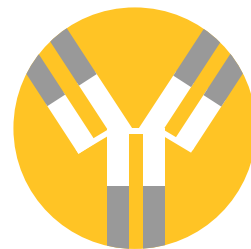


VACUNAS BACTERIANAS EN EL TRATAMIENTO
DE PACIENTES CON CISTITIS DE REPETICIÓN.
EXPERIENCIA CLÍNICA.

Barajas del Rosal C* y Ruíz de Burgos JE**

*Clínica Barajas, Madrid; ** Centro de Especialidades Urológicas, Madrid



INMUNAL

INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA Y ALERGIA S.A.U.

VACUNAS BACTERIANAS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CISTITIS DE REPETICIÓN. EXPERIENCIA CLÍNICA.

Barajas del Rosal C* y Ruíz de Burgos JE**

*Clínica Barajas, Madrid; ** Centro de Especialidades Urológicas, Madrid

RESUMEN

Las cistitis constituyen una de las principales infecciones bacterianas en mujeres afectando hasta al 50% en algún momento de la vida. De ellas hasta el 10% desarrolla un cuadro de cistitis recurrente, que precisa la administración frecuente de antibióticos. En los últimos años se ha sugerido que la inmunoterapia con diferentes preparados bacterianos puede ayudar a controlar los cuadros de cistitis recurrentes, reduciendo la frecuencia de las infecciones en estas pacientes. Hemos estudiado la evolución clínica en un grupo de 38 pacientes con cistitis de repetición atendidas en nuestra consulta, que recibían autovacunas bacterianas reforzadas a causa de procesos infecciosos de origen ORL. Todas las pacientes habían padecido dos o más cuadros de cistitis durante los 6 meses anteriores a la administración de la vacuna. En los 6 meses siguientes a la instauración del tratamiento con la vacuna, sufrieron un síndrome cistítico 11 pacientes, de las cuales mostraron urocultivos positivos 7 casos. Esto equipararía la incidencia de recurrencia de la cistitis en estas pacientes (29%) a la que se ha reportado en la población general. En conclusión, en nuestra experiencia la administración de autovacunas bacterianas podría contribuir a reducir la tasa de recurrencias de episodios de infección urinaria y potencialmente, reducir las necesidades de tratamiento con antibióticos en pacientes con cistitis de repetición.

INTRODUCCIÓN

La infección urinaria (IU) es una de las principales causas de infección bacteriana en la mujer joven y de mediana edad. Se estima que entre el 40 y el 50% de mujeres sufrirán algún episodio de cistitis a lo largo de su vida. De ellas aproximadamente el 25% sufrirá alguna recurrencia y entre el 2 y el 10% sufrirá múltiples episodios recurrentes^{1,2}.

Se han identificado diversos factores de riesgo asociados con la aparición de IU de repetición, afectando de modo diferente a pacientes pre y post-menopáusicas. Entre las pacientes más jóvenes factores como la actividad sexual, particularmente con el uso de espermicidas, supone un importante factor de riesgo para la cistitis de repetición. Por el contrario, en pacientes de más edad con frecuencia la infección urinaria aparece en el contexto de alteraciones anatómicas como la presencia de sondas^{3,4}. La herencia parece condicionar también de manera importante la aparición de IU, ya que se produce con más frecuencia en personas con fenotipo no secretor del grupo sanguíneo

ABO⁵. Desde el punto de vista microbiológico la mayor parte de las IU (incluyendo las formas recurrentes) son causadas por *Escherichia coli*, produciendo hasta el 95% de los casos, seguida por *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp* y otras especies menos frecuentes⁶.

El tratamiento de la IU se basa en la administración de los antibióticos adecuados. Sin embargo en el caso de las cistitis de repetición, implica el uso de antibióticos a largo plazo, pudiendo ser administrados mediante diversas pautas, como el tratamiento a largo plazo, la profilaxis poscoital o el tratamiento autoadministrado por las pacientes⁴. La administración de profilaxis antibiótica durante largos periodos condiciona con frecuencia la generación de cepas de bacterias resistentes a los tratamientos de elección en IU, como penicilinas, trimetoprim-sulfametoxazol o antibióticos más modernos. Esto puede favorecer la aparición de recidivas al crear un círculo vicioso en el que las necesidades de antibióticos son cada vez mayores, lo que condiciona la aparición de más resistencias, con más necesidades de antibióticos.

En este sentido resultan de gran interés tratamientos alternativos como la inmunoterapia, orientados a la prevención de las recidivas, incrementando las resistencias naturales del sistema urinario frente a los uropatógenos. La administración de antígenos bacterianos en forma de cápsulas orales o de supositorios vaginales, se ha mostrado eficaz en la reducción de la frecuencia de recidivas de IU en diversos trabajos^{7,8,9}. En este trabajo presentamos la evolución clínica de un grupo de mujeres con cistitis de repetición, que estaban recibiendo tratamiento con autovacunas bacterianas a causa de infecciones recidivantes de vías aéreas superiores.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha estudiado un grupo de 38 mujeres de edades comprendidas entre 24 y 87 años (media de edad 52 años) que presentaban cistitis de repetición, definida como la aparición de dos episodios o más de dos episodios de síndrome cistítico en un periodo de 6 meses. La distribución por edades de las pacientes se muestra en la Figura 1. Las pacientes fueron estudiadas para descartar la existencia de alteraciones orgánicas de la vía urinaria como litiasis, alteraciones vesicales o alteraciones anatómicas congénitas. En todos los casos se realizó estudio microbiológico de la orina, encontrándose un resultado positivo con más de 100.000 UFC/ml o bien bacteriuria de menor cuantía

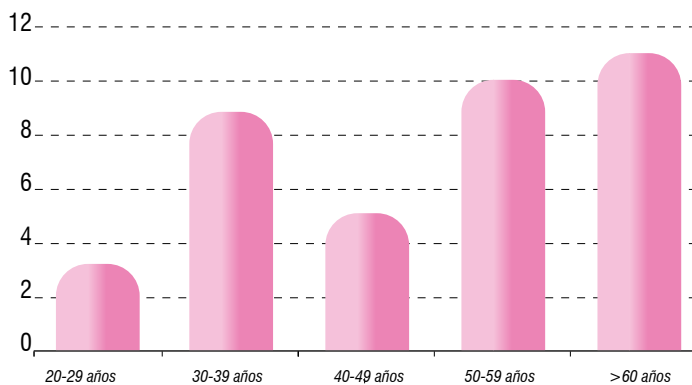


Figura 1. Distribución por edades del grupo de pacientes con cistitis de repetición tratadas con autovacunas (número de pacientes).

Todas las pacientes recibieron tratamiento antibiótico estándar consiguiéndose la negativización microbiológica de la orina. Además las pacientes fueron tratadas con autovacunas reforzadas durante 6 meses. Las pacientes fueron evaluadas a nivel basal y a los 6 meses,

determinándose si habían aparecido cuadros de cistitis en el periodo de tratamiento. Cuando alguna paciente presentó IU durante el periodo de seguimiento se instauró una pauta de tratamiento antibiótico hasta la negativización del urocultivo.

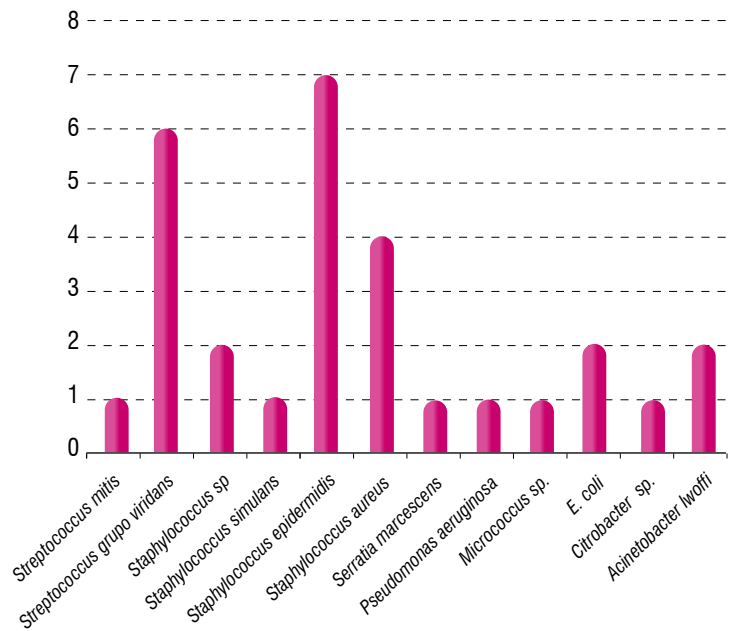


Figura 2. Especies bacterianas encontradas en los aislados clínicos de muestras ORL.

Las autovacunas (Autovacuna Bacteriana Inmune, Alcalá de Henares, España), fueron elaboradas a partir del cultivo de la muestra tomada de la zona afectada a nivel de oído, nariz o faringe. Para la toma de muestra se utilizó un hisopo estéril estándar y se transportó en medio Amies para su procesamiento por el laboratorio. Para la preparación de los tratamientos la muestra se sembró en medio agar-sangre durante 24 horas a 37°C, aislándose las bacterias por siembra en agotamiento. Los aislados se identificaron mediante tinción de gram y batería de pruebas bioquímicas. A partir del aislado se preparó una suspensión bacteriana que se sometió a inactivación mediante shock térmico y se procesó para la preparación de los tratamientos. Las suspensiones bacterianas elaboradas a partir de las muestras de las pacientes fueron suplementadas con un refuerzo al 50% de bacterias de colección preparadas de un modo similar, que contenía las siguientes bacterias a partes iguales: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Moraxella catarrhalis*.

Las autovacunas se administraron por vía sublingual en forma de gotas o por vía nasal, utilizando para ello un spray difusor. Los tratamientos se administraron siguiendo las pautas recomendadas por el fabricante (Tabla 1), que constan de un tratamiento inicial en el que se administran dosis crecientes de bacterias. Posteriormente el tratamiento se mantiene en una fase de continuación, durante la cual se administra la dosis máxima alcanzada a lo largo del tratamiento de inicio. Estas pautas permiten individualizar la dosis de mantenimiento administrada a cada paciente en función de su tolerancia, determinada durante la fase de inicio del tratamiento.

TABLA 1. Pautas de Vacunación Vacunación Sublingual (*)

Inicio

Gotero A	4 Gotas	Diario (Seis semanas)
DESCANSO DE 2 SEMANAS		
Gotero B	4 Gotas	Diario (Seis semanas)

Continuación

Gotero B	4 Gotas	Diario (Seis semanas)
Gotero B	4 Gotas	Diario (Seis semanas)

Vacunación nasal (**)

Inicio

Pulverizador A	1 Pulverización en cada fosa nasal (mañana o noche) + 2 pulverizaciones en faringe (mañana o noche pero no coincidentes con las nasales)	Diario (Seis semanas)
DESCANSO DE 2 SEMANAS		
Pulverizador B	1 Pulverización en cada fosa nasal (mañana o noche) + 2 pulverizaciones en faringe (mañana o noche pero no coincidentes con las nasales)	Diario (Seis semanas)

Continuación

Pulverizador B	1 Pulverización en cada fosa nasal (mañana o noche) + 2 pulverizaciones en faringe (mañana o noche pero no coincidentes con las nasales)	Diario (Seis semanas)
SIN DESCANSO		
Pulverizador B	1 Pulverización en cada fosa nasal (mañana o noche) + 2 pulverizaciones en faringe (mañana o noche pero no coincidentes con las nasales)	Diario (Seis semanas)

(*) Una gota equivale a 0,05ml; (**) Cada pulverización libera dosis de 0,1ml.

MB=millones de bacterias.

Fuente: ficha técnica, laboratorios Inmunal 2010

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De las 38 pacientes estudiadas, 18 casos procedían de la consulta de Urología, en la que estaban siendo estudiadas por IU y fueron remitidas a la consulta de Otorrinolaringología (ORL), al presentar concomitantemente infecciones de repetición en las vías aéreas superiores. El resto de las pacientes (20 casos) procedían de la consulta de ORL, en la que eran seguidas por infecciones de vías aéreas superiores, y fueron remitidas a estudio urológico a causa de cistitis de repetición.

Las 38 pacientes cumplían criterios de cistitis de repetición; 11 (30%) habían presentado dos episodios de cistitis durante los 6 meses previos y 27 (70%) reportaron más de 2 episodios en dicho periodo.

Una paciente abandonó el tratamiento por causas no relacionadas con el mismo.

Durante el periodo de seguimiento de 6 meses tras el inicio de la vacuna, se produjo síndrome cistítico en un total de 11 pacientes (29,7%), aunque sólo en 7 (19%) se encontraron urocultivos positivos, recibiendo tratamiento antibiótico hasta la normalización de las analíticas. En 5 de estos casos la infección condicionó la interrupción momentánea de la inmunoterapia, aunque posteriormente fue reintroducida por las pacientes. Estos datos contrastan con el historial previo del grupo de pacientes, en las que las recurrencias habían sido la norma y en más de dos terceras partes habían presentado más de dos episodios

de IU en el medio año anterior a la administración de la vacuna.

Por otro lado, aunque no hemos podido contrastar nuestros datos con un grupo de control, la frecuencia con que se presentó la IU en estas pacientes tras el tratamiento con vacunas bacterianas (aproximadamente un 30% según el criterio diagnóstico utilizado), se aproxima a la tasa de recidivas previamente comunicada para pacientes jóvenes que sufren una primera IU (aproximadamente un 27%)¹⁰. Esto apoya que el tratamiento puede haber reducido de manera efectiva la incidencia de recidivas en estas pacientes.

"... la frecuencia con que se presentó la IU en estas pacientes tras el tratamiento con vacunas bacterianas, se aproxima a la tasa de recidivas previamente comunicada para pacientes jóvenes que sufren una primera IU... . Esto apoya que el tratamiento puede haber reducido de manera efectiva la incidencia de recidivas en estas pacientes."

Resultados igualmente favorables se han comunicado en pacientes con cistitis de repetición que fueron tratadas con antígenos bacterianos administrados tanto en forma de supositorios vaginales^{8,11}, como mediante cápsulas ingeridas⁹. En estos estudios el porcentaje de pacientes libres de recidivas fue significativamente superior en los grupos de pacientes tratadas con inmunoterapia bacteriana frente a las tratadas con placebo.

Las vacunas administradas a nuestro grupo de pacientes contenía una mezcla de bacterias estándar junto con el agente infeccioso aislado a partir del cultivo de una muestra de orofaringe (figura 2), ya que el objetivo inicial del tratamiento iba dirigido al control del cuadro ORL. Sin embargo encontramos un efecto beneficioso en la patología de vías urinarias, probablemente causada por otro tipo de gérmenes. Esto puede indicar que los efectos debidos a la administración de las suspensiones bacterianas están asociados a mecanismos de la inmunidad inespecífica o bien, a la combinación de éstos con respuestas inmunes específicas de las bacterias administradas. Este efecto

dual sobre la defensa frente a las infecciones recidivantes se ha propuesto como mecanismo de acción de los tratamientos inmunomoduladores basados en productos bacterianos¹².

En general la tolerancia fue excelente tanto a los tratamientos administrados por vía oral como nasal, no reportándose efectos adversos de importancia en ningún caso. Treinta y siete de las 38 pacientes completaron el tratamiento. Sólo se produjo un abandono que no estuvo relacionado con la aparición de reacciones adversas al tratamiento.

CONCLUSIONES

Nuestras observaciones en un grupo de pacientes adultas con un amplio rango de edades y sin patología urológica de base, indican que la administración de autovacunas bacterianas podría contribuir a reducir la tasa de recurrencias de episodios de infección urinaria y potencialmente, reducir las necesidades de tratamiento con antibióticos en pacientes con cistitis de repetición.

REFERENCIAS

1. Nickel JC. Urinary Tract Infections in Adults. En: Teichman JMH, ed. 20 Common Problems in Urology. New York, NY: McGraw-Hill; 2001: 63–76.
2. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259-68.
3. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; 182: 1177-82.
4. Franco AV. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19: 861-73.
5. Hopkins WJ, Uehling DT, Wargowski DS. Evaluation of a familial predisposition to recurrent urinary tract infections in women. *Am J Med Genet* 1999; 83: 422-4.
6. Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 513-29.
7. Nickel JC. Immunological Based Therapies for Urinary Tract Infection: The Future.
8. Is Almost Here!. *Rev Urol* 2002; 4: 196–197.
9. Uehling DT, Hopkins WJ, Beierle LM, Kryger JV, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial. *J Infect Dis.* 2001; 183 Suppl 1: S81-3.
10. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 111-9.
11. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80: 331-3.
12. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol* 2007; 177: 1349–53.
13. Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants--mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76: 353-9.

Barajas del Rosal C* y Ruíz de Burgos JE**

*Clínica Barajas, Madrid; ** Centro de Especialidades Urológicas, Madrid

Diciembre 2010

FICHA TÉCNICA

NOMBRE: SUSPENSIÓN BACTERIANA / AUTOVACUNA BACTERIANA INMUNAL.

COMPOSICIÓN: Es una preparación individualizada, según prescripción del médico especialista, compuesta por una suspensión de una o varias especies bacterianas, inactivada térmicamente y estandarizada a una concentración entre 350 106 UFC/ml y 4.000 106 UFC/ml dependiendo de la presentación prescrita. La AUTOVACUNA INMUNAL se elabora a partir de la bacteria aislada del paciente y de acuerdo con la prescripción facultativa, la composición podrá incluir las siguientes especies bacterianas de colección: E. cloacae, E. coli, H. influenzae, K. pneumoniae, M. catarrhalis, P. mirabilis, P. aeruginosa, S. marcescens, S. aureus, S. epidermidis, S. gordinii, S. pneumoniae, S. pyogenes. La SUSPENSIÓN BACTERIANA se elabora a partir de especies bacterianas de colección.

FORMA FARMACÉUTICA: Subcutánea, Gotas Sublinguales o Spray nasal.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: La AUTOVACUNA BACTERIANA y SUSPENSIÓN BACTERIANA INMUNAL están indicadas en aquellos procesos infecciosos bacterianos que cursan con recidivas y que responden mal a otros tratamientos convencionales, tendiendo a la cronicidad, como por ejemplo: sinusitis, otitis, rinitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, traqueítis, bronquiolitis, bronquitis, conjuntivitis bacterianas, meibomitis, blefaritis, acné, forunculosis, piodermia, uretritis, cistitis, pielitis, prostatitis, vaginitis o bartolinitis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Las presentaciones pueden prescribirse como tratamiento de inicio (viales A+B) o de continuación (viales B+B).

Posología en niños: Para niños menores de 14 años se recomienda administrar la mitad de la dosis. Duración del tratamiento: Será determinada en cada caso por el especialista. De manera genérica, se recomienda comenzar con el tratamiento de inicio y proseguir con el de continuación (siempre y cuando no haya transcurrido más de un año del inicio).

Advertencia sobre si no se administra una dosis: Si no se ha aplicado una dosis diaria, se debe continuar con el tratamiento. No se administrará el doble de dosis para compensar la dosis no tomada. Si el tratamiento se suspende por un periodo de tiempo superior a 15 días de alguno de los envases B, deberá de consultarse con el médico prescriptor, ya que pudiera ser conveniente reducir la dosis durante un periodo de tiempo determinado.

CONTRAINDICACIONES: Este medicamento no podrá ser administrado en caso de: trastornos graves del sistema inmunitario, tuberculosis activa, proceso febril que supere los 37.5°C, si no se le puede administrar adrenalina al paciente o existe hipersensibilidad a algún excipiente.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO: Es fundamental que el médico prescriptor realice el seguimiento periódico, siendo éste el que prescriba las modificaciones que considere oportunas en la pauta de administración. Se evitará la realización de ejercicio intenso después de la administración de una dosis, así como, la toma de baños calientes. Se deberá evaluar por el médico prescriptor interrumpir el tratamiento si el paciente sufre un proceso infeccioso.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS: No administrar si el paciente está siendo tratado con alguna otra terapia inmunorreguladora.

EMBARAZO Y LACTANCIA: No administrar durante el embarazo o lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS: No se han descrito efectos que indiquen pérdida de capacidad de conducción o para el uso de maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS: Como cualquier tratamiento sensibilizante puede entrañar riesgo de reacciones adversas tales como urticaria, asma o shock anafiláctico. La aparición de cualquier reacción adversa debe ser comunicada al médico especialista antes de continuar con el tratamiento.

Reacciones leves: Puede presentarse irritación local o estornudos que ceden de manera espontánea. Más raramente pueden producirse reacciones leves como elevación de la temperatura corporal, congestión nasal y ocular o reacciones de tipo urticarial.

Reacciones severas: Son raras las reacciones alérgicas graves, así como el agravamiento del cuadro clínico del paciente o la aparición de una crisis asmática, debiendo de suspenderse el tratamiento por la aparición de estas reacciones.

SOBREDOSIS: En el caso de una sobredosis con presentación de cuadro de reacciones adversas se deberá trasladar urgentemente al paciente a un centro hospitalario.

CONSERVACIÓN DE SUSPENSIÓN BACTERIANA INMUNAL: La caducidad establecida es de un año. Una vez comenzado el tratamiento, se recomienda conservar los viales cerrados entre 2°C y 8°C. No exponer los viales a altas temperaturas y evitar la exposición directa al sol. No congelar.

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPIENTE:

Tratamiento de Inicio: La presentación se compone de 2 viales goteros uno con etiqueta de color azul claro (vial A, conteniendo 8 ml) y otro con etiqueta de color azul oscuro (vial B, conteniendo 8 ml).

Tratamiento de Mantenimiento: La presentación se compone de 2 viales goteros con etiquetas color azul oscuro (viales B, conteniendo 8 ml cada vial).

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

Instituto de Inmunología y Alergia, S.A.U. (Inmunal).

Madrid (España) Alcalá de Henares 28805 TECNOALCALÁ (Parque Tecnológico de la Universidad de Alcalá)

Avda. Punto Es, nº 12.

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO: Junio de 2010.

Cod. 639-00



AUTOVACUNA BACTERIANA SPRAY

Vía naso-faríngea



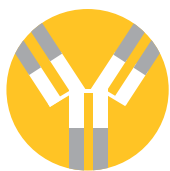
AUTOVACUNA BACTERIANA GOTAS

Vía sublingual



Autovacunas y Suspensiones Bacterianas

Fortalece el sistema inmunitario



INMUNAL

INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA Y ALERGI A S.A.U.

Inmunoterapia Bacteriana

Estímulo inmunitario en procesos infecciosos bacterianos crónicos, recidivantes o resistentes a los tratamientos convencionales.



INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA Y ALERGI A S.A.U.

Avda. Punto Es, nº 12 (TECNOALCALÁ) 28805 ALCALA DE HENARES (MADRID) Tel. 918 305 916 E-mail: especialista@inmunal.es www.inmunal.es

COD. 642