

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 (Hungria)

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

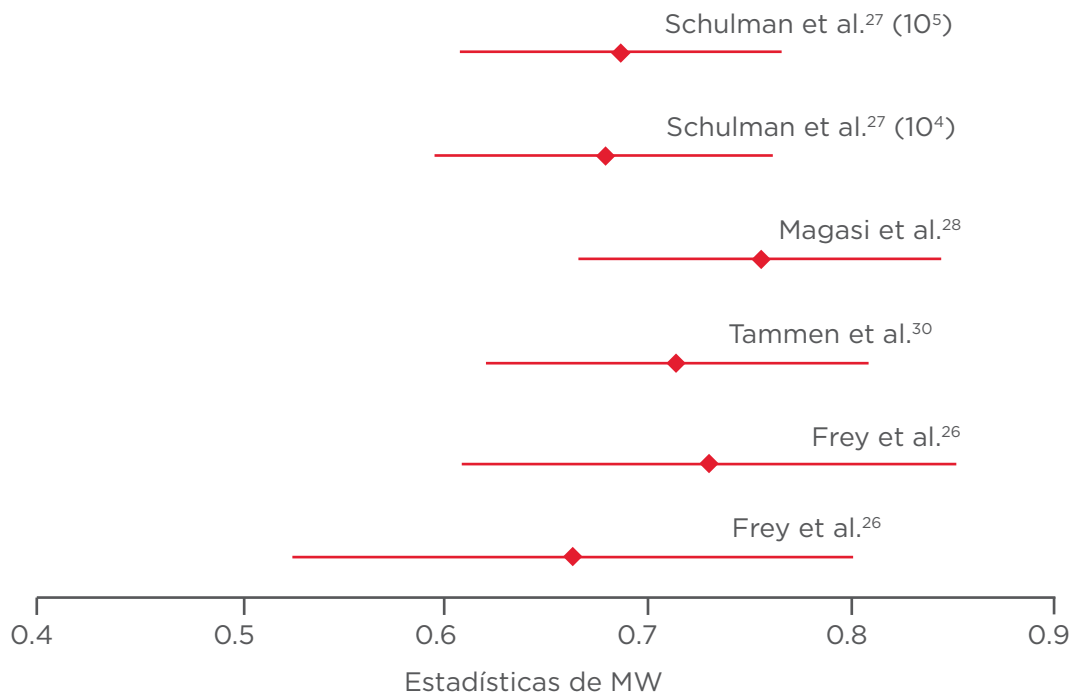


Figura 1: Análisis estadístico de Mann Whitney (MW) de ensayos clínicos controlados con placebo de la profilaxis con OM-89.

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.