

**Todo lo quieres saber sobre las vacunas y
no te atreviste a preguntar...**



Bárbara Padilla Fernández. Urólogo CHUC
Eduardo Barroso Deyne. Urólogo CHUIMI

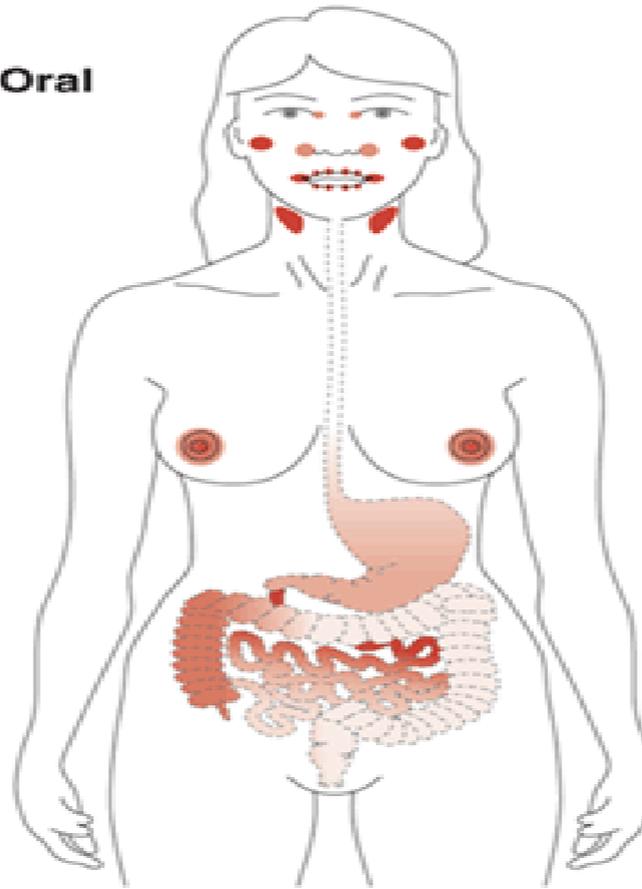


¿Cómo funcionan las vacunas?

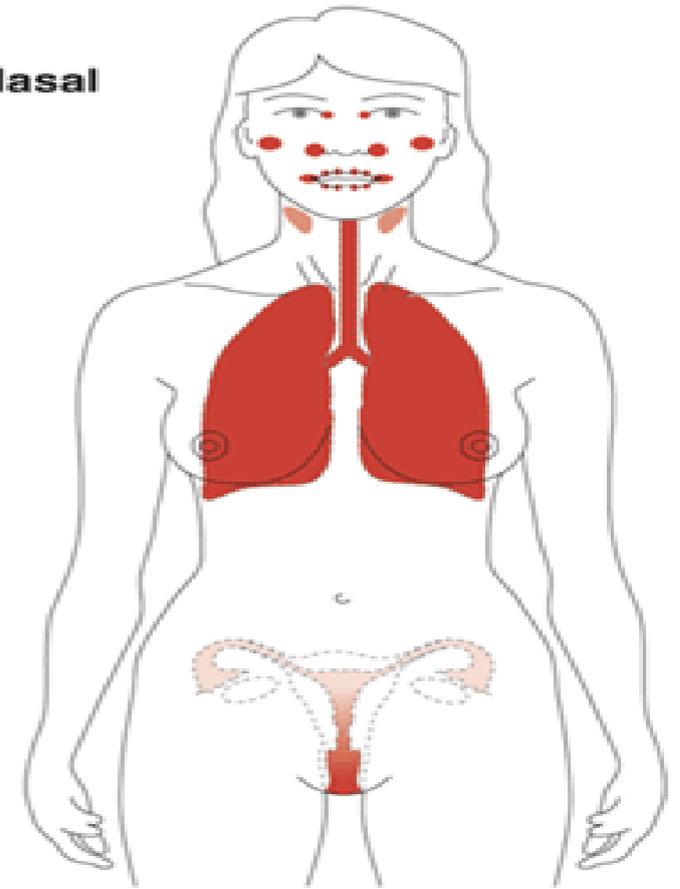




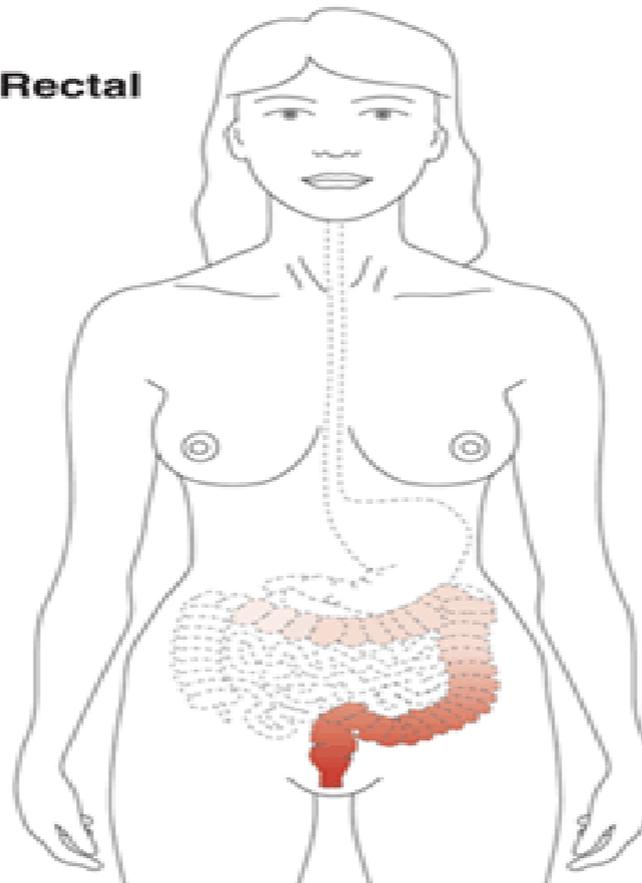
Oral



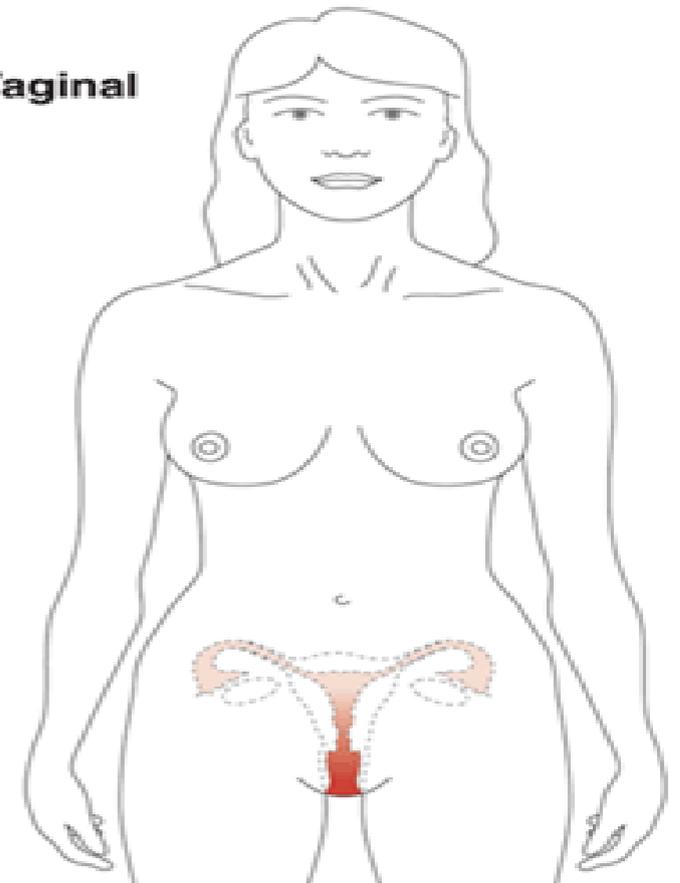
Nasal



Rectal



Vaginal



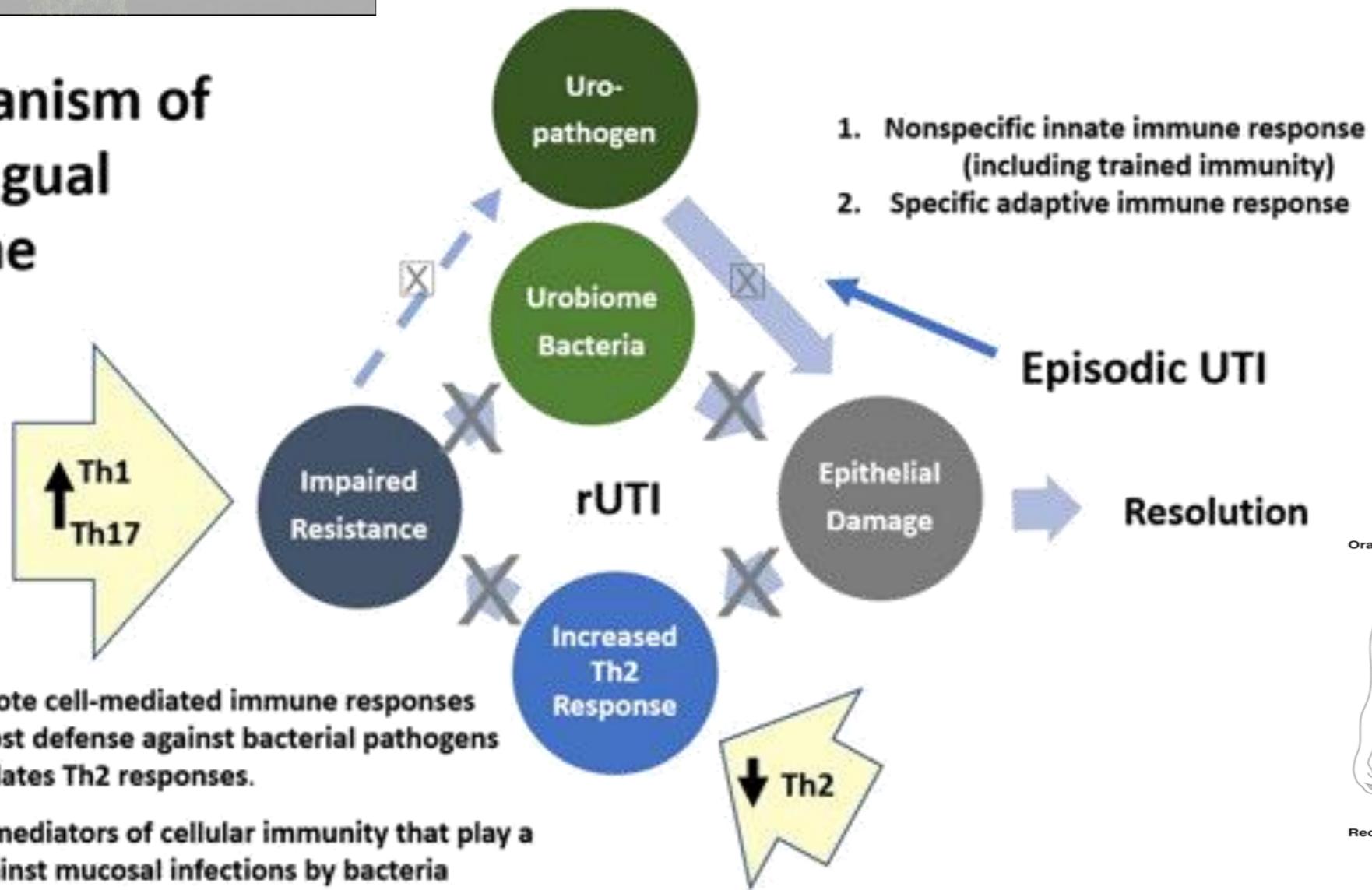
**Inmunidad asociada
a mucosas**



Sociedad Canaria de Urología

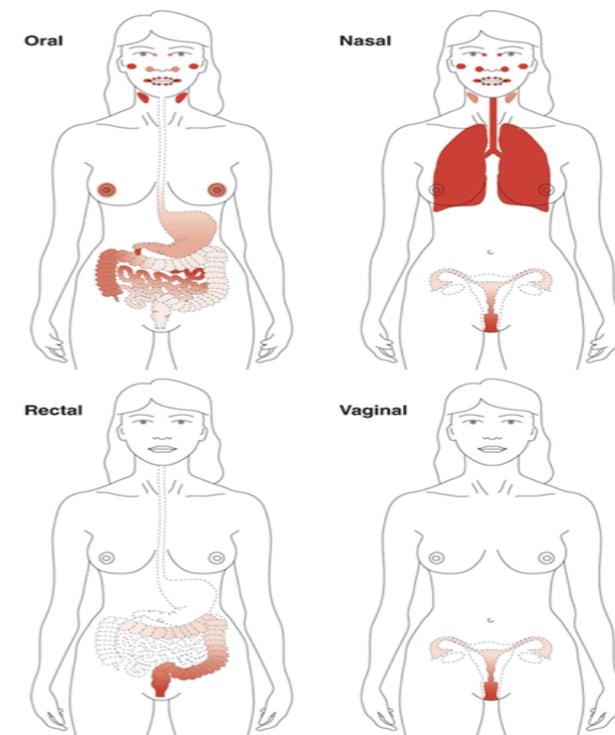


Mechanism of Sublingual Vaccine



Th1 cells promote cell-mediated immune responses required for host defense against bacterial pathogens and downregulates Th2 responses.

Th17 cells are mediators of cellular immunity that play a critical role against mucosal infections by bacteria



Nickel, J.C.;Doiron, R.C. An Effective Sublingual Vaccine, MV140,Safely Reduces Risk of Recurrent Urinary Tract Infection in Women. Pathogens 2023,12,359. <https://doi.org/10.3390/pathogens12030359>

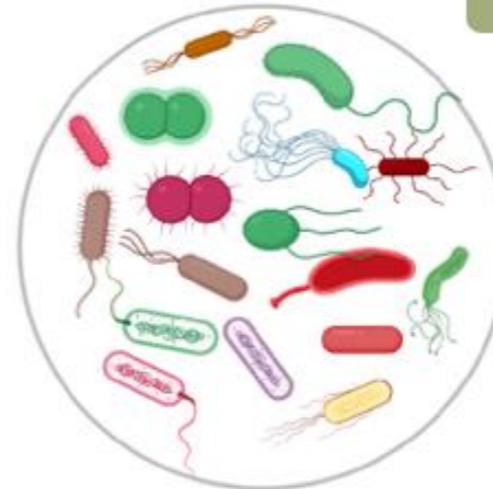


MV140 induce una potente estimulación del sistema inmunitario

Respuesta específica

Vacuna convencional

- Patógenos contenidos en la mezcla



Respuesta no-específica

- Protección frente a patógenos no contenidos en la mezcla
- Memoria a medio/largo plazo

Clinical studies

Lorenzo-Gómez, *Front Cell Infect Microbiol*, 2015

Preclinical studies

Benito-Villalvilla et al, *Mucosal Immunology*, 2017
Martin-Cruz et al., *Front. Immunol.* 2021



Immunoactive prophylaxis has been shown to be more effective than placebo in female patients with rUTIs in several randomised trials with a good safety profile.	1a
--	----

Use immunoactive prophylaxis to reduce recurrent UTI in all age groups.	Strong
---	--------

Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F., et al. EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology web site. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>



¿Poblaciones especiales?





ESTUDIOS CLINICOS

PATOLOGÍA AUTOINMUNE

 **frontiers**
in Immunology

ORIGINAL RESEARCH
published: 04 June 2021
doi: 10.3389/fimmu.2021.675735



OPEN ACCESS

Edited by:

Andreas Frey,
Research Center Borstel (LG),
Germany

Reviewed by:

Srinivasa Reddy Bonam,
Institut National de la Santé et de la
Recherche Médicale (INSERM),
France

Sublingual Bacterial Vaccination Reduces Recurrent Infections in Patients With Autoimmune Diseases Under Immunosuppressant Treatment

Silvia Sánchez-Ramón¹, Lidia Fernández-Paredes¹, Paula Saz-Leal², Carmen M. Diez-Rivero², Juliana Ochoa-Grullón¹, Concepción Morado³, Pilar Macarrón³, Cristina Martínez³, Virginia Villaverde⁴, Antonia Rodríguez de la Peña¹, Laura Conejero², Keyla Hernández-Llano¹, Gustavo Cordero¹, Miguel Fernández-Arquero¹, Benjamin Fernández-Gutierrez³ and Gloria Candelas^{3}*



DISEÑO DEL ESTUDIO

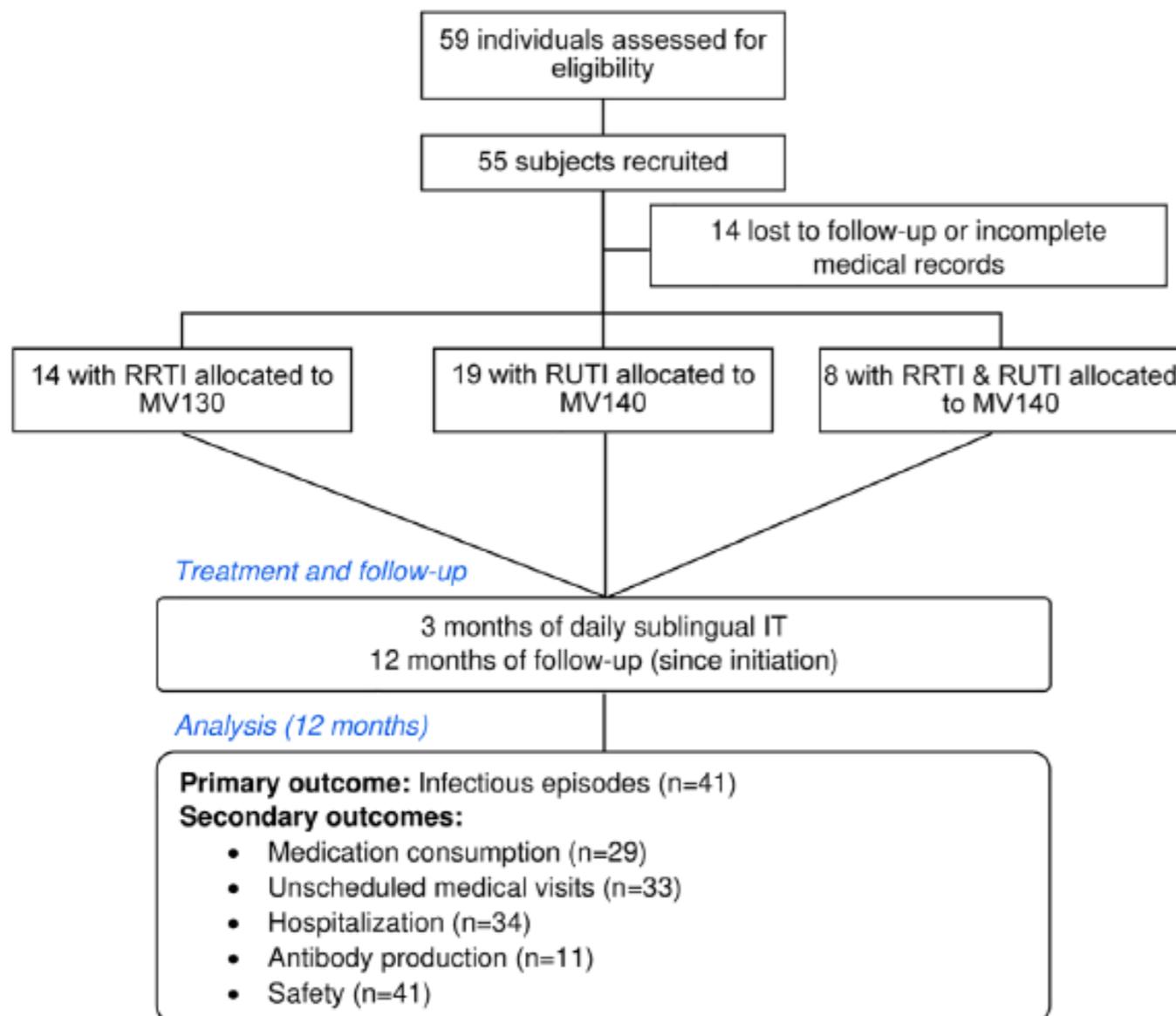


TABLE 1 | Demographic and clinical characteristics of subjects at baseline (n=41).

	Mean ± SD or N (%)
Demographic characteristics	
Age (years)	54.68 ± 14.66
Age range	21 – 81
Sex (M/F)	3/38 (3.7%/92.7%)
Rheumatic diseases	
Rheumatoid arthritis	18/41 (43.9%)
Systemic lupus erythematosus	8/41 (19.5%)
Mixed connective tissue disease	3/41 (7.3%)
Others (miscellaneous)	12/41 (29.3%)
Recurrent infectious diseases	
Recurrent respiratory tract infections	14/41 (34.1%)
Recurrent urinary tract infections	19/41 (46.3%)
Both	8/41 (19.5%)
Immunological status	
Antibody deficiency	8/41 (19.5%)
Hypogammaglobulinemia	3/41 (7.3%)
Others (miscellaneous)	5/41 (12.2%)

Data is expressed as mean ± SD or frequency (%) of total subjects. M, male; F, female.

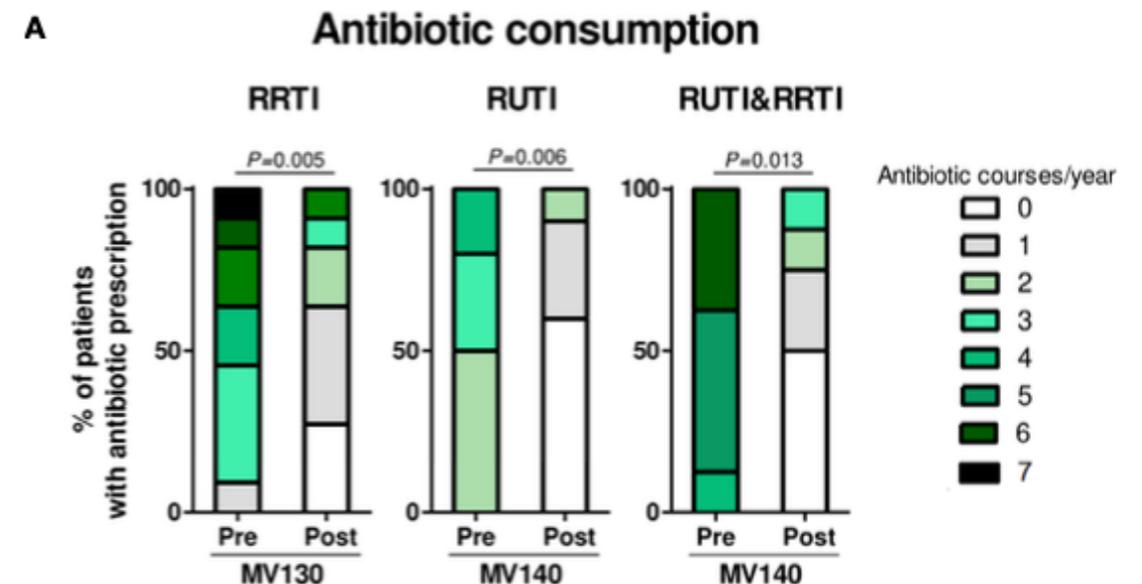
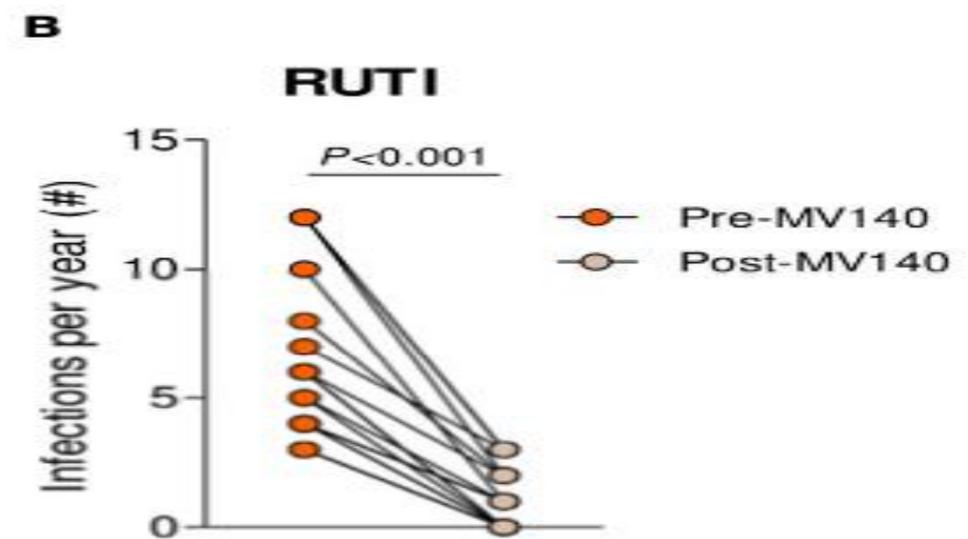


PATOLOGÍA AUTOINMUNE

TABLE 1 | Demographic and clinical characteristics of subjects at baseline (n=41).

	Mean ± SD or N (%)
Demographic characteristics	
Age (years)	54.68 ± 14.66
Age range	21 – 81
Sex (M/F)	3/38 (3.7%/92.7%)
Rheumatic diseases	
Rheumatoid arthritis	18/41 (43.9%)
Systemic lupus erythematosus	8/41 (19.5%)
Mixed connective tissue disease	3/41 (7.3%)
Others (miscellaneous)	12/41 (29.3%)
Recurrent infectious diseases	
Recurrent respiratory tract infections	14/41 (34.1%)
Recurrent urinary tract infections	19/41 (46.3%)
Both	8/41 (19.5%)
Immunological status	
Antibody deficiency	8/41 (19.5%)
Hypogammaglobulinemia	3/41 (7.3%)
Others (miscellaneous)	5/41 (12.2%)

Data is expressed as mean ± SD or frequency (%) of total subjects. M, male; F, female.

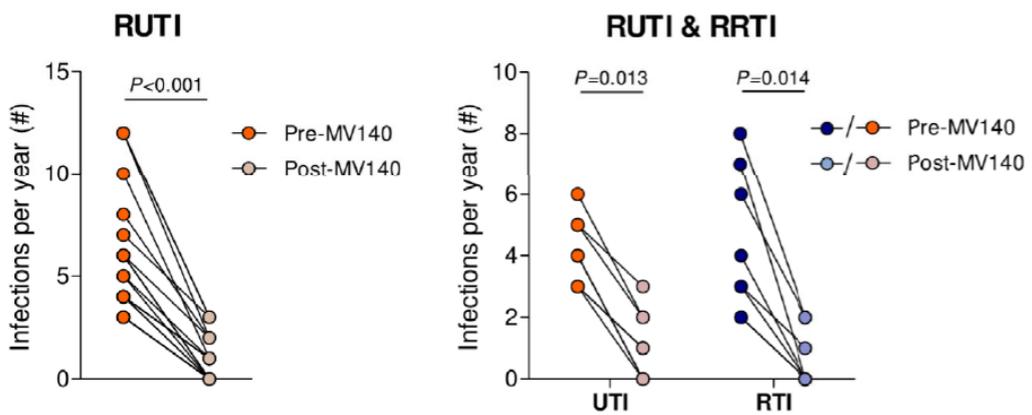




No se reportaron efectos adversos ni hubo brotes autoinmunes al menos durante un año tras el inicio del tratamiento

Reducción de los episodios de ITU

Uromune reduce las ITU recurrentes en pacientes con enfermedades AI en tratamiento con inmunosupresores

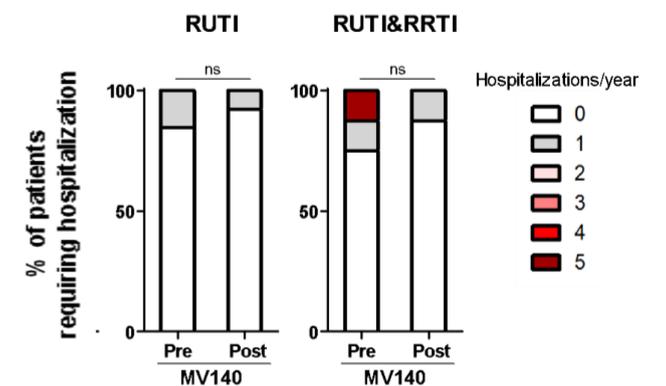
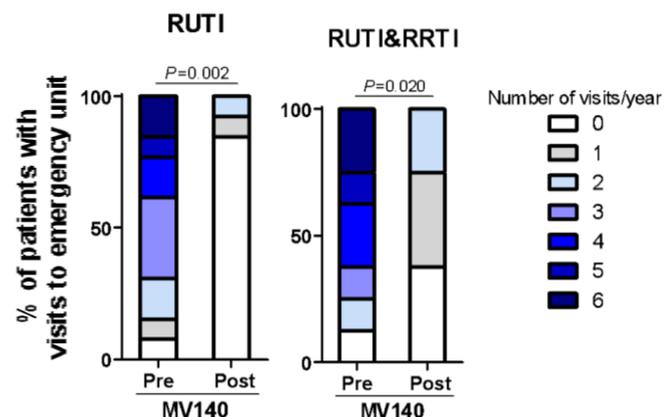
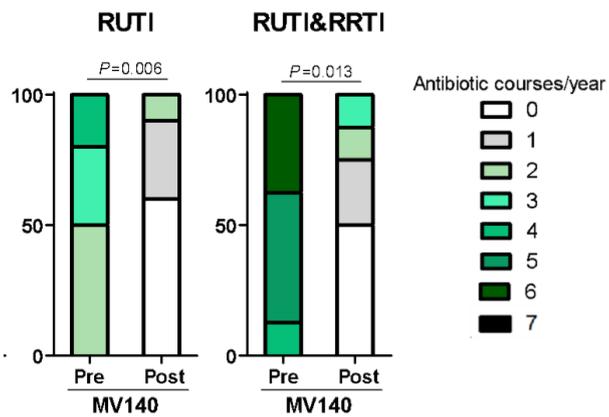


Uromune reduce los gastos sanitarios relacionados con las ITU recurrentes

Consumo de antibióticos

Visitas médicas no programadas

Hospitalización



ESTUDIOS UROMUNE

PACIENTES NEFROLÓGICOS



553 EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN BACTERIANA INDIVIDUALIZADA PARA PREVENIR INFECCIONES URINARIAS DE REPETICIÓN EN PACIENTES CON ERC

C. CASTRO-ALONSO¹, JL. GORRIZ TERUEL¹, O. RUIZ MILLO², A. GALBIS BERNACER¹, V. ESCUDERO QUESADA¹, J. PANTOJA PEREZ¹, M. MONTOMOLI¹, M. GONZALEZ-MOYA¹, JM. NOGUEIRA COITO³, LM. PALLARDO MATEU¹

¹NEFROLOGIA. HOSPITAL DR PESET (VALENCIA), ²FARMACIA. HOSPITAL DR PESET (VALENCIA), ³MICROBIOLOGIA. HOSPITAL DR PESET (VALENCIA)

Introducción: El tratamiento de las infecciones de tracto urinario (ITUs) recurrentes supone un reto, ya que la profilaxis antibiótica para su prevención no es inocua a largo plazo (efecto deletéreo en la microbiota, potenciales efectos adversos e incremento de resistencia antimicrobiana).

Una nueva opción terapéutica para la prevención de ITUs recurrentes es la vacunación con preparados formulados con bacterias inactivadas por vía sublingual.

El objetivo del estudio es evaluar la efectividad de la vacunación bacteriana individualizada sublingual para prevenir infecciones urinarias de repetición en pacientes con ERC no en diálisis, comparando el número de ITUs seis meses antes y después de la vacunación.

Material y método: Estudio observacional retrospectivo, de 3 años de duración (Abril/2013-Abril/2016), incluyendo pacientes diagnosticados de ITUs recurrentes tratados con vacuna sublingual en Consultas Externas del Servicio de Nefrología.

Se incluyeron 32 pacientes, 78,1% mujeres. Edad media 60,5±18,8 años, 25% diabéticos, 84,4% con ERC (estadio 1: 14,3%, estadio 2: 17,9%, estadio 3: 42,9%, estadio 4: 25%). El 53,1% con algún tipo de uropatía (patología uretral 33,3%, incontinencia urinaria 27,8%).

A través de historia clínica electrónica se recogieron variables demográficas y etiológicas, microorganismos causantes, resistencias antimicrobianas, profilaxis antibiótica, tratamiento con arándanos rojos, número de ITUs 6 meses antes (pre-vacunación) y 6 meses después de la vacunación sublingual (post-vacunación).

Resultados: El número de episodios de ITU pre-vacunación 2,63±5,54 [0-7] y post-vacunación 0,94±0,80 [0-3]. El 43,8% no volvió a tener una ITU, y el 80,6% disminuyó el número de episodios tras la vacunación. La mediana de tiempo hasta ITU (tITU) post-vacunación fue 24,1 semanas [13,6-28,6] (p<0,001). No se encontraron diferencias en tITU según sexo (p=0,868), diabetes (p=0,542), uropatía (p=0,990) ni profilaxis antibiótica pre-vacunación (p=0,265). La mediana de tITU post-vacunación fue superior en pacientes con FGe CKD-EPI³30 ml/min/1,73m² (25,1 semanas [15,4-120,1]) vs. 13,6 semanas [9,4-15,3] (p=0,033)).

Conclusiones: La vacunación bacteriana individualizada es efectiva para prevenir las infecciones urinarias de repetición al reducir el número de episodios de ITU (p<0,001) en pacientes con ERC

579 ANALISIS DE NUESTRA EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON LA VACUNA SUBLINGUAL DE BACTERIAS INACTIVADAS EN PACIENTES CON INFECCIONES URINARIAS DE REPETICION

P. G^o LEDESMA¹, I. GALLARDO¹, A. HERNANDO¹, M. GALAN¹, S. BILBAO¹, RI. MUÑOZ¹, A. VARGAS¹, A. OLARTE¹, P. NEYRA¹, I. MARTINEZ¹

¹NEFROLOGIA. HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO (BILBAO)

Introducción: En consulta de Nefrología es muy frecuente encontrarnos a pacientes con infecciones del tracto urinario (ITU) de repetición, que pueden estar asociadas a otras comorbilidades como patología urológica, inmunosupresión o simplemente de etiología idiopática. La vacuna sublingual con bacterias inactivadas, es un alternativa de tratamiento en estos pacientes.

Objetivos: Analizar a los pacientes con ITU de repetición tratados con la vacuna sublingual de bacterias inactivadas (Uromune®) y determinar su respuesta al tratamiento.

Pacientes y metodos: Estudio descriptivo y observacional realizado en los pacientes diagnosticados de ITU de repetición en nuestra consulta externa de Nefrología, que habían recibido tratamiento con la vacuna sublingual.

Se analizaron variables demográficas: sexo, edad; variables clínicas: creatinina, FG (MDRD-4), causa de IRC, patología urológica y tipo, si el paciente es trasplantado renal y si está en tratamiento con inmunosupresores. Asimismo se analizó el número de infecciones de orina al año, objetivadas por urocultivo, previo al inicio del tratamiento y posterior al tratamiento con la vacuna sublingual. Ninguno de los pacientes estaba en tratamiento profiláctico con arándanos o antibiótico en el momento de inicio de la vacuna.

Resultados: Se estudiaron 13 pacientes de los cuales 12 eran mujeres (92.8%) con una mediana de edad de 59 [52- 68] años. La media de la creatinina sérica fue 1.3±1.7 mg/dl. El 34.8% de los pacientes presentaban IRC, el 23% eran portadores de trasplante renal funcional y el 69.3% presentaban algún tipo de patología urológica (siendo la más frecuente la patología litiasica). El 30.7% de los pacientes estaban en tratamiento inmunosupresor (3 trasplantados renales y 1 con artritis reumatoide).

Se analizaron un total de 99 urocultivos de los cuales 63.3% fueron positivos para Escherichia Coli, 11.1% para Streptococcus Agalactiae, 8% para Enterococcus Faecalis, 7% para Klebsiella Pneumoniae y 9% una miscelánea de Morganella Morganii, Proteus Mirabilis y Staphylococcus. La media de infecciones de orina previa al tratamiento fue 5.8±2.4 ITU/ año reduciéndose a una media de 1.7±2.6 ITU/ año tras la vacuna.

Conclusiones: En nuestra experiencia la vacuna sublingual de bacterias inactivadas (Uromune®), es eficaz en la reducción del número de infecciones urinarias en pacientes con ITU de repetición.

ESTUDIOS UROMUNE

TRASPLANTE RENAL

545 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE VACUNACIÓN SUBLINGUAL PARA PREVENCIÓN DE INFECCIONES URINARIAS DE REPETICIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL

A. SHABAKA¹, JL. SANTIAGO², V. LÓPEZ DE LA MANZANARA¹, I. PÉREZ FLORES¹, MA. MORENO DE LA HIGUERA¹, S. SÁNCHEZ RAMÓN², AI. SÁNCHEZ FRUCTUOSO¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS (MADRID), ²INMUNOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS (MADRID)

Introducción: Las infecciones del tracto urinario (ITU) son la complicación infecciosa más frecuente en los receptores de trasplante renal, con una incidencia que varía entre 25 y 75%. El tratamiento habitual con antibióticos supone el riesgo a sufrir de sus efectos adversos como a desarrollar microorganismos multirresistentes. La vacunación sublingual con Uromune ha demostrado en la población general reducir la frecuencia de infecciones urinarias recidivantes. En este estudio analizamos la eficacia clínica e inmunológica de esta vacuna en la población con trasplante renal.

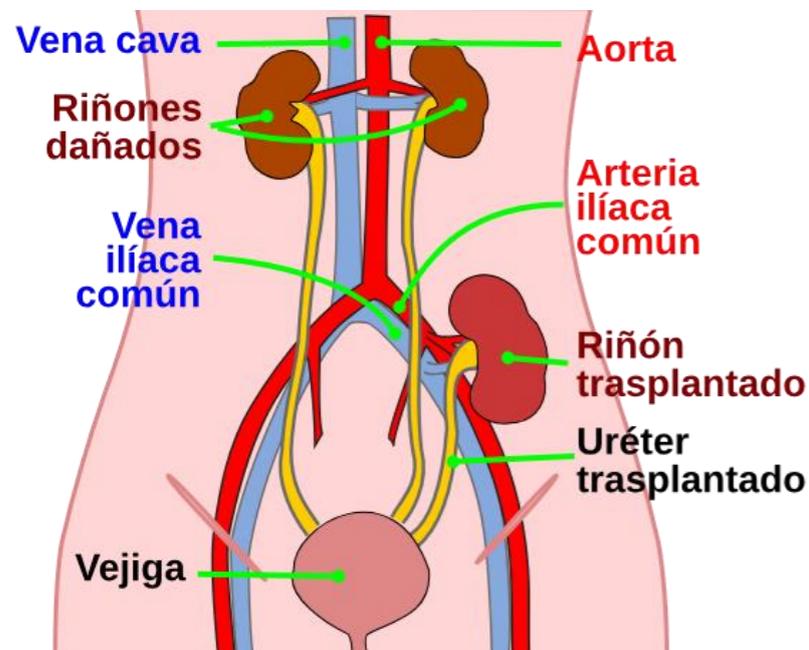
Material y métodos: Se prescribió la vacunación con Uromune sublingual, 2 puffs diarios en ayunas durante 6 meses a los pacientes con trasplante renal y 2 o más infecciones urinarias en los seis meses anteriores, o 3 o más infecciones urinarias en el último año. Se analizó la incidencia de episodios de infecciones urinarias tras la vacunación, la evolución de la función renal, y la respuesta inmunológica celular mediante ATP.

Resultados: Se analizaron los datos de 26 pacientes con ITUs recurrentes con al menos 3 meses de seguimiento tras la prescripción de uromune; 84,6% mujeres, edad media 55 (7,9) años, con media de 3,8 ITUs/año. En 58,1% de los pacientes, la tasa de ITUs se redujo en un 40% con respecto al periodo equivalente al seguimiento anterior al inicio de la vacunación. (t: 3,934, p=0,001)

En el análisis univariante no se encontró asociación entre los cambios en los niveles de ATP y la reducción de ITUs (p Fisher=0,148)

Conclusiones: La vacunación con la vacuna polibacteriana Uromune de aplicación sublingual puede reducir la frecuencia de infecciones urinarias en algunos pacientes portadores de trasplante renal.

En nuestro estudio no hubo asociación entre los cambios de la ATP linfocitaria y la eficacia de la vacunación.





ESTUDIOS UROMUNE

VEJIGA NEURÓGENA



PAPEL DE LAS VACUNAS EN LAS ITU DE LOS LESIONADOS MEDULARES EXPERIENCIA CLÍNICA

Miguel Ángel Bonillo García

Does bacterial vaccine become clinically significant in neurogenic bladder patients at clean intermittent catheterization?

Ordaz Jurado G, Betancourt Hernández J, **Bonillo García MA**, Arlandis Guzmán S, Avargues Pardo A, Broseta Rico E, Boronat Tormo F.
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Urology department. Valencia (Spain)

INTRODUCTION

Neurogenic bladder (NB) patients have a high incidence of repeated urinary tract infections (RUTI), >3 episodes/year, which usually mean hospital admission, massive antibiotic intake, between others, that worsen their quality of life (QoL).

AIM

Our objective was to evaluate the clinical effect of vaccination in this population.

MATERIALS AND METHODS

Retrospective study (PILOT TRIALS) of 17 patients with NB and RUTI who were vaccinated; consisted in administrating sublingual dose containing an inactivated bacterial cell suspension of different strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Enterococcus faecalis*.

Age at vaccination, genre, previous treatments, immunodeficiency conditions, number of clean intermittent catheterizations (CLI) and bacteria (positive culture), were considered. We compared UTI/ year, blood leukocytes, emergency episodes, number of hospitalizations and infection-free period, before (P) and after (A) the vaccination. We evaluated the patient self-assessment of the treatment with the BSW questionnaire «Benefit, satisfaction and willingness to continue the treatment». We performed a non-parametric correlation test (Rho spearman).

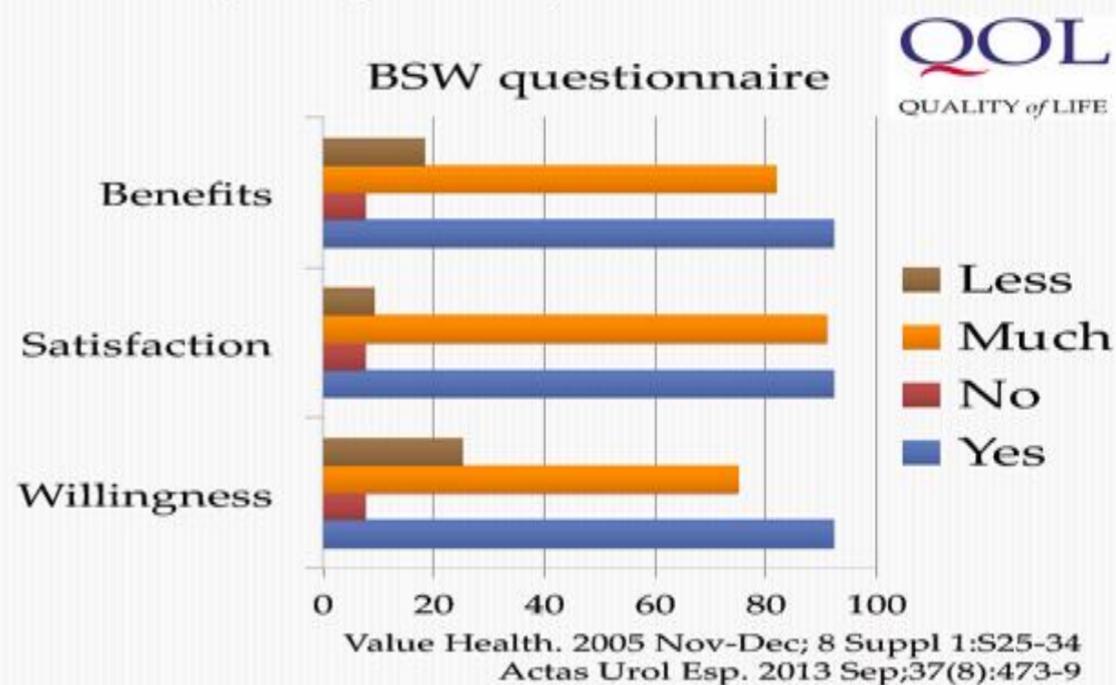
RESULTS

Male	14 (82,35%)
Suprasacral NB	9 (52,94%)
Microorganism: E. coli	10 (58,82%)
Median CLI:	3 (1-6)
Numbers of CLI/ UTI	(p= 0,175)
Month-free CLI/ UTI	(p= 0,290)

Variable	Median (range)	Difference (range)	P value
Age (years)	46 (18-67)	/	/
UTI per year	P 4 (1-12) A 0 (0-3)	4 (0-12)	0,9
UTI free months	P 2,5 (0-2) A 4,5 (0-9)	3,39 (0-10,34)	0,182
Hospitalizations	P 1,5 (0-3) A 0 (0-1)	0 (0-3)	0,036
Leukocytes	P 8.500 (4880-17257) A 6620 (5610-10962)	1830 (1311-2049)	<0,001
Emergencies	P 1 (0-3) A 0 (0-2)	0 (0-3)	0,094

CONCLUSIONS

Although no statistical significance was found, probably due to low sample, there is a clear trend that vaccination would improve the number of UTI per year and UTI-free months in neurogenic patients, in fact, it significantly reduces hospitalization episodes and blood leukocytes per UTI. Moreover, most patients admit an improvement in their QoL since not having symptoms, besides positive UC, allowing them to perform daily activities and restore the feeling of well-being.





retrospectivo
2017-2021

Total pacientes	37
Género (Hombres: Mujeres)	24:13
Tiempo de seguimiento (media)	27 meses
Diagnóstico:	
• Lesión medular	17
• Mielomeningocele	6
• Esclerosis múltiple	4
• Otros*	10
Pauta cateterismos:	
• 0	7
• 1-3	8
• 4-6	19
• 7 o más	2
• Sonda permanente	3
ITU's año previo:	
• 3-5	6
• 6-8	12
• 9 o más	22





Tiempo libre de ITU (media)

- Intervalo confianza 95%

6 meses

2-9 meses

Cuestionario «Escala beneficio de tratamiento» :

- 1: Los síntomas mejoraron mucho
- 2: Los síntomas mejoraron
- 3: Los síntomas no cambiaron
- 4: Los síntomas empeoraron
- 5: Los síntomas empeoraron mucho

Pacientes	Porcentaje
10	27%
14	37%
11	29%
2	8%
0	0%

Cuestionario visual analógico (mediana)

70



	AÑO PREVIO (media)	AÑO POSTERIOR (media)	DIFERENCIA	p valor
VISITAS A URGENCIAS	7,9	4,0	3,8 <i>5,5 – 2,1</i>	<i>0,000*</i>
HOSPITALIZACIONES	1,5	0,5	1,0 <i>1,6 – 0,4</i>	<i>0,001*</i>

(*) prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas





Estudio en embarazada

BACTERIAL EXTRACT FOR THE PREVENTION OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS IN PREGNANT WOMEN: A PILOT STUDY

BAERTSCHI R.,¹ BALMER J.A.,² EDUAH S.B.,³ LIECHTI A.,⁴ LURIE D.,⁵ SCHAMS H.⁶

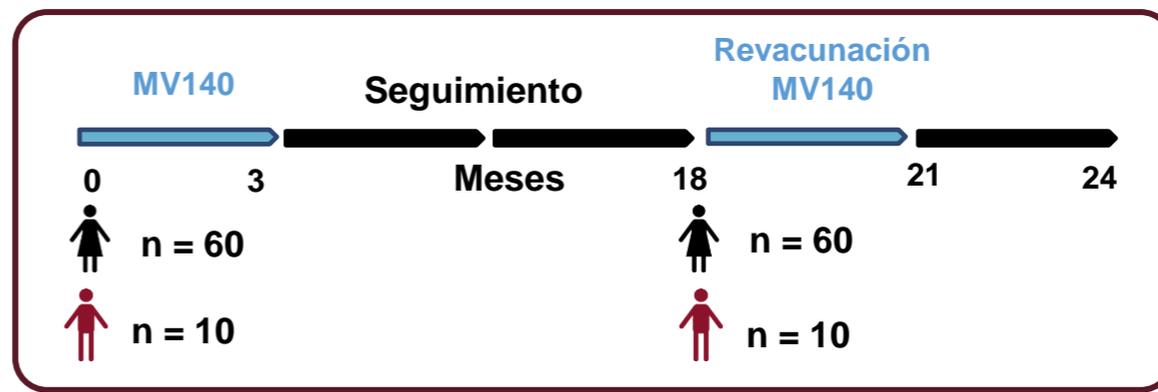
- 1) Private practice, Yverdon, Switzerland.
- 2) Private practice, Spiez, Switzerland.
- 3) Private practice, Friburg, Switzerland.
- 4) Private practice, Huttwil, Switzerland.
- 5) Private practice, Liestal, Switzerland.
- 6) Private practice, Ilanz, Switzerland.

Summary: *Recurrent urinary tract infections (UTIs) are a frequent cause of concern during pregnancy, and there is a limited choice of appropriate antibiotic treatments. An alternative approach may be their prevention by an immunoactive bacterial extract that has already been shown to be safe and effective in children and adults. Preclinical investigations have demonstrated the absence of embryotoxic or teratogenic effects. The aim of this open multicenter pilot study was to investigate the efficacy and safety of the bacterial extract OM-8930 in pregnant women with recurrent UTIs. Sixty-two patients presenting with an acute UTI in weeks 16 to 28 of pregnancy were treated with one capsule daily of OM-8930 until delivery. Antibiotics were given concomitantly for acute infection at entry and when necessary. After entry, clinical checks were conducted 1 week after the end of initial antibiotic therapy and then every month until 6 weeks after delivery. The results show that the incidence of UTI recurrences was significantly reduced, with only 12 patients (19.4%) experiencing a recurrence during the study in comparison with 32 patients (52.5%) during the 6 months prior to the study ($p = 0.002$). The need for antibiotic therapy was also markedly reduced, with 34 patients (55.7%) requiring antibiotics before the study compared with eight (12.9%) during the study ($p = 0.0002$). Slight adverse events were observed in only two patients (nausea and heartburn). All newborns were healthy with normal Apgar scores. This pilot study shows that OM-8930 reduces the incidence of UTI recurrences during pregnancy and is well tolerated. No negative effects in the newborns were observed.*

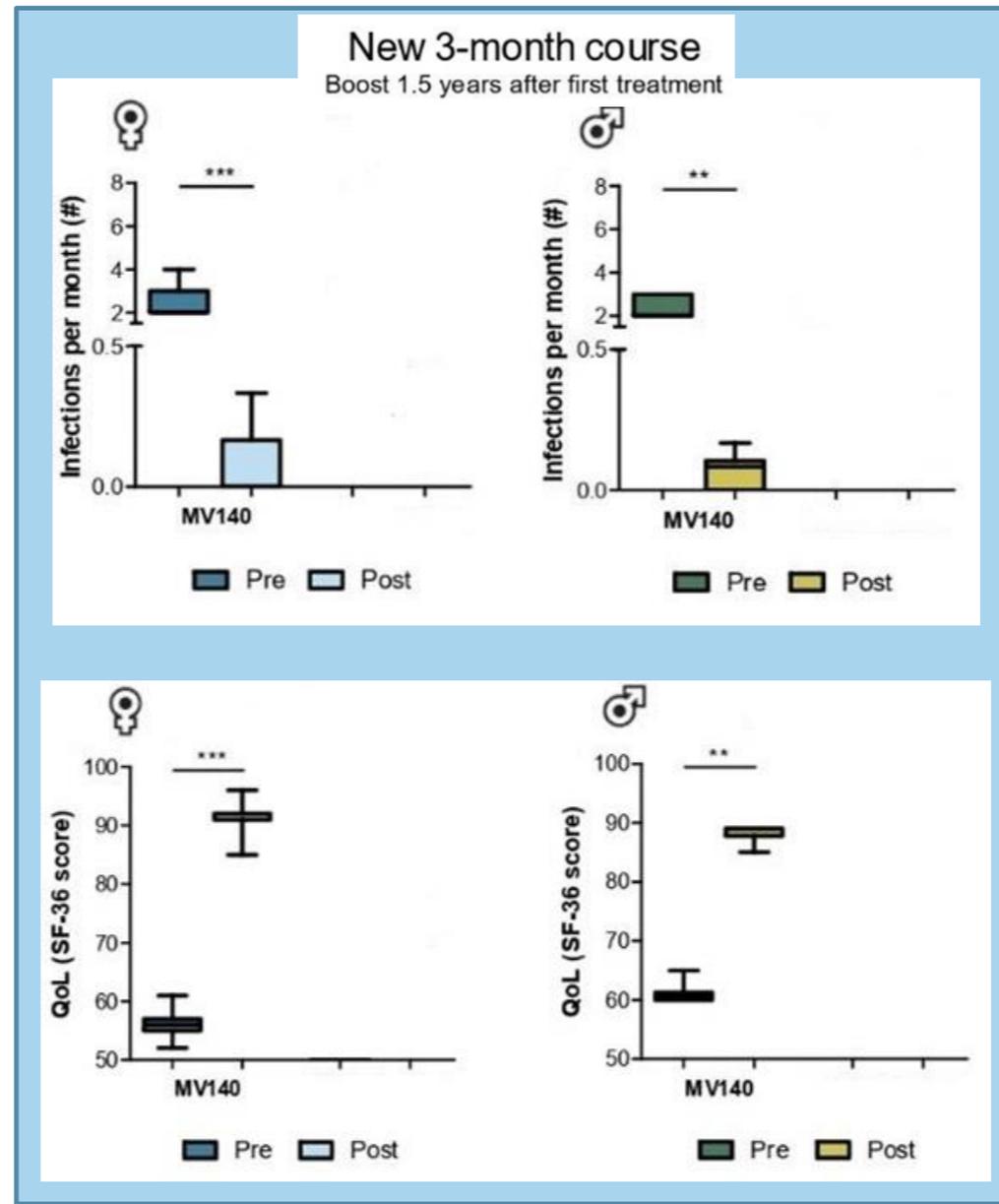
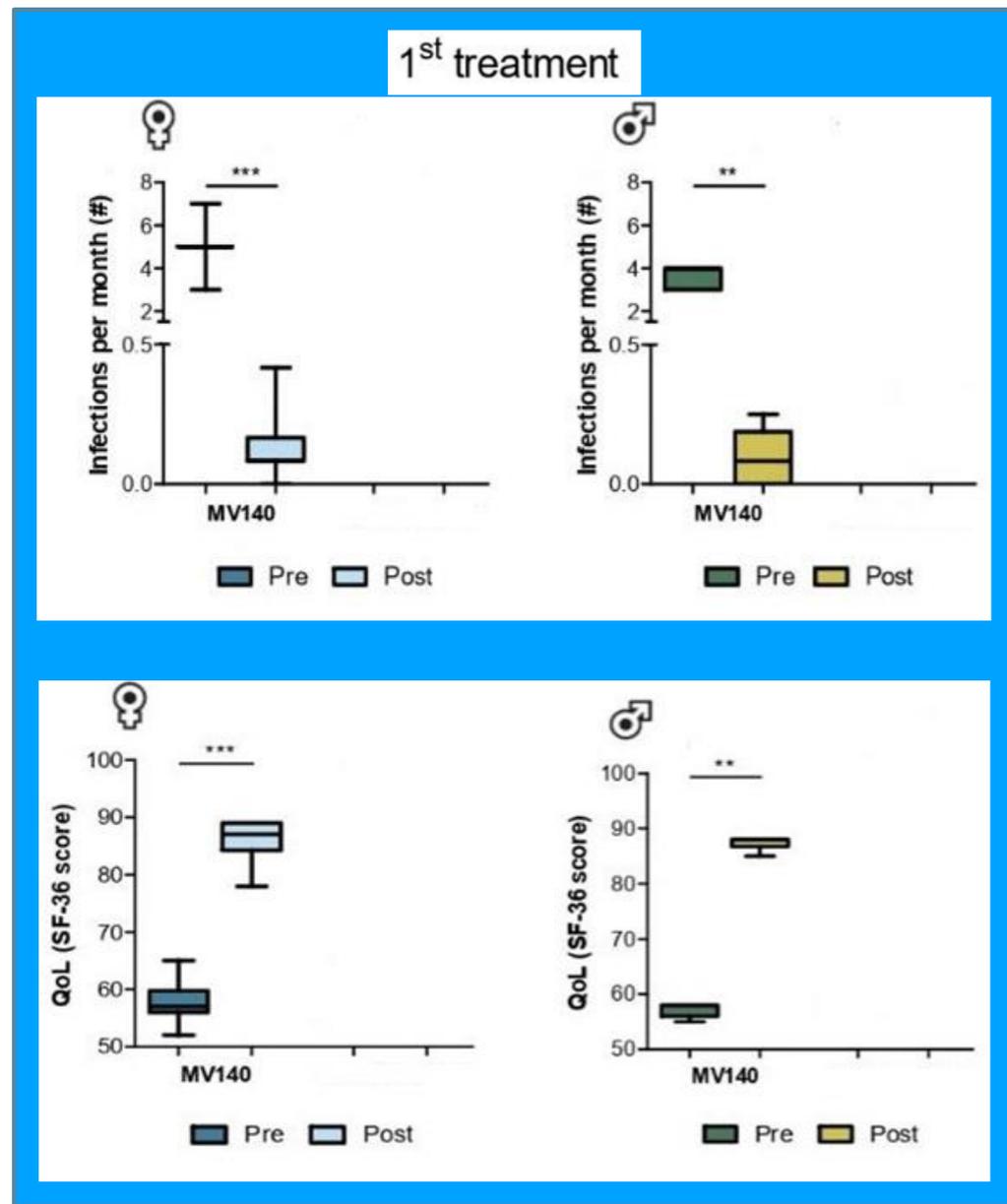


¿Merece la pena revacunar?
¿Cuándo repetir el tratamiento?





REDUCCIÓN EN EL NÚMERO DE ITUS Y MEJORA EN CALIDAD DE VIDA



Las ITUs se reducen tras el tratamiento con MV140, con un beneficio adicional con la revacunación

También se evidencia una mejora de la CdV, con un beneficio adicional con la revacunación



¿Son las vacunas comparables entre sí?





Mecanismos de inactivación

Tratamiento térmico: exposición a altas temperaturas de productos o muestras biológicas con presencia viral o bacteriana → desnaturalización de las proteínas, el desenrollamiento de las cadenas ADN o ARN y la desestabilización de su estructura superficial.

Tratamiento con fijadores; Formaldehído (otros: Glutaraldehído, Paraformaldehído (PFA), Formalina Tamponada Neutra (NBF), Metanol: Acetona (M/A)) → garantiza el mantenimiento de la estructura proteica de los antígenos (epítomos) y, por lo tanto, la inmunogenicidad.

Desinfectantes fenólicos: su interacción con las proteínas de la membrana provoca la alteración de la estructura de ésta. Probablemente, la acción bactericida está relacionada con la destrucción de la estructura membranosa y de las funciones de la membrana.

https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2020/259715/TFM_candychimbo.pdf

http://coli.usal.es/web/demos/demo_appcc/limp_desinf/documentos/texto2.htm#:~:text=Una%20soluci%C3%B3n%20acuosa%20de%20fenol,la%20presencia%20de%20materia%20org%C3%A1nica.



VENTAJAS PROFILAXIS INMUNOACTIVA

- Se obtiene una **respuesta inmunológica** contra los gérmenes habitualmente implicados en los procesos infecciosos que afectan al sujeto de forma recidivante.
- **Reduce el uso de antibióticos**, y sus efectos adversos.
- **Evita infecciones víricas y fúngicas**
- **Disminuye la necesidad de otras actuaciones médicas**, exploraciones complementarias, a veces molestas o con cierto riesgo, y analíticas repetidas.
- **Mejora la situación clínica** del sujeto.
- Supone una ventaja social, escolar y laboral al **reducir el absentismo**.
- **No tiene riesgos** sobreañadidos.
- No imposibilita la utilización de **otras terapias**.
- Globalmente es una terapia **más económica**.

