

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. El 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

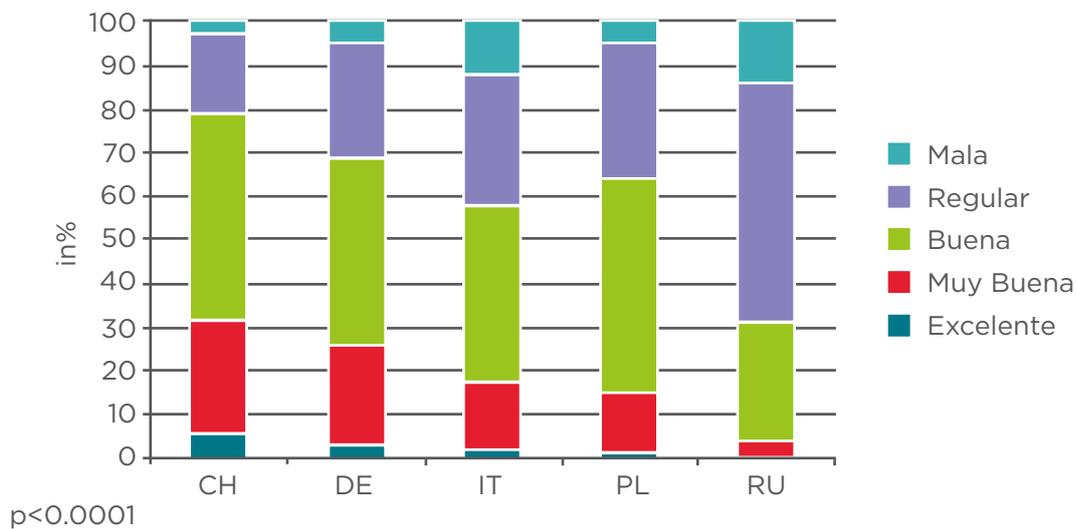


Figura 1: Opinión general de las participantes sobre su salud

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. Chiavaro 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.