

TESIS DOCTORAL



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de un
preparado probiótico administrado por vía oral en la prevención
de las infecciones recurrentes del tracto urinario en mujeres
postmenopáusicas

Autor:

Adriana Hernández Belmonte

Directores:

Dr. D. Vicente Navarro López

Dr. D. Pedro Sánchez Pellicer

Murcia, mes de septiembre 2025

TESIS DOCTORAL



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de un
preparado probiótico administrado por vía oral en la prevención
de las infecciones recurrentes del tracto urinario en mujeres
postmenopáusicas

Autora:

Adriana Hernández Belmonte

Directores:

Dr. D. Vicente Navarro López

Dr. D. Pedro Sánchez Pellicer

Murcia, mes de septiembre 2025

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Vicente Navarro López y el Dr. D. Pedro Sánchez Pellicer como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de un preparado probiótico administrado por vía oral en la prevención de las infecciones recurrentes del tracto urinario en mujeres postmenopáusicas” realizada por Dña. Adriana Hernández Belmonte en el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 12 de septiembre de 2025.

Firmado por NAVARRO LOPEZ VICENTE
MANUEL - ***4194** el día
15/09/2025 con un certificado
emitido por AC FNMT Usuarios

Firmado por SANCHEZ PELLICER
PEDRO - ***3004** el día
15/09/2025 con un certificado
emitido por AC FNMT Usuarios

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las infecciones del tracto urinario son una patología muy prevalente en las mujeres y cuando son recurrentes asocian mayor morbilidad y un elevado consumo de antibióticos. La profilaxis continua a dosis bajas de antibióticos ha demostrado ser el tratamiento más eficaz en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes, pero su principal problema es la aparición de resistencias y los efectos adversos relacionados con su uso. La terapia coadyuvante con probióticos podría mejorar este aspecto, debido a su influencia positiva sobre la microbiota intestinal y vaginal.

OBJETIVOS: Evaluar la eficacia y seguridad de un preparado probiótico en la prevención de infecciones urinarias recurrentes. Para ello, se llevó a cabo una comparación entre dos grupos de tratamiento: uno recibió antibiótico más probiótico y el otro, antibiótico más placebo.

Se analizaron variables como el número de pacientes que desarrollaron infecciones urinarias, el número total de infecciones urinarias sintomáticas, la intensidad y frecuencia de los síntomas asociados, así como la aparición de resistencias bacterianas. Este enfoque permite determinar si el uso del probiótico no solo reduce la incidencia de infecciones, sino también evaluar si contribuye a disminuir la resistencia a los antibióticos, asegurando así una intervención terapéutica más segura y eficaz.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de un probiótico oral compuesto de *Lactiplantibacillus plantarum* y *Lacticaseibacillus rhamnosus* como complemento a la terapia antibiótica habitual en mujeres postmenopáusicas con infecciones urinarias recurrentes. El grupo comparador recibe el mismo tratamiento con la salvedad de administrarle un placebo en vez del probiótico. El seguimiento de los participantes se realiza durante los 6 meses de la intervención.

RESULTADOS: La incidencia de infecciones urinarias tras iniciar el tratamiento, durante los seis meses de intervención, fue muy baja, con ausencia de síntomas y negativización de los urocultivos tras el tratamiento antibiótico similar en ambos grupos (probiótico vs placebo). El número medio de infecciones fue de 1.38 en el grupo probiótico y de 1.09 en el grupo placebo, sin diferencias estadísticamente significativas. La sintomatología descrita durante el estudio fue muy similar entre los dos grupos, y en cuanto a la aparición de resistencias a antibióticos, no se observaron diferencias. El número de efectos adversos fue similar y la gran mayoría catalogados como leves en todas las pacientes.

CONCLUSIONES: El probiótico utilizado en este ensayo clínico es seguro y bien tolerado. Sin embargo no se observaron diferencias significativas en la reducción del número de ITU, la mejora de la sintomatología ni la disminución de la aparición de resistencias. El tratamiento antibiótico utilizado para la profilaxis fue efectivo, y el pequeño tamaño muestral limitó la capacidad de detectar diferencias entre los dos grupos de intervención.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Urinary tract infections are a very common condition in women, and when recurrent, they are associated with increased morbidity and high antibiotic consumption. Continuous prophylaxis with low doses of antibiotics has proven to be the most effective treatment for preventing recurrent urinary infections, but its main problem is the development of resistance and the adverse effects related to its use. Adjunct therapy with probiotics could improve this aspect due to their positive influence on the gut microbiota.

OBJECTIVES: To evaluate the efficacy and safety of a probiotic preparation in the prevention of recurrent urinary tract infections. A comparison was conducted between two treatment groups: one received antibiotics combined with a probiotic, and the other received antibiotics with a placebo.

Variables analyzed included the number of patients who developed UTIs, the intensity and frequency of associated symptoms, and the emergence of bacterial resistance. This approach aims to determine whether the use of the probiotic not only reduces the incidence of infections but also helps decrease antibiotic resistance, ensuring a safe and effective therapeutic intervention.

MATERIAL AND METHODS: This is a randomized, double-blind, multicenter clinical trial designed to evaluate the efficacy and safety of an oral probiotic in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection, consisting of *Lactiplantibacillus plantarum* and *Lacticaseibacillus rhamnosus* as an adjunct to standard antibiotic therapy. The comparison is made against the same therapy plus a placebo. The participants will be followed for a duration of 6 months.

RESULTS: The incidence of urinary tract infections was very low, with an absence of symptoms and negativization of urine cultures after antibiotic treatment, which was similar in both groups. The mean number of infections was 1.38 in the probiotic group and 1.09 in the placebo group, with no statistically significant differences. The described symptomatology was very similar between the two groups, and no differences were observed in the isolated resistance to antibiotics. The number of adverse effects was similar, with the vast majority classified as mild in all patients.

CONCLUSION: The probiotic used in this clinical trial is safe and well tolerated; however, no significant differences were observed in reducing the number of UTIs, improving symptoms, or reducing the emergence of resistances. The antibiotic treatment used for prophylaxis was effective, and the small sample size limited the ability to detect differences between both interventional groups.

PALABRAS CLAVE/ KEY WORDS

Infección urinaria, infección urinaria recurrente, probióticos, microbiota genitourinaria, microbiota intestinal, *Lactobacillus*, disbiosis, microbioma, tratamiento preventivo, mujer postmenopáusica, profilaxis antibiótica, resistencia antibiótica.

Urinary infection, recurrent urinary infection, probiotics, genitourinary microbiota, intestinal microbiota, *Lactobacillus*, dysbiosis, microbiome, infection preventive measures, postmenopausal women, antibiotic prophylaxis, antibiotic resistance.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y muy especialmente a mis padres que con su esfuerzo alegre y generoso nos han dado todo.

A mis abuelos que desde el cielo estarán felices celebrando este nuevo paso en mi carrera como médico.

A mis directores de tesis, Pedro gracias por tus consejos y tu ayuda especialmente al inicio de este trabajo y Vicente gracias por tu amistad y por contagiar tu espíritu emprendedor.

A todos los pacientes, que a lo largo de estos años han puesto su confianza en mí.

A todas las personas que me han ayudado en mi vida personal y profesional y han sido claves para ser quien soy hoy.

"Sólo se es dignamente médico con la idea clavada en el corazón de que sabemos que trabajamos con instrumentos imperfectos, pero con la convicción de que donde no llega el saber, llega siempre el amor"

Gregorio Marañón (1887-1960).

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	7
I - INTRODUCCIÓN	31
1.1. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN URINARIA	32
1.2. PATOGENIA DE LA INFECCIÓN URINARIA	36
1.2.1. Patogenia de la infección en la postmenopausia.....	42
1.2.2. Microbiota urinaria, intestinal, vaginal y disbiosis.....	45
1.3. MECANISMOS DE DEFENSA DE LA INFECCIÓN URINARIA.....	50
1.4. PRINCIPALES PATÓGENOS URINARIOS	52
1.5. RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS Y LA MICROBIOTA	54
1.6. LAS INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE	56
1.7. INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE	58
1.7.1. Estrategias preventivas de las infecciones urinarias recurrentes.....	59
1.7.2. Infecciones urinarias recurrentes y probióticos.....	65
II - JUSTIFICACIÓN	79
III - OBJETIVOS	85
IV - MATERIAL Y MÉTODO	89
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	89
4.1.1. Comité de ética de investigación clínica.....	89
4.2. PARTICIPANTES	90
4.3. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	91
4.3.1. Criterios de inclusión	91

4.3.2.	Criterios de exclusión.....	92
4.3.3.	Criterios de retirada y sustitución de pacientes.	92
4.4.	EVALUACIONES DURANTE EL ESTUDIO.....	93
4.4.1.	Acciones a realizar en cada una de las visitas del estudio.....	94
4.5.	PRODUCTO A ESTUDIO	96
4.5.1.	Descripción	96
4.5.2.	Almacenamiento	96
4.5.3.	Dosis y modo de empleo	97
4.5.4.	Efectos adversos.....	97
4.6.	TRATAMIENTOS CONCOMITANTES	97
4.7.	ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO	98
4.8.	HERRAMIENTAS PARA MEDIR LA DE CALIDAD DE VIDA Y LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL.....	99
4.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	100
V -	RESULTADOS	105
5.1.	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	105
5.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS BASALES .	107
5.3	NÚMERO DE ITUS DURANTE EL SEGUIMIENTO	113
5.4	SINTOMATOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DE ORINA.	116
5.5.	DESCRIPCIÓN DE AISLAMIENTOS EN LOS UROCULTIVOS	119
5.6.	RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS DE LOS UROCULTIVOS DE PACIENTES CON SÍNTOMAS	123
5.7.	EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO.....	126
5.8.	CUESTIONARIOS DE SALUD SF-36 Y SALUD GASTROINTESTINAL AL FINALIZAR EL ESTUDIO.....	129
VI.	DISCUSIÓN	135
6.1.	EL EMPLEO DE PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE ITUR. 	136

ÍNDICE GENERAL	19
6.2. EPISODIOS DE ITU Y SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA	139
6.3. AISLAMIENTOS EN UROCULTIVOS Y RESISTENCIAS BACTERIANAS.....	145
6.4. SEGURIDAD DEL PROBIÓTICO	147
6.5. SESGO DE PUBLICACION	149
7. CONCLUSIONES.....	153
8. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	159
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	163
10. ANEXOS	185

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AA, Acontecimiento adverso

AAG, Acontecimiento adverso grave

AGCC, Ácidos grasos de cadena corta

AP, Atención Primaria

BA, Bacteriuria asintomática

BGN, Bacilo gram negativo

CGP, Cocos gram positivos

CRD, Cuaderno recogida de datos

EAU, Sociedad Europea de Urología

E.COLI, *Escherichia coli*

EMA, Agencia Europea de Medicamentos

EPINE, Estudio de la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España

FAO, Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

FR, Factor de Riesgo

G, Gramo

GRA, Genes de Resistencia Antimicrobiana

H, Hora

IC, Intervalo de confianza

IRAS, Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

ITU, Infección del tracto urinario

ITUR, Infección del tracto urinario recurrente

L, *Lactobacillus*

MG, Miligramos

ML, Mililitro

OMS, Organización Mundial de la Salud

PMH, Proyecto del Microbioma Humano

RR, Riesgo relativo

UFC, Unidad Formadora de Colonia

V1, Visita 1 inicial

V2, Visita a los 2 meses

V3, Visita a los 4 meses

V4, Visita a los 6 meses

ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Patogenia de la infección urinaria.....	37
Figura 2. Factores de riesgo de la infección urinaria.....	38
Figura 3. Mecanismos de acción de Lactobacillus.....	40
Figura 4. Interacción entre microbiota intestinal, vaginal y urinaria	42
Figura 5. Menopausia y microbioma vaginal	44
Figura 6 Microbiota sana y disbiosis.	47
Figura 7. Genes de resistencia antimicrobiana.....	55
Figura 8. Diagrama CONSORT.....	105
Figura 9. Factores de riesgo de ITUR en el grupo Placebo.....	111
Figura 10. Factores de riesgo de ITUR en el grupo Probiótico	111
Figura 11. Porcentaje de pacientes con ITU.....	115
Figura 12. Síntomas de ITU al inicio	117
Figura 13. Síntomas de ITU al finalizar.....	117
Figura 14. Efectos secundarios grupo placebo.....	127
Figura 15. Efectos secundarios grupo probiótico	127
Figura 16. Efectos secundarios digestivos	128

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Signos y síntomas de ITU localizada y sistémica	33
Tabla 2. Diagnóstico microbiológico de la ITU	35
Tabla 3. Acciones a realizar en cada visita del estudio	95
Tabla 4. Número de participantes en el ensayo y centro de procedencia	107
Tabla 5. Características clínicas y demográficas de las pacientes	108
Tabla 6. Datos basales analíticos de las pacientes distribuidas por grupos	109
Tabla 7. Factores de Riesgo de ITUR.....	110
Tabla 8. Valor medio basal del cuestionario SF-36 y sobre salud intestinal.....	112
Tabla 9. Números de episodios de ITU de cada paciente.....	114
Tabla 10. Número y porcentaje de pacientes con ITU	115
Tabla 11. Síntomas de ITU durante los 6 meses	118
Tabla 12. Distribución por meses y tratamientos de urocultivos	119
Tabla 13. Urocultivos sintomáticos	121
Tabla 14. Bacteriurias asintomáticas	122
Tabla 15. Resistencias globales en urocultivos sintomáticos	123
Tabla 16. Comparación de resistencias entre grupos de pacientes sintomáticas	124
Tabla 17. Resistencias a Fosfomicina en pacientes sintomáticas.....	125
Tabla 18. Comparación entre grupos de resistencias a Fosfomicina en pacientes sintomáticas	126
Tabla 19. Diferencias cuestionario Salud SF-36.....	129
Tabla 20. Cuestionario de salud gastrointestinal final	130

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario Calidad de Vida SF-36.....	192
Anexo 2. Cuestionario de Evaluación de Salud Gastrointestinal.....	195
Anexo 3. Consentimiento Informado	196
Anexo 4. Informe Comité de Ética de la UCAM.....	197
Anexo 5. Informe Comité de Ética del Hospital Vinalopó Salud	198
Anexo 6. Informe Comité de ética Hospital Vega Baja de Orihuela.....	199
Anexo 7. Informe Comité de Ética del Hospital Dr. Balmis de Alicante.....	200

I – INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es un término amplio que engloba un espectro de síndromes infecciosos que afectan al tracto urinario, desde la uretra hasta los riñones. Las ITU se encuentran entre las infecciones más frecuentes y se calcula que entre el 50% y el 60% de las mujeres padecerán al menos una ITU a lo largo de su vida (1).

Las infecciones del tracto urinario son una patología muy frecuente entre las mujeres y cuando son recurrentes conllevan una gran morbilidad, un elevado coste sanitario y representan una de las causas más frecuentes de uso de antibióticos. La Asociación Americana de Urología estima que cada año se producen 150 millones de infecciones urinarias en todo el mundo (2).

Según el último Estudio de la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España (EPINE-EPPS 2024), en su informe número 34 sobre prevalencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) e infecciones comunitarias, las ITU representan la segunda causa de infección en Atención Primaria (AP) (18,25%) después de las infecciones respiratorias y la tercera causa de IRAS (20,13%) después de las infecciones respiratorias y quirúrgicas (3).

Tanto en hombres como en mujeres, la incidencia de las ITU aumenta con la edad, las enfermedades concomitantes y la instrumentación del aparato genitourinario. En las mujeres sexualmente activas, la incidencia de ITU es alta, tal y como se demostró en un estudio de cohortes donde se incluyeron 796 mujeres jóvenes, y en el que se describía una incidencia de 0,5-0,7 ITU por persona-año (4).

En las mujeres postmenopáusicas también ocurren ITU con alta frecuencia. En otro estudio de cohortes realizado con la inclusión de un total de 1017 mujeres postmenopáusicas con un seguimiento de dos años, se estimó una incidencia de ITU confirmadas con urocultivo de 0,07 personas-año (5).

Un tercio de las visitas a Atención Primaria lo son por procesos infecciosos, y entre éstos, un 10% son ITU (6). El motivo por el que las mujeres son especialmente propensas a las ITU se debe a razones anatómicas, ya que la uretra es más corta que en varones, permitiendo el acceso rápido a las bacterias de la vejiga mediante un mecanismo ascendente desde la zona del perineo. Además la apertura de la uretra de la mujer está cerca de fuentes de elevada biomasa bacteriana como el ano y la vagina.

1.1. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN URINARIA

Tradicionalmente las ITU se han clasificado, atendiendo a la localización de la infección, en ITU altas (pielonefritis) y en ITU bajas cuyo grupo lo forman las cistitis, las uretritis y las prostatitis. Sin embargo, para adecuar mejor el pronóstico y el tratamiento, es fundamental distinguir entre ITU complicada e ITU no complicada.

Se considera ITU no complicada a las cistitis y pielonefritis que ocurren en individuos sanos y como ITU complicada a las infecciones que ocurren en pacientes con determinadas condiciones anatómicas o funcionales que aumentan el riesgo de una ITU o de fracaso del tratamiento (7).

La cistitis aguda no complicada es la manifestación más frecuente de la ITU y se caracteriza por la aparición del síndrome irritativo miccional (disuria, urgencia miccional, polaquiuria y tenesmo vesical), que en ocasiones puede acompañarse de hematuria, dolor suprapúbico o dolor lumbar y febrícula (8).

Recientemente se ha publicado una nueva actualización de las guías europeas de Urología (9), donde se propone una nueva clasificación que no utiliza los términos “complicada” y “no complicada”, sino que enfatiza en la diferencia entre las ITU localizadas y las sistémicas, identificadas por los signos y síntomas clínicos.

- ITU localizada (cistitis): Una cistitis sin signos ni síntomas de infección sistémica en ambos sexos.
- ITU sistémica: Una infección con signos y síntomas de infección sistémica, con o sin síntomas localizados, originada en cualquier lugar del tracto urinario en ambos sexos.

En la siguiente tabla extraída de las guías europeas de urología de 2025 se describen los principales signos y síntomas de ambas.

Tabla 1. Signos y síntomas de ITU localizada y sistémica

ITU LOCALIZADA	ITU SISTÉMICA
Disuria (dolor, ardor, escozor)	Fiebre o hipotermia
Urgencia miccional	Escalofríos, tiritona
Polaquiuria	Delirio
Incontinencia urinaria	Hipotensión
Exudado uretral	Taquicardia
Presión en la parte inferior del abdomen	Dolor lumbar con puño percusión positiva

Otra definición o situación clínica es la de infección urinaria asintomática o bacteriuria asintomática (BA), consiste en la presencia en orina de ≥ 100.000 Unidades Formadoras de Colonias (UFC)/ mililitro (ml) con o sin piuria, en ausencia de síntomas de infección urinaria. En el caso de las mujeres para confirmar el diagnóstico se requiere el aislamiento del mismo microorganismo en dos muestras de orina obtenidas con un intervalo de dos semanas.

Numerosos estudios han demostrado que no existe un beneficio de la detección sistemática y tratamiento de la BA, por lo que actualmente sólo se recomienda la detección sistemática y el tratamiento en dos grupos concretos: en las mujeres gestantes y en los pacientes que van a someterse a cirugía urológica o procedimientos urológicos endoscópicos (7).

Para el diagnóstico de la ITU se precisa además de los signos y síntomas de la enfermedad, el apoyo analítico como es la identificación de leucocitos, nitritos y bacterias en la orina.

El cultivo sigue siendo el patrón de oro del diagnóstico microbiológico de ITU (tabla 2), porque permite aislar los microorganismos causantes y realizar el estudio de sensibilidad para dirigir el tratamiento (10).

Tabla 2. Diagnóstico microbiológico de la ITU

TIPO DE INFECCIÓN		CRITERIO MICROBIOLÓGICO	
Bacteriuria asintomática	Mujeres	>10 ⁵ UFC/ml	2 cultivos consecutivos
	Hombres	>10 ⁵ UFC/ml	único cultivo
	Paciente sondado	>10 ⁵ UFC/ml	Muestra de catéter Micción media (primeras 48h tras retirada)
Cistitis	Mujeres	>10 ² UFC/ml	
	Hombres	>10 ³ UFC/ml	
Pielonefritis	>10 ⁴ UFC/ml		
Infección asociada a sondaje	>10 ³ UFC/ml	Muestra de catéter	
		Micción media (primeras 48h tras retirada)	
Prostatitis crónica	Incremento x 10 en recuento bacteriano de fluido prostático y orina tras masaje prostático comparado con micción inicial y media		

(Realizada con los criterios microbiológicos de las guías SEIMC(11))

Se definen las infecciones del tracto urinario recurrentes (ITUR) como tres o más episodios de ITU en el último año o como 2 o más episodios en los últimos 6 meses. Son un problema clínico frecuente en las mujeres sexualmente activas, las mujeres postmenopáusicas y en los pacientes con patología urológica previa.

Las infecciones pueden ser clasificadas como recurrencias o recidivas. Se define la recurrencia (80% de los casos) como la reinfección causada por un microorganismo diferente al que causó el anterior episodio. En cambio la recidiva (20% de los casos), se define como una reinfección que se produce por el mismo microorganismo que causó la infección original.

La recidiva suele presentarse en las primeras dos o tres semanas después de la primera ITU y suele deberse a tratamientos antibióticos de corta duración o poco adecuados, o bien a anomalías estructurales del tracto urinario. Por el contrario las recurrencias, causadas por microorganismo distintos, suelen ser más tardías en el tiempo. (12).

El diagnóstico de ITUR debe confirmarse mediante un cultivo de orina y por lo general no se recomienda de forma rutinaria un estudio exhaustivo con cistoscopia o diagnóstico por imagen para descartar anomalía estructural ya que el rendimiento diagnóstico es bajo (13).

1.2. PATOGENIA DE LA INFECCIÓN URINARIA

Las ITU resultan de una interacción compleja entre la virulencia de las bacterias causantes y los factores biológicos y conductuales del huésped que dificultan la acción de los mecanismos de defensa del organismo.

Existen tres vías principales por las que las bacterias pueden invadir y extenderse a lo largo del tracto urinario: la vía ascendente, que es la más frecuente, seguida por las vías hematógena y linfática, que son menos comunes. La vía ascendente implica que las bacterias, generalmente provenientes del área perineal o de la uretra, colonizan primero la uretra o el espacio periuretral y, posteriormente, migran hacia la vejiga, donde provocan una respuesta inflamatoria. Este proceso suele estar facilitado por factores como la presencia de bacterias con alta virulencia, alteraciones en la flora normal, o condiciones que favorecen la colonización, como la retención urinaria o el uso de sondas.

La invasión por vía hematógica, aunque menos frecuente, ocurre cuando las bacterias ingresan al torrente sanguíneo desde otros focos infecciosos y posteriormente alcanzan el tracto urinario. La vía linfática, por su parte, implica la diseminación a través del sistema linfático desde infecciones cercanas.

En la figura 1 se describe cómo la infección comienza con la colonización de la uretra, la vagina y el espacio periuretral por las bacterias uropatógenas, seguida por la migración hacia la vejiga, donde las bacterias proliferan y desencadenan una respuesta inflamatoria que caracteriza la clínica de la ITU. Las bacterias que producen la infección suelen ser enterobacterias que proceden del tracto gastrointestinal. Algunos ejemplos de bacterias que producen infección urinaria incluyen *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* (14).

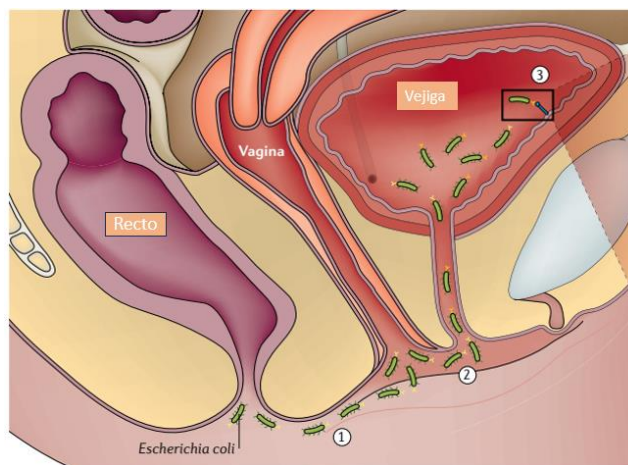


Figura 1. Patogenia de la infección urinaria

- 1.Colonización de la vagina y las áreas periuretrales con uropatógenos
- 2.Migración de los uropatógenos a la vejiga de la orina
- 3.Adherencia de los uropatógenos a la pared vesical

(Imagen extraída de Sihra et al. Nature reviews Urology 2018)

Los factores que aumentan el riesgo de padecer una ITU incluyen varias condiciones y situaciones que se ilustran en la figura 2. La existencia de anomalías en la estructura o función del sistema urinario es un ejemplo de situación que predispone a la aparición de infecciones. También, tener un volumen residual de orina elevado después de miccionar, la presencia de litiasis u obstrucción en el tracto urinario, así como el uso de sondas vesicales permanentes son considerados factores de riesgo. Además, enfermedades subyacentes como la diabetes mellitus, el daño neurológico o la insuficiencia renal también aumentan el riesgo.

En los hombres, las patologías prostáticas, y en las mujeres, el embarazo o el prolapso de órganos pélvicos, son factores que contribuyen a las ITUR. Por último, cualquier intervención reciente en el tracto urinario, como cirugías o procedimientos, pueden ser un factor predisponente (9).

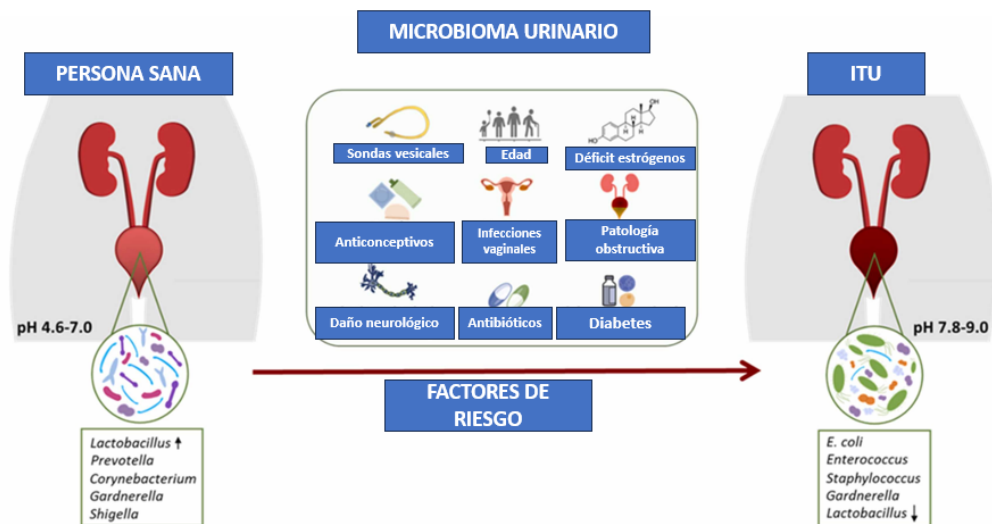


Figura 2. Factores de riesgo de la infección urinaria.

(Extraída de Kenneally Microbiological Research 2022)

El estudio de la microbiota o flora vaginal dominante ha adquirido un papel muy importante en la comprensión de la fisiopatología de las infecciones del tracto urinario. La mayoría de los géneros presentes en la vagina pertenecen al grupo de *Lactobacillus*, que son bacterias beneficiosas y fundamentales para mantener la salud vaginal. Entre los *Lactobacillus* (*L*) más comúnmente aislados se encuentran *L. crispatus*, *L. jensenii* y *L. iners*. Estas bacterias desempeñan un papel clave en la protección del entorno vaginal, ya que ayudan a mantener un pH bajo, generalmente ácido, gracias a la producción de ácido láctico.

Este ambiente ácido es inhóspito para muchas bacterias patógenas, lo que ayuda a prevenir infecciones. Además, los *Lactobacillus* producen compuestos antimicrobianos como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y bacteriocinas, que actúan como defensas adicionales contra microorganismos patógenos (15).

Diversos estudios científicos han demostrado que la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas constituye un factor importante que predispone a la recurrencia de las ITU (16). Esta relación se debe a los cambios que la disminución de estrógenos provoca en la microbiota vaginal, en particular a la reducción significativa de *Lactobacillus*, un género bacteriano que desempeña un papel fundamental en la protección contra las infecciones urinarias.

En la figura 3 se ilustran los mecanismos de acción de *Lactobacillus*, que actúa como una barrera natural, inhibiendo la colonización de *E. coli* y otros uropatógenos potenciales mediante la producción de ácido láctico y otras sustancias antimicrobianas.

Además logra mantener un pH vaginal ácido que favorece un entorno hostil para los patógenos. Cuando los niveles de *Lactobacillus* disminuyen, ya sea por el déficit hormonal, el uso de tratamientos antibióticos, anticonceptivos hormonales o por otros factores, la microbiota vaginal se ve alterada, permitiendo que estos uropatógenos puedan colonizar y proliferar con mayor facilidad (8).

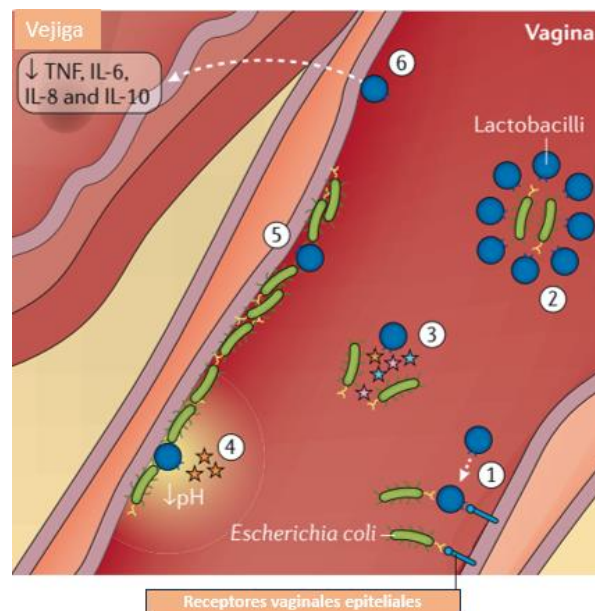


Figura 3. Mecanismos de acción de *Lactobacillus*

1-*Lactobacillus* acude alrededor del patógeno (*E.coli*). 2- Produce bacteriocinas, H_2O_2 y ácido láctico. 3- Formación de un medio ácido. 4- Disminución del pH. 5-Inhibición del biofilm bacteriano. 6- Disminución de citoquinas proinflamatoria. (Imagen extraída de Sihra Nature reviews Urology 2018)

La pérdida de esta flora protectora no solo favorece la aparición de infecciones urinarias recurrentes, sino que también puede contribuir a una mayor susceptibilidad a otras infecciones y alteraciones en la salud vaginal (17).

El uso prolongado de antibióticos y anticonceptivos hormonales puede modificar aún más la composición de la microbiota, dificultando la recuperación de *Lactobacillus* y perpetuando un ciclo de vulnerabilidad frente a las infecciones. Por ello, comprender la importancia de mantener una microbiota vaginal saludable y equilibrada resulta fundamental para prevenir y manejar eficazmente las ITU en mujeres postmenopáusicas.

Las interacciones ecológicas, representadas en la figura 4, que ocurren entre las comunidades microbianas que habitan en el sistema urogenital, desempeñan un papel fundamental en la salud y la enfermedad.

Estas comunidades están compuestas por diversos microorganismos, como bacterias y hongos, que interactúan entre sí en un delicado equilibrio. Cuando estas interacciones ecológicas se ven alteradas, ya sea por cambios en el entorno, uso de antibióticos u otros factores, puede favorecer el crecimiento de microorganismos patógenos o disminuir la presencia de microorganismos beneficiosos. Esto, a su vez, puede contribuir a la aparición y desarrollo de infecciones en el sistema urogenital, afectando la salud de las personas.

En resumen, las relaciones y dinámicas dentro de estas comunidades microbianas son clave para entender cómo se producen las infecciones y cómo podrían prevenirse o tratarse de manera más efectiva. (18).

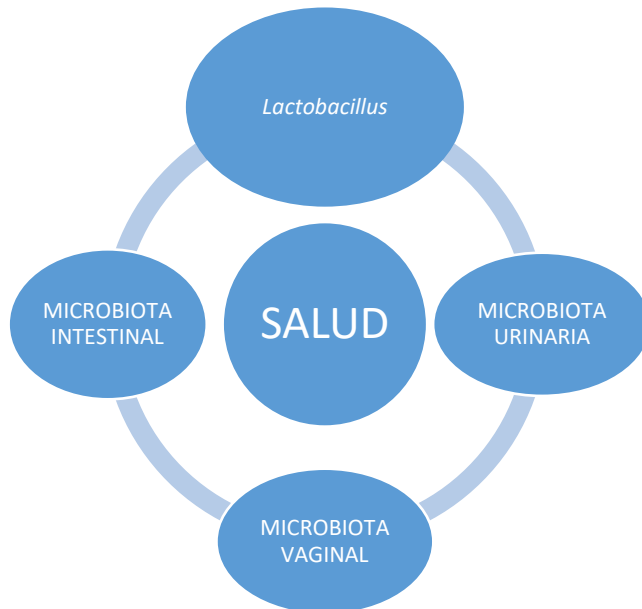


Figura 4. Interacción entre microbiota intestinal, vaginal y urinaria

1.2.1. Patogenia de la infección en la postmenopausia

Las mujeres postmenopáusicas son un grupo especialmente susceptible de padecer ITUR, debido a los cambios relacionados con el déficit hormonal de estrógenos y a la pérdida de *Lactobacillus* a nivel vaginal como primera línea de defensa. El déficit de los estrógenos provoca una disminución de los niveles de glucógeno de la mucosa vaginal que conduce a un descenso de *Lactobacillus* a dicho nivel, porque lo necesitan como sustrato energético (19). Los *Lactobacillus* vaginales ejercen un papel protector al prevenir la colonización por *E.coli* y otros uropatógenos potenciales (20).

Las ITUR resultan más frecuentes tras la menopausia y hasta un 20% de las mujeres postmenopáusicas presentarán una recurrencia (10).

La vagina es un lugar anatómico clave en la patogénesis de la ITU en las mujeres, ya que constituye un reservorio potencial de bacterias infectantes y un lugar en el que las intervenciones pueden disminuir el riesgo de ITU. La microbiota vaginal es un factor dinámico y a menudo crucial en esta interacción patógena, ya que los cambios en las características de la microbiota vaginal que ocurren en la menopausia, provocan la pérdida de *Lactobacillus* considerados protectores y asociados a un microambiente vaginal saludable (21).

Entre los factores de riesgo asociados a la menopausia se encuentran: la incontinencia urinaria, la cirugía ginecológica reciente, el fenotipo no secretor de los antígenos sanguíneos AB0, el cistocele (prolapso de la vejiga), el residuo postmiccional, presentar alguna ITUR antes de la menopausia y el déficit de estrógenos. La disminución hormonal estrogénica afecta a la musculatura pélvica y a la mucosa uretral, favoreciendo la incontinencia urinaria y un vaciado urinario deficiente (16).

En 2014 la Sociedad norteamericana de menopausia describió el síndrome genitourinario de la menopausia (22), anteriormente conocido como vaginitis atrófica, que es una afección crónica y progresiva de las vías genitourinarias caracterizada por una serie de síntomas secundarios a un estado de hipoestrogenismo (23). Entre la variedad de síntomas se incluyen: la sequedad vaginal, el prurito, la irritación, la dispareunia o el dolor suprapúbico, que pueden confundirse con síntomas urinarios por la propia anatomía femenina.

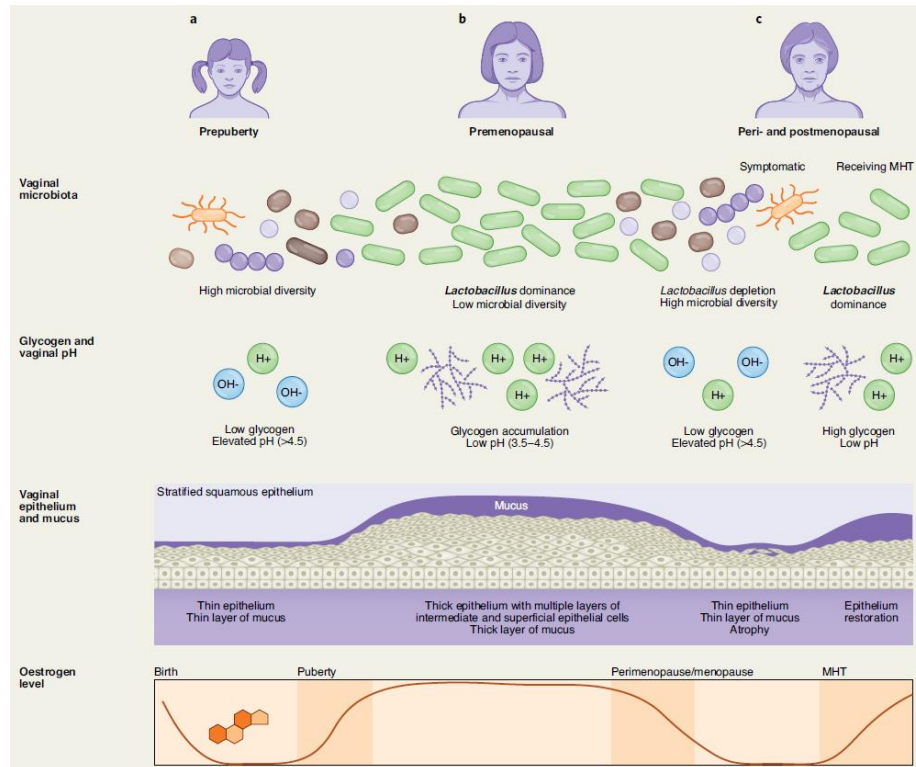


Figura 5. Menopausia y microbioma vaginal

Extraído de Krog et al. Human Reproduction Open (2022)

La pérdida de *Lactobacillus* de la microbiota vaginal como se muestra en la figura 5, origina un desequilibrio o disbiosis que es la causa del síndrome genito-urinario de la menopausia que implica: el adelgazamiento del epitelio vaginal, la atrofia vulvo-vaginal y la sequedad vaginal, que puede afectar a la calidad de vida de las mujeres (24). La ITUR se consideran uno de los rasgos del síndrome genitourinario de la menopausia (25).

1.2.2. Microbiota urinaria, intestinal, vaginal y disbiosis.

El Proyecto del Microbioma Humano (PMH) surge como una iniciativa del *National Institute of Health* en el año 2008, con el objetivo de identificar y caracterizar las comunidades microbianas presentes en diferentes cavidades del cuerpo humano para buscar las correlaciones entre los cambios en la microbiota y la salud y la enfermedad. El PMH inicialmente no incluyó el estudio de la orina, por eso se ha tardado más años en establecer que la vejiga no es realmente estéril y tiene su propia microbiota comensal. EL PMH ha permitido una mayor comprensión del papel de los microorganismos en la salud y la enfermedad humanas (26).

El concepto de urobiota hace referencia a la comunidad microbiana del tracto urinario, también denominada microbiota urinaria, que interactúa con la microbiota de los tractos gastrointestinal y genital, regulando la respuesta inmunitaria local y sistémica. Actualmente es conocido que existe una microbiota urinaria en población sana y que a su vez, difiere de la microbiota de pacientes con trastornos urológicos (7).

El dogma válido y aceptado durante décadas de la esterilidad en condiciones normales del tracto urinario, sobre todo la vejiga, comenzó a ser reconocido como falso a raíz de los trabajos de Nelson et al (27) y Siddiqui et al (28) en 2010 y 2011. En ambos estudios se demostró la existencia de una microbiota urinaria en mujeres y hombres sanos mediante secuenciación masiva del gen 16S rRNA bacteriano.

La patobiología de la ITUR no está completamente descifrada, no obstante, se ajusta a un modelo que consiste en un patrón oscilante de infecciones del tracto urinario con remisiones. A su vez, dos posibles modelos explicarían este hecho, en uno se producen infecciones repetidas por ascenso de un reservorio fuera del tracto urinario (29), mientras que en otro se producen infecciones repetidas de una o varias poblaciones patógenas resistentes dentro del tracto urinario (30).

Existen estudios que han evidenciado cómo la ITU y los antibióticos alteran la microbiota urinaria (31), pero hasta la fecha pocos estudios han caracterizado la microbiota urinaria durante la ITU, es decir se desconoce cómo se modifica antes y después de una infección.

Hasman et al en 2014 caracterizaron por primera vez la microbiota urinaria en ITU mediante secuenciación masiva del gen 16S rRNA en 23 muestras de orina y observaron que en muchos casos el resultado fue la presencia de flora polimicrobiana (32). Mustafa et al en 2018, mediante una aproximación metodológica similar, encontraron dos comunidades características microbianas en pacientes con ITU, dominadas por Actinomycetotas y Bacillota respectivamente y una comunidad característica microbiana en pacientes con ITU dominada por Proteobacteria, que comprende a los típicos uropatógenos (33).

La orina generalmente está compuesta por bacterias de cuatro filos: Bacillota, Bacteroidota, Proteobacteria y Actinomycetota (34). Las Actinomycetotas y las Bacillotas son predominantes en la microbiota urinaria masculina, siendo *Corynebacterium* la cepa dominante. La microbiota urinaria femenina es similar a la vaginal con una prevalencia de *Lactobacillus spp* y en menor grado, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* y *Corynebacterium spp* (15).

La disbiosis es la alteración del equilibrio entre las bacterias protectoras y las bacterias patógenas que ocurre en todo el organismo. La disbiosis de la microbiota urinaria puede dar lugar a ITU que son provocadas por cepas bacterianas resistentes a los antibióticos. Los componentes bacterianos de la microbiota pueden, a través de sus productos metabólicos, modular directa o indirectamente la función de muchos tipos de células, también las inmunitarias que ayudan a eliminar patógenos. La figura 6 describe el microbioma urogenital femenino normal en condiciones de salud y cómo los patógenos asociados al intestino transitan tanto a la vejiga como a la vagina durante la disbiosis (18).

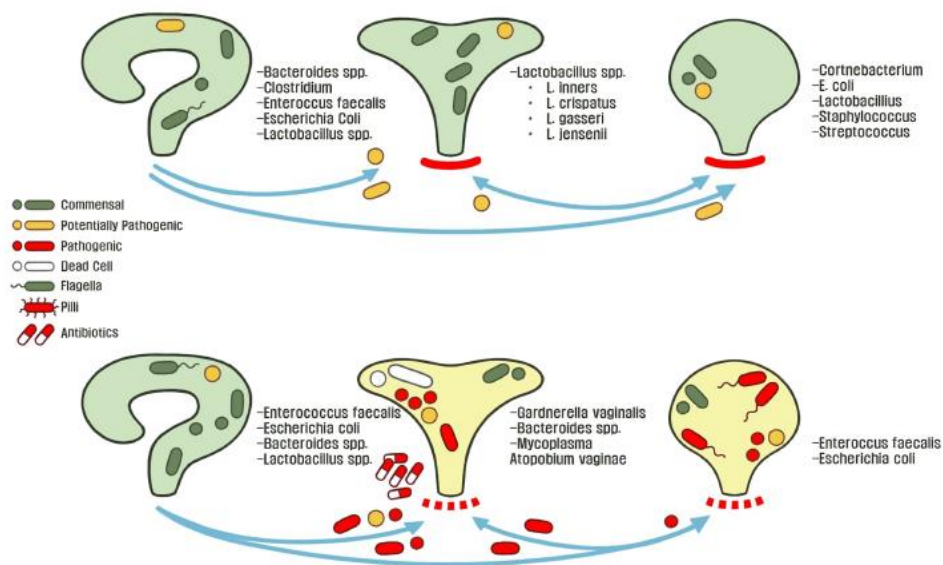


Figura 6 Microbiota sana y disbiosis.

(Extraída de Spaulding et al. 2021)

El impacto de la microbiota intestinal en la patogenia de la ITU es significativo, algunos estudios relacionan el aumento de enterobacterias y de *E.coli* en el intestino con el desarrollo de ITU (35). Las cepas de *E.coli* patógenas extraintestinales, cuando se ingieren a través del agua o de alimentos, pueden trasladarse del intestino al tracto urinario, sobre todo cuando el epitelio intestinal está alterado. La disbiosis intestinal inducida por antibióticos, facilita el movimiento de las cepas de *E.coli* hacia el tracto urinario (15). Algunos autores han documentado que las mujeres con ITUR presentan una disbiosis intestinal con disminución de *Lactobacillus spp* y Bifidobacterias y aumento de *E.coli*, *Clostridium* y *Staphylococcus spp*, lo cual apoya la idea del síndrome intestino-vejiga por el cual hay paso de patógenos del intestino a la vejiga (36).

El estudio del eje intestino-vejiga todavía está en desarrollo, pero ya se sabe que el intestino puede actuar como un reservorio de patógenos que causan infecciones del tracto urinario (ITU). Sin embargo, el papel exacto del microbioma intestinal en este proceso aún no está completamente claro.

Algunas revisiones e investigaciones (37) han explorado la relación entre la disbiosis intestinal —es decir, un desequilibrio en la comunidad de microorganismos del intestino— y la aparición de ITU. Entre los posibles factores que se han identificado están:

- Una baja diversidad del microbioma intestinal, lo que significa que hay menos tipos diferentes de bacterias en el intestino.
- Un nivel reducido de bacterias que producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC).
- Una alta abundancia de *E. coli*, especialmente en pacientes con ITU.

Los AGCC, como el acetato, el propionato y el butirato, son fundamentales para mantener la salud del intestino. Ayudan a fortalecer la barrera intestinal y a promover una motilidad intestinal normal, lo que significa que ayudan a que la función intestinal sea correcta. Además, crean un entorno desfavorable para el crecimiento de bacterias patógenas, ayudando a prevenir infecciones.

Estos ácidos grasos también tienen efectos inmunomoduladores: ayudan a regular la inflamación y fomentan la tolerancia inmunitaria, lo que significa que contribuyen a que el sistema inmunológico responda de manera adecuada y equilibrada (38).

Aunque todavía hay mucho por investigar, estos hallazgos sugieren que mantener un microbioma intestinal saludable podría ser importante para prevenir o manejar las infecciones del tracto urinario.

La microbiota urinaria interactúa con la microbiota de los tractos gastrointestinal y genital, regulando la respuesta inmunitaria local y sistémica. La disbiosis del microbioma urinario no sólo se ha relacionado con la patogenia de la ITU, también hay estudios que la han asociado con la incontinencia urinaria (39), la vejiga hiperactiva y el cáncer de vejiga (40). La influencia de la microbiota urinaria podría considerarse un posible factor clave en la aparición y el desarrollo del cáncer de vejiga, a partir de la observación de la relación entre la infección *por Schistosoma haematobium* y el carcinoma uroepitelial de células escamosas, que podría tener su origen en daño tisular, inflamación crónica y estrés oxidativo (41).

En mujeres premenopáusicas la microbiota vaginal es en la mayor parte de los casos dominada por el género *Lactobacillus* (42). Esta microbiota vaginal previene la existencia de ITUR mediante mecanismos competitivos y mediante la disminución del pH debido a la elevada secreción de ácido láctico por parte de este género. Este hecho resulta ser un mecanismo clave en la homeostasis vaginal, puesto que *Lactobacillus* supondría una primera línea de defensa (43), ya que impide la migración de patógenos e interfiere con su expresión de factores de virulencia además de coagregarse con ellos. También mejora la integridad epitelial a nivel de las uniones celulares epiteliales.

Gran parte de sus funciones beneficiosas a nivel de la homeostasis vaginal, son debidas a la secreción del mencionado ácido láctico, de H₂O₂ (actividad surfactante que le permite la adhesión a la superficie celular epitelial) y de diversas bacteriocinas (44).

Además, se ha descrito que determinadas especies como son *L. jensenii* y *L. crispatus* provocan una menor secreción de mediadores proinflamatorios por parte de las células epiteliales (45).

1.3. MECANISMOS DE DEFENSA DE LA INFECCIÓN URINARIA

A excepción de la mucosa uretral, el tracto urinario normal es resistente a la colonización por bacterias y, en su mayor parte, los microorganismos patógenos o no, que llegan a la vejiga, se eliminan con eficacia y rapidez gracias a la presencia de varios mecanismos de defensa antibacterianos del tracto urinario inferior (46).

Entre estos mecanismos se encuentran los siguientes:

- Factores dependientes de la orina misma, como su osmolalidad, pH y ácidos orgánicos, que crean un ambiente hostil para las bacterias.

- Flujo de orina y micción, ya que ayudan a eliminar las bacterias que puedan haber ingresado al tracto urinario.

- Mucosa del tracto urinario que contiene con péptidos y citocinas con actividad bactericida que inhiben el crecimiento bacteriano.

- Inhibidores urinarios de la adherencia bacteriana como la Inmunoglobulina A, la lactoferrina, la proteína de Tamm-Horsfall y los mucopolisacáridos de la vejiga, que impiden que las bacterias se adhieran a las paredes del tracto urinario.

- La respuesta inflamatoria con los neutrófilos polimorfonucleares y las citocinas que ayudan a combatir las infecciones cuando ya están presentes.

- Sistema inmunitario: tanto la inmunidad humoral (anticuerpos) como la inmunidad celular, juegan un papel clave en la defensa. La defensa antibacteriana del tracto urinario depende casi por completo de la inmunidad innata.

- Otros como las secreciones prostáticas en el varón, que aportan una protección adicional frente a las bacterias.

Cuando los mecanismos de defensa del huésped fallan, se facilita la aparición de ITU.

1.4. PRINCIPALES PATÓGENOS URINARIOS

La invasión del aparato urinario sano está restringida a un grupo de microorganismos conocidos como uropatógenos, que son capaces de superar los mecanismos de defensa del huésped. Los gérmenes aislados varían según las circunstancias de cada paciente y de su enfermedad de base.

Además la etiología de las ITU se ve modificada por múltiples factores como la edad, el sexo, la diabetes mellitus, las lesiones medulares, el uso de sondas vesicales de manera prolongada o intermitente, la instrumentación urinaria, el antecedente de hospitalización reciente, la institucionalización o el uso previo de antibióticos (7). Más del 95% de las ITU están causadas por una sola especie bacteriana.

La mayoría de las ITU están causadas por bacilos gram negativos (BGN) y entre estos se encuentra *E. coli* uropatógeno, responsable de 70-95% de casos de cistitis y pielonefritis no complicadas. Hay descritos seis grupos filogenéticos de *E. coli*: A, B1, B2, C, D y E. La mayoría de las cepas de *E. coli* que causan ITU son del filogrupo B2 y poseen múltiples factores de virulencia. Las cepas de *E. coli* uropatógenas se diferencian de las cepas de *E. coli* comensales por poseer material extragenético que codifica genes implicados en la patogenicidad bacteriana como producción de adhesinas, toxinas, polisacáridos de superficie, flagelos y factores de adquisición de hierro (47).

Otras enterobacterias implicadas en la etiología de las ITU con menor frecuencia son *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*.

El 80% de las ITU adquiridas en la comunidad están causadas por cepas de *E.coli* uropatógeno, mientras que las ITU relacionadas con la asistencia sanitaria están asociadas también a otros gérmenes como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Enterococos* (47).

En las ITU recurrentes y complicadas, las enterobacterias causan entre el 60% y el 75% de las infecciones, siendo *E. coli* el agente causal más frecuente. En el caso de *Proteus mirabilis*, éste se aísla sobre todo en ancianos y en portadores de sonda vesical permanente. En este grupo de pacientes no es infrecuente aislar *Providencia* spp. *Morganella* spp. *Citrobacter* spp. *Enterobacter* spp. o *Serratia* spp. Entre otros BGN hay que destacar *Pseudomonas aeruginosa*, que se aísla sobre todo en infecciones nosocomiales en pacientes con cateterismo prolongado (7).

También pueden causar la infección bacterias cocos gram positivos (CGP) como *Staphylococcus saprophyticus* (10). En este grupo de infecciones encontramos a *Streptococcus agalactiae* que es un germen habitual en el recién nacido, personas ancianas y diabéticas. En el caso de *Enterococcus* spp. este es más frecuente en ancianos, portadores de sonda vesical y en personas con tratamiento previo con cefalosporinas. *Corynebacterium urealyticum* es un bacilo gram positivo que se aísla sobre todo en pacientes con patología urológica o sondaje vesical permanente. Finalmente *Staphylococcus aureus* causa cistitis sobre todo en pacientes con sonda vesical o puede ser causa de pielonefritis por vía hematógena.

Los microorganismos anaerobios raramente son patógenos en el tracto urinario. En el caso de las infecciones por hongos, el aislamiento de *Candida* spp. en muestras de orina puede ser una contaminación y para diferenciarla de una infección se recomienda repetir el cultivo con una segunda muestra para verificar la candiduria.

En el caso de pacientes sondados es necesario cambiar la sonda. Además, en los casos de pacientes ancianos que no controlan esfínteres, se requiere obtener la muestra de orina por sondaje vesical.

1.5. RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS Y LA MICROBIOTA

Los beneficios de los antibióticos para el tratamiento de las infecciones están claros, pero el mal uso y el abuso de los mismos, ha provocado el número creciente de resistencias. La resistencia bacteriana a los antimicrobianos, se ha convertido en una de las principales amenazas para la salud pública del siglo XXI (48). Este hecho observado en los últimos años justifica el estudio de nuevas terapias de profilaxis que sean diferentes a los antibióticos.

La microbiota intestinal desempeña muchas funciones en el huésped, entre ellas, la integridad de la barrera epitelial y el aumento de la respuesta inmunitaria protectora. Existe evidencia de que el tratamiento con antibióticos disminuye la diversidad de especies de la microbiota intestinal, provocando también cambios metabólicos, mayor susceptibilidad a la colonización y disminución de la secreción de péptidos antimicrobianos, lo que conduce a la resistencia a los antibióticos (49).

En 2012 fue publicado un ensayo clínico doble ciego en mujeres postmenopáusicas con ITUR, donde los autores comparaban la profilaxis con 480 miligramos (mg) de cotrimoxazol frente a profilaxis con cápsulas orales de probióticos que contenían (10^9 UFC) de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus reuteri* RC-14, dos veces al día.

Los resultados fueron que la profilaxis con probióticos no era inferior a la profilaxis con cotrimoxazol y además al contrario del grupo con antibióticos, los probióticos no incrementaban las resistencias frente a *E.coli* (50).

El abuso del tratamiento antibiótico puede causar alteraciones en la microbiota urinaria y facilitar el desarrollo de resistencias a antibióticos y cuadros de ITUR crónicas (15). Algunos estudios metagenómicos del microbioma urogenital de la mujer postmenopáusia, han documentado que los genes de resistencia a los antimicrobianos (ARG) del microbioma urogenital, se alteran en mujeres con antecedentes de ITUR incluso en ausencia de infección activa (51) tal y como se observa en la figura 7.

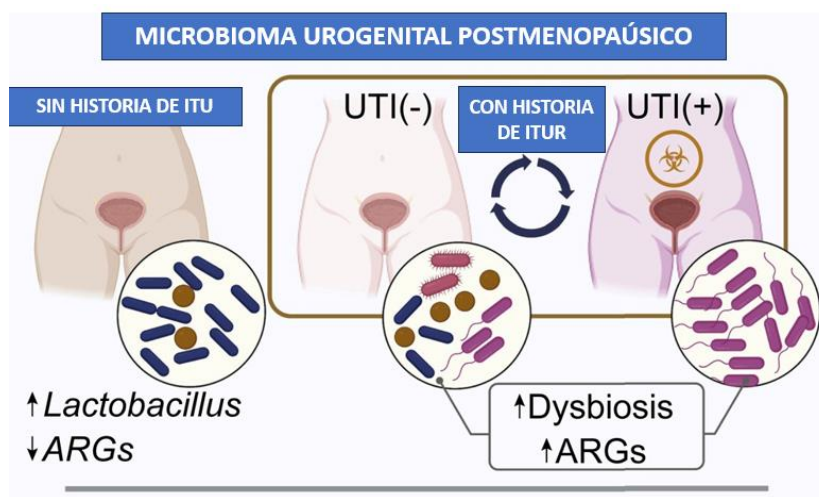


Figura 7. Genes de resistencia antimicrobiana

ARG: Genes de resistencia antimicrobiana
(Extraída de Neugent et al. Cell Rep Med 2022)

Otros estudios sugieren que ciertas cepas de probióticos pueden adquirir genes de resistencia de otras bacterias intestinales, lo que podría conducir al desarrollo de cepas resistentes a los antibióticos (52). Por este motivo es fundamental una regulación adecuada sobre su uso para evitar que los probióticos puedan convertirse en vectores de la propagación de genes de resistencia a los antibióticos (53).

1.6. LAS INFECCIONES URINARIAS RECURRENTES

En cuanto a la patogenia de las ITUR, la infección comienza con la colonización de uropatógenos provenientes principalmente del recto, la vagina y la uretra (meato uretral). Estos uropatógenos ascienden desde el recto a la vagina y luego a la vejiga a través de la uretra por un proceso mediado por la adherencia bacteriana y mediante una compleja interacción con las células uroepiteliales.

La colonización de patógenos en la vagina es necesaria para que se produzca la cistitis recurrente, de hecho la flora del tracto urogenital es anormal en pacientes con ITUR en comparación con la de mujeres sanas (54). Los mecanismos de virulencia de las bacterias infectantes son diversos, como la presencia de adhesinas, las fimbrias tipo 1 y P, y la capacidad para formar biofilms (biopelículas intracelulares en las que las bacterias permanecen en fase quiescente). Estos mecanismos permiten que el microorganismo infectante logre colonizar e infectar la vejiga.

El principal mecanismo de defensa de la vejiga frente a las infecciones es la dilución y la micción. Por lo tanto, el vaciado urinario adecuado es esencial.

Cuando existen alteraciones anatómicas o funcionales que afectan el vaciado urinario, como la incontinencia urinaria, el vaciado incompleto con residuo postmiccional, el cistocele o la vejiga neurógena, aumenta la propensión al desarrollo de ITUR. Además, la mucosa urinaria está revestida por una capa de glucosaminoglicanos y proteoglicanos con función antiadherente para los uropatógenos, que en el caso de una ITU podría perderse, predisponiendo a la aparición de ITUR en el futuro cercano (16).

Las infecciones del tracto urinario recurrentes (ITUR) son 30 veces más frecuentes en mujeres que en hombres, debido a los factores de riesgo previamente descritos. Aunque su incidencia es difícil de establecer, en un estudio prospectivo que incluyó a 179 mujeres con edades comprendidas entre los 17 y 82 años, se observó que, tras un episodio inicial de infección, el 44% presentó una recurrencia en el transcurso del primer año (55).

Se ha estimado que el 50% de las mujeres tendrán al menos una ITU en su vida y que de éstas, la mitad tendrá una recurrencia en el plazo inferior a 6 meses (56).

Al igual que la ITU, la ITUR es más frecuente en las mujeres sexualmente activas, en mujeres postmenopáusicas, en diabéticos, en pacientes con trastornos urológicos como la incontinencia urinaria o el cistocele, en pacientes con antecedentes de cirugía ginecológica y en pacientes con vejiga neurógena (16).

Entre los factores de riesgo para desarrollar ITUR se encuentran:

- Factores biológicos o genéticos: Las pacientes con ITUR son más susceptibles a la colonización vaginal por uropatógenos.

Se ha demostrado que las células uroepiteliales de las pacientes no secretoras para el grupo AB0 (es decir, las que expresan los antígenos de los grupos sanguíneos en los hematíes, pero no en la saliva ni en las secreciones mucosas), tienen una mayor susceptibilidad para la adherencia por uropatógenos, debido a que expresan dos glicoesfingolípidos en la membrana celular con mayor avidez para los receptores de los *E. coli* uropatógenos. Además, la expresión del fenotipo P1, se ha asociado con pielonefritis recurrente (12).

- Factores de riesgo conductuales: la frecuencia de las relaciones sexuales, tener un nuevo compañero sexual durante el año previo, el uso de espermicidas y el uso de antibióticos reciente, se han relacionado con un aumento de las ITUR (57).
- La propia anatomía pélvica de la mujer se considera también un factor de riesgo. En un estudio previo se observaba como la distancia entre la uretra y el ano era significativamente menor en las mujeres con ITUR comparadas con las que no presentaban ITUR (58).

1.7. INFECCIONES URINARIAS RECURRENTES Y TRATAMIENTOS

El tratamiento más empleado para las ITU es la terapia antimicrobiana, sin embargo, el uso de antibióticos de amplio espectro puede afectar negativamente a la flora bacteriana beneficiosa del huésped, con el sobrecrecimiento selectivo de bacterias patógenas. El uso prolongado de antibióticos provoca resistencia bacteriana hasta en un 50% de los casos a algunos antibióticos (59).

La antibioterapia es una pieza clave para curar la ITU, pero la aparición de resistencias a los antibióticos y su efecto dañino sobre la microbiota del huésped, ponen de manifiesto la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la ITU (60).

Las ITUR causan aproximadamente el 25% de todas las prescripciones de antibióticos lo que supone un importante reto para la salud pública en el contexto actual de creciente emergencia de organismos multirresistentes (61). En respuesta a este problema, se han investigado alternativas terapéuticas no antibióticas con el objetivo de reducir la incidencia de ITUR y limitar el uso excesivo de antimicrobianos. Entre estas estrategias se incluyen: modificaciones del estilo de vida, consumo de zumo de arándano rojo, terapias hormonales sustitutivas (en mujeres postmenopáusicas), vacunas inmunoactivas, suplementos de D-manosa, y la administración de probióticos orales y vaginales.

No obstante, la evidencia sobre su eficacia ha sido heterogénea, tal como recogen las guías clínicas más recientes de la Sociedad Europea de Urología (EAU) (9).

1.7.1. Estrategias preventivas de las infecciones urinarias recurrentes

Existen múltiples estrategias preventivas de las ITUR cuya elección dependerá de varios factores. En primer lugar, del número de ITUR que haya tenido en el último año. Si este es ≤ 3 se trataría como una cistitis, recurriendo a antibióticos de bajo impacto ecológico (que son aquellos que no afectan a la microbiota intestinal) como la fosfomicina y la nitrofurantoína.

En segundo lugar, dependerá de la relación de la ITUR con factores de riesgo o situaciones de riesgo como la actividad sexual o la presencia de diabetes mellitus. Otros factores a tener en cuenta son la pérdida de la calidad de vida, el coste y la complejidad del tratamiento, el fracaso de medidas preventivas previas, la eficacia a priori y los efectos secundarios, así como el impacto de una profilaxis antibiótica prolongada en el desarrollo posterior de resistencias antibióticas (16).

Es muy importante a la hora de establecer una estrategia preventiva la curación de la última ITUR. Los tratamientos suelen durar en torno a 6-12 meses y si la ITU recurre al finalizarla, pero ha sido eficaz en el periodo de tratamiento, se debe de valorar el prolongar esta profilaxis si no está causando toxicidad.

Como medidas preventivas tenemos las siguientes opciones:

- **Terapia antibiótica:** La profilaxis continua a dosis bajas de antibióticos ha demostrado ser el tratamiento más eficaz en las ITUR (62), reduciendo la frecuencia de ITU. Está ampliamente recomendado en las guías de las principales sociedades científicas para la prevención de las ITUR (13). Existen tres modalidades de profilaxis antibiótica: profilaxis continua, profilaxis postcoital (si está asociada a la actividad sexual) y el autotratamiento (en menos de 3 episodios de ITUR al año, con antibióticos como la fosfomicina o nitrofurantoína). No se recomienda el uso en profilaxis de quinolonas o cefalosporinas de 2ª y 3ª generación por el riesgo de infección por *Clostridioides difficile*. El tratamiento debe durar 6 meses y si recurre al final de este tiempo se podría prolongar 2 años.

Uno de los principales problemas del tratamiento antibiótico continuo a dosis bajas es la aparición de efectos adversos, que pueden provocar que se discontinue el tratamiento. En el metaanálisis de Albert et al. en 2004, se evaluó entre otros aspectos, la seguridad del tratamiento antibiótico a dosis bajas en el tratamiento de las ITUR en mujeres no embarazadas (63). Se observó que el Riesgo Relativo (RR) *pooled* de aparición de efectos adversos severos que conllevaron la retirada de la medicación con el tratamiento antibiótico continuo a dosis bajas, fue de 1,58 (IC 95% 0,47-5,28%) con respecto a placebo, siendo los principales efectos adversos severos el rash cutáneo y las náuseas. El RR *pooled* de efectos adversos moderados o leves (que no conllevaron la retirada de la medicación) con el tratamiento antibiótico continuo a dosis bajas fue de 1,78 (IC 95% 1,06-3,00) con respecto a placebo, siendo los principales efectos adversos moderados o leves el malestar o molestias vaginales y las náuseas.

La profilaxis antibiótica puede favorecer la aparición de cepas infectantes con elevado grado de resistencia antibiótica en periodos siguientes.

Además del problema de las resistencias, el uso de antibióticos afecta a la microbiota urinaria con disminución en la presencia de *Lactobacillus* en el tracto urinario, destruyendo una barrera natural en el sistema urinario frente a las infecciones (64).

- **Medidas Higiénico-conductuales:** Los métodos tradicionales de prevención de ITUs, como la ingesta de líquidos, orinar a menudo y una adecuada higiene tras la defecación, suelen tener escaso impacto en las ITUR (57). Se recomienda no utilizar espermicidas, que disminuyen los *Lactobacillus* de la microbiota vaginal y la micción postcoital.
- **Terapia de estrógenos vaginal:** Después de la menopausia solo entre el 25-30% de las mujeres tienen *Lactobacillus* a nivel vaginal. Con la terapia de sustitución de estrógenos este porcentaje puede aumentar (65). Los resultados de 4 metaanálisis con terapia hormonal estrogénica vía tópica mostraron una tendencia hacia la prevención de la ITUR comparada con placebo, pero esta tendencia no se observó con el uso de estrógenos por vía oral, siendo además desaconsejados por el aumento de riesgo cardiovascular, de fenómenos tromboembólicos y de neoplasia mamaria (13, 16).
- **Profilaxis con autovacunas:** Las vacunas orales o intranasales basadas en extractos bacterianos de varias cepas uropatógenas son una alternativa, que actúan activando la inmunidad innata y favorecen, a través de las células T colaboradoras, la secreción de IgG e IgA específicas en la mucosa urinaria y el bloqueo de la adhesión bacteriana (59, 62). Varios metaanálisis y revisiones sistemáticas basadas en 9 ensayos clínicos aleatorios demostraron que la inmunoterapia oral con OM-89 es un método eficaz y seguro para la prevención de las ITU recidivantes, en comparación con placebo, en un seguimiento a corto plazo (63, 64).

- **Profilaxis con D- manosa:** Es un monosacárido que se encuentra en algunas frutas y puede ayudar a prevenir la adhesión de bacterias como *E.coli* a las paredes de la vejiga. Actúa al unirse a las bacterias impidiendo que se adhieran a las células del tracto urinario y facilitando su eliminación por la orina. La terapia es segura y con pocos efectos secundarios. Un metaanálisis que analizó datos de 390 pacientes (69) concluyó que la D- manosa era eficaz en la prevención de las ITUR en comparación con el placebo, con una eficacia comparable a la profilaxis antibiótica.
- **Profilaxis con terapia con arándanos:** Los resultados analizados son confusos con datos de estudios favorables y otros desfavorables. Actúan inhibiendo la adhesión de los uropatógenos a las células uroteliales gracias a su elevado contenido en fructosa y en proantocianidinas, siendo dependiente de la dosis administrada (70). Actualmente no existe una evidencia clara para su recomendación (13).
- **Instilaciones endovesicales:** La terapia con instilaciones de ácido hialurónico y condroitín sulfato a nivel intravesical redujo significativamente las ITUR y mejoró los síntomas urinarios en comparación con la profilaxis antibiótica (71).
- **Profilaxis con hipurato de metenamina:** Es un medicamento utilizado para prevenir ITU. Su acción se basa en la conversión de la metenamina en formaldehído dentro de la orina ácida, lo que ayuda a eliminar las bacterias. El formaldehído tiene un potente efecto antiséptico, eliminando bacterias sin generar resistencia.

Una revisión de la Cochrane de 2012 (72) concluyó que podía ser efectivo en la prevención de las ITU de pacientes sin anomalías estructurales, pero un metaanálisis de 2021 (73) no observó diferencias estadísticamente significativas con otras terapias.

- Como medidas preventivas, entrarían también **los probióticos**, que explico en el siguiente apartado más ampliamente.

Algunos autores incluso han propuesto estrategias de intervención multimodales con un paquete de medidas que incluye varias de las anteriores, Venturini et al. (61) desarrollaron una intervención multimodal dirigida a mujeres con ITUR, con el objetivo de evaluar la efectividad de un conjunto de estrategias no antibióticas. La intervención incluyó cuatro medidas:

- 1- Modificación del comportamiento (hábitos miccionales e higiene)
- 2- Administración de probióticos orales y vaginales
- 3- Suplementación con D-manosa
- 4- Consumo diario de zumo de arándano rojo.

Se realizó un seguimiento durante seis meses, comparando la situación clínica de las participantes en los seis meses previos y posteriores a la intervención, con una adherencia al protocolo muy elevada, alcanzando un 87%. En el análisis final, que incluyó a 41 mujeres, se observó una reducción significativa del 76% en el número de episodios de ITU ($p < 0,001$) y una disminución superior al 90% en el uso de antibióticos ($p < 0,001$). Además, los síntomas urinarios crónicos presentaron una tendencia favorable a la mejoría y el 80,5% de las participantes refirieron una mejora subjetiva en su calidad de vida.

Los resultados del estudio de Venturini et al. sugieren que un enfoque integrador, basado en intervenciones no antibióticas, puede constituir una estrategia efectiva para la prevención de ITUR, con el beneficio añadido de reducir de manera sustancial la exposición a tratamientos antimicrobianos.

1.7.2. Infecciones urinarias recurrentes y probióticos

Los probióticos han surgido como terapia alternativa o coadyuvante para la prevención y el tratamiento de las ITU, demostrando su eficacia en diferentes ensayos clínicos para la prevención a largo plazo de las ITUR (70, 71). La justificación del uso de probióticos en las ITUR se basa en el papel regulador genitourinario que desempeña la microbiota vaginal sana y en la necesidad de restaurarla cuando se ha visto afectada (76). Debido a que *E.coli* es el principal patógeno implicado en las ITU que se propagan desde el recto a la vagina y luego ascienden a través del tracto urinario, la mejora de la flora intestinal y vaginal podría tener un impacto en el tracto urinario (77).

Es conocido que la microbiota vaginal está predominantemente colonizada por especies de *Lactobacillus*, las cuales desempeñan un papel fundamental en la protección contra las ITU mediante la producción de ácido láctico y otros metabolitos antimicrobianos que mantienen un pH ácido y previenen el establecimiento de patógenos.

La disminución de *Lactobacillus* en la microbiota vaginal se ha correlacionado con un incremento en la susceptibilidad a ITU, sugiriendo que la restauración de estas poblaciones mediante la administración de probióticos exógenos que contienen cepas específicas de *Lactobacillus* puede ser una estrategia efectiva para reducir el riesgo de recurrencias, especialmente en mujeres con antecedentes de ITUR y en aquellas sometidas a tratamientos antibióticos prolongados o repetidos, los cuales pueden inducir disbiosis y disminuir la colonización de *Lactobacillus*.

La recolonización vaginal con cepas probióticas de *Lactobacillus* puede promover la recuperación del microbioma vaginal, reforzar las barreras inmunológicas y disminuir la colonización por uropatógenos (47). Las alteraciones en la composición de la microbiota urinaria se asociaron a una mayor colonización por patógenos como *E.coli* productor de inflamación y de ITUR, por lo que las intervenciones dirigidas a la corrección de la disbiosis son prometedoras (78).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los probióticos se definen como “microorganismos vivos que, cuando se suministran en cantidades adecuadas, promueven beneficios para la salud del organismo anfitrión” (FAO/OMS 2001). Esto significa que son bacterias o microorganismos que, en las dosis correctas, pueden ayudar a mantener o mejorar nuestra salud.

El término probiótico proviene del griego “pro bios” que significa “vida”, en contraposición a antibiótico que significa “contra la vida”(79). En 1907 el premio Nobel ruso Metchnikoff propuso que las bacterias productoras de ácido presentes en los productos lácteos fermentados, podrían ayudar a prevenir la contaminación intestinal (80).

Para que estas bacterias sean consideradas probióticos, deben cumplir ciertos requisitos importantes:

- Deben estar vivas en el momento de su administración y en cantidades suficientes para ser efectivas.
- Las cepas específicas de estas bacterias deben estar identificadas genéticamente, usando la terminología más actual.
- Deben estar etiquetadas con números, letras o nombres que indiquen claramente el lugar donde se depositaron o aislaron (81).

Doederlein fue el primero en reconocer el papel de los *Lactobacillus* en el mantenimiento de la salud vaginal a finales del siglo XVIII. Los probióticos son bacilos grampositivos anaerobios estrictos con necesidades específicas de tratamiento, necesitan un ambiente ácido y contribuyen a su creación mediante la producción de ácido láctico y otros ácidos (82).

Aunque todavía hay limitaciones en los estudios sobre el uso de probióticos para prevenir o tratar infecciones del tracto urinario recurrente (ITUR), estos microorganismos muestran un potencial terapéutico interesante. Sin embargo, el alcance completo de este potencial aún no se entiende completamente en la práctica clínica.

Por ejemplo, se ha observado que la reducción de *Lactobacillus* en la vagina y en la zona periuretral —que suele ocurrir durante la menopausia, después del uso de antibióticos o cremas espermicidas— se asocia con un aumento en la probabilidad de desarrollar ITUR (16).

Esto sugiere que mantener o restaurar niveles adecuados de *Lactobacillus* podría ser importante para prevenir estas infecciones.

La justificación del uso de probióticos en las infecciones urinarias recurrentes se basa en el papel regulador genitourinario que desempeña la microbiota vaginal sana y en la necesidad de restaurar este ecosistema microbiano comensal.

Varios estudios han investigado cómo los probióticos, pueden influir en la salud vaginal (83).

Algunos de estos estudios han encontrado que, tras administrar un probiótico, puede observarse un aumento en la cantidad de *Lactobacillus* en la vagina, lo cual es positivo porque estos microorganismos ayudan a mantener un ambiente saludable y prevenir infecciones.

Sin embargo, es importante destacar que no todos los estudios coinciden en que esto ocurra en todos los casos. La razón principal es que la efectividad de los probióticos para aumentar *Lactobacillus* en la vagina puede depender de varios factores, como:

- **El tipo de cepa de probiótico utilizada:** No todas las cepas tienen la misma capacidad de colonizar o influir en la microbiota vaginal. Algunas cepas pueden ser más efectivas que otras.
- **La dosis:** La dosis de probiótico administrada puede influir en los resultados, una cantidad insuficiente podría no producir cambios significativos.
- **La duración del tratamiento:** El tiempo que se toma el probiótico también es importante. Un tratamiento corto puede no ser suficiente para observar cambios duraderos, mientras que uno más prolongado puede tener mejores resultados.

Además, otros factores como la salud general, el estado hormonal, el uso de antibióticos o cremas espermicidas, y las características individuales de cada persona, también pueden influir en cómo responde su microbiota a los probióticos.

Reid et al en 2001 observaron que *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, colonizó la vagina tras dosis oral de más de 10^9 UFC dos veces al día durante 14 días (84).

El establecimiento de *Lactobacillus* en la vejiga después de tratamiento probiótico oral, podría jugar un papel importante en la inhibición del crecimiento de uropatógenos en el tracto urinario inferior y por tanto en la prevención de episodios de ITUR.

Se desconoce si esta supuesta colonización de la vejiga es posterior a la colonización de la vagina, o es de forma directa desde la colonización de la zona periuretral a partir de la microbiota intestinal o una mezcla de ambos mecanismos. También se desconocen los mecanismos concretos por los cuales una microbiota vaginal dominada por *Lactobacillus*, puede prevenir las ITUR, es decir una infección ascendente desde el meato uretral a la vejiga. Los estudios sobre la microbiota del tracto urinario están en fase muy precoz, pero Wolff et al en 2019 mostraron que el ratio uropatógeno/ *Lactobacillus* en el tracto urinario inferior tras la administración de un probiótico por vía oral, era el mismo en el grupo con probiótico que en el grupo placebo (85).

Hasta la fecha ha existido una gran heterogeneidad en los estudios en humanos con probióticos en la prevención de ITUR.

Todos los ensayos clínicos realizados han utilizado probióticos por vía vaginal u oral, aunque recientemente se ha realizado algún estudio mediante administración intravesical (86), la cual parece que es segura. Este ensayo clínico se ha realizado en pacientes adultos y niños con disfunción neurogénica del tracto urinario inferior y que usan el cateterismo intermitente. La autoinstilación intravesical de *L. rhamnosus* GG se demostró segura y bien tolerada.

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha presentan diferencias en cuanto a la variabilidad de las poblaciones evaluadas, la especie y cepa, la vía de administración, la dosis y la duración del tratamiento, o el diseño del estudio (terapia concomitante con antibiótico o no, otras terapias concomitantes o no, uso de placebo o no, etc). Los resultados, muestran evidencias a favor y en contra del uso de probióticos en ITUR, y debido a esta heterogeneidad no es posible generalizar o recomendar o dejar de recomendar su utilización.

En el metaanálisis de Ng et al de 2018 (87), se revisaron 6 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron un total de 620 pacientes (44-47). En los estudios que analiza este metaanálisis, se utilizaron diferentes cepas de *Lactobacillus* en formulación oral o de óvulos vaginales que demostraron una eficacia variable en la prevención de ITUR. Se mostró que el uso de óvulos vaginales, excepto en los trabajos de Beerepoot (50) y Kontiokari (89) que fueron con probióticos por vía oral, de *Lactobacillus crispatus* CTV05, *L. rhamnosus* GR1 y *Limosilactobacillus reuteri* RC14, fueron significativamente efectivos frente a la presencia de nuevas infecciones por patógenos y una herramienta eficaz frente a la prevención de ITUR, tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas (87).

El metaanálisis mostraba un RR de 0,684 (IC 95% 0,438-0,929), ($p<0,001$) en el grupo de mujeres a las que se administró este probiótico vaginal frente a mujeres a las que se les administró la clásica terapia antibiótica continua. Se observó además que dicho probiótico era seguro y bien tolerado, aportaba mejoría clínica y presentó beneficios para la salud pública frente al uso prolongado de antibióticos.

Los autores concluyeron que, a pesar de estos prometedores resultados, se requieren más ensayos clínicos aleatorizados robustos, con concentraciones y formulaciones de *Lactobacillus* estandarizadas y que es desconocido si estos resultados encontrados en mujeres premenopáusicas lo encontraríamos en otros grupos de pacientes como mujeres postmenopáusicas, niños, hombres y pacientes con vejiga neurógena.

Otros dos metaanálisis muy citados son el de Grin et al en 2013 (90) y el de Schwenger et al en 2015 (91), ambos con resultados ligeramente contrapuestos. Grin et al incluyeron 294 mujeres premenopáusicas adultas provenientes de 5 estudios (44-47)(89) y no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de ITUR en el grupo que recibió *Lactobacillus* frente a controles, llamativamente con estudios primarios casi idénticos a los utilizados por Ng en el 2018. Cuando excluyeron a los estudios que utilizaron cepas inefectivas y que no realizaron estudios de seguridad, se obtuvieron 2 estudios y un total de 127 pacientes y con esta aproximación sí que se observó una disminución estadísticamente significativa en el descenso de ITUR en el grupo a los que se les administró *Lactobacillus* por vía vaginal con un RR de 0,51 (IC 95% 0,26-0,99) ($p=0,05$).

Los autores concluyeron que *Lactobacillus* era seguro y efectivo como probiótico para evitar las ITUR en mujeres adultas, pero que la población estudiada en su metaanálisis era baja y no se podría realizar una recomendación definitiva.

En el metaanálisis de Schwenger del 2015 se incluyeron 9 estudios con 735 pacientes sobre la eficacia de los probióticos en la prevención de las ITUR en mujeres y niños con reflujo vésico-ureteral.

Los estudios primarios también fueron bastante coincidentes con los trabajos de Grin y Ng. Los autores no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de ITUR con la administración de probióticos en comparación con placebo o con profilaxis antibiótica en mujeres y niños. Los autores coinciden con Grin y Ng en que los estudios incluidos en el metaanálisis son de forma general de escaso tamaño muestral y de escasa calidad, y que se debe concluir que los datos son insuficientes para excluir el uso de probióticos en la prevención de ITUR.

Basándose en el metaanálisis de Schwenger, la *European Association of Urology* en su guía clínica de *Urological Infections*, no realiza ninguna recomendación acerca del uso de probióticos en la prevención de las ITUR, puesto que las diferencias en la eficacia de estas preparaciones sugieren la necesidad de más ensayos clínicos para poder realizar una recomendación a favor o en contra(13).

Los resultados contradictorios podrían ser motivados por el empleo de diferentes cepas de *Lactobacillus*, distintos regímenes de administración con duraciones diferentes y poblaciones de pacientes heterogéneas. Muchos estudios concluyen que no todas las cepas de *Lactobacillus* son efectivas para restablecer la flora vaginal y prevenir las ITUR.

Las cepas que han demostrado ser más eficaces son: *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* B-54 y RC-14, *L. casei shirota* y *L. crispatus* CTV-05 (40, 47).

Como hemos mencionado *Lactobacillus* es el género dominante normalmente en la microbiota vaginal (42). Aunque se desconocen los mecanismos exactos, *Lactobacillus* podría prevenir la migración y la adherencia de uropatógenos al uroepitelio de la vejiga.

De hecho, se ha evidenciado que una reducción significativa de *Lactobacillus* de la microbiota vaginal, se asocia con un incremento de la colonización vaginal de *E.coli* (Odds Ratio 4, $p<0,01$) (92) y este hecho sería teóricamente asociable a la de una mayor probabilidad de ITU.

Los estudios con probióticos vaginales (90, 91) en la prevención de las ITUR han mostrado mejores resultados que los orales. Los probióticos vaginales prevendrían la ITUR debido a la eliminación del uropatógeno desde la vagina y áreas periuretrales, con el efecto directo de la translocación de *Lactobacillus* a la vejiga, aunque esto es una hipótesis no documentada mediante estudios metagenómicos de la microbiota de la orina. Una posible ventaja de los probióticos orales frente a los vaginales es que disminuirían la transferencia de uropatógenos desde el recto a la vagina o zonas periuretrales.

En el ensayo clínico de Gupta et al de 2024 (76) los resultados reflejan un menor riesgo de episodios sintomáticos recurrentes de infección de orina, con resultados beneficiosos en mujeres premenopáusicas que utilizan la suplementación profiláctica con probióticos vaginales o en combinación con probióticos orales.

Los trabajos de Kontiokari et al (89) y Ferrara et al (95) en 2001 y 2009 respectivamente, no mostraron diferencias significativas en la reducción de ITUR entre el grupo de mujeres que tomaron probiótico por vía oral frente a un grupo placebo. Tales resultados seguramente se deban a las dosis bajas de *Lactobacillus* empleadas, lo que impidió al probiótico colonizar la vagina o las zonas periuretrales.

Otros trabajos como el de Lee et al (38) y Mohseni et al (96) en 2007 y 2013 respectivamente, mostraron resultados más prometedores. En el trabajo de Lee et al se incluyeron 120 niños con reflujo vesicoureteral con ITUR y fueron aleatorizados en dos grupos donde se les administró *L. acidophilus* por vía oral a dosis de 2 cápsulas de 10^8 UFC o profilaxis con Cotrimoxazol a dosis continua. Tras un año de seguimiento la incidencia de ITUR no fue diferente en ambos grupos, por lo que la eficacia de ambos tratamientos se consideró similar en este grupo de niños con reflujo vesicoureteral. En el trabajo de Mohseni et al también en niños, administraron *L. acidophilus*, *Bifidobacterium animalis lacti* y nitrofurantoína a un grupo y profilaxis con nitrofurantoína exclusivamente, al otro grupo. Los resultados de eficacia mostraron que el grupo con probiótico presentó menor incidencia de ITUR que el grupo con antibiótico aislado.

El ensayo clínico aleatorizado doble ciego más amplio con probióticos orales en la prevención de ITUR es el de Beerepoot et al (50). En este trabajo se aleatorizaron 252 mujeres postmenopáusicas en dos grupos.

A un grupo de mujeres se les administró cotrimoxazol 480mg cada 24 horas (h) durante 12 meses y a otro grupo *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 a dosis de 10⁹ UFC en 2 cápsulas al día durante 12 meses por vía oral. En el año previo al estudio los episodios de ITUR fueron similares en ambos grupos (7 episodios en el grupo antibiótico y 6.8 en el grupo probiótico).

Tras el año de intervención los episodios de ITUR fueron 3.3 en el grupo al que se le administró antibiótico y 2.9 en el grupo al que se administró probiótico. Esta diferencia de 0.4 episodios presentó un (IC 95% -0.4-1.5) sin diferencias estadísticamente significativas. Por consiguiente, el tratamiento con probiótico fue igual de efectivo en la reducción de la ITUR que el tratamiento antibiótico. Además, después de un mes de tratamiento antibiótico la resistencia al cotrimoxazol y amoxicilina pasó del 20-40% al 80-95% en *E.coli* en heces y orina de mujeres asintomáticas y este hecho no ocurrió en el grupo probiótico.

Con respecto a la ITUR se requieren en el futuro estudios longitudinales para comprender su ecología y la patobiología, ya que hasta la fecha no se han realizado. Ya hemos visto que la terapia antibiótica prolongada es la más común y efectiva con respecto a la ITUR.

Mulder et al en 2019 estudiaron la microbiota urinaria de pacientes de edad avanzada con tratamiento antibiótico y observaron una disminución de *Lactobacillus* con enriquecimiento significativo de uropatógenos (31).

Hasta la fecha es desconocido el mecanismo que explique la modulación de la microbiota urinaria con probióticos y cómo influye la microbiota urinaria directamente sobre la salud del hospedador, concretamente al respecto de la ITUR con el uso de probióticos óptimos, a pesar de la interconexión de la microbiota vaginal y urinaria y la colonización periuretral (97).

II – JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

La infección del tracto urinario es una de las patologías más frecuentes en la práctica clínica y en los últimos años ha aumentado significativamente el problema de las resistencias a los antimicrobianos, lo que complica la gestión de estas infecciones y reduce la eficacia de los tratamientos convencionales.

Este fenómeno de resistencia se ve agravado por el incremento en el uso de antibióticos y por el hecho de que el desarrollo de nuevos antimicrobianos ha sido limitado en las últimas décadas. Como resultado, surge la necesidad de explorar y desarrollar estrategias alternativas para el control de las ITU, que no dependan únicamente del uso de antibióticos. Estas estrategias deben abarcar tanto la prevención de las infecciones como la intervención en el momento de la infección activa.

En la primera mitad del siglo XXI y siguiendo esta estrategia terapéutica, aparecen los probióticos con *Lactobacillus* orales o vaginales, que han explorado este campo con respecto a las ITUR. De forma general, la bibliografía nos muestra resultados poco concluyentes con respecto al uso de probióticos orales en la prevención de ITUR y por ello, no se realiza recomendación ninguna, ni a favor ni en contra, al respecto de su uso en las principales guías clínicas.

Estas diferencias de resultados pueden ser debidas a la variabilidad encontrada entre los diferentes estudios en relación a la cantidad de dosis, la duración del tratamiento, la cepa probiótica utilizada, el diseño del estudio o la población estudiada.

El ensayo clínico más amplio realizado hasta la fecha con probióticos orales con *Lactobacillus*, mostró resultados positivos en la prevención de la ITUR, incluso en la aparición de resistencias microbianas (50), en el grupo al que se le administró un probiótico durante 12 meses frente al grupo al que se le administró Cotrimoxazol 480mg/24h durante 12 meses. En el grupo que recibió cotrimoxazol se encontró un aumento de las resistencias a cotrimoxazol, amoxicilina y quinolonas en los aislamientos de *E.coli*, que desaparecieron a los 3 meses de la interrupción de la profilaxis antibiótica, este incremento no se observó en los pacientes que recibieron *Lactobacillus* (las cepas empleadas fueron *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14, 2 veces al día).

Con el uso de probióticos se pretende disminuir el número de ITUR, además de evitar el uso prolongado de los antibióticos habitualmente utilizados en la prevención de las ITUR con los efectos negativos que esto conlleva en términos de aparición de resistencias microbianas, por ejemplo.

Para que el uso de probióticos administrados de forma conjunta con el antibiótico sea ventajoso en la prevención de las ITUR desde el punto de vista del riesgo-beneficio, se debe cumplir que esta combinación sea más eficaz que la terapia con antibióticos únicamente, que no tenga mayor riesgo que el uso de antibióticos únicamente y que provoque menos tasa de resistencias que éstos.

La aparición de efectos adversos, con el uso de tratamientos antibióticos tan prolongados en el tiempo, es frecuente (63).

La terapia adyuvante con probióticos podría mejorar este aspecto debido a su influencia positiva sobre la microbiota intestinal y vaginal.

Con el presente estudio se pretende ampliar el conocimiento de la eficacia y seguridad además de su efecto sobre la aparición de resistencias, del tratamiento combinado de un probiótico oral (dos cepas activas de *Lactobacillus*) junto con el uso de los antibióticos con mayor frecuencia prescritos en la profilaxis de las ITUR; Fosfomicina 3 gramos (g) cada 10 días, cotrimoxazol 80/400mg cada 24h, cefalexina 125-250mg cada 24h y ciprofloxacino 250mg cada 24h.

En este trabajo de tesis doctoral se describen y analizan detalladamente los procedimientos y resultados obtenidos al utilizar una mezcla probiótica comparando los resultados de seguridad y eficacia con los resultados de un grupo comparador placebo.

III – OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

OBJETIVOS PRINCIPALES

- 1- Evaluar la eficacia de un preparado probiótico en la prevención de la ITUR en condiciones de práctica clínica habitual en mujeres postmenopáusicas, y su efecto sobre el número total de ITUS, comparando los resultados con los obtenidos en un grupo de pacientes que no recibieron el probiótico.
- 2- Evaluar el efecto del preparado probiótico sobre el número total de efectos secundarios debidos al uso del antibiótico, comparando el número de éstos en ambos grupos de tratamiento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1- Comprobar la eficacia para reducir la sintomatología clínica asociada a la ITU, comparando el total de síntomas en cada uno de los grupos de tratamiento.
- 2- Analizar la tasa de urocultivos positivos con resistencia a fosfomicina, comparando los resultados entre los dos grupos de intervención.

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV -MATERIAL Y MÉTODO

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio basado en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento coadyuvante con un probiótico oral administrado junto a la terapia antibiótica habitual en la infección urinaria recurrente no complicada de mujeres postmenopáusicas, con un tiempo de intervención y seguimiento de seis meses.

Es un estudio prueba de concepto por no poder anticipar la eficacia esperada.

4.1.1. Comité de ética de investigación clínica.

El estudio se ha desarrollado de acuerdo con la Declaración de Helsinki, modificada en las sucesivas asambleas mundiales, y la legislación española en materia de Ensayos Clínicos en seres humanos.

El protocolo del estudio ha sido evaluado y aprobado por los Comités de Ética de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) (Anexo 4), del Hospital Universitario Vinalopó Salud (Anexo 5), del Hospital Vega Baja de Orihuela (Anexo 6) y del Hospital General Dr. Balmis de Alicante (Anexo 7).

4.2. PARTICIPANTES

La inclusión de las pacientes se ha realizado desde la consulta de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario del Vinalopó y del Hospital Vega Baja y desde la consulta de Urología del Hospital General Universitario Balmis de Alicante.

Se ofreció la posibilidad de participar a las mujeres postmenopáusicas que consultaron con clínica de infección urinaria recurrente no complicada que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión que se describen en los apartados 4.3.1 y 4.3.2. Después de recibir la información por escrito y leída, incluida en el documento de información a la paciente, aquellas que aceptaron participar en el estudio firmaron previamente el documento de consentimiento informado (Anexo3).

Las pacientes fueron informadas de todos los procedimientos del estudio así como de la posibilidad de retirarse del mismo tras iniciarlo si así lo deseaban.

Aquellas pacientes que finalmente fueron incluidas en el estudio se aleatorizaban a recibir un total de seis meses de tratamiento, un grupo con antibiótico más probiótico y otro grupo con antibiótico más placebo.

- La terapia antibiótica continua profiláctica, ha sido acorde a la establecida por las guías clínicas con adaptaciones en los centros donde se ha realizado el estudio en base a la epidemiología local (13). La terapia antibiótica recomendada durante el estudio ha sido fosfomicina trometamol 3 g al día cada 10 días.

Si existía contraindicación, otros tratamientos utilizados fueron: cefalexina 125 mg o 250 mg cada 24 horas.

- Cotrimoxazol 80/400 mg o 40/200 mg cada 24 horas.
- Nitrofurantoína 50mg cada 24 horas. (En casos seleccionados por alergias o resistencias debido a las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios) (101).
- Ciprofloxacino 250 mg cada 24 horas. (Las Fluoroquinolonas no se recomienda que sean una primera opción por el riesgo de resistencias y por el riesgo de desarrollar una infección por *Clostridioides difficile*) (16)

4.3. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

4.3.1. Criterios de inclusión

Se han incluido en el estudio aquellas pacientes que cumplían todos los siguientes criterios:

- Sexo femenino.
- Menopausia.
- Diagnóstico de **Infección Recurrente del Tracto Urinario (Cistitis No Complicada)**: Tres o más episodios de ITU en el último año o 2 o más episodios en los últimos 6 meses, en el que esté indicado el tratamiento antibiótico profiláctico continuo a dosis bajas.
- Firma del consentimiento informado.

4.3.2. Criterios de exclusión

Se han excluido del estudio aquellas pacientes que cumplían con alguno de los siguientes criterios:

- Pielonefritis o absceso renal.
- Sondaje uretral o suprapúbico.
- Incapacidad de cumplimiento terapéutico.
- Uso de probióticos orales o vaginales en los últimos tres meses.
- Tratamiento antibiótico para cualquier indicación en las últimas dos semanas.
- Administración previa de Vacuna Bacteriana Inmunoactiva profiláctica para el tratamiento de la Infección Urinaria Recurrente.
- Administración de otros tratamientos profilácticos no antibióticos para la Infección Urinaria Recurrente en el último mes como puede ser el zumo de arándano, la D-manosa o los estrógenos vaginales tópicos u otros que considere el investigador.

4.3.3. Criterios de retirada y sustitución de pacientes.

De acuerdo con la versión actual de la Declaración de Helsinki y de la demás normativa de obligado cumplimiento, las pacientes tenían el derecho a abandonar el ensayo en cualquier momento y por cualquier razón, sin perjuicio para su futuro cuidado por los médicos o la institución.

Se habría podido requerir la salida de una paciente del ensayo a instancia del investigador por cualquiera de las siguientes razones:

- Acontecimiento Adverso Grave (AAG).
- A discreción del investigador.
- Violación de los criterios de inclusión.
- Desviación del tratamiento planeado especificado en el protocolo.

En cualquier caso, los motivos de la salida debían ser registrados en el cuestionario de recogida de datos (CRD). Aquellas pacientes que salieron del estudio como resultado de un acontecimiento adverso (AA) fueron seguidas hasta la completa resolución del evento por parte del investigador.

Las pacientes que abandonaron el ensayo no han sido reemplazadas o sustituidas.

4.4. EVALUACIONES DURANTE EL ESTUDIO

Tras aleatorización y asignación del tratamiento en la visita inicial, el calendario de visitas durante el ensayo clínico establecía posteriormente una nueva visita presencial a los 2 meses de seguimiento, otra visita a los 4 meses de seguimiento y finalmente la visita final a los 6 meses.

Asimismo, en los meses 1, 3 y 5, las pacientes anotaron la sintomatología clínica y otros datos en un cuestionario que se le proporcionó (ajustado a un vocabulario más apropiado). En estos meses 1, 3 y 5, la visita fue telefónica, no visita presencial. Todos los datos incluidos fueron recogidos en el CRD y se han analizado a la finalización del estudio.

4.4.1. Acciones a realizar en cada una de las visitas del estudio

En la siguiente tabla número 3, se resumen las acciones que se han realizado durante los 6 meses de duración del estudio. La visita inicial (V1), a los 2 meses (V2), a los 4 meses (V4) y a los 6 meses (V6) fueron presenciales, el resto se realizaron vía telefónica.

Durante el estudio, se realizaron urocultivos de control mensualmente a todas las pacientes. Cuando el urocultivo era positivo y la paciente refería síntomas, el hallazgo se clasificaba como ITU. Por contra, si la paciente era asintomática, el aislamiento bacteriano se consideraba como bacteriuria asintomática.

Para realizar el análisis de las resistencias de las pacientes con ITU, se analizó el total de urocultivos sintomáticos con resistencia a algún antibiótico de entre los testados, dividido entre el total de urocultivos sintomáticos en los que se ha estudiado la existencia de resistencias. Los antibióticos testados estudiados finalmente, fueron seleccionados entre los posibles tratamientos de la profilaxis continua.

El cuestionario de calidad de vida SF-36 se adjunta en el anexo 1 y el cuestionario de función gastrointestinal de la universidad Autónoma de México se adjunta en el anexo 2.

Tabla 3. Acciones a realizar en cada visita del estudio

VISITA	V1		V2		V3		V4
MES	0	1	2	3	4	5	6
Hoja de Información.	X						
Firma del Consentimiento Informado.	X						
Criterios de Inclusión y de Exclusión.	X						
Aleatorización.	X						
Entrega del Tratamiento.	X		X		X		
Historia Clínica del Paciente.	X	X	X	X	X	X	X
Pruebas Complementarias: Sedimento Urinario y Cultivo de Orina.	X	X	X	X	X	X	X
Acontecimientos Adversos.		X	X	X	X	X	X
Efectos Adversos Potencialmente Debidos a la Terapia Antibiótica Descritos.		X	X	X	X	X	X
Cuestionario de Calidad de Vida SF-36.	X						X
Cuestionario de la Evaluación de Función Gastrointestinal de la Universidad Autónoma del Estado de México.	X						X
Adherencia al Tratamiento.			X		X		X
Procesos Patológicos Intercurrentes.		X	X	X	X	X	X

Necesidad de Antibióticos por Algún Otro Proceso Infeccioso.		X	X	X	X	X	X
Medicación Concomitante Nueva.		X	X	X	X	X	X

4.5. PRODUCTO A ESTUDIO

4.5.1. Descripción

El producto estudiado ha sido una mezcla probiótica compuesta por *Lactiplantibacillus plantarum* y *Lacticaseibacillus rhamnosus* en formato de cápsula oral a concentraciones igual o superiores a 1×10^9 UFC/dosis con base de maltodextrina. Estas dos especies utilizadas han demostrado eficacia en la profilaxis de ITUR en otros estudios (47, 89). El placebo utilizado contenía únicamente maltodextrina y tenía un formato idéntico e indistinguible al del preparado probiótico.

4.5.2. Almacenamiento

El producto se almacenó en un lugar fresco y seco a menos de 25°C. Se ha monitorizado la temperatura de la consulta de Enfermedades Infecciosas donde se guardó el producto mediante un termómetro digital de máximo-mínimo.

4.5.3. Dosis y modo de empleo

La dosis recomendada fue de una cápsula oral al día, y estas cápsulas son de un tamaño cómodo para facilitar su deglución. También es posible abrirlas y dispersar su contenido en un vaso con agua si es necesario.

Sin embargo, es importante evitar tomar las cápsulas junto con bebidas calientes para asegurar una correcta absorción y efectividad del tratamiento.

4.5.4. Efectos adversos

Hasta ahora, no se han reportado efectos adversos importantes relacionados con el consumo de probióticos. Sin embargo, algunos estudios han mencionado molestias digestivas leves que pueden presentarse durante los primeros días de uso. Por este motivo cualquier efecto adverso, atribuido o no por los investigadores al producto de intervención, fueron recogidos en el CRD.

4.6. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Todos los tratamientos que fueron continuados por las pacientes a la entrada del ensayo y todos los fármacos adicionales que recibieron, han sido considerados tratamientos concomitantes y registrados en el CRD y en la historia clínica de la paciente. Cualquier cambio en los tratamientos concomitantes a lo largo del ensayo se ha recogido en el CRD de nuevo. Se ha documentado el nombre del fármaco (genérico), dosis, frecuencia y motivo de su uso.

4.7. ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO

El presente ensayo clínico ha sido aleatorizado y doble ciego, por lo que el tratamiento probiótico o placebo ha sido asignado de forma aleatoria y al azar a las pacientes, y ni las propias pacientes ni los investigadores involucrados en el estudio sabían el tratamiento asignado, ya que estos estaban codificados.

Las cajas de tratamiento iban etiquetadas con números sin signos distintivos del grupo de tratamiento. Cada uno de los centros participantes tenía su propia lista de aleatorización en ratio 1:1, para minimizar el desequilibrio entre grupos en cada centro. Estas listas han sido custodiadas por el responsable de la central de aleatorización, y ocultas al personal y a las participantes del estudio.

Todas las pacientes reclutadas debían ser identificables a lo largo del estudio, aunque en la base de datos informatizada sus datos figuraran disociados y las claves para la identificación han permanecido debidamente custodiadas por el Investigador Principal del estudio. El investigador mantenía una lista personal de los números y nombres de las pacientes, que permitía una identificación y comprobación posterior de los registros, si fuera necesario.

4.8. HERRAMIENTAS PARA MEDIR LA DE CALIDAD DE VIDA Y LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL

Las ITUR pueden afectar significativamente en la pérdida de calidad de vida de las pacientes porque además de los síntomas relacionados con el síndrome miccional, estas infecciones recurrentes pueden generar ansiedad e interrupciones en las actividades diarias que son reflejadas por las pacientes.

El Cuestionario de Calidad de Vida SF-36 fue desarrollado a principios de los noventa en Estados Unidos para su uso en el estudio de los resultados médicos (98). Es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto a pacientes como a la población general. Es útil para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud, comparar la carga de diversas enfermedades, detectar los beneficios en la salud producidos por diferentes tratamientos y valorar el estado de salud de pacientes individuales (99).

Es uno de los instrumentos de calidad de vida relacionados con la salud más utilizados y evaluados, se compone de 36 preguntas que cubren 8 escalas: Función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental (Anexo 1).

Los antibióticos de uso sistémico tienen un efecto sustancial y duradero sobre la población de bacterias comensales de la flora intestinal, afectando la abundancia, diversidad, función e interacción con otras especies.

La alteración del microbioma intestinal es uno de los mecanismos por los cuales los antibióticos incrementan el riesgo de candidiasis vaginal o de infección por *Clostridium difficile* (16).

El uso de tratamiento antibiótico está asociado con efectos adversos a nivel digestivo como náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea o dolor abdominal. Uno de los cuestionarios diseñados para evaluar la intensidad y frecuencia de los síntomas digestivos es el Cuestionario de Evaluación de Función Gastrointestinal de la Universidad Autónoma del Estado de México (Anexo 2).

Este cuestionario consta de 9 ítems, 6 de los cuales evalúan los síntomas gastrointestinales y los 3 restantes evalúan el ritmo intestinal, permitiendo conocer la función gastrointestinal en personas adultas tanto en ausencia como en presencia de una enfermedad, porque identifica el nivel de gravedad (100).

Se considera mejoría clínica el pasar al menos, a 1 categoría de menor severidad desde el comienzo del estudio hasta el final en el cuestionario de función gastrointestinal. Las categorías posibles son función normal, disfunción leve, disfunción moderada y disfunción severa.

4.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los resultados, las variables continuas se resumieron con medias y desviaciones estándar, mientras que las variables cualitativas se resumieron con proporciones y frecuencias absolutas.

El efecto del tratamiento en las variables outcome continuas se estudió mediante pruebas T de Student para muestras independientes y el efecto del tiempo mediante ANOVA de medidas repetidas. La comparación de proporciones entre grupos se realizó con el Pearson's Chi-square test.

En la descripción de los resultados se emplean el tamaño de la muestra (N), el número de datos perdidos, la media, el error estándar (EE), el rango de episodios registrados por cada paciente y el P-valor correspondiente a la comparación de la media entre tratamientos (T de Student).

Para descartar la existencia de confusión en los resultados se realizaron modelos de regresión lineal múltiple con variables explicativas de tipo clínico y demográfico. Los datos se analizaron con el software estadístico R (versión 4.1.3).

V – RESULTADOS

V - RESULTADOS

5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La información de las pacientes evaluadas, las aleatorizadas y finalmente los casos analizados, se incluyen en el diagrama CONSORT (figura 8).

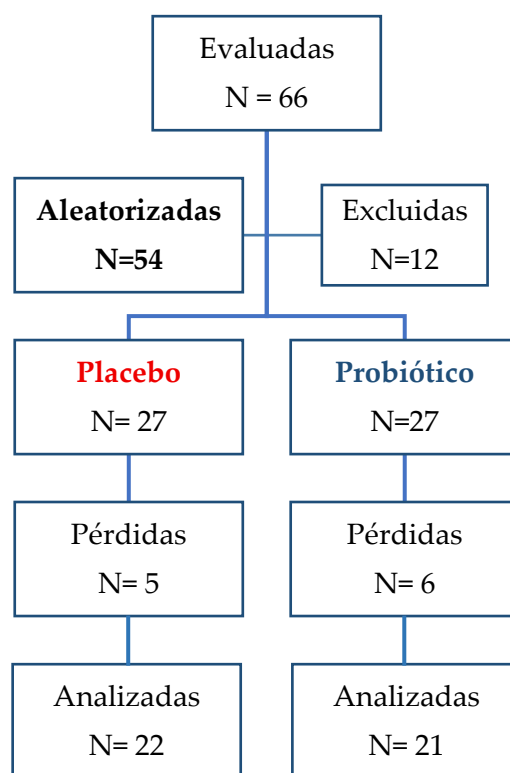


Figura 8. Diagrama CONSORT

Un total de 54 pacientes participaron en el estudio siendo aleatorizadas a recibir tratamiento probiótico o tratamiento placebo. El primero de las pacientes fue incluida en octubre del 2022 y la última en junio del 2024.

Del total de 54 casos, recibieron tratamiento probiótico 27 (50%), mientras que otras 27 (50%) casos recibieron tratamiento con placebo. En el grupo placebo, 22 de las 27 (81%) casos terminaron el estudio, mientras que en el grupo probiótico lo hicieron 21 de las 27 (78%). El periodo de intervención y seguimiento fue de 6 meses, finalizando el seguimiento del último paciente en diciembre de 2024

El número de pacientes que se retiraron a criterio del investigador fue de 2 (7,4%) en cada uno de los grupos de intervención. El motivo de la retirada fue una paciente por sepsis urinaria, otra por una infección de prótesis de rodilla que derivó en incumplimiento terapéutico, otra paciente presentó un rash generalizado y otra estuvo 15 días sin tomar el tratamiento asignado. En cuanto al número de casos que abandonaron el estudio sin completar el total de visitas previstas en el protocolo fueron 3 (11%) en el grupo placebo y 4 (5%) en el grupo probiótico. El motivo del abandono fue por miedo a probar algo nuevo en 5 de los casos, en un caso hubo intolerancia al tratamiento asignado y en otro caso fue por presentar durante el estudio un episodio de vaginosis bacteriana.

El número total de participantes en el estudio, junto con el total de casos incluidos en cada uno de los tres hospitales que participaron en el estudio aparece en la Tabla 4.

Tabla 4. Número de participantes en el ensayo y centro de procedencia

	PLACEBO	PROBIÓTICO	TOTAL
Participación en estudio	N=27	N=27	N=54
Completa	22 (81%)	21 (78%)	43 (79.6%)
Retirada	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
Abandono	3 (11%)	4 (15%)	7 (13%)
Centro	N=27	N=27	N=54
Dr. Balmis	6 (22%)	7 (26%)	13 (24.1%)
Vega Baja	3 (11%)	3 (11%)	6 (11.1%)
Vinalopó	18 (67%)	17 (63%)	35 (64.8%)

N: número

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS BASALES

Las características de los pacientes al inicio del ensayo clínico se muestran en la tabla 5. Las variables numéricas se expresan mediante la media y la desviación típica, mientras que las variables categóricas se describen mediante el total y la proporción de casos. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a las variables analizadas: edad, peso, talla, IMC, el hábito tabáquico o alcohólico y el antibiótico utilizado en la profilaxis. En los dos grupos de estudio el tratamiento antibiótico profiláctico más utilizado fue la fosfomicina, administrada en el 81,5% de los casos. En ambos grupos se había empleado en menos del 20% la profilaxis antibiótica a pesar de padecer ITUR.

Tabla 5. Características clínicas y demográficas de las pacientes

	PLACEBO	PROBIÓTICO	P-valor
EDAD (años)	66 (± 8)	66 (± 10)	0.71 ²
TALLA (cm)	160 (± 7)	158 (± 7)	0.25 ²
PESO (kg)	72 (± 10)	71 (± 16)	0.83 ²
IMC (kg/m ²)	28.2 (± 4.1)	28.5 (± 5.7)	0.83 ²
ITU 6 MESES PREVIOS	4.4 (± 1.5)	5.1 (± 2.3)	0.14 ²
HÁBITOS TÓXICOS:			
-Tabaco	1/27 (3.7%)	4/26 (15.4%)	0.14 ¹
-Alcohol	0/27 (0.0%)	3/26 (11.5%)	0.06 ¹
PAUTA ANTIBIÓTICA:			0.76 ¹
-Fosfomicina 3g/10 días	22/27 (81.5%)	22/27 (81.5%)	
-Cotrimoxazol 80/400 mg/24h	4/27 (14.8%)	3/27 (11.1%)	
-Nitrofurantoína 50 mg/24h, 100 mg/24h	1/27 (3.7%)	1/27 (3.7%)	
-Cefalexina 250 mg/24h	0/27 (0.0%)	1/27 (3.7%)	
PROFILAXIS ANTIBIÓTICA PREVIA	5/27 (18.5%)	4/27 (14.8%)	0.71 ¹

- 1- P-valor correspondiente al test de comparación entre tratamientos de proporciones (Pearson's Chi-squared test)
- 2- P-valor correspondiente al test de comparación entre tratamientos de medias (T de Student)

A todas las pacientes incluidas en el estudio se les realizó un sedimento de orina y un urocultivo basal antes de comenzar la intervención, para valorar la presencia de leucocituria en el sedimento y los diferentes aislamientos microbiológicos, que pudiera haber en ese momento. Los datos se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Datos basales analíticos de las pacientes distribuidas por grupos

	PLACEBO	PROBIÓTICO
LEUCOCITURIA	12/26 (46.2%)	10/26 (36.5%)
UROCULTIVO:		
-Negativo	16/26 (61.5%)	15/26 (57.7%)
-Positivo	10/26 (38.5%)	11/26 (42.3%)
<i>Escherichia coli</i>	6/26 (23.1%)	8/26 (30.8%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/26 (3.8%)	3/26 (11.5%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2/26 (7.7%)	0/26 (0.0%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1/26 (3.7%)	0/26 (0.0%)

Se recogieron los datos de los diferentes factores de riesgo de ITUR descritos como son: Incontinencia urinaria, cistocele, antecedente de ITU antes de la menopausia, vida sexual activa, vejiga neurógena, patología neurológica, institucionalización, cirugía uro-ginecológica previa, residuo miccional y diabetes mellitus. La tabla 7 describe estas variables con el número y porcentaje de pacientes por cada uno de los grupos de estudio (Placebo y Probiótico). No se observaron en el momento de la inclusión diferencias significativas entre los dos grupos.

Tabla 7. Factores de Riesgo de ITUR

	PLACEBO	PROBIÓTICO	Total	p valor
Incontinencia	N=27	N=27	N=54	
No	17 (63.0%)	15 (55.6%)	32 (59.3%)	0.58
Si	10 (37.0%)	12 (44.4%)	22 (40.7%)	
Cistocele	N=27	N=27	N=54	
No	22 (81.5%)	22 (81.5%)	44 (81.5%)	1.00
Si	5 (18.5%)	5.0 (18.5%)	10 (18.5%)	
ITU en Pre-Menopausia	N=27	N=27	N=54	
No	15 (55.6%)	16 (59.3%)	31 (57.4%)	0.78
Si	12 (44.4%)	11 (40.7%)	23 (42.6%)	
Relaciones sexuales	N=27	N=27	N=54	
No	17 (63.0%)	14 (51.9%)	31 (57.4%)	0.40
Si	10 (37.0%)	13 (48.1%)	23 (42.6%)	
Vejiga Neurógena	N=27	N=27	N=54	
No	27 (100%)	26 (96.3%)	53 (98.1%)	0.31
Si	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (1.9%)	
Patología Neurológica	N=27	N=27	N=54	
No	26 (96.3%)	26 (96.3%)	52 (96.3%)	1.00
Si	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)	
Institucionalizado	N=27	N=27	N=54	
No	27 (100%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)	
Cirugía Ginecológica	N=27	N=27	N=54	
No	14 (51.9%)	15 (55.6%)	29 (53.7%)	0.78
Si	13 (48.1%)	12 (44.4%)	25 (46.3%)	
Residuo postmiccional	N=26	N=26	N=52	
No	23 (88.5%)	21 (80.8%)	44 (84.6%)	0.44
Si	3 (11.5%)	5 (19.2%)	8 (15.4%)	
Diabetes mellitus	N=27	N=26	N=53	
No	23 (85.2%)	22 (84.6%)	45 (84.9%)	0.95
Si	4 (14.8%)	4 (15.4%)	8 (15.1%)	

P-valor correspondiente al test de comparación de proporciones (Pearson's Chi-squared test)

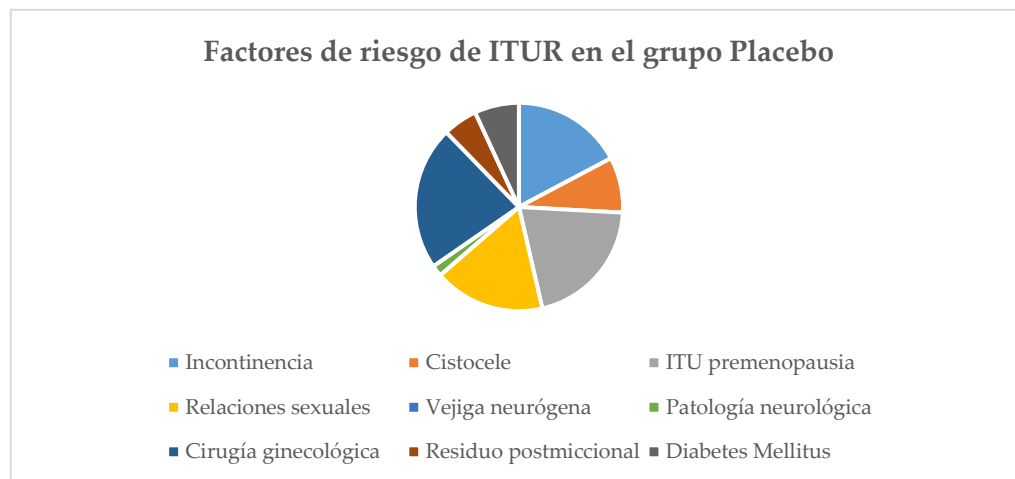


Figura 9. Factores de riesgo de ITUR en el grupo Placebo

En la figura 9 muestra los factores de riesgo más prevalentes del grupo placebo que fueron: el antecedente de cirugía ginecológica (48%), la presencia de ITU en la premenopausia (44,4%), la incontinencia urinaria (37%) y las relaciones sexuales (37%).

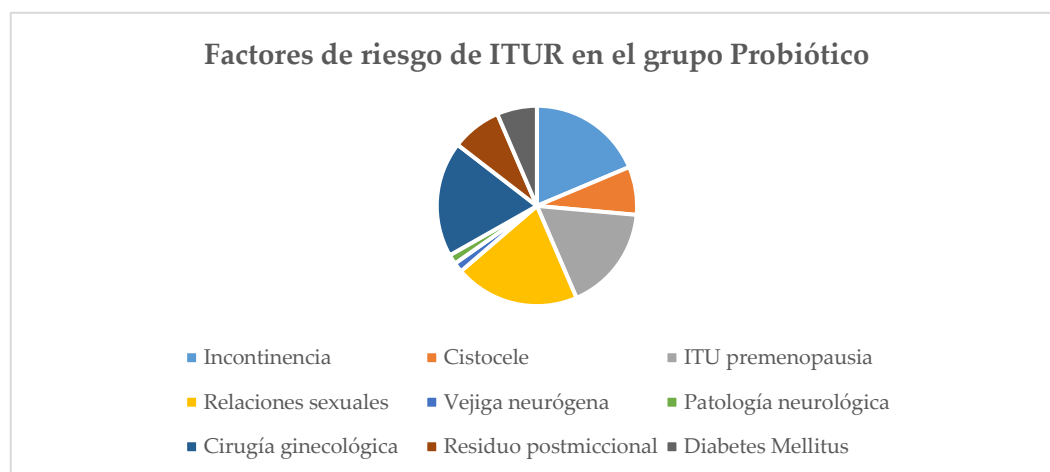


Figura 10. Factores de riesgo de ITUR en el grupo Probiótico

La figura 10 muestra los factores de riesgo más prevalentes en el grupo que recibió probiótico, que fueron: las relaciones sexuales (48%), el antecedente de cirugía ginecológica e incontinencia urinaria (44,4%) y las ITU en la premenopausia (40,7%).

La calidad de vida de las pacientes se evaluó utilizando el cuestionario de calidad de vida SF-36. Este cuestionario se pasó a cada paciente incluida en el estudio al inicio del mismo y a los 6 meses de haber iniciado la intervención. La tabla 8 recoge la puntuación media y la desviación típica de las pacientes en el momento basal del estudio para cada uno de los dos grupos (Placebo y Probiótico), en las ocho dimensiones de salud del cuestionario SF-36^a.

También se recogieron los datos sobre síntoma digestivos antes de iniciar el estudio así como en cada una de las visitas del mismo. La tabla 8 recoge la puntuación media del cuestionario sobre función intestinal basal de las pacientes.

Tabla 8. Valor medio basal del cuestionario SF-36 y sobre salud intestinal

	PLACEBO	PROBIÓTICO	Total	p- valor
	N=27	N=26	N=53	
^(a) Funcionamiento Físico	73.07 (±24.2)	70.77 (±29.7)	71.94 (±26.8)	0.75
^(a) Rol Físico	49.07 (±47.7)	52.88 (±49.1)	50.94 (±48.0)	0.77
^(a) Rol Emocional	48.14 (±44.6)	64.10 (±42.0)	55.97(±43.7)	0.18

^(a) Vitalidad	52.22 (± 20.9)	45.31 (± 27.7)	48.83 (± 24.4)	0.30
^(a) Salud Mental	60.15 (± 19.8)	64.19 (± 20.7)	62.13 (± 20.1)	0.47
^(a) Funcionamiento Social	69.93 (± 28.8)	66.83 (± 30.7)	68.41 (± 29.5)	0.70
^(a) Dolor Corporal	50.22 (± 22.9)	48.54 (± 33.2)	49.40 (± 28.2)	0.83
^(a) Salud General	52.96 (± 18.9)	46.92 (± 20.2)	50.00 (± 19.6)	0.26
	N=27	N=27	N=54	
^(b) Función GI Puntos	5.56 (± 2.98)	5.04 (± 4.62)	5.30 (± 3.86)	0.62

P-valor correspondiente al test de comparación de medias (T de Student)

GI: Gastrointestinal

5.3 NÚMERO DE ITUS DURANTE EL SEGUIMIENTO

La Tabla 9 recoge la descripción en los distintos meses del estudio del número de episodios de ITU para cada grupo de intervención.

Al final de la tabla 9 (b), se reflejan los datos del número total de episodios de ITU de cada grupo en los 6 meses de seguimiento.

Tabla 9. Números de episodios de ITU de cada paciente

Meses	Tratamiento	N	Perdidos	Media	EE	Mínimo	Máximo	P-valor
(a)								
Mes 1	Placebo	25	2	0.16	0.07	0	1	0.18
	Probiótico	23	4	0.35	0.12	0	2	
Mes 2	Placebo	24	3	0.25	0.09	0	1	0.34
	Probiótico	22	5	0.14	0.07	0	1	
Mes 3	Placebo	23	4	0.17	0.08	0	1	0.94
	Probiótico	22	5	0.18	0.08	0	1	
Mes 4	Placebo	23	4	0.17	0.08	0	1	0.20
	Probiótico	22	5	0.36	0.12	0	2	
Mes 5	Placebo	23	4	0.17	0.08	0	1	0.78
	Probiótico	21	6	0.14	0.08	0	1	
Mes 6	Placebo	23	4	0.17	0.08	0	1	0.38
	Probiótico	21	6	0.29	0.10	0	1	
(b)								
Total ITU en estudio								
	Placebo	23	4	1.09	0.31	0	5	0.55
	Probiótico	21	6	1.38	0.39	0	6	

En este análisis del número de ITU de ambos grupos, no se objetivan diferencias en la comparativa por meses, ni diferencias estadísticamente significativas en el global del número de ITU entre ambos grupos ($P=0,55$).

La tabla 10 muestra la distribución del número y porcentaje de **pacientes** que han sufrido episodios de ITU durante los 6 meses del estudio. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en esta variable al comparar los datos en los dos grupos de tratamiento ($P=0,69$).

Tabla 10. Número y porcentaje de pacientes con ITU

Total ITU en 6 meses	0	1	2	3	4	5	6	P-valor
PLACEBO	10 (43%)	9(39%)	0(0%)	2(9%)	0(0%)	2(9%)	0(0%)	0.69
PROBIÓTICO	9 (43%)	6(29%)	1(5%)	2(10%)	1(5%)	1(5%)	1(5%)	

P-valor correspondiente a la comparación de la distribución entre tratamientos (Pearson,s Chi-squared test).

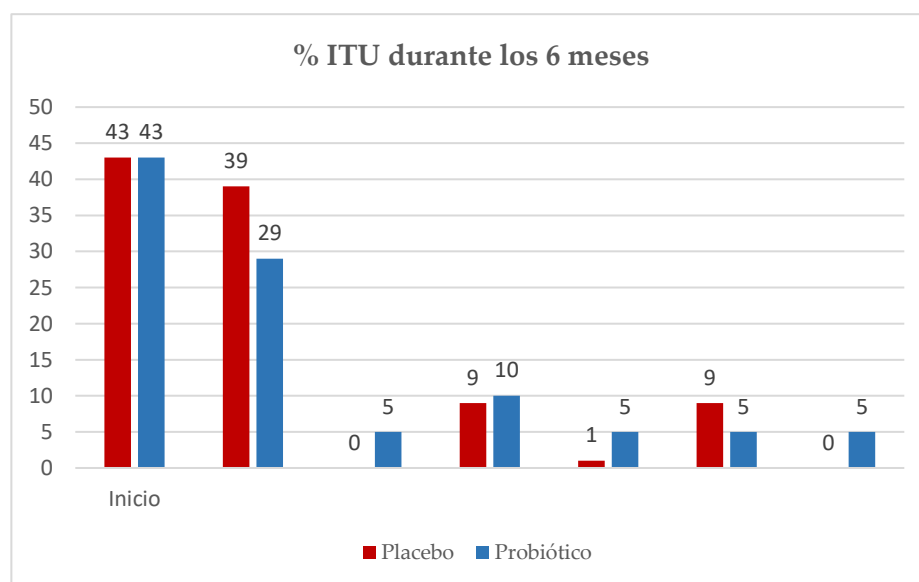


Figura 11. Porcentaje de pacientes con ITU

Durante los 6 meses del estudio se reduce en ambos grupos el número de ITU pasando del 43% inicial al 0% en el grupo placebo en el último mes del estudio y del 43% al 5% en el grupo probiótico al final de la intervención. (Figura 11)

Análisis multivariante:

Para evitar factores de confusión que pueden afectar al resultado del análisis, se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple, evaluando la relación entre el número total de ITU registrado en cada paciente durante los seis meses del estudio y el tratamiento recibido (probiótico vs placebo), ajustando los datos basales a variables potenciales de confusión y que podrían influir en los resultados como sería la pauta antibiótica profiláctica utilizada, el antecedente de haber recibido profilaxis antibiótica previa a participar en el estudio para ITUR, el haber recibido tratamiento antibiótico durante los 3 meses previos a la inclusión en el estudio por cualquier indicación clínica, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, el sexo, la edad, el peso y el IMC. Con ello se encuentra un pequeño efecto confusor que dejó en mínimos la diferencia entre tratamientos (pendiente=0,01, p-valor=0,97).

5.4 SINTOMATOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DE ORINA.

Los síntomas de ITU fueron recogidos durante el estudio en cada visita mensual realizada por las pacientes y recogidos en el cuaderno de datos. La tabla 11 refleja los síntomas referidos por las pacientes durante los 6 meses del ensayo clínico. En las figuras 12 y 13, vemos como los síntomas disminuyen en ambos grupos respecto al inicio del estudio.

El síndrome miccional (que es la presencia de disuria, urgencia miccional, polaquiuria y tenesmo vesical) estaba presente en el 65% de las pacientes del grupo placebo y en el 74% del grupo probiótico y la disminución es clara al finalizar la intervención. Cuando se comparan los síntomas en los dos grupos de tratamiento, no se encuentran diferencias significativas en ninguno de los síntomas salvo en la nicturia ($p=0,029$), que es menos frecuente en el grupo placebo.

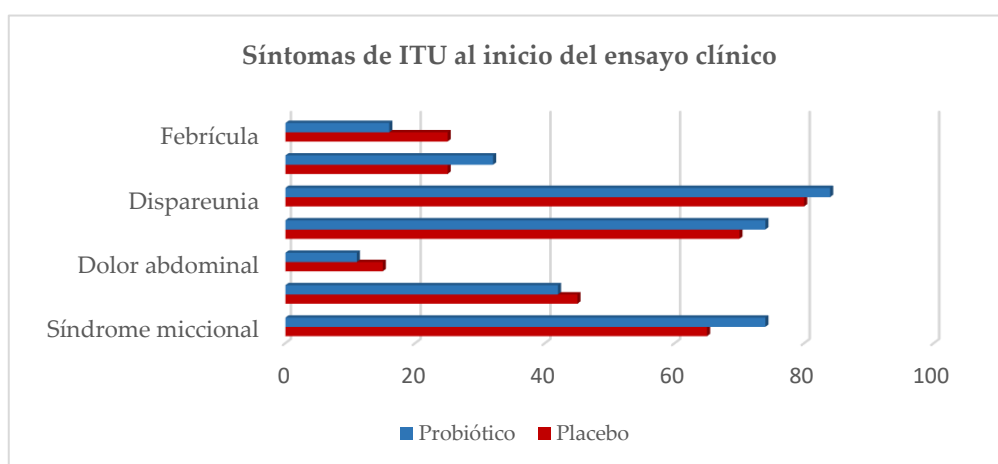


Figura 12. Síntomas de ITU al inicio

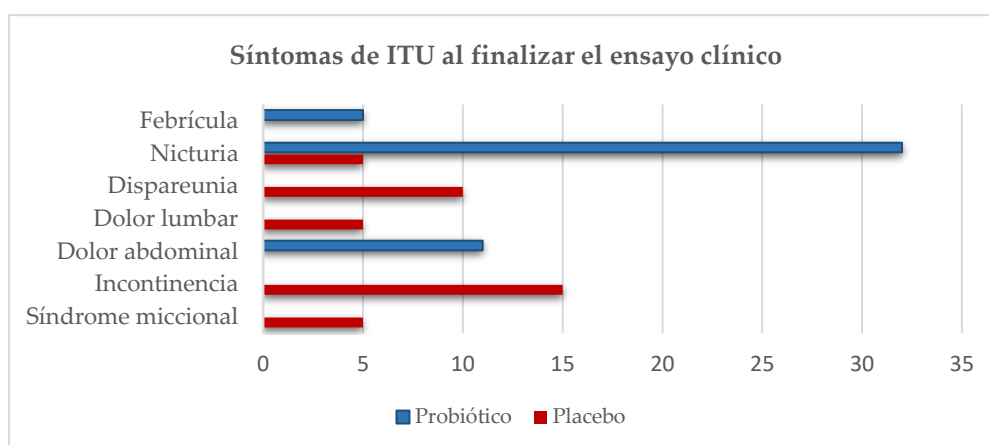


Figura 13. Síntomas de ITU al finalizar

Tabla 11. Síntomas de ITU durante los 6 meses

	0	1	2	3	4	5	6	P
DISURIA								
Placebo	16 (80%)	0(0%)	1(5%)	1(5%)	2(10%)	0(0%)	0 (0%)	0.34
Probiótico	16 (84%)	2(11%)	1(5%)	0(0%)	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)	
POLAQUIURIA								
Placebo	11(55%)	4(20%)	1(5%)	1(5%)	2(10%)	1(5%)	0(0%)	0.43
Probiótico	8(42%)	5(26%)	3(16%)	2(11%)	0(0%)	0(0%)	1(5%)	
TENESMO								
Placebo	6(30%)	5(25%)	4(20%)	3(15%)	1(5%)	0(0%)	1(5%)	0.33
Probiótico	1(5%)	8(42%)	5(26%)	2(11%)	2(11%)	1(5%)	0(0%)	
INCONTINENCIA								
Placebo	9(45%)	3(15%)	1(5%)	2(10%)	1(5%)	1(5%)	3(15%)	0.23
Probiótico	8(42%)	1(5%)	3(16%)	3(16%)	4(21%)	0(0%)	0(0%)	
DOLOR ABDOMINAL								
Placebo	3(15%)	11(55%)	4(20%)	2(10%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0.37
Probiótico	2(11%)	7(37%)	7(37%)	1(5%)	2(11%)	1(5%)	1(5%)	
DOLOR LUMBAR								
Placebo	14(70%)	5(25%)	0(0%)	1(5%)	1(5%)	1(5%)	0(0%)	0.55
Probiótico	14(74%)	4(21%)	1(5%)	1(5%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	
DISPAREUNIA								
Placebo	16(80%)	0(0%)	1(5%)	1(5%)	2(10%)	1(5%)	1(5%)	0.29
Probiótico	16(84%)	2(11%)	1(5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
NICTURIA								
Placebo	5(25%)	3(15%)	0(0%)	5(25%)	6(30%)	1(5%)	1(5%)	0.02
Probiótico	6(32%)	1(5%)	3(16%)	2(11%)	1(5%)	6(32%)	5(25%)	
FEBRICULA								
Placebo	5(25%)	7(35%)	4(20%)	1(5%)	3(15%)	0(0%)	0(0%)	0.45
Probiótico	3(16%)	9(47%)	4(21%)	1(5%)	0(0%)	1(5%)	1(5%)	
SINDROME MICCIONAL								
Placebo	13(65%)	5(25%)	1(5%)	0(0%)	1(5%)	1(5%)	1(5%)	0.06
Probiótico	14(74%)	0(0%)	4(21%)	1(5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	

P- valor correspondiente a la comparación de la distribución entre tratamientos (Pearson,s Chi squared test)

5.5. DESCRIPCIÓN DE AISLAMIENTOS EN LOS UROCULTIVOS

La Tabla 12 presenta la distribución de todos los urocultivos positivos, (independientemente de que fueran o no sintomáticos), detallando los gérmenes aislados por cada mes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 12. Distribución por meses y tratamientos de urocultivos

	PLACEBO	PROBIÓTICO	Total	p valor
Mes 1	N=26	N=23	N=49	0.09
Negativo	18 (69.2%)	12 (52.2%)	30 (61.2%)	
<i>Escherichia coli</i>	2 (7.7%)	7 (30.4%)	9 (18.4%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (3.8%)	3 (13.0%)	4 (8.2%)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.0%)	
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2 (7.7%)	0 (0.0%)	2 (4.1%)	
<i>Morganella morganii</i>	1 (3.8%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (7.7%)	0 (0.0%)	2 (4.1%)	
Mes 2	N=25	N=22	N=47	0.42
Negativo	19 (76.0%)	15 (68.2%)	34 (72.3%)	
<i>Escherichia coli</i>	2 (8.0%)	5 (22.7%)	7 (14.9%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (8.0%)	1 (4.5%)	3 (6.4%)	
<i>Citrobacter kooseri</i>	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (2.1%)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	
Mes 3	N=24	N=22	N=46	0.21
Negativo	18 (75.0%)	12 (54.5%)	30 (65.2%)	

<i>Escherichia coli</i>	2 (8.3%)	6 (27.3%)	8 (17.4%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (8.3%)	2 (9.1%)	4 (8.7%)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0.0%)	2 (9.1%)	2 (4.3%)	
<i>Morganella morganii</i>	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	
	PLACEBO	PROBIÓTICO	Total	p valor
Mes 4	N=22	N=20	N=42	0.11
Negativo	17 (77.3%)	15 (75.0%)	32 (76.2%)	
<i>Escherichia coli</i>	0 (0.0%)	4 (20.0%)	4 (9.5%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (9.1%)	1 (5.0%)	3 (7.1%)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)	
Mes 5	N=22	N=21	N=43	0.14
Negativo	18 (81.8%)	14 (66.7%)	32 (74.4%)	
<i>Escherichia coli</i>	1 (4.5%)	6 (28.6%)	7 (16.3%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (9.1%)	1 (4.8%)	3 (7.0%)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	
Mes 6	N=21	N=21	N=42	0.36
Negativo	15 (71.4%)	13 (61.9%)	28 (66.7%)	
<i>Escherichia coli</i>	1 (4.8%)	5 (23.8%)	6 (14.3%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (4.8%)	2 (9.5%)	3 (7.1%)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (9.5%)	1 (4.8%)	3 (7.1%)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	

P-valor correspondiente a la comparación de la distribución entre tratamientos (Pearson's Chi-squared test).

La tabla 13 describe los aislamientos recogidos de las pacientes sintomáticas, por cada germen en total en ambos grupos de intervención.

Tabla 13. Urocultivos sintomáticos

UROCULTIVOS SINTOMÁTICOS	PLACEBO	PROBIÓTICO	P-VALOR
Resultado:			
Positivo	11/133 (8,2%)	17/123 (13,8%)	0.15
Bacteria aislada:			
<i>Escherichia coli</i>	3/11 (27.2%)	9/17 (52,9%)	0.18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2/11 (18%)	5/17 (29%)	0.50
<i>Enterococcus faecalis</i>	3/11 (27,2%)	2/17 (11%)	0.29
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0/11 (0.0%)	0/17 (0.0%)	-
<i>Morganella morganii</i>	1/11 (9%)	0/17 (0.0%)	0.20
<i>Citrobacter kooseri</i>	0/11 (0.0%)	0/17 (0.0%)	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0/11 (0.0%)	1/17 (5,8%)	0.41
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1/11 (9%)	0/17 (0.0%)	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1/11 (9%)	0/17 (0.0%)	0.20

La tabla 14 muestra exclusivamente los datos relacionados con las bacteriurias asintomáticas. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento.

Tabla 14. Bacteriurias asintomáticas

	PLACEBO	PROBIOTICO	Total	p valor
Mes 1	N=25	N=23	N=48	0.17
No	1 (4.0%)	5 (21.7%)	6 (12.5%)	
Si	8 (32.0%)	6 (26.1%)	14 (29.2%)	
No Aplica	16 (64.0%)	12 (52.2%)	28 (58.3%)	
Mes 2	N=25	N=22	N=47	0.08
No	1 (4.0%)	6 (27.3%)	7 (14.9%)	
Si	5 (20.0%)	3 (13.6%)	8 (17.0%)	
No Aplica	19 (76.0%)	13 (59.1%)	32 (68.1%)	
Mes 3	N=23	N=21	N=44	0.33
No	4 (17.4%)	7 (33.3%)	11 (25.0%)	
Si	2 (8.7%)	3 (14.3%)	5 (11.4%)	
No Aplica	17 (73.9%)	11 (52.4%)	28 (63.6%)	
Mes 4	N=22	N=20	N=42	0.80
No	3 (13.6%)	2 (10.0%)	5 (11.9%)	
Si	2 (9.1%)	3 (15.0%)	5 (11.9%)	
No Aplica	17 (77.3%)	15 (75.0%)	32 (76.2%)	
Mes 5	N=22	N=20	N=42	0.58
No	2 (9.1%)	2 (10.0%)	4 (9.5%)	
Si	2 (9.1%)	4 (20.0%)	6 (14.3%)	
No Aplica	18 (81.8%)	14 (70.0%)	32 (76.2%)	
Mes 6	N=21	N=20	N=41	0.62
No	4 (19.0%)	3 (15.0%)	7 (17.1%)	
Si	2 (9.5%)	4 (20.0%)	6 (14.6%)	
No Aplica	15 (71.4%)	13 (65.0%)	28 (68.3%)	

P-valor correspondiente a la comparación de proporciones entre tratamientos (Pearson,s Chi-squared test).

5.6. RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS DE LOS UROCULTIVOS DE PACIENTES CON SÍNTOMAS

En este apartado se incluyeron solo para el análisis los urocultivos positivos que se acompañaban de síntomas urinarios, retirando todas las bacteriurias asintomáticas. El germen más frecuente en ambos grupos es *E.coli*, seguido de *Klebsiella pneumoniae*.

La tabla 15 muestra el total de urocultivos sintomáticos con resistencia a algún antibiótico de entre los testados, dividido entre el total de urocultivos sintomáticos en los que se ha estudiado la existencia de resistencias. El global de resistencias en el grupo placebo fue de 14,8% frente al 17,2% del grupo probiótico.

Tabla 15. Resistencias globales en urocultivos sintomáticos

RESISTENCIAS GLOBALES	PLACEBO	PROBIÓTICO
¹ <i>Escherichia coli</i>	2/14 (14.2%)	13/79 (16,4%)
² <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5/20 (25%)	7/31 (22,5%)
³ <i>Enterococcus faecalis</i>	1/12 (8,3%)	0/4 (0.0%)
⁴ <i>Klebsiella aerogenes</i>	-	-
⁵ <i>Morganella morganii</i>	1/5 (20%)	-
⁶ <i>Citrobacter kooseri</i>	-	-
⁷ <i>Klebsiella oxytoca</i>	-	0/2 (0%)
⁸ <i>Streptococcus agalactiae</i>	2/7 (28,5%)	-
⁹ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/16 (0%)	-
EN TOTAL	11/ 74 (14,8%)	20/ 116 (17.2%)

En la tabla 16 se muestra la comparación entre grupos de tratamientos del porcentaje de veces que el germen aislado ha sido resistente a algún antibiótico, respecto al número de veces que se ha estudiado. El estudio se ha dividido en subgrupos que incluyen al germen *Escherichia coli*, a todos los gérmenes distintos a *Escherichia coli*, y a todos los gérmenes distintos a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla 16. Comparación de resistencias entre grupos de pacientes sintomáticas

RESISTENCIAS	PLACEBO	PROBIÓTICO	P-valor
¹ <i>Escherichia coli</i>	2/14 (14.2%)	13/79 (16,4%)	0.83
²⁻⁹ Otros gérmenes	9/60 (15%)	7/37 (18,9%)	0.61
³⁻⁹ Otros gérmenes	4/40 (10%)	0/6 (0.0%)	0.41
En TOTAL	11/74(14,8%)	20/ 116 (17.2%)	0.66

1=*Escherichia coli*; 2=*Klebsiella pneumoniae*; 3=*Enterococcus faecalis*; 4=*Klebsiella aerogenes*; 5=*Morganella morganii*; 6=*Citrobacter kooseri*; 7=*Pseudomonas aeruginosa*; 8=*Klebsiella Oxytoca*; 9=*Streptococcus agalactiae*).

Se analizaron también las resistencias a fosfomicina por ser el antibiótico más usado en la profilaxis y los resultados se muestran en la tabla 17, encontrando diferencias en la aparición de resistencias del 25% en el grupo placebo frente al 5,8% en el probiótico.

Tabla 17. Resistencias a Fosfomicina en pacientes sintomáticas

RESISTENCIA A FOSFOMICINA	PLACEBO	PROBIÓTICO
¹ <i>Escherichia coli</i>	0/3 (0%)	0/8 (0%)
² <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2/4 (50%)	0/7 (0%)
³ <i>Enterococcus faecalis</i>	0/3 (0.0%)	0/1 (0.0%)
⁴ <i>Klebsiella aerogenes</i>	-	-
⁵ <i>Morganella morganii</i>	1/1 (100%)	-
⁶ <i>Citrobacter kooseri</i>	-	-
⁷ <i>Klebsiella oxytoca</i>	-	1/1 (100.0%)
⁸ <i>Streptococcus agalactiae</i>	0/1 (0.0%)	-
⁹ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-
TOTAL	3/12 (25.0%)	1/17 (5.8%)

Por último, la tabla 18 muestra la comparación entre grupos de tratamiento del porcentaje de veces que el germen aislado ha sido resistente a la fosfomicina, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas de nuevo entre los dos grupos de intervención.

Tabla 18. Comparación entre grupos de resistencias a Fosfomicina en pacientes sintomáticas

	PLACEBO	PROBIÓTICO	P-valor
¹ Escherichia coli	0/3 (0%)	0/8 (0%)	-
²⁻⁹ Otros gérmes	3/9 (33.3%)	1/9 (11,1%)	0.25
³⁻⁹ Otros gérmes	1/5 (20%)	1/2 (50%)	0.42
En TOTAL	3/12 (25.0%)	1/17 (5.8%)	0.14

1=Escherichia coli; 2=Klebsiella pneumoniae; 3=Enterococcus faecalis; 4=Klebsiella aerogenes; 5=Morganella morganii; 6=Citrobacter kooseri; 7=Pseudomonas aeruginosa; 8=Klebsiella Oxytoca; 9=Streptococcus agalactiae).

5.7. EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO

Se recopilaban todos los efectos adversos ocurridos durante los seis meses de seguimiento de las pacientes. En el grupo placebo, se registraron 13 eventos adversos (figura 14), de los cuales el 92% fueron leves y la mayoría de origen digestivo. Por otro lado, en el grupo del probiótico se documentaron 11 efectos adversos, en su mayoría también leves y de origen digestivo (figura 15).

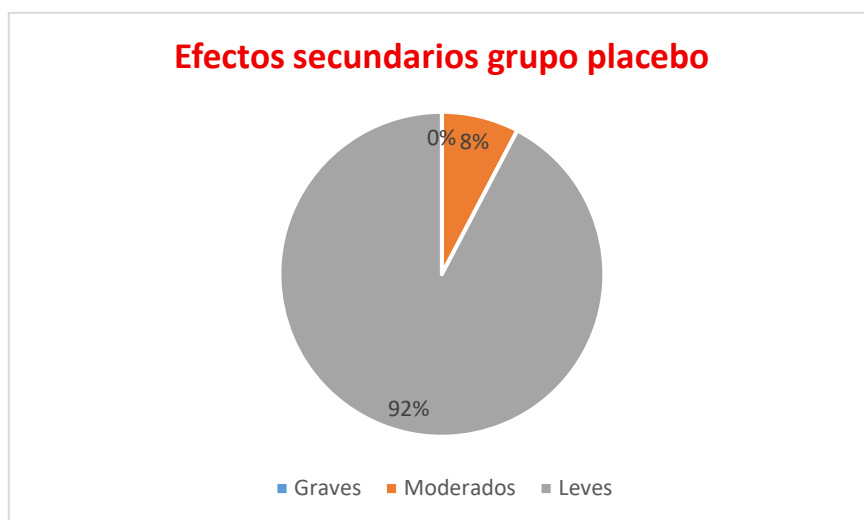


Figura 14. Efectos secundarios grupo placebo

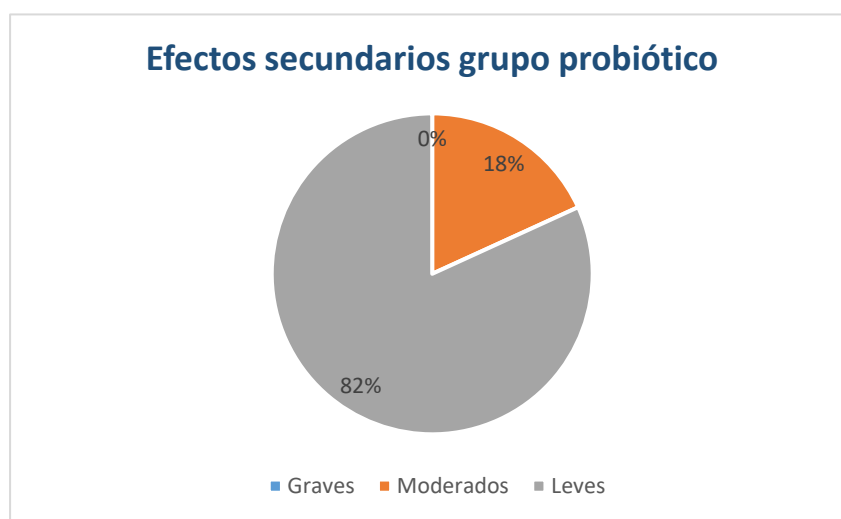


Figura 15. Efectos secundarios grupo probiótico

En ambos grupos, los efectos secundarios de carácter digestivo fueron los más frecuentes durante el período de seguimiento. En la mayoría de los casos estos efectos fueron leves y no requirieron intervenciones médicas adicionales. En la figura 16 se describen en detalle los diferentes efectos adversos digestivos observados.

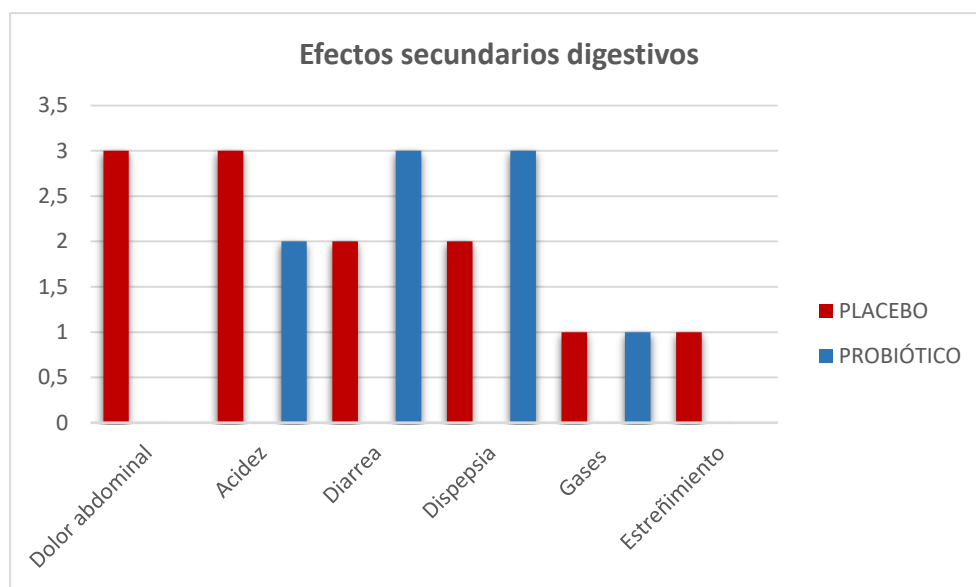


Figura 16. Efectos secundarios digestivos

En cuanto a otros efectos secundarios, en ambos grupos hubo una paciente que presentó un rash cutáneo moderado y en el grupo placebo este efecto secundario motivó la retirada del ensayo clínico de dicha paciente.

5.8. CUESTIONARIOS DE SALUD SF-36 Y SALUD GASTROINTESTINAL AL FINALIZAR EL ESTUDIO.

Las pacientes del estudio completaron el cuestionario de salud SF-36 al finalizar los 6 meses de seguimiento. En la tabla 19 se presenta la diferencia entre las puntuaciones totales obtenidas en cada dominio del SF-36 (funcionamiento físico, rol emocional, rol físico, vitalidad, salud mental, funcionamiento social, dolor corporal y salud general) al final y al inicio del estudio. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,44$).

Tabla 19. Diferencias cuestionario Salud SF-36

Diferencia entre puntuación final e inicial en SF-36	Tratamiento	N	Media	DE	P-valor
Funcionamiento Físico	Placebo	20	8.75	13.75	0.95
	Probiótico	19	8.42	18.79	
Rol Emocional	Placebo	20	20.22	50.10	0.47
	Probiótico	19	8.77	48.23	
Vitalidad	Placebo	20	9.50	20.12	0.53
	Probiótico	19	14.32	27.63	
Salud Mental	Placebo	20	4.80	17.87	0.31
	Probiótico	19	0.68	15.58	
Funcionamiento Social	Placebo	20	5.63	24.44	0.53
	Probiótico	19	0.65	25.12	

Dolor Corporal	Placebo	20	12.43	18.37	0.71
	Probiótico	19	8.87	39.04	
Salud General	Placebo	20	10.00	19.67	0.59
	Probiótico	19	6.58	19.65	
Rol Físico	Placebo	20	20.00	49.07	0.71
	Probiótico	19	14.47	44.34	

N: Número de pacientes. DE: Desviación estándar.

P-valor: correspondiente a la comparación de medias entre tratamientos (T de Student)

La tabla 20 muestra la diferencia entre la puntuación de las pacientes en el momento final de estudio y el inicial en el cuestionario de salud gastrointestinal.

Tabla 20. Cuestionario de salud gastrointestinal final

(a)	Tratamiento	N	Media	DE	P-valor
	Placebo	20	-1.80	2.55	0.359
	Probiótico	19	-0.95	3.17	
Proporción					
(b)					
	Placebo	20	0.45		0.389
	Probiótico	19	0.32		

(a) P valor correspondiente a la comparación de medias entre tratamientos (T de Student)

(b) Por tratamientos, número y proporción de pacientes con mejoría según sus puntuaciones en el cuestionario de salud gastrointestinal. P valor correspondiente a la comparación de proporciones entre tratamientos (Pearson,s Chi-squared test).

VI – DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

En el ensayo clínico que hemos realizado comparamos dos estrategias terapéuticas como tratamiento preventivo de las ITUR en mujeres postmenopáusicas, un grupo recibió tratamiento profiláctico antibiótico más probiótico y el otro grupo recibió tratamiento profiláctico antibiótico más placebo.

Una de las variables basales evaluadas en este estudio fue el uso previo de profilaxis antibiótica; solo el 18,5% de las pacientes del grupo placebo y el 14,8% del grupo probiótico habían recibido tratamiento profiláctico previamente a pesar de ser una de las estrategias más recomendadas en las pacientes con cistitis recurrente. Antes de prescribir la profilaxis antibiótica se informó a las pacientes sobre los posibles efectos secundarios, incluyendo los efectos específicos del antibiótico elegido, y acerca de la posibilidad de selección de patógenos multirresistentes y de la alteración de la microbiota intestinal (103).

El probiótico empleado era una mezcla compuesta por *Lactiplantibacillus plantarum* y *Lacticaseibacillus rhamnosus*, la actividad antibacteriana de las cepas de *Lactobacillus* se basa principalmente en el ácido láctico excretado al medio ambiente al metabolizar los hidratos de carbono de la capa de glicosaminoglicanos del epitelio vaginal. El ácido láctico hace que el pH descienda considerablemente (pH <4,5) y da lugar a un microentorno desfavorable para la mayoría de bacterias patógenas (70, 96).

6.1. EL EMPLEO DE PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE ITUR

En este trabajo de investigación se evalúa la eficacia y seguridad de un preparado probiótico concreto (*Lactiplantibacillus plantarum* y *L. rhamnosus* a concentraciones $\geq 1 \times 10^9$ UFC/dosis en una preparación liofilizada en cápsula oral con base de maltodextrina) en mujeres postmenopáusicas con ITUR como coadyuvante del tratamiento antibiótico profiláctico. El placebo utilizado contenía únicamente maltodextrina en un formato idéntico al probiótico.

La selección de las cepas de *Lactiplantibacillus plantarum* y *L. rhamnosus* se fundamentó en una revisión de la literatura científica, en la cual diversos estudios han demostrado la eficacia de estas especies en la prevención de ITU.

Por ejemplo, *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 han sido ampliamente estudiadas por su capacidad para adherirse a las células epiteliales vaginales, competir con uropatógenos y producir metabolitos antimicrobianos (78, 103). Estas cepas han demostrado reducir la colonización de *E.coli* y otros patógenos, además de modular la respuesta inmunitaria local, reforzar las barreras epiteliales y disminuir la inflamación (91). Un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, demostró que *L. rhamnosus* y *L. reuteri* cuando se administran por vía oral pueden restaurar las poblaciones vaginales de *Lactobacillus* después del uso de antibióticos en un 96% comparado con un 53% del grupo control (35).

Por otro lado, *Lactiplantibacillus plantarum* ha sido identificado por su capacidad para producir bacteriocinas y ácido láctico, que contribuyen a mantener un pH ácido en la microbiota vaginal, creando un ambiente inhóspito para los patógenos (106).

Estudios *in vitro* y en modelos animales han demostrado que *Lactiplantibacillus plantarum* puede reducir la adherencia de *E. coli* a las células epiteliales y promover la recuperación de la microbiota saludable (107).

La elección de estas cepas específicas se basa, por tanto, en su probada capacidad para adherirse a las superficies epiteliales, producir metabolitos antimicrobianos, modular la respuesta inmunitaria y reducir la colonización de bacterias uropatógenas, contribuyendo así a la prevención de ITUR.

Son numerosas las publicaciones con datos a favor y en contra del empleo de probióticos, en muchas ocasiones los resultados contradictorios son motivados por el empleo de diferentes *Lactobacillus*, distintos regímenes de administración, diferentes duraciones de los tratamientos y poblaciones de pacientes.

Muchos estudios concluyen que no todas las cepas de *Lactobacillus* son efectivas para restablecer la flora vaginal y prevenir las ITUR. Las cepas que han demostrado ser más eficaces son: *Lacticaseibacillus rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* B-54, *L. reuteri* RC-14, *L. casei shirota*, *L. crispatus* CTV-05 y *L. fermentum* RC-14 (61, 83, 108, 109, 110).

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico que evaluó la eficacia de un preparado que contenía dos cepas de (*L. helveticus* LA401 y *Lactiplantibacillus plantarum* LA402) a una dosis de 5×10^9 UFC, junto con extractos de arándano rojo y canela ricos en proantocianidina A. En el análisis participaron 75 mujeres, tanto premenopáusicas como posmenopáusicas, aleatorizadas para recibir el suplemento o no. Las pacientes que recibieron el preparado presentaron menos episodios de cistitis ($p = 0,004$), menor número de síntomas y una mayor mejoría en la calidad de vida (111).

Esto adquiere especial relevancia en la actualidad por el problema de resistencias bacterianas, donde la contención del uso de antibióticos es una prioridad global en salud pública a nivel mundial. Si bien los datos son prometedores, es necesario considerar las limitaciones del estudio, como el tamaño muestral reducido y la ausencia de un grupo control. No obstante, el alto grado de adherencia y los efectos positivos observados apoyan la necesidad de seguir investigando esta vía terapéutica a través de ensayos clínicos más amplios y controlados.

En una publicación centrada en el papel de los probióticos en el siglo XXI, New et al. (112) llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de evaluar su eficacia clínica en el tratamiento y prevención de las ITU.

En esta revisión se analizaron múltiples estudios con diferentes cepas probióticas, vías de administración (oral y vaginal) y poblaciones diana, reflejando una heterogeneidad considerable en los diseños de estudio.

De los nueve trabajos incluidos, únicamente dos estudios mostraron evidencia de una reducción significativa en el riesgo de recurrencia de ITU con el uso de probióticos. En estos estudios, las cepas de *Lactobacillus* lograron colonizar el tracto urogenital y competir con uropatógenos como *E. coli*, principal agente causal de las ITU. No obstante, la mayoría de los estudios incluidos en la revisión presentaron resultados no concluyentes o no estadísticamente significativos, lo que limita la posibilidad de extraer recomendaciones clínicas sólidas a partir de la evidencia actual a favor del uso de probióticos a partir de la evidencia actual.

Dobrohotova et al (113) analizaron la eficacia de los probióticos en la prevención de ITUR en pacientes que además presentaban vaginosis bacteriana, dado que no es infrecuente la asociación de ambas patologías. Los autores concluyen que el uso adicional de probióticos tras el tratamiento antibiótico contribuyó a la normalización de la concentración de *Lactobacillus* en el 93% de los casos, frente al tratamiento antibacteriano estándar, que conseguía mantener la flora normal en solo un 40%. Además en este trabajo se observó una reducción de las recaídas de vaginosis bacteriana e ITUR ($p < 0,05$).

6.2. EPISODIOS DE ITU Y SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

En nuestro estudio, se realizó un análisis de las características basales de las pacientes para garantizar la comparabilidad entre los grupos de intervención. Los resultados mostraron que las pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos más probióticos y aquellas que recibieron antibióticos más placebo presentaban una distribución homogénea en aspectos clave, lo que indica que ambos grupos eran comparables desde el inicio del estudio.

Específicamente, no se encontraron diferencias significativas en variables como edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), número de ITU en los seis meses previos, pauta de profilaxis recomendada, ni en el consumo de alcohol y tabaco. Esto es fundamental para asegurar que cualquier diferencia observada posteriormente pueda atribuirse con mayor confianza a la intervención en sí, y no a diferencias preexistentes entre los grupos.

Asimismo, se analizaron los factores de riesgo asociados a las ITUR y se constató que estos también eran similares entre ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas.

Se estudiaron los factores de riesgo más relevantes y comúnmente asociados a ITUR descritos en la bibliografía (14, 117), y éstos fueron: la presencia de incontinencia urinaria, cistocele, los antecedentes de ITU en la etapa premenopáusica, la frecuencia de relaciones sexuales, la vejiga neurógena, las alteraciones neurológicas, los antecedentes de cirugía ginecológica previa, el residuo postmiccional, la diabetes mellitus y la institucionalización.

En las pacientes estudiadas los cuatro factores más prevalentes en ambos grupos fueron el antecedente de cirugía ginecológica, las relaciones sexuales, la presencia de ITU en la premenopausia y la incontinencia urinaria.

La similitud en estos factores refuerza la validez comparativa del estudio, ya que minimiza la posibilidad de sesgos relacionados con variables de riesgo que puedan influir en los resultados. En conjunto, estos hallazgos aseguran que las diferencias observadas en los resultados posteriores puedan atribuirse con mayor certeza a la intervención específica, ya sea la adición de probióticos o el uso de placebo, en el contexto de un grupo de pacientes con características iniciales homogéneas.

Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número total de episodios de ITU. El número medio de episodios de ITU durante el período de intervención fue de 1,09 en el grupo placebo y de 1,38 en el grupo que recibió probióticos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, P valor de 0,55.

Al analizar específicamente el número de episodios durante los seis meses de intervención, se observa cómo el antibiótico es eficaz, ya que el porcentaje de pacientes con ITU disminuye a lo largo del estudio.

Inicialmente, en ambos grupos, el 43% de las pacientes presentaba diagnóstico de ITU, pero al final del período, este porcentaje se reduce a un 0% en el grupo placebo y a un 5% en el grupo que recibió probióticos.

La efectividad demostrada del tratamiento antibiótico durante los seis meses de intervención condujo a una reducción significativa en la incidencia del número de ITU, que ha limitado considerablemente la capacidad de detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, debido al bajo número de eventos infecciosos observados durante la intervención, especialmente en los últimos meses de la misma.

En cuanto a los síntomas referidos por las pacientes, estos fueron similares en ambos grupos a lo largo del estudio. Se evaluaron aspectos como la presencia de síndrome miccional, incontinencia, nicturia, dispareunia, dolor lumbar y febrícula. Basalmente el 65% de las pacientes del grupo placebo y el 74% del grupo probiótico, presentaban clínica de síndrome miccional, observándose una mejoría en estos síntomas a lo largo de los meses en ambos grupos, lo que indica que el tratamiento con antibióticos es efectivo para controlar la clínica de las ITU.

Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo que recibió antibiótico más placebo y el grupo que recibió antibiótico más probióticos, sugiriendo que la adición de probióticos no aporta un beneficio adicional en la mejoría de los síntomas en comparación con el uso exclusivo de antibióticos.

En un ensayo clínico aleatorizado de 252 mujeres postmenopáusicas con ITUR asignadas aleatoriamente a 1×10^9 UFC de *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 por vía oral o a profilaxis antibiótica con 480mg de trimetoprim-sulfametoxazol, se demostró que los probióticos redujeron la tasa de ITUR de 6,8 a 3,3 al año y no se observó resistencia a los antibióticos en el grupo probiótico, mientras que la tasa de resistencia en el grupo antibiótico llegó al 95 % tras un mes de tratamiento (115).

En otro ensayo clínico que comparó la eficacia del tratamiento antibiótico durante 10 o 14 días, administrado con o sin probióticos, las cepas utilizadas fueron *Lactobacillus acidophilus* LA3, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLC1 y *Lactobacillus casei* BGP93, a una concentración de 1×10^9 UFC suministradas dos veces al día durante tres semanas. Los autores reportaron que el grupo que recibió la intervención con probióticos mostró una eficacia antibiótica significativamente mayor, una reducción notable en la aparición de resistencias bacterianas a los antibióticos y una disminución marcada de los efectos adversos asociados al tratamiento (54). Estos hallazgos refuerzan la evidencia sobre los beneficios de los probióticos en la prevención y tratamiento de infecciones, al fortalecer la barrera epitelial y prevenir la colonización de la mucosa por microorganismos patógenos.

Los probióticos también se han estudiado en formulación vaginal. Uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de probióticos vaginales fue realizado por Baerheim et al. (88) que randomizaron a 47 mujeres con ITUR a recibir un probiótico vaginal con $\geq 7.5 \times 10^8$ UFC de *L. rhamnosus* 2 veces a la semana durante 26 semanas frente a placebo. No se observaron diferencias significativas en la tasa de recurrencia de ITU entre los dos grupos.

Sin embargo, el grupo de Reid et al. (93) aleatorizaron a 41 mujeres premenopáusicas con ITUR utilizando óvulos vaginales con 1.6×10^9 UFC de *L. rhamnosus* GR-1 y *L. fermentum* B-54, 2 veces a la semana durante dos semanas y una vez al mes durante dos meses y la recurrencia de infecciones urinarias se redujo a los 6 meses en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo (21 % en comparación con el 47 %, índice de riesgo 0,46 (IC del 95 %: 0,15-1,40)).

En otro ensayo clínico se evaluó la eficacia de los óvulos vaginales de *L. crispatus* para prevenir cistitis recurrentes. Se incluyó solo a 21 pacientes y los autores concluyen que los óvulos vaginales estudiados reducen eficazmente los episodios de cistitis recurrente, tanto durante la administración como durante al menos un año después de su uso (116).

Los resultados dispares confirman que el uso de cepas bien caracterizadas de *Lactobacillus* parece prometedor, y se requieren ensayos más amplios para poder extraer conclusiones firmes sobre su uso. Es importante comprender que no todas las cepas probióticas son iguales (56).

Los factores dietéticos también pueden afectar al riesgo de contraer enfermedades urológicas al alterar las propiedades de la flora bacteriana urogenital, se han planteado hipótesis de que el zumo de arándano rojo podía prevenir la ITUR, sin embargo una revisión de la Cochrane no confirmó dicha teoría (117).

En cambio otros estudios sí han confirmado que determinadas dietas ricas en calcio pueden influir en el riesgo de formación de cálculos (118) y que dietas bajas en sodio y proteínas pueden disminuir el riesgo de urolitiasis (119).

Es difícil establecer una relación estricta entre el microbioma y la salud y enfermedad, pero los factores dietéticos que pueden cambiar el microbioma podrían estar relacionados con las enfermedades urológicas y en concreto con las ITU.

El grupo de estudio seleccionado para este ensayo estuvo compuesto por mujeres de edad postmenopáusica. En la práctica clínica, a veces resulta complejo diferenciar si la sintomatología referida se corresponde con un síndrome miccional aislado o con el síndrome genitourinario de la menopausia, ya que ambas entidades comparten manifestaciones clínicas relevantes como la sensación de prurito o ardor, dolor pélvico o suprapúbico, incontinencia urinaria, urgencia miccional o dispareunia. En el síndrome genitourinario el urocultivo es negativo y la clínica mejora con tratamiento estrogénico no con antibióticos. Es fundamental hacer una anamnesis adecuada para orientar el diagnóstico inicial y diferenciar ambas entidades clínicas.

6.3. AISLAMIENTOS EN UROCULTIVOS Y RESISTENCIAS BACTERIANAS

Durante el estudio se realizaron urocultivos mensuales a todas las pacientes, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas, con el objetivo de llevar un seguimiento riguroso de los aislamientos bacterianos en la orina. Además, se efectuaron urocultivos adicionales en aquellos casos en los que las pacientes presentaron sintomatología compatible con ITU. Tal como se mencionó en el epígrafe anterior, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de ITU entre los dos grupos del estudio, tanto en el caso de los urocultivos en pacientes sintomáticos, como en las bacteriurias asintomáticas.

Los urocultivos de pacientes con síntomas de ITU mostraron una tasa de positividad del 8,21% en el grupo placebo y del 13,85% en el grupo que recibió probióticos. En el grupo probiótico, los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *E. coli* en 9 pacientes y *Klebsiella pneumoniae* en 5 pacientes. Por otro lado, en el grupo placebo, *E. coli* fue aislada en 3 pacientes y *Enterococcus faecalis* en otros 3 pacientes.

Algunos autores han descrito la presencia de microbiomas urinarios distintos en paciente con cistitis aguda no complicada y pacientes con cistitis recurrentes y proponen el uso de secuenciadores de nueva generación para mejorar la sensibilidad frente al cultivo convencional (120).

En el análisis de las resistencias bacterianas, no se observaron diferencias globales estadísticamente significativas entre ambos grupos, con un valor de p de 0,66. Esto indica que, en conjunto, la resistencia de las bacterias aisladas no varió de manera significativa en función de la intervención con probióticos en comparación con el grupo control.

Asimismo, se realizó un análisis específico de las resistencias frente a fosfomicina, dado que fue el antibiótico más empleado en la profilaxis durante el estudio. En este análisis, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con un valor de p de 0,14. Aunque este valor se acerca a la significación, no alcanza el umbral convencional de 0,05, sugiriendo que, en nuestra muestra, la resistencia a Fosfomicina no se vio influenciada de manera significativa por la intervención con probióticos.

Es importante considerar que el uso repetido o prolongado de antibióticos como la fosfomicina puede ejercer una presión selectiva sobre la microbiota uropatogénica. Esta presión puede favorecer la emergencia y proliferación de cepas bacterianas menos sensibles o resistentes (121). Sin embargo, en nuestro estudio, el análisis de resistencias se realizó con un número limitado de aislamientos, lo cual puede haber influido en la capacidad de detectar diferencias significativas. La baja cantidad de datos disponibles limita la potencia estadística del análisis y, por tanto, la interpretación definitiva de estos resultados.

En resumen, nuestros hallazgos no respaldan la hipótesis de que los probióticos utilizados en el estudio tengan un impacto significativo en la modulación de la resistencia bacteriana en infecciones del tracto urinario.

6.4. SEGURIDAD DEL PROBIÓTICO

Para evaluar la tolerancia, en este trabajo se compararon los efectos secundarios relacionados con el uso del tratamiento antibiótico en los participantes del estudio. Los resultados indicaron que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia o gravedad de los efectos adversos entre los grupos que recibieron únicamente antibióticos y aquellos que además recibieron probióticos. Esto sugiere que la adición de probióticos al tratamiento no incrementa el riesgo de efectos secundarios ni genera complicaciones adicionales. Además, el probiótico fue bien tolerado por los pacientes, quienes no reportaron molestias o reacciones adversas relacionadas con su consumo. El perfil de seguridad de los probióticos es excelente y los efectos secundarios son leves y autolimitados, dependiendo de la selección de la cepa probiótica adecuada, la dosis del probiótico elegido y el momento de la administración (122).

El uso de antibióticos se acompaña frecuentemente de efectos secundarios digestivos como la aparición de diarrea por el impacto disruptivo de los antibióticos sobre la composición y la función de la microbiota humana (123). El empleo de probióticos previene frente al desarrollo de diarrea y fortalece el sistema inmune (80). Los probióticos también estimulan la secreción de inmunoglobulina A y linfocitos T reguladores que aumentan la inmunidad humana (124).

En el ensayo clínico se ha evaluado la aparición de diarrea sin diferencias significativas.

Se ha descrito en la literatura algún caso aislado de septicemia, la prevalencia de bacteriemia por *Lactobacillus* es generalmente baja, entre el 0,1% y 0,2% de todos los aislamientos identificados en hemocultivos de pacientes hospitalizados y del 0,5% de los aislamientos de sangre de pacientes inmunocomprometidos (125). En una revisión de la literatura sobre 241 casos de infecciones por lactobacilos (129 casos de bacteriemia, 73 casos de endocarditis por lactobacilos y 39 casos de infecciones localizadas por lactobacilos), ninguno estuvo asociado con la exposición a probióticos (126). Muchos *Lactobacillus* están ampliamente distribuidos en la naturaleza y forman parte de la flora comensal del tracto gastrointestinal humano y del tracto genitourinario femenino. Por ello, para que los probióticos se consideren una fuente adecuada de infecciones por *Lactobacillus* y no como contaminantes, es necesario emplear métodos actuales de identificación genómica y comparar los aislados clínicos con el probiótico fuente potencial.

A pesar de considerarse seguros, se ha recomendado su uso con precaución en poblaciones vulnerables como inmunodeprimidos, neonatos prematuros, o usuarios de catéteres venosos centrales (127, 128).

Un hallazgo relevante y consistente en la revisión fue el excelente perfil de seguridad de los probióticos. La mayoría de los estudios reportaron escasos o nulos efectos adversos, y se destacó una alta tolerancia por parte de los pacientes, lo que favorece la adherencia terapéutica.

Este aspecto resulta particularmente valioso en intervenciones preventivas de largo plazo, donde el cumplimiento sostenido es crucial para la efectividad.

6.5. SESGO DE PUBLICACION

El sesgo de publicación se refiere a la tendencia a publicar únicamente los resultados de estudios que muestran hallazgos favorables a la intervención, mientras que los resultados negativos o no concluyentes permanecen sin divulgar. Este sesgo representa un problema importante, ya que conduce a una base de evidencia incompleta y potencialmente engañosa, afectando la toma de decisiones en salud. Una revisión de 204 estudios publicados entre 1992 y 2023, que abarcó más de 165.000 ensayos clínicos, reveló que solo el 53% de estos ensayos habían publicado sus resultados en revistas científicas. Además, se observó que la probabilidad de publicación era mayor cuando los resultados eran positivos, lo que indica la existencia de un sesgo de publicación en la literatura científica (129).

Este sesgo puede ser aún más problemático en el contexto de revisiones sistemáticas, que recopilan y sintetizan toda la evidencia disponible sobre un tema. Dado que las revisiones sistemáticas informan muchas políticas y prácticas clínicas, la exclusión de estudios no publicados o con resultados negativos puede sesgar las conclusiones, llevando a una evaluación incompleta y potencialmente errónea de la eficacia y seguridad de las intervenciones.

La Comisión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos, han firmado una carta conjunta recordando a todos los promotores de ensayos clínicos que se llevan a cabo en la Unión Europea, la obligación de publicar el resumen de los resultados de los estudios finalizados en la base de datos de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (130).

VII – CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. El tratamiento antibiótico profiláctico es una terapia eficaz en la prevención de las infecciones recurrentes del tracto urinario.
2. La adición del probiótico al régimen de profilaxis antibiótica no se asoció con una disminución significativa en la incidencia global de infecciones del tracto urinario durante el periodo de seguimiento de 6 meses, lo que sugiere que su uso no confiere un beneficio adicional en términos de prevención de episodios sintomáticos en esta población.
3. La incidencia media de infecciones urinarias fue muy baja en ambos grupos a lo largo del seguimiento, lo que dificulta detectar diferencias significativas entre grupos de intervención. A lo largo del tiempo, las tasas registradas mostraron una caída inicial similar en ambas cohortes.
4. No se han encontrados diferencias en las resistencias de las bacterias aisladas entre ambos grupos de intervención tanto en el total de aislados bacterianos como en el subgrupo de bacteriurias asintomáticas. De nuevo, aquí la baja tasa de resistencias hace difícil encontrar diferencias significativas entre grupos de intervención.

5. El tratamiento probiótico mostró seguridad y buena tolerabilidad, con pocos efectos adversos. No se observó una mejora en la tolerancia al tratamiento antibiótico ni en la incidencia de efectos secundarios asociados a la terapia antibiótica. Los resultados sugieren que, si bien los probióticos son bien tolerados, su uso como complemento no parece influir significativamente en la tolerancia global al régimen antibiótico. Probablemente este hecho se deba a la buena tolerancia a las pautas actuales de profilaxis antimicrobiana con fosfomicina (pauta preferencial utilizada en este estudio). Esta tolerancia en parte es debida al propio antibiótico como a la dosificación cada 10 días del mismo.

VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

8. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Una de las principales limitaciones del presente ensayo clínico es el tamaño muestral, que puede no haber sido lo suficientemente amplio como para detectar diferencias estadísticamente significativas en algunos de los desenlaces analizados. Aunque los resultados obtenidos ofrecen información relevante y sugieren ciertas tendencias, es posible que la inclusión de un mayor número de pacientes hubiera permitido observar con mayor precisión el impacto real de la intervención, aumentando así la potencia estadística del estudio.

En cuanto a futuras líneas de investigación, resulta especialmente relevante explorar si la adición de este probiótico a una pauta antibiótica específica puede contribuir a reducir la aparición de resistencias al antibiótico utilizado. De demostrarse esta hipótesis, dicha combinación terapéutica no solo tendría un impacto a corto plazo sobre la flora microbiana, sino que, a largo plazo, podría traducirse en una disminución sostenida en el número de infecciones urinarias sintomáticas. Esta posible sinergia entre antibióticos y probióticos abriría nuevas perspectivas en el manejo racional de las ITUs, especialmente en un contexto global de creciente preocupación por la resistencia antimicrobiana.

Una estrategia de prevención a nivel poblacional podría consistir en incorporar sistemáticamente el uso de probióticos junto a determinados antibióticos en el ámbito comunitario. Esta intervención permitiría evaluar, de forma controlada, si dicha combinación contribuye a una menor presión selectiva sobre la microbiota y, por tanto, a una ralentización en la aparición de resistencias bacterianas.

Un ejemplo particularmente relevante sería su aplicación en el caso de las quinolonas, antibióticos con alta tasa de aparición precoz de resistencias. Al implementar esta estrategia de forma preventiva, se podría prolongar la vida útil de estos fármacos y preservar su eficacia clínica.

Además, la identificación y validación de nuevos biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos basados en el análisis del microbioma urinario representan otra prometedora línea de investigación. Estos biomarcadores podrían emplearse para caracterizar con mayor precisión el estado de salud del tracto urinario, identificar a pacientes con mayor riesgo de desarrollar ITUR o resistentes, y personalizar las estrategias de prevención y tratamiento. El estudio del microbioma urinario, hasta ahora poco explorado, ofrece un campo fértil para avanzar hacia una medicina más precisa, preventiva e individualizada en el ámbito urológico.

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al Lawati H, Blair BM, Larnard J. Urinary Tract Infections: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2024;83(1):90–100. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.08.009>
2. Nicolle LE. Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults Including Uncomplicated Pyelonephritis. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2008;35(1):1–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0094014307000894>
3. ESTUDIO EPINE-EPPS nº 34 : 2024 Informe España. 2024;0–101.
4. Hooton TM, , Scholes, Delia, Hoghes, James P, Winter, Carol, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm W. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med*. 1996;335(7):468–74.
5. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause: A prospective study. *Am J Med*. 2004;117(12):903–11.
6. Llor C, Hernández S. Enfermedad infecciosa en atención primaria: estudio prospectivo efectuado durante todo un año. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(4):222–6.
7. Zboromyrska Y, de Cueto López M, Alonso-Tarrés C, Sánchez-Hellín V. 2019 14b. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Zboromyrska Y (coordinadora). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2019. 11–17 p.

8. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does This Woman Have an Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection? JAMA [Internet]. 2002 May 22;287(20):2701–10. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.287.20.2701>
9. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. Eur Assoc Urol 2024. 2024;(March):1–184.
10. de Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2017;35(5):314–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X16303512>
11. de Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enfermedades Infecc y Microbiol Clin (English ed). 2017;35(5):314–20.
12. Pigrau C. Infección del tracto urinario [Internet]. Infecciones del Tracto Urinario. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. 2013. Available from: <https://www.seimc.org/documentos-cientificos/infecciones-por-organo-sistema/infeccion-urinaria> (consultado 17 de abril de 2023)
13. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. Eur Assoc Urol 2021. 2021;(March):18–20.

14. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2018;15(12):750–76. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0106-x>
15. Jirillo E, Palmirotta R, Colella M, Santacroce L. A Bird ' s-Eye View of the Pathophysiologic Role of the Human Urobiota in Health and Disease : Can We Modulate It ? *Pathophysiology*. 2024;31:52–67.
16. Pigrau C, Escolà-Vergé L. Infecciones urinarias recurrentes: desde la patogenia a las estrategias de prevención. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;155(4):171–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002577532030316X>
17. Stapleton AE. The vaginal microbiota and urinary tract infection. *Urin Tract Infect Mol Pathog Clin Manag*. 2016;(9):79–86.
18. Josephs-Spaulding J, Krogh TJ, Rettig HC, Lyng M, Chkonia M, Waschina S, et al. Recurrent Urinary Tract Infections: Unraveling the Complicated Environment of Uncomplicated rUTIs. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11(July):1–22.
19. Vagios S, Hesham H, Mitchell C. Understanding the potential of lactobacilli in recurrent UTI prevention. *Microb Pathog*. 2020 Nov;148:104544.
20. Hudson PL, Hung KJ, Bergerat A, Mitchell C. Effect of Vaginal Lactobacillus Species on Escherichia coli Growth. *Urogynecology* [Internet]. 2020;26(2). Available from: https://journals.lww.com/fpmrs/fulltext/2020/02000/effect_of_vaginal_lactobacillus_species_on.13.aspx
21. E. SA. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 Dec 16;4(6):10.1128/microbiolspec.uti-0025–2016. Available

- from: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.uti-0025-2016>
22. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014 Oct;21(10):1063–8.
 23. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;215(6):704–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.045>
 24. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* [Internet]. 2016 Sep 1;91:42–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>
 25. Micks E, Reed SD, Mitchell C. The Postmenopausal Vaginal Microbiome and Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2024;67(1). Available from: https://journals.lww.com/clinicalobgyn/fulltext/2024/03000/the_postmenopausal_vaginal_microbiome_and.9.aspx
 26. Methé BA, Nelson KE, Pop M, Creasy HH, Giglio MG, Huttenhower C, et al. A framework for human microbiome research. *Nature* [Internet]. 2012;486(7402):215–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11209>
 27. Nelson DE, Van Der Pol B, Dong Q, Revanna K V, Fan B, Easwaran S, et al. Characteristic Male Urine Microbiomes Associate with Asymptomatic Sexually Transmitted Infection. *PLoS One* [Internet]. 2010 Nov 24;5(11):e14116. Available from:

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014116>
28. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol.* 2011;11.
 29. Forde BM, Roberts LW, Phan MD, Peters KM, Fleming BA, Russell CW, et al. Population dynamics of an *Escherichia coli* ST131 lineage during recurrent urinary tract infection. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-11571-5>
 30. De Nisco NJ, Neugent M, Mull J, Chen L, Kuprasertkul A, de Souza Santos M, et al. Direct Detection of Tissue-Resident Bacteria and Chronic Inflammation in the Bladder Wall of Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infection. *J Mol Biol* [Internet]. 2019;431(21):4368–79. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283619302025>
 31. Mulder M, Radjabzadeh D, Hassing RJ, Heeringa J, Uitterlinden AG, Kraaij R, et al. The effect of antimicrobial drug use on the composition of the genitourinary microbiota in an elderly population. *BMC Microbiol.* 2019;19(1):1–7.
 32. Hasman H, Saputra D, Sicheritz-Ponten T, Lund O, Svendsen CA, Frimodt-Moller N, et al. Rapid whole-genome sequencing for detection and characterization of microorganisms directly from clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):139–46.
 33. Moustafa A, Li W, Singh H, Moncera KJ, Torralba MG, Yu Y, et al. Microbial metagenome of urinary tract infection. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):4333. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22660-8>
 34. Colella M, Topi S, Palmirotta R, D’Agostino D, Charitos IA, Lovero R, et al.

- An Overview of the Microbiota of the Human Urinary Tract in Health and Disease: Current Issues and Perspectives. *Life*. 2023;13(7).
35. Colella M, Charitos IA, Ballini A, Cafiero C, Topi S, Palmirotta R, et al. Microbiota revolution: How gut microbes regulate our lives. *World J Gastroenterol*. 2023;29(28):4368–83.
 36. Trzeciak P, Herbet M. Role of the intestinal microbiome, intestinal barrier and psychobiotics in depression. *Nutrients*. 2021;13(3):1–27.
 37. Zaryan Safdar Iqbal, Sofie Ingdam Halkjær, Khaled Saoud Ali Ghathian, Julie Elm Heintz AMP. The Role of the Gut Microbiome in Urinary Tract Infections : A Narrative Review. *Nutrients*. 2024;16(3615):1–9.
 38. Lee SJ, Shim YH, Cho SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2007;22(9):1315–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0507-1>
 39. Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer P, Fair D, Gregory WT, et al. Does the urinary microbiome play a role in urgency urinary incontinence and its severity? *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6(JUL):1–13.
 40. Bučević Popović V, Šitum M, Chow CET, Chan LS, Roje B, Terzić J. The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–8.
 41. Sánchez-Pellicer P, Boix-Rodríguez C, Hernández-Belmonte A, Encarnación-Castellano C de la, Mendiola-López A, Núñez-Delegido E, et al. Bladder Cancer and Probiotics: What Do We Know So Far? *Cancers (Basel)*. 2023;15(23):1–14.
 42. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

- 2011;108(SUPPL. 1):4680–7.
43. Xu J, Peng J-J, Yang W, Fu K, Zhang Y. Vaginal microbiomes and ovarian cancer: a review. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2020;10(3):743–56. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32266088><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7136922>
44. Reid G. Cervicovaginal Microbiomes and Threats and Possibilities. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Jul 1;27(7):446–54. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.04.004>
45. Aldunate M, Srbinovski D, Hearps AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol*. 2015;6(JUN):1–23.
46. Mandel G, Douglas R, Bennett J. Enfermedades infecciosas principios y práctica [Internet]. Vol. 29, Enfermedades infecciosas y sus agentes 2020. Available from:
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Enfermedades+infecciosas.+Principios+y+práctica#5%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Enfermedades+infecciosas+principios+y+práctica#5>
47. Magruder M, Sholi AN, Gong C, Zhang L, Edusei E, Huang J, et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1):5521. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13467-w>
48. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic

- analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55.
49. Santacroce L, Domenico M Di, Montagnani M, Jirillo E. Antibiotic Resistance and Microbiota Response [Internet]. Vol. 29, *Current Pharmaceutical Design*. 2023. p. 356–64. Available from: <http://www.eurekaselect.com/article/128298>
 50. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CAJM, de Reijke TM, et al. Lactobacilli vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections: A Randomized, Double-blind, Noninferiority Trial in Postmenopausal Women. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012 May 14;172(9):704–12. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.777>
 51. Neugent ML, Kumar A, Hulyalkar N V., Lutz KC, Nguyen VH, Fuentes JL, et al. Recurrent urinary tract infection and estrogen shape the taxonomic ecology and function of the postmenopausal urogenital microbiome. *Cell Reports Med* [Internet]. 2022;3(10):100753. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100753>
 52. Buckner CA, Lafrenie RM, Dénommée JA, Caswell JM, Want DA, Gan GG, et al. Beneficial Microbes: Roles in the Era of Antimicrobial Resistance. In: *Intech* [Internet]. 2016. p. 13. Available from: <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>
 53. Imperial ICVJ, Ibana JA. Addressing the antibiotic resistance problem with probiotics: Reducing the risk of its double-edged sword effect. *Front Microbiol*. 2016;7(DEC):1–10.
 54. Mula D, Dervishi R, Hoxha R, Dervishi L, Gashi MM, Muçaj S, et al. A Comparison of Outcomes from Antibiotic Treatment with and without Probiotics in 897 Patients with Lower Urogenital Tract Infections, Including

- Cystitis, Urethritis, Prostatitis, and Vulvovaginitis. *Med Sci Monit Basic Res*. 2024;30:e943939.
55. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1996 Jan;22(1):91–9.
56. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2018;15(12):750–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41585-018-0106-x>
57. Scholes, Delia, Thomas M. Hooton, Pacita L. Roberts, Ann E. Stapleton, Kalpana Gupta, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. 2000;182(4):1177–82.
58. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Bavendam T, 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.
59. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JSG, Gómez-Millán J, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018;4(1):128–38.
60. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host–pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2020;18(4):211–26. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0324-0>
61. Venturini S, Reffo I, Avolio M, Basaglia G, Del Fabro G, Callegari A, et al. The Management of Recurrent Urinary Tract Infection: Non-Antibiotic

- Bundle Treatment. Probiotics Antimicrob Proteins [Internet]. 2024;16(5):1857–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12602-023-10141-y>
62. Geerlings SE, Beerepoot MAJ, Prins JM. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Antimicrobial and Nonantimicrobial Strategies. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014;28(1):135–47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552013000792>
63. Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;
64. Akgül T, Karakan T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turkish J Urol*. 2018;44(5):377–83.
65. Beerepoot M, Geerlings S. Non-antibiotic prophylaxis for urinary tract infections. *Pathogens*. 2016;5(2).
66. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2019;300(4):821–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05256-z>
67. Aziminia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, Pandian SS, Malde S, Hammadeh MY. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int*. 2019 May;123(5):753–68.
68. Prattley S, Geraghty R, Moore M, Somani BK. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2020;6(3):593–604. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.11.002>

69. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug;223(2):265.e1-265.e13.
70. Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard A-B, Gausa L, Matsumoto T, 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* [Internet]. 2010;10(1):94. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-94>
71. De Vita D, Giordano S. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: A randomized study. *Int Urogynecol J*. 2012;23(12):1707–13.
72. Lee BSB, Simpson JM, Craig JC, Bhuta T. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4).
73. Bakhit M, Krzyzaniak N, Hilder J, Clark J, Scott AM, Del Mar C. Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: A systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2021;71(708):E528–37.
74. Gupta V, Nag D, Garg P. Recurrent Urinary Tract Infections in Women: How Promising is the Use of Probiotics? *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2017;35(3):347–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0255085720303315>
75. Hanson L, VandeVusse L, Jermé M, Abad CL, Safdar N. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 2016 May 1;61(3):339–55.

Available from: <https://doi.org/10.1111/jmwh.12472>

76. Gupta V, Mastromarino P, Garg R. Effectiveness of Prophylactic Oral and/or Vaginal Probiotic Supplementation in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2024;78(5):1154–61. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad766>
77. Lewis AL, Gilbert NM. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. *GMS Infect Dis* [Internet]. 2020;8:Doc02. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32373427> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7186798>
78. Palumbo S, Lucarelli G, Lasorsa F, Damiano R, Autorino R, Aveta A, et al. Urobiome and Inflammation: A Systematic Review on Microbial Imbalances and Diagnostic Tools for Urinary Disorders. *Urology* [Internet]. 2025;200:206–15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009042952500305X>
79. Guarner F, Perdigon G, Corthier G, Salminen S, Koletzko B, Morelli L. Should yoghurt cultures be considered probiotic? *Br J Nutr*. 2005;93(6):783–6.
80. Das TK, Pradhan S, Chakrabarti S, Mondal KC, Ghosh K. Current status of probiotic and related health benefits. *Appl Food Res* [Internet]. 2022;2(2):100185. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.afres.2022.100185>
81. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–14.

82. Reid G. Probiotics for Urogenital Health. *Nutr Clin Care* [Internet]. 2002 Jan 1;5(1):3–8. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1523-5408.2002.00512.x>
83. Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: Randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;35(2):131–4.
84. Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001;30(1):49–52.
85. Wolff BJ, Price TK, Joyce CJ, Wolfe AJ, Mueller ER. Oral probiotics and the female urinary microbiome: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2019;51(12):2149–59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02282-3>
86. Groah SL, Rounds AK, Ljungberg IH, Sprague BM, Frost JK, Tractenberg RE. Intravesical *Lactobacillus rhamnosus* GG is safe and well tolerated in adults and children with neurogenic lower urinary tract dysfunction: first-in-human trial. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1–13.
87. Ng QX, Peters C, Venkatanarayanan N, Goh YY, Ho CYX, Yeo W-S. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Med Hypotheses* [Internet]. 2018;114:49–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987718301208>
88. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. 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.
89. Tero K, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus* GG drink

- for the prevention of urinary tract infections in women. *Br Med J*. 2001;322(June):1–5.
90. Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan W, Fox-Robichaud AE. Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol*. 2013 Feb;20(1):6607–14.
91. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12).
92. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis*. 1998;178(2):446–50.
93. Reid G, Bruce AW, Taylor M. Influence of three-day antimicrobial therapy and lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections. *Clin Ther*. 1992;14(1):11–6.
94. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, 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.
95. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol* [Internet]. 2009 Jan 1;43(5):369–72. Available from: <https://doi.org/10.3109/00365590902936698>
96. Mohseni MJ, Aryan Z, Emamzadeh-Fard S, Paydary K, Mofid V, Joudaki H, et al. Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Iran J Pediatr*. 2013;23(4):430–8.

97. Neugent ML, Hulyalkar N V., Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *MBio*. 2020;11(2):1–15.
98. Ware JEJ, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473–83.
99. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135–50.
100. Beltrán Cháidez YL, Guadarrama Guadarrama R, Arzate Hernández G, Flores Merino M V., Jaimes Alpizar E, Reyes Barretero DY, et al. Construction and validation of a questionnaire to measure gastrointestinal function in adults. *Nutr Clin y Diet Hosp*. 2020;40(3):26–35.
101. Godoy D. Nitrofurantoína (Furantoína®): Nuevas Restricciones De Uso. 2016;1–2. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_16-nitrofurantoina.pdf?x98091
102. Daniel M, Szymanik-Grzelak H, Sierdziński J, Pańczyk-Tomaszewska M. *Lactobacillus rhamnosus* PL1 and *Lactobacillus plantarum* PM1 versus Placebo as Prophylaxis for Recurrence of Urinary Tract Infections in Children. *Microorganisms*. 2024;12(6):1–13.
103. Zare M, Vehreschild MJGT, Wagenlehner F. Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *BJU Int*. 2022 Jun;129(6):668–78.
104. Ballini A, Santacroce L, Cantore S, Bottalico L, Dipalma G, De Vito D, et al. Probiotics improve urogenital health in women. *Open Access Maced J Med*

- Sci. 2018;6(10):1845–50.
105. Ho M, Chang YY, Chang WC, Lin HC, Wang MH, Lin WC, et al. Oral *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 to reduce Group B *Streptococcus* colonization in pregnant women: A randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;55(4):515–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2016.06.003>
 106. Kleerebezem M, Vaughan EE. Probiotic and gut lactobacilli and bifidobacteria: molecular approaches to study diversity and activity. *Annu Rev Microbiol*. 2009;63:269–90.
 107. Marco ML, Heeney D, Binda S, Cifelli CJ, Cotter PD, Foligné B, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol*. 2017 Apr;44:94–102.
 108. Canales J, Rada G. Are probiotics effective in preventing urinary tract infection? *Medwave*. 2018 Apr;18(2):e7186.
 109. Beerepoot MAJ, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013 Dec;190(6):1981–9.
 110. Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World J Urol* [Internet]. 2006;24(1):28–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-005-0043-1>
 111. Abdellah SA, Leblanc A, Dauchet Q, Blondeau C, Bohbot JM. Effects of a supplement associating *Lactobacillus* strains and proanthocyanidin-rich plant extracts against recurrent uncomplicated, urinary tract infections: A prospective, controlled study. *Investig Clin Urol*. 2025;66(1):36–46.

112. New FJ, Theivendrampillai S, Juliebø-Jones P, Somani B. Role of Probiotics for Recurrent UTIs in the Twenty-First Century: a Systematic Review of Literature. *Curr Urol Rep* [Internet]. 2022;23(2):19–28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11934-022-01085-x>
113. Dobrohotova YE, Korotkikh IN, Kuzmenko A V, V K V, Gyaurgiev TA. [The efficiency of probiotics in the prevention of recurrent lower urinary tract infections and bacterial vaginosis]. *Urologiia*. 2021 Sep;(4):30–4.
114. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2000 Jan 1;30(1):152–6. Available from: <https://doi.org/10.1086/313596>
115. Beerepoot MAJ. Lactobacilli vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):704.
116. Sadahira T, Wada K, Araki M, Mitsuhata R, Yamamoto M, Maruyama Y, et al. Efficacy of Lactobacillus vaginal suppositories for the prevention of recurrent cystitis: A phase II clinical trial. *Int J Urol* [Internet]. 2021 Oct 1;28(10):1026–31. Available from: <https://doi.org/10.1111/iju.14636>
117. Williams G, Stothart CI, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2023(11).
118. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med*. 1997 Apr;126(7):497–504.
119. Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Am*. 2000 May;27(2):255–68.

120. Yoo JJ, Shin HB, Moon JE, Lee SH, Jeong H, Yang HJ, et al. Korean urobiome platform (KUROM) study for acute uncomplicated sporadic versus recurrent cystitis in women: Clinical significance. *Investig Clin Urol*. 2024;65(4):378–90.
121. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;1–126.
122. Qasemi A, Lagzian M, Rahimi F, Khosravani Majd F, Bayat Z. The Power of Probiotics to Combat Urinary Tract Infections: A Comprehensive Review. *Res Biotechnol Environ Sci*. 2023;2(1):1–11.
123. Szajewska H, Scott KP, de Meij T, Forslund-Startceva SK, Knight R, Koren O, et al. Antibiotic-perturbed microbiota and the role of probiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2025 Mar;22(3):155–72.
124. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2002 Aug;82(1–4):279–89.
125. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M, Ruutu P, et al. Lactobacillus Bacteremia during a Rapid Increase in Probiotic Use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 Nov 15;35(10):1155–60. Available from: <https://doi.org/10.1086/342912>
126. Kullar R, Goldstein EJC, Johnson S, McFarland L V. Lactobacillus Bacteremia and Probiotics: A Review. *Microorganisms*. 2023;11(4):1–14.
127. Cavicchiolo ME, Magnani M, Calgaro S, Bonadies L, Castagliuolo I, Morelli L, et al. Neonatal sepsis associated with Lactobacillus supplementation. 2020;48(1):87–8. Available from: <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0268>

128. MAYER S, M BONHAG C, JENKINS P, T CORNETT B, SCHERBAK D. PROBIOTIC ADMINISTRATION IS ASSOCIATED WITH INCREASED MORTALITY IN ICU PATIENTS WITH CENTRAL VENOUS CATHETERS. *Chest* [Internet]. 2022 Oct 1;162(4):A1148. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.912>
129. Showell MG, Cole S, Clarke MJ, DeVito NJ, Farquhar C, Jordan V. Time to publication for results of clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;2024(11).
130. European Commission, EMA, HMA. Joint Lette by the European Commision, EMA and HMA to stakeholders. *ASHA Lead*. 2019;24(6):28–9.

X – ANEXOS

10. ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario de Calidad de Vida SF-36

1) En general, usted diría que su salud es:

- a. Excelente
- b. Muy buena
- c. Buena
- d. Regular
- e. Mala

2) ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- a. Mucho mejor ahora que hace un año
- b. Algo mejor ahora que hace un año
- c. Más o menos igual que hace un año
- d. Algo peor ahora que hace un año
- e. Mucho peor ahora que hace un año

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal.

3) Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco
- c. No, no me limita nada

4) Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco
- c. No, no me limita nada

5) Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco

c. No, no me limita nada

6) Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

a. Sí, me limita mucho

b. Sí, me limita un poco

c. No, no me limita nada

7) Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

a. Sí, me limita mucho

b. Sí, me limita un poco

c. No, no me limita nada

8) Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

a. Sí, me limita mucho

b. Sí, me limita un poco

c. No, no me limita nada

9) Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?

a. Sí, me limita mucho

b. Sí, me limita un poco

c. No, no me limita nada

10) Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?

a. Sí, me limita mucho

b. Sí, me limita un poco

c. No, no me limita nada

11) Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?

a. Sí, me limita mucho

b. Sí, me limita un poco

c. No, no me limita nada

12) Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

a. Sí, me limita mucho

b. Sí, me limita un poco

c. No, no me limita nada

Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su trabajo o en sus actividades diarias

13) Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas a causa de su salud física?

- a. Sí
- b. No

14) Durante las últimas 4 semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- a. Sí
- b. No

15) Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- a. Sí
- b. No

16) Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

- a. Sí
- b. No

17) Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- a. Sí
- b. No

18) Durante las últimas 4 semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- a. Sí
- b. No

19) Durante las últimas 4 semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- a. Sí
- b. No

20) Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

21) ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- a. No, ninguno
- b. Sí, muy poco
- c. Sí, un poco
- d. Sí, moderado
- e. Si, mucho
- f. Sí, muchísimo

22) Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido y como le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta, responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted.

23) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

24) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- a. Siempre
- b. Casi siempre

- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

25) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

26) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

27) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

28) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces

- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

29) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió agotado?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

30) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió feliz?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

31) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió cansado?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

32) Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a amigos o familiares)?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

Por favor, diga si le parece cierta o falsa cada una de las siguientes frases

33) Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas

- a. Totalmente cierta
- b. Bastante cierta
- c. No lo sé
- d. Bastante falsa
- e. Totalmente falsa

34) Estoy tan sano como cualquiera

- a. Totalmente cierta
- b. Bastante cierta
- c. No lo sé
- d. Bastante falsa
- e. Totalmente falsa

35) Creo que mi salud va a empeorar

- a. Totalmente cierta
- b. Bastante cierta
- c. No lo sé
- d. Bastante falsa
- e. Totalmente falsa

36) Mi salud es excelente

- a. Totalmente cierta
- b. Bastante cierta
- c. No lo sé
- d. Bastante falsa
- e. Totalmente falsa

Anexo 2. Cuestionario de evaluación de función gastrointestinal

SÍNTOMAS / EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD					
Categoría	Síntoma	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4
1	¿Tiene presencia de gases intestinales?	Ausente/ Casi nada (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
2	¿Siente inflamación abdominal durante el día?	Sin distensión (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
3	¿Tiene presencia de ruidos intestinales?	Ausentes (0)	Leve (1)	Moderado (2)	Severo (3)
4	¿Siente dolor abdominal?	Ninguna molestia (0)	Molestia leve a moderada (1)	Molestia algo severa (2)	Molestia muy severa (3)
5	¿Siente molestia en el recto al evacuar?	Sin molestia (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
6	¿Cuántas veces evacua al día?	0-2 evacuaciones por día (0)	3-4 evacuaciones por día (1)	5-6 evacuaciones por día (2)	7 o más evacuaciones por día (3)
7	¿Cómo es la consistencia de las evacuaciones?	Todas las evacuaciones son sólidas (0)	Evacuaciones sólidas y blandas(pastosas) (1)	Evacuaciones blandas (2)	Evacuaciones líquidas (3)
8	¿Siente urgencia de evacuar?	Nada urgente (0)	Algo urgente (1)	Urgente (2)	Muy urgente (3)
9	¿Siente dolor al evacuar?	Sin dolor (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Puntuación		Total:			
A: Función normal		B: Disfunción leve		C: Disfunción moderada	
0 a 5 puntos		6 a 11 puntos		12 a 20 puntos	
				D: Disfunción severa	
				21 o más puntos	

Anexo 3. Consentimiento Informado Pacientes

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, SOBRE LA EFICACIA DE UN PREPARADO PROBIÓTICO POR VÍA ORAL EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO RECURRENTES EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS.

Promotor: Bioithas S.L.

Centro: _____

Investigador: _____

Teléfono de contacto: _____

Yo, D^a _____, con DNI

He sido informada sobre el estudio arriba indicado por el investigador

Declaro que:

- Se me ha propuesto participar.
- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y mi participación.
- He recibido suficiente información, se me ha respondido convenientemente y lo he entendido.

Comprendo que:

- Mi participación es voluntaria.
- Puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Así, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

En _____, a ____ de _____ de _____

Paciente

(Nombre y firma)

Investigador

(Nombre y firma)

Fdo.: _____

Fdo.: _____

Este documento debe ser cumplimentado y firmado por duplicado.

Una de las copias debe permanecer en posesión del paciente, y la otra quedará bajo custodia del investigador

Anexo 4. Informe favorable Comité de Ética de la UCAM



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

DATOS DEL PROYECTO

Título:	“Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, sobre la eficacia de un preparado probiótico por vía oral en las infecciones del tracto urinario recurrentes en mujeres postmenopáusicas”	
Investigador Principal	Nombre	Correo-e
Dr.	Vicente Navarro López	vnavarro@ucam.edu

INFORME DEL COMITÉ

Fecha	28/04/2023	Código	CE042307
--------------	------------	---------------	----------

Tipo de Experimentación

Investigación experimental clínica con seres humanos	X
Investigación experimental no clínica con seres humanos	
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, personas sanas, tejidos embrionarios o fetales	
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	
Investigación observacional, psicológica o comportamental en humanos	
Uso de datos personales, información genética, etc.	X
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada Obsta

Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada Obsta



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

Sugerencias al Investigador

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	X
Emitir Informe Desfavorable	
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanación	
MOTIVACIÓN	
Incrementará conocimientos en su área	

Vº Bº El Presidente,



Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez



El Secretario,



Fdo.: José Alarcón Teruel

Anexo 5. Informe Comité Ética del Hospital Vinalopó Salud



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. Antonio Martínez Lorente, Jefe de la Secretaría Técnica y D. Carlos Marqués Espí, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de los Hospitales Universitarios Torrevieja y Elche-Vinalopó

CERTIFICAN:

Que este CEIm, en su reunión de fecha 23/11/2022 ha revisado la documentación aportada por el Promotor del estudio, con dictamen favorable el 30/03/2022, ha decidido emitir:

DICTAMEN FAVORABLE

A la 1ª ENMIENDA propuesta para el Estudio:

Título completo del estudio: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, SOBRE LA EFICACIA DE UN PREPARADO PROBIÓTICO POR VÍA ORAL EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO RECURRENTES EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

Nº EudraCT: N/A Proyecto de investigación

Código del protocolo: ITU_BIO

Nombre del promotor: Bioithas, S.L.

Protocolo: Versión 3. noviembre 2022

Consentimiento Informado: V 1

Hoja de Información al Paciente: V 1

Investigador Principal: Dr. Vicente Navarro López

Servicio: Medicina Interna

Centro: Hospital Universitario de Vinalopó

Además, hace constar que:

1. El estudio/proyecto/ensayo cumple los criterios establecidos en la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantías de los Derechos Digitales, así como en el Reglamento (UE) 2016/679 Relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y la libre circulación de estos datos.
2. En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Decreto 39/94 de la CAM– para que la decisión del citado CEIm sea válida.
3. El Estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra Institución para la realización de este tipo de estudios.
4. Se cumplen los preceptos éticos formulados en el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre de 2020, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
5. Asimismo, hacemos constar que existe contraprestación económica para el centro y los investigadores.
6. Además, este comité recuerda al Promotor la obligación, en el caso de que se trate de un estudio prospectivo, de realizar el registro del estudio en una base de datos de acceso público antes de reclutar el primer paciente, así como el seguimiento del estudio de acuerdo a la legislación vigente.
7. Que el comité tanto en su composición como en sus PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95); con el RD 1090/2015 así como la normativa autonómica en materia de investigación aplicable de la Comunitat Valenciana; y su composición actual es la indicada en el Anexo I.
8. Consideraciones generales del estudio: NINGUNA

Lo que firmamos en Elche, a 1 de diciembre de 2022.

CARLOS
DOMINGO
MARQUÉS
ESPI
Firmado
digitalmente por
CARLOS DOMINGO
MARQUÉS ESPI
Fecha: 2022.12.07
11:24:21 +01'00'

Carlos Marqués Espí

ANTONIO
MARTÍNEZ
LORENTE
Firmado digitalmente
por ANTONIO
MARTÍNEZ LORENTE
Fecha: 2022.12.07
13:26:23 +01'00'

Antonio Martínez Lorente

Anexo II
CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES Y COLABORADORES

Título completo del estudio: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, SOBRE LA EFICACIA DE UN PREPARADO PROBIÓTICO POR VÍA ORAL EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO RECURRENTES EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

Nº EudraCT: N/A Proyecto de investigación

Código del protocolo: ITU_BIO

Nombre del promotor: Bioithas, S.L.

Protocolo: Versión 3. noviembre 2022

Consentimiento Informado: V 1

Hoja de Información al Paciente: V 1

Investigador Principal: Dr. Vicente Navarro López

Investigadores colaboradores:

- Hospital Universitario del Vinalopó:
 - Dra. Adriana Hernández Belmonte. Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas.
 - Dra. Liliana Garcés Proaño. Urología.
 - Dra. Marina Garcés Valverde. Urología.
- Grupo de Investigación MiBioPath, Universidad Católica de Murcia:
 - Dr. Pedro Sánchez Pellicer.
 - Eva Núñez Delegido.
 - Laura Navarro Moratalla.

Servicio: Medicina Interna

Centro: Hospital Universitario de Vinalopó.

Anexo 6. Informe Comité de Ética Hospital Vega Baja de Orihuela

Anexo 8 PINT- AUTORIZACIÓN PROYECTOS MULTICÉNTRICOS



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital Vega
Baja de Orihuela

Departamento de Salud de Orihuela
Comité de Ética de la Investigación (CEI)
del Hospital Vega Baja
Ctra. Orihuela - Almoradí S/N - 03314 - San Bartolomé
Teléfono: 966749167/Fax: 966749168
ceic_hvb@gva.es

AUTORIZACIÓN DE PROYECTO MULTICÉNTRICO

D. José Cámara Botía, en calidad de Director Médico del Hospital Vega Baja de Orihuela

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor Bioithas S.L., con investigador principal D. Vicente Navarro López del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vinalopó para que se realice en este centro el estudio titulado " Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, sobre la eficacia de un preparado probiótico por vía oral en las infecciones del tracto urinario recurrentes en mujeres postmenopáusicas", (código de registro MC-2022-037).

Que este estudio tiene un diseño ensayo clínico, aleatorizado, prospectivo, a doble ciego y que cuenta con la aprobación de un Comité Ético de referencia (CEIm) del Hospital Universitario Vinalopó.

Que el investigador principal responsable asociado a este hospital es Dña. Claudia Paula Boix Rodríguez del servicio de Medicina Interna.

Que ha sido presentado ante el Comité de ética en Investigación (CEI) del Hospital Vega Baja a fecha de 08/11/22 obteniendo un informe FAVORABLE para su realización.

Lo que firmo,

En Orihuela, a 11 de Noviembre de 2022

JOSE|
CAMARA|
BOTIA

Firmado digitalmente por
JOSE|CAMARA|BOTIA
Fecha: 2022.11.14
12:31:00 +01'00'

Fdo.: Dirección Médica Hospital Vega Baja.

ALICIA|
PEREZ|
BERNABEU

Firmado digitalmente
por ALICIA|PEREZ|
BERNABEU
Fecha: 2022.11.14
10:29:44 +01'00'

Fdo.: Secretaría Técnica CEI Hospital Vega Baja

Anexo 7. Informe Comité de Ética del Hospital General Dr. Balmis de Alicante



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE – HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. Luis Manuel Hernández Blasco, Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General,

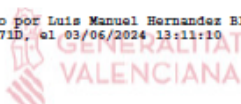
CERTIFICA

Que la Investigación con título: "Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, sobre la eficacia de un preparado probiótico por vía oral en las Infecciones del tracto urinario recurrentes en mujeres postmenopáusicas." cuyo IP es D. Juan Antonio Galán Llopts, con N.I.F.: 20788843V en el Hospital General Universitario Dr. Balmis, ya disponía de un Dictamen Favoreble del CEIm de los Hospitales Universitarios de Torrevieja y Elche – Vinalopó con fecha 04 de abril de 2022.

Dicho dictamen fue aceptado por nuestro CEIm y no se puso objeción para su desarrollo en el Hospital General Universitario Dr. Balmis, tras la conformidad de la Dirección del centro, dicha conformidad fue plasmada con la firma del contrato entre las partes con fecha 10 de octubre de 2022.

Y para que conste a los efectos oportunos donde proceda, se firma la presente certificación en Alicante.

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D, el 03/06/2024, 13:11:10



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

