mediante la erradicación de la flora vaginal y periuretral, podrían permitir de forma involuntaria la colonización, y con ello la infección por nuevos uropatógenos. En teoría, los pacientes de mayor edad podrían ser también más propensos a las infecciones debido a los efectos de la edad en el sistema inmunitario, permitiendo a los uropatógenos colonizar más fácilmente el uroepitelio.

Profilaxis de las IUR en mujeres posmenopáusicas

El mayor riesgo teórico de las IUR en mujeres posmenopáusicas convierte la profilaxis en la estrategia clave para este grupo. Ya se ha mencionado previamente el enfoque de tres corrientes recomendado por la AEU con respecto a la prevención. Este enfoque, centrado en 1) la modificación de la conducta y del asesoramiento; 2) la profilaxis no antibiótica; y 3) la prevención antibiótica, está dirigido al uso economizado de antibióticos y a la prevención del desarrollo de la resistencia.³ Los factores de riesgo en las mujeres posmenopáusicas tienden a estar relacionados con la edad y no con conductas modificables (por ejemplo, el uso de espermicidas en mujeres jóvenes). Como resultado, el primer punto de las recomendaciones de la AEU podría ser menos efectivo en las mujeres posmenopáusicas, lo que llevaría a una gran necesidad por la profilaxis no antibiótica e incluiría la prevención con tratamientos inmunoactivos con fármacos como el OM-89.

Algunos de los ensayos resumidos anteriormente²⁷⁻³¹ contaron con participantes posmenopáusicas. Sin embargo, solamente se ha realizado un único estudio sobre la profilaxis con OM-89 específica en mujeres posmenopáusicas con IUR.³⁷ Fue un estudio de control activo, abierto, observacional, pequeño con una duración de 9 meses. El índice

de IU se determinó de forma retrospectiva desde los 6 meses previos al inicio del tratamiento. Los pacientes recibieron una única cápsula diaria de OM-89 durante 3 meses y se les observó durante los 3 meses posteriores. Además, se suministraron dosis de refuerzo durante 10 días en cada uno de los 3 últimos meses. Los sujetos del estudio fueron mujeres posmenopáusicas (n=55, con una edad media de 66,3 años) con IUR. Algunas de ellas no estaban recibiendo tratamiento hormonal. Los resultados de eficacia incluyeron el número de recaídas anteriores y posteriores a la inmunoterapia y la gravedad de la disuria.³⁷ La incidencia de las recaídas disminuyó desde el $3,4 \pm 1,14$ en los 6 meses previos a la inmunoterapia oral hasta el $1,8 \pm 1,59$ durante la fase de supervisión de 9 meses, lo que representa una reducción de la tasa de recaídas del 64,7% en las 55 mujeres con tratamiento oral. En un subgrupo de mujeres con mayor riesgo de infección (n=41) (definido como tal por la existencia de más de 2 IU en los 6 meses anteriores) la tasa media de recaídas se redujo de $3,9 \pm 0,81$ a $2,0 \pm 1,66$, lo que supone casi un 70%.³⁷ Este resultado concuerda con los de Naber et al.,³³ que sugieren que los pacientes con un índice más alto de IU podrían sacar un mayor provecho de la profilaxis con OM-89.³³

Resumen

El mayor riesgo de IU en mujeres posmenopáusicas y la naturaleza de los factores de riesgo, que son menos susceptibles de mejorar con los cambios de conducta, hacen de la profilaxis no antibiótica una herramienta clave para la prevención de infecciones y la reducción de los antibióticos en esta población. Los resultados del único estudio realizado en este grupo sobre la profilaxis con OM-89 coinciden con los realizados en adultos sanos, principalmente mujeres. Es importante destacar que los pacientes con alto riesgo y con antecedentes recientes de IU mostraron una gran reducción en las recaídas, lo que sugiere que los pacientes con mayores necesidades clínicas y con más riesgo de padecer infecciones urológicas podrían beneficiarse más de la profilaxis con OM-89.

CONCLUSIÓN

El fármaco profiláctico inmunoestimulante OM-89 activa tanto el SIA como el innato, impulsando las defensas del huésped contra las IU. El OM-89 ha demostrado su eficacia en mujeres sanas con IUR, tanto premenopáusicas como posmenopáusicas, reduciendo el número de recaídas y de signos y

síntomas de laboratorio con respecto a la cistitis. El aumento del efecto en individuos con un alto riesgo, combinado con las cualidades reductoras de las necesidades antibióticas del OM-89, hacen de esta medida preventiva un importante recurso para los médicos encargados de la administración de antibióticos en el contexto del aumento de la resistencia antibiótica de los uropatógenos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foxman B et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10(8):509-15.
2. Tandogdu Z et al. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J Urol.* 2014;32(3):791-801.
3. Grabe M et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2014. www.uroweb.org.
4. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010;11(5):373-84.
5. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO•SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(1):45-51.
6. Naber KG et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* 2008;54(5):1164-75.
7. Sivick KE, Mobley HL. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: winning back the urinary tract. *Infect Immun.* 2010;78(2):568-85.
8. Karam MR et al. Assessment of immune responses of the flagellin (FliC) fused to FimH adhesin of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol Immunol.* 2013;54(1):32-9.
9. Durant L et al. Identification of candidates for a subunit vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 2007;75(4):1916-25.
10. Russo TA et al. The Siderophore receptor IroN of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* is a potential vaccine candidate. *Infect Immun.* 2003;71(12):7164-9.
11. Volchenkov R et al. The 2011 Nobel Prize in physiology or medicine. *Scand J Immunol.* 2012;75(1):1-4.
12. Bessler WG et al. Immunomodulating effects of OM-89, a bacterial extract from *Escherichia coli*, in murine and human leukocytes. *Arzneimittelforschung.* 2009;59(11):571-7.
13. Ragnarsdóttir B et al. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis.* 2007;196(3):475-84.
14. den Haan JM, Kraal G. Innate immune functions of macrophage subpopulations in the spleen. *J Innate Immun.* 2012;4(5-6):437-45.
15. Bessler WG et al. Immunostimulatory properties of the bacterial extract OM-89 in vitro and in vivo. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(6):324-9.
16. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 1998;392(6673):245-52.
17. Schmidhammer S et al. An *Escherichia coli*-based oral vaccine against urinary tract infections potently activates human dendritic cells. *Urology.* 2002;60(3):521-6.
18. Fujimoto Y, Tedder TF. CD83: a regulatory molecule of the immune system with great potential for therapeutic application. *J Med Dent Sci.* 2006;53(2):85-91.
19. Hildenbrand B et al. IFN- γ enhances T(H)1 polarisation of monocyte-derived dendritic cells matured with clinical-grade cytokines using serum-free conditions. *Anticancer Res.* 2008;28(3A):1467-76.
20. Bessler WG et al. Biological activity of bacterial surface components: bacterial extracts and defined bacterial cell wall components as immunomodulators. *Lung.* 1990;168 Suppl:707-15.
21. Bessler WG et al. Biological activity of bacterial surface components. Immunogenicity and immunomodulatory properties of a bacterial extract from *Escherichia coli*. *Arzneimittelforschung.* 1991;41(3):274-9.
22. Huber M et al. Immunostimulation by bacterial components: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89. *Int J Immunopharmacol.* 2000;22(12):1103-11.
23. Sedelmeier EA, Bessler WG. Biological activity of bacterial cell-wall components: immunogenicity of the bacterial extract OM-89. *Immunopharmacology.* 1995;29(1):29-36.
24. Czerwionka-Szaflarska M, Pawlowska M. Influence of Uro-Vaxom on sIgA level in urine in children with recurrent urinary tract infections. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1996;44(2-3):195-7.
25. Lee SJ et al. Anti-inflammatory effect of an *Escherichia coli* extract in a mouse model of lipopolysaccharide-induced cystitis. *World J Urol.* 2006;24(1):33-8.
26. Frey C et al. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier. *Urol Int.* 1986;41(6):444-6.
27. Schulman CC et al. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Urol.* 1993;150(3):917-21.
28. Magasi P et al. Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur Urol.* 1994;26(2):137-40.
29. Chiavaroli C, Moore A. An hypothesis to link the opposing immunological effects induced by the bacterial lysate OM-89 in urinary tract infection and rheumatoid arthritis. *BioDrugs.* 2006;20(3):141-9.
30. Tammen H. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. The German Urinary Tract Infection Study Group. *Br J Urol.* 1990;65(1):6-9.
31. Bauer HW et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol.* 2005;47(4):542-8.
32. Bauer HW et al. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):451-6.
33. Naber KG et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(2):111-9.
34. Beerepoot MA et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190(6):1981-9.
35. Raz R. Urinary tract infection in postmenopausal women. *Korean J Urol.* 2011;52(12):801-8.
36. Bottex C et al. Efficacy of an immunomodulator in compensating antibiotic-induced immunosuppression. *Int J Immunopath Pharm.* 1989;2:41-8.
37. Popa G et al. Recurrent postmenopausal urinary tract infections. Efficacy of oral immunotherapy with *E. coli* fractions. *Münchener Medizinische Wochenschrift.* 1996;138:713-6.

INFECCIONES URINARIAS EN GRUPOS DE POBLACIÓN ESPECÍFICOS Y POLÉMICA EN TORNO AL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Resumen de las presentaciones seleccionadas de la cumbre OM Pharma/ViforPharma URO-VAXOM® celebrada en Buenos Aires (Argentina) los días 26 y 27 de abril de 2014

Susan Contreras,¹ Juan Guillermo Corrales Riveros,² Enrique Patricio Ubertazzi,³ Peter Tenke,⁴ Joost J. van Middendorp⁵

1. Hospital Militar Dr Carlos Arvelo, Caracas (Venezuela)

2. Servicio de Urología, Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima (Perú)

3. Sección de Uroginecología, Hospital italiano de Buenos Aires, Buenos Aires (Argentina)

4. Departamento de Urología, Hospital Sur de Pest, Budapest (Hungría)

5. Director de investigación, Fundación espinal StokeMandeville, Centro Nacional de Lesiones Espinales, Hospital StokeMandeville, Aylesbury (Reino Unido)

Divulgación: Los autores son consultores generales de la empresa OM/ViforPharma, Meyrin (Suiza).

Reconocimientos: Se ha recibido la ayuda de EwenLegg de ApotheComScopeMedical.

Apoyo: La publicación del presente artículo ha sido financiada por OM/ViforPharma. Los pareceres y las opiniones aquí expresados son de los autores y no necesariamente de OM/ViforPharma.

Citación: EMJ Urol. 2014;7(Suppl 3):31-43.

RESUMEN

Esta cumbre, de carácter educativo y financiada por una beca independiente de OM/ViforPharma, ha reunido a expertos en urología y ginecología procedentes de Europa y Latinoamérica con el fin de conocer y debatir sobre el tratamiento más avanzado de pacientes con infecciones urinarias recurrentes (IUR). El congreso ha incluido conferencias plenarias, talleres y sesiones interactivas que han permitido a los congresistas y presentadores debatir sobre los asuntos internacionales y locales más apremiantes del campo.

Los cambios fisiológicos y anatómicos asociados a las condiciones patológicas y no patológicas, como es el caso de los embarazos, pueden influir en el riesgo de contraer una infección urinaria (IU) y en el tratamiento recomendado. Los factores de riesgo también evolucionan durante la vida del paciente, afectando al tratamiento de las IU. En este artículo se discuten los retos específicos del tratamiento de la enfermedad en subgrupos de pacientes con un alto riesgo de contraer una IU.

IU DURANTE EL EMBARAZO

La profilaxis y un tratamiento seguro y eficaz durante el embarazo es un tema bastante complejo debido a las necesidades dobles, y en muchos casos conflictivas, de la madre y el feto. Durante la gestación se producen una serie de cambios anatómicos y fisiológicos que pueden influir en la frecuencia y el resultado de las IU. Aquí se incluyen la rotación y dilatación del útero, el aumento del volumen del riñón y la inmunosupresión fisiológica.

Las mujeres con antecedentes de IU presentan un mayor riesgo de infección durante el embarazo que aquellas sin antecedentes y las consecuencias de dicha infección podrían ser mucho más graves que en las mujeres no embarazadas.¹

Bacteriuria asintomática (BAS) durante el embarazo

En la actualidad existe un consenso clínico sobre que la BAS es benigna para la mayoría de la población

general, que puede incluso servir como protección contra las IU y que con la excepción de algunas afecciones no debería tratarse.² Sin embargo, hay bastantes pruebas que indican que la BAS durante el embarazo guarda algún tipo de relación con los resultados perinatales,^{1,3} entre los que se incluyen el riesgo de bajo peso al nacimiento, nacimiento pretérmino o muerte neonatal.^{3,4} El potencial para las complicaciones clínicas graves relacionadas con la BAS no está restringido solamente a los fetos. El riesgo de pielonefritis asociada a BAS durante el embarazo es de entre un 20 % y un 40 %, mientras que en las mujeres no embarazadas supone entre un 1% y un 2%.² La pielonefritis es una de las enfermedades infecciosas más graves durante el embarazo debido al alto riesgo de sufrir una sepsis o un problema respiratorio.

Las directrices internacionales recomiendan la detección sistemática de la BAS,^{2,5} aunque no existe un acuerdo con respecto a si la identificación debe realizarse durante el primer² o segundo⁵ trimestre. La relevancia de estas directrices internacionales para la detección sistemática es cuestionable por la enorme variabilidad en los índices de BAS, especialmente por las diferencias entre los países desarrollados y los que están en vías de desarrollo. Un estudio llevado a cabo en Nigeria mostró un índice de infección de aproximadamente el 45%, mientras que en los EE. UU. fue de entre el 2% y el 10%.^{6,7} Se recomienda el tratamiento con antibióticos de la BAS, seguido de controles para evitar desarrollar una pielonefritis (Tabla 1).² Se recomienda un ciclo corto (3 días) de antibióticos para el tratamiento de la BAS

y la elección del antibiótico debe considerarse minuciosamente.² Por ejemplo, medicamentos como la trimetoprima o el sulfametoxazol están contraindicados durante el primer trimestre de embarazo debido a los efectos antifolato y después de las 32 semanas por el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia por el desplazamiento de la bilirrubina desde la albúmina.⁸ El estudio ORACLE, un ensayo controlado aleatorizado (EAC) del tratamiento con antibióticos para la ruptura prematura de las membranas fetales, estudió a los niños hasta los 5 años y descubrió que los tratamientos superiores a 10 días de duración podían ocasionar retrasos mentales o cognitivos.^{9,10} Sin embargo, estos resultados necesitan ser confirmados por otros estudios.

Profilaxis de las IU durante el embarazo

Las estrategias preventivas para las IU durante el embarazo incluyen: tratamientos antibióticos poscoitales (se utilizan menos antibióticos en comparación con profilaxis diarias) para pacientes con antecedentes de IU; el zumo de arándanos (36 mg de proanticianidinas [PAC]) - una revisión de la Cochrane sobre la prevención con arándanos de las IU afirma que la obtención de una dosis suficiente de PAC puede resultar problemática;¹¹ una supervisión continua; y en algunas áreas geográficas, a pesar de las claras pruebas de su eficacia, 100 mg de ácido ascórbico.^{12,13} Una encuesta noruega descubrió que no se incrementaba el riesgo de malformaciones asociadas a la autoingesta de arándanos, pero detectó una posible asociación con el sangrado vaginal tras 17 semanas de embarazo.¹²

Tabla 1: tratamientos para la bacteriuria asintomática y la cistitis durante el embarazo.²

Antibiótico	Duración del tratamiento	Comentarios
Nitrofurantoína	c/12 h, de 3 a 5 días	Evitar en deficiencia G6PD
Amoxicilina 500 mg	c/8 h, de 3 a 5 días	Aumento de la resistencia
Amoxicilina y clavulanato	500 mg c/12 h, de 3 a 5 días	
Cefalexina 500 mg	c/8 h, de 3 a 5 días	Aumento de la resistencia
Fosfomicina 3 g	Dosis única	
Trimetoprima	c/12 h, de 3 a 5 días	Evitar la trimetoprima durante el primer trimestre

G6PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

En un ensayo con nitrofurantoína en mujeres embarazadas con antecedentes de pielonefritis durante la gestación, el tratamiento no resultó ser mejor que la supervisión continua. Sin embargo, como los pacientes con una mala asistencia sanitaria tienden a tener más recidivas sintomáticas, la propia supervisión podría haber tenido un efecto positivo en la reducción de las recidivas.¹³ La mayoría de los estudios sobre la evaluación de la profilaxis antibiótica están obsoletos y son de mala calidad.¹³ Un importante ensayo aleatorizado enfocado a la profilaxis mediante la detección y el tratamiento con nitrofurantoína (5 días) de la BAS se está llevando a cabo en los Países Bajos y debería tratar parcialmente la existente falta de datos actualizados y de calidad. El estudio seguirá a los niños a largo plazo y ofrecerá datos de seguridad de vital importancia con respecto al tratamiento con ciclos cortos de antibióticos.¹⁴

El inmunoestimulante oral OM-89, como profiláctico, cuenta con pruebas sólidas de su eficacia en la reducción de las IUR en mujeres no embarazadas.¹⁵⁻¹⁷ En un pequeño estudio piloto de 62 mujeres embarazadas con IU agudas (semanas de la 16 a la 28), el tratamiento profiláctico diario con OM-89 redujo la incidencia de las IUR del 52,5% en los 6 meses de observación anteriores al estudio al 19,4% durante el propio estudio ($p=0,002$). El OM-89 se toleró bien y todos los neonatos nacieron sanos y con resultados normales en el test de Apgar. El OM-89 tuvo también un efecto significativo en el ahorro de los antibióticos, ya que redujo la proporción de pacientes que necesitaban antibióticos del 55,7% previo hasta el 12,9% durante el estudio ($p=0,0002$).¹⁸ Actualmente no se han realizado estudios de la profilaxis con el OM-89 durante el primer trimestre del embarazo. No se han detectado efectos nocivos directos o indirectos en el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal en estudios con animales. Sin embargo, se necesitan más pruebas para apoyar el uso del producto en estos pacientes. Como medida preventiva, es preferible evitar el uso de OM-89 durante el embarazo.

Resumen

La puesta en práctica de las recomendaciones en la detección sistemática y en el tratamiento de la BAS en mujeres embarazadas es un asunto clave para la protección de este grupo de riesgo frente a las IU graves. Hasta el momento no existe un tratamiento fuerte preventivo basado en pruebas para la BAS o las IUR en el embarazo. La

comprensible renuencia de las mujeres embarazadas a formar parte de los ensayos clínicos, en especial cuando no padecen más complicaciones, hace que la investigación en este ámbito constituya un reto. Sin embargo, ensayos actuales como el estudio Kazemier¹⁴ anterior demuestran que la incorporación es posible y que debe hacerse lo imposible por investigar más los tratamientos profilácticos prometedores como el OM-89. Además, la notificación de los embarazos durante la profilaxis de OM-89 proporcionarán información de seguridad sobre las mujeres, los fetos, el parto y el desarrollo posnatal tras la exposición incidental al fármaco.

IUR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Las IU son comunes en niños mayores y menores de un año. La prevalencia de las IU en la población pediátrica es de alrededor de un 5%, con una incidencia anual en pacientes de 0 a 14 años de 1,7/1000 en varones y de 3,1/1000 en niñas. Las IU son más comunes en los hombres durante el primer año de vida (un 3,9% más de incidencia). Las IU en niños son a veces muy difíciles de diagnosticar ya que, a diferencia de los adultos, los signos y síntomas no son específicos. Actualmente, el tratamiento resulta complejo y supone un efecto negativo para los sistemas de asistencia sanitaria, los pacientes y los familiares.¹⁹

IU pediátricas: síntomas, diagnóstico y estudio de la enfermedad

Las IU en niños menores de 2 años siempre se consideran graves. Los signos y los síntomas no son específicos, pero el mal olor de la orina y la dificultad para la obtención de orina para su análisis debido a las anomalías anatómicas son algunos de ellos. Es probable que las recidivas posteriores a la primera IU sean frecuentes (40% en niñas, 32% en niños) y existe mucho riesgo de cicatrización uretral (entre el 40% y el 70% en IU febril). En niños mayores de 2 años, la fiebre alta sin foco es bastante común junto con afecciones generales y orina con mal olor. Podrían producirse cambios en la micción y los niños podrían sentir una necesidad imperiosa de orinar, una sensación de vaciado incompleto (tenesmo vesical) o disuria. En algunos casos podrían aparecer dolor abdominal difuso, náuseas y vómitos.

La toma de muestras y los análisis de orina son esenciales para el diagnóstico. La definición de un cultivo positivo dependerá del método de

obtención: $>10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC) para toma limpia, $>10^4$ UFC para sondaje y $>10^4$ UFC para punción suprapúbica. Los análisis de orina patológicos que confirmen la existencia de $>6-8$ leucocitos por campo de alta potencia, la presencia de leucocitoesterasa o la presencia de nitritos son también signos positivos de IU. Algunas de estas técnicas son: ecografía de riñón y vejiga, cistouretrográfiamiccional (CUGM), pruebas con ácido dietilentriaminopentaacético, pruebas con ácido dimercaptosuccínico (ADMS) y e imágenes de válvula uretral. La Academia Americana de Pediatría (AAP) en los EE.UU.²⁰ y el Instituto Nacional de Excelencia Clínica en el R.U.²¹ han elaborado una serie de recomendaciones de gran utilidad para el tratamiento y el diagnóstico. Las directrices de la AAP para el diagnóstico recomiendan solo la observación después de una primera IU febril con una US normal. En el caso de presentarse una US anómala o una IUR, deberá realizarse una CUGM. El ADMS no se recomienda a pesar de la existencia de datos que sugieren que esta técnica de diagnóstico podría ser más precisa en algunas dolencias.²²

En niños, entre el 30% y el 40% de las IU son causadas por el reflujo vesicoureteral, una afección que predispone a otras infecciones y a lesiones renales, que podrían llevar a casos de hipertensión e insuficiencia renal.²³ El diagnóstico se realiza por CUGM y tanto los tratamientos médicos como los quirúrgicos están disponibles. Los síndromes disfuncionales de eliminación de orina son frecuentes junto con el reflujo y retrasarán la resolución si no se tratan.²⁴ Otras afecciones comunes que causan IU en niños son la obstrucción urinaria, la disfunción miccional y el estreñimiento. La obstrucción urinaria se asocia a una serie de síndromes entre los que se incluyen: la obstrucción de la unión pieloureteral (una oclusión congénita en la que el uréter se une a la pelvis renal); el megauréter, el agrandamiento del uréter (una consecuencia más que una causa de la obstrucción anatómica primaria); y el ureteroceles, una anomalía congénita a menudo asociada a un uréter duplicado. Cabe señalar que estos síndromes obstructivos también pueden estar asociados al reflujo vesicoureteral. Otras complicaciones que pueden estar asociadas a las IU en niños son la disfunción neurogénica vesical (DNV), la no DNV, el divertículo vesical, las válvulas uretrales posteriores o la insuficiencia de inmunoglobulina A (IgA), entre otras.

IU pediátricas: tratamiento y profilaxis

En función del diagnóstico, se recomienda el tratamiento con antibióticos en niños con IU. Los tratamientos con ácido clavulánico y amoxicilina, sulfamidas, cefalosporinas y nitrofurantoína son los más comunes para IU no complicadas, mientras que para las IU complicadas los aminoglucosidos y las cefalosporinas de tercera generación son los más habituales. La evaluación y el tratamiento de las enfermedades subyacentes que contribuyen a las IUR constituyen piezas instrumentales para las resoluciones exitosas. En el caso de la profilaxis, el metaanálisis de las pruebas disponibles sugieren que la circuncisión neonatal sistemática no previene las IU.²⁵ La profilaxis antibiótica no se recomienda para las IU en niños debido a su baja eficacia, a los efectos secundarios y a su contribución al aumento de la resistencia antibiótica en la población.²⁶⁻²⁸ Existen algunos consejos conflictivos con respecto a la profilaxis en niños con reflujo vesicoureteral: la Asociación Americana de Urología sugiere la profilaxis en niños mayores de 1 año y reconoce que las pruebas no son sólidas.²⁹ Una revisión reciente de la Cochrane no recomienda la profilaxis antibiótica por el riesgo de resistencia.³⁰

Se está avanzando hacia la creación de vacunas viables contra las IU.³¹ Existen datos que sugieren que la respuesta inmunitaria sistémica en vez de la respuesta inmunitaria local es más importante en niños que en adultos³² y un pequeño ensayo ha demostrado que los uropatógenos no activados son eficaces a la hora de reducir las IU.³³ El inmunoestimulante OM-89 está autorizado para la prevención de las IUR en adultos y niños mayores de 4 años. En un estudio piloto, abierto y aleatorizado de la profilaxis con OM-89 frente a la nitrofurantoína participaron 40 niñas (con una edad media de 6,5 años y un rango de entre 2 y 10) con antecedentes de 3 o más IU durante el año anterior. Todos recibieron nitrofurantoína (1 mg/kg) durante una fase de prueba de 6 meses antes de que se cambiase el tratamiento de uno de los grupos y se le suministrase OM-89 durante otros 6 meses durante los que el otro grupo seguía tomando nitrofurantoína. Se siguió estudiando a los participantes durante los 6 meses posteriores al tratamiento y se registraron los casos de IU, disuria y bacteriuria o piuria. Se experimentó un descenso significativo en las recidivas de IU ($p=0,0001$) en ambos grupos durante el periodo de seguimiento ($p=0,0001$) y el OM-89 resultó tan eficaz como la nitrofurantoína en la prevención de las recidivas.³⁴

En un segundo ECAC participaron 38 niños de entre 3 y 13 años que habían padecido entre 2 y 3 IU en los 6 meses anteriores. Todos los pacientes recibieron tanto un tratamiento antibiótico con ácido clavulánico y amoxicilina o con cefalosporinas de segunda o tercera generación como profilaxis de OM-89 o placebo durante un periodo de 3 meses. Se hizo un seguimiento de los pacientes durante los 3 meses posteriores al tratamiento y se registraron los casos de IU y los niveles de IgA secretora (IgAs). El 92% de los participantes tratados con OM-89 no experimentaron ninguna manifestación, en comparación con el 46% del grupo de control. La IgAs, un marcador potencial para la predisposición a las IU, fue baja en todos los pacientes al principio del estudio. Sin embargo, a los 6 meses, el 72% de los participantes tratados con OM-89 mostraron un aumento significativo (65%) en los niveles de IgAs ($p=0,02$) relacionada con una reducción de las recidivas. En el 68% de los pacientes con OM-89, la orina resultó estéril después de 6 meses.³⁵

Resumen

Los diagnósticos precisos son la clave para el cuidado de los niños que padecen IU. Además del tratamiento con antibióticos, la evaluación y el tratamiento de enfermedades subyacentes que contribuyen a las recidivas de las IU son esenciales para obtener resultados exitosos. Los tratamientos inmunoestimulantes, tales como el OM-89, parecen estar bien tolerados y resultan prometedores en la prevención de las recidivas, como también ocurre con las vacunas. Es necesario continuar trabajando con estas estrategias preventivas antes de sacar conclusiones firmes.

PROLAPSO GENITAL E INCONTINENCIA URINARIA: FACTORES DE RIESGO PARA LA IU

Los factores de riesgo para las IU se pueden dividir en dos categorías: factores que exponen al huésped a los uropatógenos potenciales y factores que favorecen la colonización por parte de los uropatógenos. En muchos casos los problemas de suelo pélvico, entre los que se encuentran el prolapso y la incontinencia, y las intervenciones utilizadas para tratarlas exponen a las mujeres a ambos riesgos, lo que origina una epidemia oculta de IUR.

Prolapso genital, anatomía distorsionada y riesgo de infección

Incluso en los casos en los que la anatomía no presenta anomalías, las mujeres tienen un riesgo mayor de colonización por parte de patógenos urinarios que los hombres. La corta longitud de la uretra femenina y la corta distancia entre el meato uretral y el ano predisponen a las mujeres a las IU. Una distancia entre la uretra y el ano inferior a 4,5 cm aumenta el riesgo de contraer IUR.³⁶ Factores como partos, intervenciones quirúrgicas o cuestiones anatómicas (por ejemplo, prolapso) pueden acortar aún más la distancia entre la uretra y el ano. En un ejemplo típico de prolapso uretral, la angulación de la uretra puede ocasionar el acercamiento de la uretra y el ano. Otras afecciones como los desgarros perineales o hiatos genitales pueden reducir también la distancia entre la uretra y el ano y aumentar así las probabilidades de sufrir infecciones.³⁷ Muchas complicaciones, como la alteración del ángulo vesicouretral durante un prolapso o urolitiasis (cálculos urinarios) pueden ocasionar la obstrucción del flujo urinario y estasis urinaria. Que la estasis urinaria predisponga a los pacientes a la IU es uno de los axiomas de la urología, ya que ayuda a la adhesión y multiplicación bacteriana.³⁸ El divertículo uretral o la formación de pequeñas bolsas a lo largo de la uretra, aunque no sea estrictamente una disfunción del suelo pélvico también da lugar a estasis urinaria. Se notificaron IUR en el 30% de las mujeres con divertículo uretral, una afección que también predispone a la urolitiasis, otro factor de riesgo de las IU.

Incontinencia y riesgo de IU

La incontinencia urinaria no tratada aumenta la humedad perineal, creando un ambiente apto para el crecimiento bacteriano. El uso de toallas sanitarias en estos pacientes podría aumentar también el riesgo de IU. La incontinencia es un problema en el cuidado residencial donde el deterioro funcional y cognitivo y el alto índice de otras comorbilidades pueden ocasionar la reducción de la higiene, el aumento de los residuos posmiccionales, el incremento de la necesidad de practicar un sondaje, y por tanto, el crecimiento de los índices de IU. Las mujeres ancianas hospitalizadas experimentan IU de forma más frecuente (50%) que las que no están hospitalizadas (25%).^{39,40}

Factores de riesgo relacionados con el tratamiento

Como norma general, un prolapso genital que no cause incomodidad, infección persistente o dolor no deberá tratarse. Sin embargo, en aquellos casos donde se necesita un tratamiento, suele utilizarse un pesario. Un pesario bien colocado reducirá la estasis y mejorará el vaciado. De la misma manera, si no se coloca de forma correcta o del tamaño adecuado, podría obstruir la micción y provocar una IU. La implantación de un pesario podría ocasionar también leucorrea (vaginosis bacteriana) y facilitar así el crecimiento de *Escherichia coli*. En pacientes que se colocan su propio pesario, una implantación incorrecta aumentaría el riesgo de colonización desde el ano hasta el perineo. El sometimiento a cualquier tipo de intervención quirúrgica aumenta el riesgo de padecer IU, en particular si se manipulan las vías urinarias y se implanta una sonda. El riesgo medio de desarrollar una IU en los 30 días posteriores a una operación es del 1,7%, variando en función del tipo de intervención: 2,6% en una operación colorrectal, 5,6% en la resección del perineo y entre el 10% y el 32% en operaciones para corregir la incontinencia. Las operaciones para corregir la incontinencia urinaria son bastante comunes en la actualidad. En aquellos casos en los que los pacientes con incontinencia también padecen una IUR, la operación podría reducir las recidivas. Sin embargo, tal como se ha dicho anteriormente, las propias operaciones también aumentan la incidencia de IU. En un estudio con 1356 mujeres mayores de 65 años a las que se les implantaron bandas suburetrales (intervención corriente), un tercio notificó IU en los 3 meses posteriores a la intervención y al menos el 50% lo hizo durante el primer año.⁴¹ En los casos de incontinencia grave, podría necesitarse un sondaje uretral. En muchos casos, la implantación de una sonda introduce bacterias en la vejiga y la propia sonda puede favorecer la colonización. El riesgo de IU en pacientes con sondas se incrementa especialmente en pacientes con sondas permanentes o sondajes a largo plazo, como se especificará en la siguiente sección.⁴²

Resumen

Tanto las afecciones como el tratamiento de las anomalías uroginecológicas contribuyen al riesgo de IU. Se requiere aún más trabajo para investigar la epidemiología y los efectos de la enfermedad en este grupo de pacientes. Es probable que la presunta epidemia oculta de IU en pacientes con anomalías

uroginecológicas represente un área de necesidades clínicas insatisfechas.

CISTITIS INTERSTICIAL (CI): ¿GUARDA RELACIÓN CON LAS IUR?

La CI es una enfermedad de la vejiga, caracterizada por la frecuencia y urgencia, la incontinencia urinaria y el dolor pélvico, siendo este el síntoma clave. Los análisis epidemiológicos de la CI se han visto obstaculizados por la falta de una definición globalmente aceptada. Sin embargo, se ha estimado una prevalencia de 18,1/100 000 en mujeres y de 10,6/100 000 en ambos sexos.⁴³ Los pacientes con CI normalmente se presentan a los 20 años y la prevalencia estimada a los 40 es del 3,8%.⁴⁴ Algunos de los signos y síntomas son el dolor o las molestias en la vejiga que aumentan con el llenado y pueden disminuir con la micción, la frecuencia urinaria de entre 10 y 50 veces cada 24 horas, la urgencia causada por el aumento del dolor y la nicturia. Estos síntomas varían en términos de gravedad y pueden ser tanto intermitentes como constantes.^{45,47}

Existe un presunto enlace etiológico entre las IUR y la CI. La etiología precisa de la CI aún no se ha esclarecido, sin embargo, las lesiones vesicales recurrentes debido a varias dolencias, entre las que se incluyen la cistitis, podrían contribuir a la aparición de la enfermedad. Se cree que las lesiones consiguientes a las células uroepiteliales y a los mecanismos de reparación funcionales ocasionan la pérdida de componentes de la orina, como el potasio, en el intersticio, lo que origina una cascada de procesos subsiguientes que podrían ocasionar un dolor neuropático crónico.⁴⁶ La presunta relación entre la IUR y el papel concomitante para la profilaxis debería tenerse en cuenta en los estudios futuros.

SONDAS PERMANENTES: PREVALENCIA Y REDUCCIÓN DE LA INFECCIÓN

El sondaje uretral es una intervención común necesaria para entre el 15% y el 25% de los pacientes en hospitales generales y asilos. Es también la principal causa (entre el 65% y el 75%) de las IU hospitalarias (IUH).^{48,49} El potencial de morbilidad grave en pacientes con IUH asociadas a catéter no debe infravalorarse, ya que las tasas de mortalidad superan hasta en tres veces las de los pacientes con sondas sin IU (nivel de evidencia [LoE, por sus siglas en inglés], IIB).⁵⁰

Incidencia y patogenia de la bacteriuria asociada a catéter (BAC) y de las IU

La incidencia de bacteriuria aumenta entre un 3 y un 8% diariamente tras la inserción de una sonda uretral.^{51,52} El índice de infección del 100% en el mes posterior a la inserción es un ejemplo muy llamativo de los riesgos asociados al sondaje a largo plazo. De hecho, la duración del sondaje es el factor de riesgo más importante en las IU asociadas a la sonda (IUAC). Otros factores de riesgo son la diabetes mellitus, el aumento de la creatinina sérica, el sexo femenino, la ausencia de un uso concomitante de antibióticos, indicaciones distintas a las intervenciones quirúrgicas, errores en el mantenimiento de la sonda o la colonización microbiana de la bolsa de drenaje (LoEIIa-III)⁵³⁻⁵⁵, entre otros. El 20% de los pacientes sufrirá una colonización inmediatamente después del sondaje (LoEIIa).^{50,51} Después de la inserción, los pacientes seguirán siendo vulnerables a la colonización a través de las vías intraluminales, incluyendo el ascenso bacteriano por el lumen de la sonda y el reflujo de la orina desde las bolsas ya contaminadas y a través de las vías extraluminales con la ascensión por la superficie extraluminal de la sonda desde la uretra. La formación de biopelículas crea un entorno favorable para la colonización a través de la vía extraluminal.⁵⁶

Prevención de las IUAC

Actualmente existen tres recomendaciones internacionales destinadas a reducir las IUAC⁵⁷⁻⁵⁹ y existen tres tramos de medidas de prevención con respecto al sondaje uretral permanente, la bacteriuria y las complicaciones asociadas a la bacteriuria.

Prevención de los sondajes

La forma más efectiva de prevención primaria de las IUAC es evitar los sondajes. Los datos disponibles sugieren que aproximadamente el 30% de los sondajes iniciales son innecesarios (LoEIIaB).^{53,60,61} El primer paso hacia la prevención de las IUAC debería ser precisamente reducir los sondajes innecesarios. Deberían ofrecerse programas educativos y recordatorios a los médicos y enfermeras para evitar así los sondajes innecesarios.⁶¹ Cuando los sondajes son necesarios, deberían utilizarse los sondajes intermitentes como alternativa a los sondajes permanentes a corto (LoEIIa) y largo plazo.^{62,63} El sondaje suprapúbico, en el que se implanta un sistema de drenaje en la vejiga a través

de una pequeña incisión en la piel (LoE III)^{57,59} deberá tenerse en cuenta tanto para los sondajes a corto plazo como para los sondajes a largo plazo.⁵¹ Los datos relativos a la eficacia de los sondajes suprapúbicos en la reducción significativa de las IUAC son insuficientes. Sin embargo, según un metaanálisis de 1991, los sondajes suprapúbicos reducen el índice de BAC, las molestias y el número de nuevos sondajes.⁵²

Prevención de la BAC

La reducción de la duración del sondaje es probablemente el método más efectivo para prevenir la bacteriuria. En un estudio prospectivo de pacientes ingresados y en cuidados intensivos, hasta a un 47% de los 912 pacientes-días se les practicó un sondaje injustificado.⁵⁴ El uso de técnicas asépticas para la inserción de sondas previene la bacteriuria. Existe cierta controversia sobre el uso de una técnica limpia en vez de una estéril en la reducción de las IUAC. Los datos de un ECAC sugieren que no afecta al índice de BAC o IUAC (LoEIIb).⁶⁴ Sin embargo, el Centro para el Control de las Enfermedades recomienda utilizar técnicas asépticas y equipos estériles para el cuidado de enfermos agudos (LoE IB).⁵⁸ El uso de un sistema cerrado resulta también efectivo para la reducción de la BAC (LoEIIa), con un 50% de incidencia de BAC asintomática en 14 días en un sistema cerrado frente al 95% en 96 horas en un sistema abierto.^{65,66} Un metaanálisis demostró que el uso de sondas recubiertas con agentes antibióticos redujeron la BAC y la IUAC en los pacientes con sondajes a corto plazo, especialmente en el ámbito de los cuidados intensivos (LoEIIa-III).⁶⁷ Las sondas recubiertas de silicona son resistentes a la adherencia bacteriana, pero en un estudio sobre orina infectada con *Proteus mirabilis*, ninguna sonda previno la oclusión después de 56 horas.⁶⁸ El revestimiento de heparina de las sondas reduce la incrustación bacteriana *in vitro* e *in vivo*, probablemente debido a su fuerte electronegatividad.⁶⁹⁻⁷¹ Del mismo modo, el revestimiento con fosforilcolina redujo la incrustación en los stents uretrales.⁷² Un nuevo enfoque que utiliza ondas acústicas superficiales ha demostrado recientemente que se interrumpe la formación de biopelículas de forma efectiva *in vivo*⁷³ y que podría reducir también las IUAC en pacientes con sondas permanentes.⁷⁴

Prevención de las complicaciones de las IUAC

Las medidas preventivas secundarias, destinadas a la progresión de la infección y sus complicaciones,

incluyen la profilaxis antibiótica y la detección sistemática de la BAS, además de un tratamiento. La detección sistemática y el tratamiento de la BAS asintomática no se recomiendan debido a la inexistencia de ventajas en el tratamiento. EL tratamiento antibiótico sistémico para la BAC asintomática solo se recomienda en pacientes sometidos a operaciones urológicas o implantaciones de prótesis (LoE A) si el tratamiento es parte de un plan para controlar una infección nosocomial debido a un organismo virulento (LoE B), en pacientes con un alto riesgo de sufrir complicaciones infecciosas graves (LoE C), durante el embarazo (LoE B) y en infecciones causadas por cepas que originen una incidencia alta de bacteriemia (LoE B).

Un metaanálisis de los sondajes a corto plazo no recomendó la profilaxis antibiótica sistemática. Sin embargo, los autores concluyeron que la profilaxis antibiótica es eficaz en algunos contextos posoperatorios.⁶² A la luz de las pruebas anteriores, la profilaxis antibiótica debe utilizarse de forma sistemática solamente en pacientes con alto riesgo de complicaciones graves asociadas a las IU (por ejemplo, granulocitopenia u operaciones urológicas o ginecológicas recientes). Los datos sobre otras medidas preventivas tienden a ser negativos o inconcluyentes. Las sales de metamina no deben usarse de forma sistemática (LoE C). La información sobre la profilaxis con arándanos es insuficiente

(LoE D) y los datos sobre el ácido ascórbico, contradictorios. La irrigación con antisépticos, como la povidona yodada o la clorhexidina, o con antibióticos no es eficaz en la mayoría de los pacientes. Algunos pacientes con sondajes y lesiones en la médula espinal (LME) han sido tratados con éxito con OM-89.⁷⁵

Resumen

Los pacientes con sondas urinarias permanentes tienen un mayor riesgo de contraer una IU. Actualmente, los métodos más eficaces para la prevención de las IUAC parecen guardar relación con la reducción del uso de la sonda. Los esfuerzos tecnológicos por mejorar el diseño de las sondas o la adhesión meta con métodos sonoros novedosos parecen prometedores. Las medidas preventivas actuales carecen de una eficacia amplia y se necesita investigar más los compuestos alternativos.

DNV: PREVENCIÓN DE LAS IU SINTOMÁTICAS RECURRENTE

La DNV puede estar causada por una gran variedad de afecciones clasificadas por la región del sistema nervioso afectado: el cerebro, la médula espinal suprasacra y la médula espinal sacra o nervio periférico.⁷⁶ La función de la vejiga se controla mediante un equilibrio complejo de la inervación simpática, somática y parasimpática.

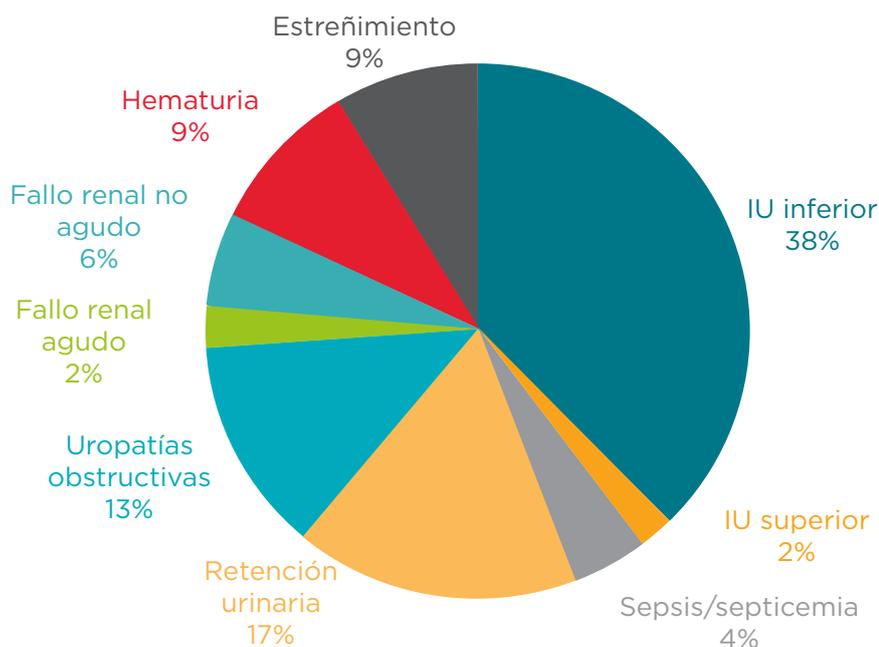


Figura 1: Comorbilidades asociadas al síndrome de vejiga neurogénica.⁸²

IU: infección urinaria.

Los desequilibrios en la actividad neuronal entre estos sistemas podrían causar síndromes de sobreactividad, como la disinergia esfínter detrusor. En esta dolencia, existe una alteración en la coordinación entre el detrusor y el esfínter durante la micción, lo que origina una cierta incapacidad a la hora de orinar. La disinergia del esfínter del detrusor se asocia a episodios repetidos de IU y a lesiones a largo plazo más graves de las vías urinarias.⁷⁷ A pesar de presentar algunas semejanzas, esta afección es distinta a la vejiga atónica o incontinencia causada por las lesiones en el nervio periférico.

Las lesiones que afectan a las secciones caudales de la médula espinal (segmentos sacros de s2 a s4) ocasionan disfunción renal y de la vejiga debido a la alteración somática y parasimpática. Es importante destacar que en pacientes con este tipo de lesión, las funciones de la mayor parte de los órganos internos permanece intacta debido a la inervación vagal.⁷⁸ La IU es una de las complicaciones más comunes en las LME, lesiones cerebrales traumáticas e infartos cerebrales.⁷⁹⁻⁸¹ La IU inferior es la complicación médica más habitual en pacientes con DNV (incidencia anual del 31,3%). Sin embargo, afecciones más serias, como la sepsis o septicemia (incidencia anual del 3,7%), y el fallo renal agudo (incidencia anual del 4,6%) no son poco frecuentes en esta cohorte (Figura 1).⁸² Actualmente no hay pruebas sólidas suficientes sobre la incidencia de la IUR en la DNV, ya que la mayoría de los datos se centran en las LME.

IUR en DNV asociada a LME: incidencia y factores de riesgo

Tanto la localización como la gravedad de la LME afecta al pronóstico y al tratamiento de la vejiga. Los distintos niveles de lesión incluyen la tetraplejía, que afecta a extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, y la paraplejía, que afecta al tronco o las extremidades inferiores, mientras que la gravedad puede ser completa, en la que no existe función sensorial o motora por debajo del nivel de la lesión; o incompleta, con una función limitada. El tratamiento de la vejiga de los pacientes con paraplejía o tetraplejía requiere más habilidad y destreza por ser distinto el tratamiento. Las directrices actuales reconocen la complejidad del tratamiento de la vejiga en esta población y dejan un amplio margen de interpretación.⁷⁶

La predicción del pronóstico resulta complicada en las fases iniciales posteriores a las lesiones espinales

y en general se hará todo lo posible por permitir la transición de la gestión sondaje permanente de la vejiga a un régimen intermitente, siempre y cuando sea posible. La importancia de la transición a un régimen intermitente se ilustra en uno de los pocos trabajos que abordan la epidemiología de la DNV en los pacientes hospitalizados con LME. Como era de esperar, los índices de IU eran mucho mayores en los pacientes con sondas permanentes (2,72 episodios/100 personas-días, OR [CI] 7,77 [5,8 a 10,4]) en comparación con los sondajes intermitentes (0,41 episodios/100 personas-días, OR [CI] 0,42 [0,31 a 0,58]).⁸³ En general, los pacientes con LME sufrieron 2,5 episodios de IU por año. La relación de este índice de IU con los pacientes de LME en la comunidad se desconoce.

Junto con los sondajes, otros factores de riesgo de las IUR en pacientes con LME son el nivel de independencia funcional, la presencia de reflujo vesicoureteral y la duración de la DNV, entre otros. El perfil exacto de los factores de riesgo todavía no se ha esclarecido por la frecuente concurrencia de los sondajes y la reducción de la independencia funcional en pacientes tetrapléjicos, además del efecto reducido de la inervación simpática del bazo en el sistema inmunitario.⁸³ Desde la perspectiva del diagnóstico de las IU, la falta de estímulos sensoriales significa que el paciente puede no conocer los síntomas típicos, como lo son la disuria y la necesidad imperiosa de orinar. Por todo ello, definir y diagnosticar una IU sintomática es una tarea complicada.

Profilaxis de las IUR en DNV asociada a LME: valoración crítica de la bibliografía

Una búsqueda sistemática de la bibliografía existente llevada a cabo por nuestro grupo de investigación, que tenía por objeto la recogida de los datos necesarios para el diseño de un estudio piloto en este grupo de pacientes, reveló cinco ECAC centrados en la profilaxis de las IUR sintomáticas en DNV.^{84,88} Se utilizó una amplia gama de definiciones de la IU sintomática y se investigaron una serie de intervenciones en las que se usaron antibióticos como la nitrofurantoína y el ciprofloxacino,^{79,80} probióticos con las cepas no virulentas de E. Coli 83972 y HU2117^{86,87} y sondas hidrofílicas.⁸⁸ Existieron ciertas diferencias con respecto a la calidad de los estudios y la validez de los resultados de los dos informes anteriores se vio comprometida por la falta de información sobre el tamaño del grupo y la duración del seguimiento.^{84,85} Hubo también problemas de comparabilidad entre los dos ensayos

por la variabilidad en las medidas utilizadas para los resultados.⁸⁴⁻⁸⁸

La dificultad mencionada anteriormente en la definición de la IU sintomática en pacientes con LME, además del aparente desacuerdo con respecto a las definiciones utilizadas en los ensayos clínicos, son también factores influyentes en los resultados de la interpretación de dichos trabajos que podrían llevar a conclusiones erróneas.⁸⁴⁻⁸⁸ Las definiciones utilizadas en los dos ensayos clínicos llevados a cabo por Darouiche y sus compañeros,^{86,87} en el que se combinan las pruebas de la bacteriuria, la activación del sistema inmunitario (piuria y fiebre) y una lista de signos y síntomas específicos para eludir la pérdida sensorial (malestar flanco o suprapúbico, espasmos en la vejiga, aumento de la espasticidad o empeoramiento de la disreflexia) ofrecen un enfoque alentador. Se mezclaron los resultados de los dos ensayos con antibióticos. No se notificó ningún tipo de reducción en las IUR en el ensayo clínico con nitrofurantoína.⁸⁴ Si se informó de la prevención de las IUR con ciprofloxacino. Sin embargo, la validez de estos resultados es cuestionable, tal y como se mencionó anteriormente.⁸⁵ Cabe destacar que debido al problema de la resistencia antibiótica, no se recomienda la profilaxis antibiótica sistemática, excepto en pacientes con antecedentes de IU graves.⁷⁶ El uso de una sonda hidrofílica no reduce

el índice de IUR, pero sí reduce el índice de IU tratadas, a pesar de la falta de resultados primarios definidos en este ensayo clínico.⁸⁸ A pesar de los asuntos metodológicos con respecto a la distribución de los grupos y las dificultades con la vacunación de los pacientes, los resultados de los dos ensayos clínicos probióticos, los cuales notificaron una reducción de las IUR, son prometedores.^{86,87}

OM-89 para el tratamiento de IUR en DNV asociada a LME

Existe un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo que investiga la eficacia del inmunoestimulante oral OM-89 para el tratamiento de la bacteriuria en pacientes parapléjicos (n=49) y tetrapléjicos (n=18) con DNV.⁷⁵ Los grupos de estudio se formaron en función del nivel de lesión y etiología de la DNV y todos los pacientes se trataron con sondajes intermitentes. No se valoraron las IUR sintomáticas. El tratamiento con OM-89 redujo la incidencia de bacteriuria ($\geq 10^4$ UFC/ml por periodo de tratamiento). Esta reducción continuó durante el seguimiento del grupo posterior al estudio cruzado, lo que sugirió un efecto protector a largo plazo posiblemente mediado por el incremento de las defensas del huésped (Figura 2). El OM-89 tuvo un efecto economizador de antibióticos y fue bien tolerado (acontecimientos adversos del 9,4% en el caso del OM-89 frente al 9,1% del placebo).

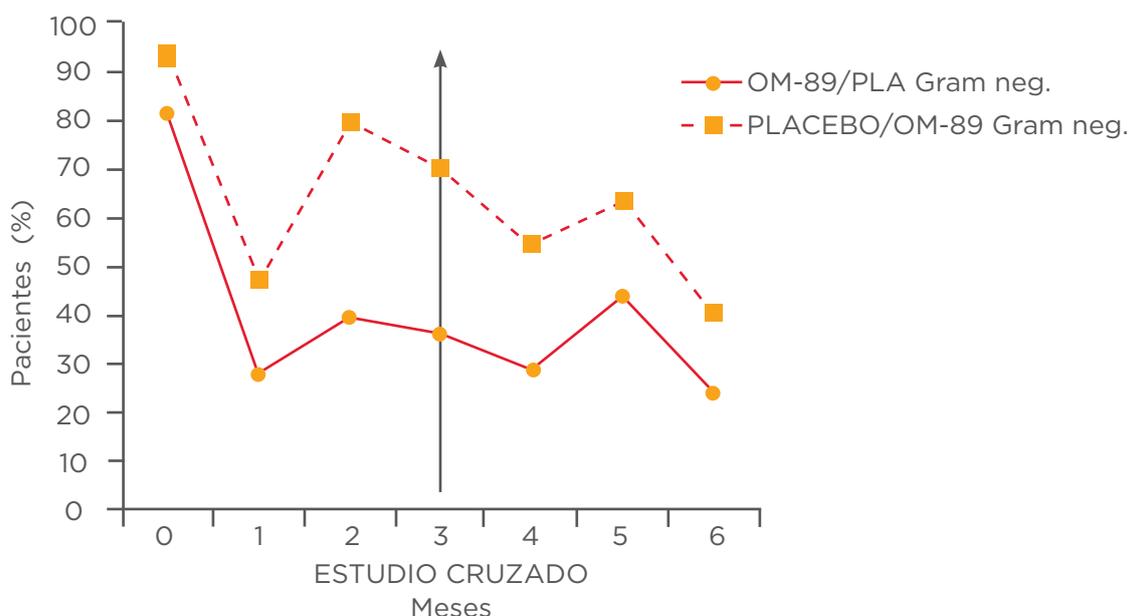


Figura 2: Porcentaje de pacientes con bacteriuria gramnegativa de $\geq 10^4$ UFC/ml por periodo de tratamiento.⁷⁵

UFC: unidades de formación de colonias; FLA: fosfolipasa A.

Resumen

A pesar de los datos epidemiológicos limitados existentes, está claro que las IUR representan una carga importante para los pacientes con DNV. Las recomendaciones actuales para la DNV dan cabida a la interpretación personal. Sin embargo, los organismos institucionales reconocen la necesidad de investigar aún más en nuevos enfoques para el tratamiento de las enfermedades infecciosas.⁸⁹ La investigación de las IUR en una población con DNV compleja es un reto, una cuestión destacada por el limitado número de ECAC que investigan la profilaxis en este grupo concreto y los aspectos metodológicos del mismo. Si lo que se quiere es progresar en el alivio de carga que suponen las IUR para los pacientes con DNV, las futuras investigaciones deben asentarse sobre definiciones basadas en pruebas de IU sintomáticas en DNV

y sobre una metodología sólida en un tamaño de muestra mayor.

CONCLUSIÓN

Cada una de las enfermedades anteriores son completamente diferentes y presentan factores únicos de predisposición al aumento de riesgo de desarrollar IUR. Los datos de calidad son especialmente escasos con respecto a las medidas preventivas que podrían reducir las IUR en los grupos anteriores, muchos de los cuales son grupos de riesgo para la morbilidad significativa relativa a la IU. El conjunto de estas enfermedades patológicas necesita una mayor investigación enfocada a la reducción de las tasas de prevalencia y recidivas de las IU mediante diferentes estudios de tratamientos prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mazor-Dray E et al. 510: Maternal urinary tract infection: Is it an independent risk factor for adverse pregnancy outcomes? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6) Suppl A:S150.
2. Grabe M et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2014. www.uroweb.org.
3. Romero R et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989;73(4): 576-82.
4. Naeye RL. Causes of the excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary-tract infections. *N Engl J Med.* 1979;300(15):819-23.
5. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;149(1):43-7.
6. Imade PE et al. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women. *N Am J Med Sci.* 2010;2(6):263-6.
7. Nicolle LE et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):643-54.
8. Ho JM, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ.* 2011;183(16):1851-8.
9. Kenyon SL et al. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet.* 2001;357(9261):979-88.
10. Bedford Russell AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *BJOG.* 2006;113(7):758-65.
11. Jepson RG et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD001321.
12. Heitmann K et al. Pregnancy outcome after use of cranberry in pregnancy--the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:345.
13. Schneeberger C et al. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD009279.
14. Kazemier BM et al. Costs and effects of screening and treating low risk women with a singleton pregnancy for asymptomatic bacteriuria, the ASB study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:52.
15. Bauer HW et al. Prevention of recurrent urinary tract infections with immunoinactive *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):451-6.
16. Naber KG et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(2):111-9.
17. Beerepoot MA et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190(6):1981-9.
18. Baerschi R et al. Bacterial extract for the prevention of recurrent urinary tract infections in pregnant women: a pilot study. *Int J Immunotherapy.* 2003;19: 25-31.
19. National Institute of Clinical Excellence. 2007 UTI in children. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11819/36030/36030.pdf>. Accessed: May 2014.
20. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011;128(3):595-610.
21. National Institute of Clinical Excellence. Evidence update 2013 UTI in children. Available at: <http://www.chimat.org.uk/resource/item.aspx?RID=176960>. Accessed: May 2014.
22. Preda I et al. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr.* 2007;151(6):581-4.
23. Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics.* 1999;103(4):e54.
24. Koff SA et al. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol.* 1998;160(3 Pt 2):1019-22.
25. Jagannath VA et al. Routine neonatal

- circumcision for the prevention of urinary tract infections in infancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD009129.
26. Williams GJ et al. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD001534.
27. Kizilca O et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int.* 2012;54(6):858-62.
28. Conway PH et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA.* 2007;298(2):179-86.
29. Peters CA et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol.* 2010;184(3):1134-44.
30. Nagler EV et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD001532.
31. Brumbaugh AR, Mobley HL. Preventing urinary tract infection: progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(6):663-76.
32. Kantele A et al. Local immune response to upper urinary tract infections in children. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(3):412-7.
33. Nayir A et al. The effects of vaccination with inactivated uropathogenic bacteria in recurrent urinary tract infections of children. *Vaccine.* 1995;13(11):987-90.
34. Lettgen B. Prevention of recurrent urinary tract infections in female children: OM-89 immunotherapy compared with nitrofurantoin prophylaxis in a randomized pilot study. *Cur Ther Res.* 1996;57(6):464-5.
35. Czerwionka-Szaflarska M, Pawlowska M. Influence of uro-vaxom on sIgA level in urine in children with recurrent urinary tract infections. *Arch Immunol Ther Exp.* 1996;44:195-7.
36. Hooton TM et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 1999;29(6):1600-1.
37. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am.* 2011;95(1):27-41.
38. Heyns CF. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. *World J Urol.* 2012;30(1):77-83.
39. Nicolle LE. SHEA long-term-care-committee urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(3):167-75.
40. Nicolle LE et al. Antimicrobial use in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17(2):119-28.
41. Anger JT et al. Complications of sling surgery among female Medicare beneficiaries. *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):707-14.
42. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med.* 2000;160(5):678-82.
43. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1975;64:75-7.
44. Pain.com. Diagnosis and management of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. 2014. Available at: www.pain.com. Accessed: May 2014.
45. Payne CK et al. Interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *J Urol.* 2007;177(6):2042-9.
46. Hanno PM, "Ch.23: Painful Bladder Syndrome (Interstitial Cystitis)", Hanno PM et al (eds.), *Penn Clinical Manual of Urology (2007)*, Philadelphia: Saunders, pp. 217-34.
47. Rosenberg MT et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: symptom recognition is key to early identification, treatment. *Cleve Clin J Med.* 2007;74(Suppl 3):S54-62.
48. Bouza E et al. 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.
49. Johansen TE et al. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol.* 2007;51(4):1100-11.
50. Platt R et al. Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *N Engl J Med.* 1982;307:637-42.
51. Garibaldi RA et al. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med.* 1974;291(5):215-9.
52. Classen DC et al. Prevention of catheter-associated bacteriuria: clinical trial of methods to block three known pathways of infection. *Am J Infect Control.* 1991;19(3):136-42.
53. Jain P et al. Overuse of the indwelling urinary tract catheter in hospitalized medical patients. *Arch Intern Med.* 1995;155:1425-29.
54. Hooton TH et al. The joint association of multiple risk factors with the occurrence of nosocomial infection. *Am J Med.* 1981;70:960-70.
55. Warren J et al, "Catheter-Associated Bacteriuria And The Role Of Biomaterial In Prevention," Naber KG et al (eds.), *Nosocomial and health care associated infections in urology (2001)*, Plymouth: UK, pp. 153-76.
56. Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Am J Infect Control.* 2004;32(3):177-83.
57. Tenke P et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31 Suppl 1:S68-78.
58. Gould CV et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(4):319-26.
59. Hooton TM 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. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):625-63.
60. Saint S et al. Are physicians aware of which of their patients have indwelling urinary catheters? *Am J Med.* 2000;109(6):476-80.
61. Munasinghe RL et al. Appropriateness of use of indwelling urinary catheters in patients admitted to the medical service. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(10):647-9.
62. Niël-Weise BS, van den Broek PJ. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004201.
63. Saint S et al. Condom versus indwelling urinary catheters: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(7):1055-61.
64. Duffy LM et al. Clean intermittent catheterization: safe, cost-effective bladder management for male residents of VA nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:865-70.
65. Kunin CM, McCormack RC. Prevention of catheter-induced urinary-tract infections by sterile closed drainage. *N Engl J Med.* 1966;274(21):1155-61.
66. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians.* 1956;69:56-64.
67. Johnson JR et al. Systematic review: antimicrobial urinary catheters to prevent catheter-associated urinary tract infection in hospitalized patients. *Ann Intern Med.* 2006;144(2):116-26.
68. Morris NS et al. Which indwelling urethral catheters resist encrustation by *Proteus mirabilis* biofilms? *Br J Urol.* 1997;80(1):58-63.
69. Ruggieri MR et al. Reduction of bacterial adherence to catheter surface with heparin. *J Urol.* 1987;138(2):423-6.
70. Riedl CR et al. Heparin coating reduces encrustation of ureteral stents: a preliminary report. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):507-10.
71. Tenke P et al. Bacterial biofilm formation

- on urologic devices and heparin coating as preventive strategy. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23 Suppl 1:S67-74.
72. Stickler DJ et al. Strategies for the control of catheter encrustation. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):499-506.
73. Hazan Z et al. Effective prevention of microbial biofilm formation on medical devices by low-energy surface acoustic waves. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(12):4144-52.
74. Nagy K et al. The effectiveness of acoustic energy induced by UroShield device in the prevention of bacteriuria and the reduction of patients' complaints related to long-term indwelling urinary catheters. 26th Annual Congress of the European Association of Urology, Vienna, Austria, 20 March, 2011.
75. Hachen HJ. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol*. 1990;143(4):759-62.
76. National Institute of Clinical Excellence. Urinary incontinence in neurological disease: management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease. 2012. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13855/60379/60379.pdf>. Accessed: May 2014.
77. Reynard JM et al. Sphincterotomy and the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: current status, future prospects. *Spinal Cord*. 2003;41(1):1-11.
78. "Ch. 16: Neural Integration II: The Automatic Nervous System And Higher Order Functions." Martini FH et al. (eds.), *Fundamentals of anatomy and physiology* (2013) 9th Edition, Pearson Benjamin Cummings:London.
79. New PW, Jackson T. The costs and adverse events associated with hospitalization of patients with spinal cord injury in Victoria, Australia. *Spine*. (Phila Pa 1976). 2010;35(7):796-802.
80. Whyte J et al. Medical complications during inpatient rehabilitation among patients with traumatic disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(10):1877-83.
81. Langhorne P et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*. 2000;31(6):1223-9.
82. Manack A et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(3):395-401.
83. Esclarín De Ruz A et al. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol*. 2000;164(4):1285-89.
84. Kuhlemeier KV et al. Long-term follow-up of renal function after spinal cord injury. *J Urol*. 1985;134(3):510-3.
85. Biering-Sørensen F et al. Ciprofloxacin as prophylaxis for urinary tract infection: prospective, randomized, cross-over, placebo controlled study in patients with spinal cord lesion. *J Urol*. 1994;151(1):105-8.
86. Darouiche RO et al. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1531-4.
87. Darouiche RO et al. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology*. 2011;78(2):341-6.
88. Cardenas DD, Hoffman JM. Hydrophilic catheters versus noncoated catheters for reducing the incidence of urinary tract infections: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(10):1668-71.
89. Department of Health, UK. Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013-2018. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/244058/20130902_UK_5_year_AMR_strategy.pdf. Accessed: May 2014.