



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació

Treball Final de Grau

Grau de Farmàcia

IMMUNOPROFILAXI BACTERIANA EN LA PREVENCIÓ DE LES INFECCIONS URINÀRIES RECURRENTS EN ADULTS: REVISIÓ CRÍTICA DE L'EVIDÈNCIA CLÍNICA

ALBA MUÑOZ COLLELL

Àmbit principal - Microbiologia

Àmbits secundaris - Immunologia, Fisiopatologia, Farmacologia i Salut pública

Departament de Microbiologia

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Universitat de Barcelona

Barcelona, abril 2026



Aquesta obra està subjecta a una llicència [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ABREVIATURES

ARR – Reducció absoluta del risc (Absolute Risk Reduction)

DC – Doble cec

ECA – Assaig clínic aleatoritzat

EAU – Associació Europea d’Urologia (European Association of Urology)

ExPEC – *Escherichia coli* extraintestinal patogènica (Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*)

GRADE – Sistema de graduació de recomanacions (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

IBCs – Comunitats bacterianes intracel·lulars (Intracellular Bacterial Communities)

IgA – Immunoglobulina A

ITU – Infecció del tracte urinari

ITUr – Infecció del tracte urinari recurrent

MDR – Microorganismes multiresistents (Multidrug-resistant)

MSH – Descriptors mèdics (Medical Subject Headings)

MULTI-S – Sensible a múltiples antibiòtics (Multidrug-susceptible)

MV140 – Preparat bacterià polivalent sublingual (Uromune®)

NNT – Nombre necessari a tractar (Number Needed to Treat)

ODS – Objectius de Desenvolupament Sostenible

OM-89 – Lisat bacterià oral d’*Escherichia coli* (Uro-Vaxom®)

OMS – Organització Mundial de la Salut

PC – Controlat amb placebo (Placebo-controlled)

PRR – Receptors de reconeixement de patrons moleculars (Pattern Recognition Receptors)

QIR – Reservoirs intracel·lulars quiescents (Quiescent Intracellular Reservoirs)

QV – Qualitat de vida

RR – Risc relatiu

TLR – Receptors tipus Toll (*Toll-like receptors*)

UPEC – *Escherichia coli* uropatògena (Uropathogenic *E. coli*)

RESUM

Immunoprofilaxi bacteriana en la prevenció de les infeccions urinàries recurrents en adults: revisió crítica de l'evidència clínica.

Les infeccions del tracte urinari recurrents (ITUr) constitueixen una de les infeccions bacterianes més freqüents en la pràctica clínica i representen un problema rellevant de salut pública pel seu impacte en la qualitat de vida i per l'elevat consum d'antibiòtics. L'exposició repetida a antibiòtics afavoreix la selecció de bacteris resistents i ha impulsat l'interès per estratègies preventives alternatives. En aquest context, la immunoprofilaxi bacteriana ha emergit com una estratègia destinada a reduir la recurrència d'infeccions mitjançant l'estimulació de la resposta immune de l'hoste.

L'objectiu d'aquest treball és analitzar críticament l'eficàcia clínica i el perfil de seguretat de les principals vacunes bacterianes utilitzades en la prevenció de les ITUr en adults. Es va realitzar una revisió narrativa crítica amb metodologia estructurada segons el model PICO. La cerca bibliogràfica es va dur a terme a PubMed/MEDLINE i Scopus entre octubre de 2025 i gener de 2026. Després del procés de selecció, es van incloure catorze estudis originals que avaluaven tres estratègies d'immunoprofilaxi: la vacuna sublingual polibacteriana MV140, la vacuna oral OM-89 i les autovacunes bacterianes individualitzades.

Els resultats indiquen que totes tres intervencions s'associen a una reducció del nombre de recurrències d'ITU i del consum d'antibiòtics. Tanmateix, existeixen diferències en la solidesa de l'evidència disponible: OM-89 disposa d'assaigs clínics aleatoritzats amb efecte moderat, però consistent, mentre que MV140 presenta una evidència creixent amb reduccions potencialment més elevades però basada principalment en estudis observacionals. Les autovacunes mostren resultats prometedors en cohorts seleccionades, especialment en infeccions per microorganismes multiresistents (MDR).

En conjunt, la immunoprofilaxi bacteriana podria representar una estratègia preventiva útil en el maneig de les ITUr i contribuir a reduir la dependència d'antibiòtics, tot i que són necessaris més estudis comparatius i assaigs clínics independents per definir-ne amb precisió el paper en la pràctica clínica.

Paraules clau: infeccions urinàries recurrents, immunoprofilaxi bacteriana, MV140, OM-89, autovacunes bacterianes.

ABSTRACT

Bacterial immunoprophylaxis in the prevention of recurrent urinary tract infections in adults: a critical review of clinical evidence

Recurrent urinary tract infections (rUTIs) are among the most common bacterial infections in clinical practice and represent an important public health problem due to their impact on quality of life and the high level of antibiotic consumption associated with their management. Repeated antibiotic exposure contributes to the emergence of antimicrobial resistance and has increased interest in alternative preventive strategies. In this context, bacterial immunoprophylaxis has emerged as a promising approach aimed at reducing infection recurrence through stimulation of the host immune system.

The aim of this study was to critically analyze the clinical efficacy and safety profile of the main bacterial vaccines used for the prevention of rUTIs in adults. A structured narrative review was conducted following the PICO framework. A literature search was performed in PubMed/MEDLINE and Scopus between October 2025 and January 2026. After the screening process, 14 original studies evaluating three immunoprophylactic strategies were included: the sublingual polybacterial vaccine MV140, the oral bacterial lysate OM-89, and individualized bacterial autovaccines.

The results suggest that all three interventions are associated with a reduction in UTI recurrence and antibiotic consumption. However, relevant differences exist in the strength of the available evidence. OM-89 is supported by randomized controlled trials showing moderate but consistent efficacy, whereas evidence for MV140 is increasing, with potentially larger reductions in recurrence rates but mainly derived from observational studies. Autovaccines have shown promising outcomes in selected populations, particularly in patients with multidrug-resistant infections.

Overall, bacterial immunoprophylaxis may represent a valuable preventive strategy for the management of rUTIs and could contribute to reducing antibiotic dependence. Nevertheless, further independent randomized trials and direct comparative studies are required to better define the clinical role of these interventions.

Keywords: recurrent urinary tract infections, bacterial immunoprophylaxis, MV140, OM-89, bacterial autovaccines.

INTEGRACIÓ D'ÀMBITS

Aquest Treball de Final de Grau (TFG) se centra principalment en la **microbiologia** perquè, en el context de les estratègies d'immunoprofilaxi per prevenir les infeccions del tracte urinari (ITU), és l'àmbit que permet comprendre amb precisió els mecanismes implicats en el procés infecciós. Comprendre els factors patogènics de bacteris com *Escherichia coli* uropatògena (UPEC) —com s'adhereixen, com formen biofilms, com aconsegueixen persistir i tornar a causar infeccions— és imprescindible per interpretar el possible funcionament d'aquestes vacunes i el seu paper potencial en pacients amb recurrències. Sense aquesta base microbiològica, seria difícil avaluar de forma rigorosa els resultats dels estudis clínics o justificar la utilitat real d'aquestes intervencions.

Ara bé, el tema no es pot explicar només amb la microbiologia, ja que hi ha altres àmbits que el complementen i faciliten una comprensió total. La **immunologia** és essencial per explicar com aquestes vacunes estimulen la resposta immune innata i adaptativa de l'individu, i com aquesta resposta condiciona la protecció davant futurs episodis. La **fisiopatologia** ajuda a entendre per què determinats pacients presenten més susceptibilitat a desenvolupar ITU recurrents. La **farmacologia** permet analitzar la seguretat, l'eficàcia i la complementarietat d'aquestes immunoteràpies amb altres tractaments, especialment en un context en què es pretén reduir l'ús d'antibiòtics. Finalment, la **salut pública** ofereix la perspectiva necessària per valorar l'impacte global d'aquestes intervencions en termes de càrrega de malaltia i resistència als antimicrobians.

Així, tot i que la microbiologia és el fil conductor del treball, la integració d'aquests altres àmbits n'enriqueix l'anàlisi.

IDENTIFICACIÓ I REFLEXIÓ SOBRE ELS OBJECTIUS DE DESENVOLUPAMENT SOSTENIBLE (ODS)

En aquest treball, centrat en l'anàlisi de vacunes bacterianes per a la prevenció de les ITUr, s'analitza una estratègia preventiva que ha guanyat interès en els darrers anys. Això estableix una connexió clara amb diversos Objectius de Desenvolupament Sostenible (ODS), especialment amb l'ODS 3, l'ODS 9 i l'ODS 12.

Pel que fa a l'**ODS 3 (Salut i benestar)**, el treball s'hi relaciona directament perquè les ITUr representen un problema de salut pública molt prevalent, especialment en dones, amb un impacte important en la qualitat de vida i en el consum continuat d'antibiòtics, fet que afavoreix l'aparició de resistències bacterianes. Revisar l'evidència científica disponible sobre vacunes com Uromune® (MV140) o Uro-Vaxom® (OM-89) permet entendre millor si realment poden reduir la incidència d'episodis recurrents i, al mateix temps, ajudar a disminuir la càrrega sanitària i econòmica associada. Aquest enfocament contribueix a promoure una visió més preventiva i menys centrada en el tractament antibiòtic continuat.

Alhora, el tema també encaixa amb l'**ODS 9 (Indústria, innovació i infraestructura)**, ja que les vacunes bacterianes, sobretot les formulacions sublinguals i els preparats personalitzats, representen una innovació que encara està evolucionant dins del camp de la immunoprofilaxi. Analitzar-ne el mecanisme d'acció, l'impacte en la pràctica clínica i les limitacions reguladores, ajuda a situar aquesta estratègia dins del panorama actual d'innovació en salut. També obre la porta a futurs desenvolupaments de productes més eficients, segurs i accessibles.

Finalment, també té implicacions en l'**ODS 12 (Consum i producció responsables)**. Si aquestes estratègies preventives demostren ser efectives en la reducció d'ITU de repetició, poden contribuir a disminuir l'ús desmesurat d'antibiòtics i a promoure un ús més racional del medicament, un punt clau per la lluita contra les resistències antimicrobianes i en la sostenibilitat dels sistemes sanitaris.

En conjunt, el TFG no només revisa una alternativa preventiva, sinó que també analitza el seu potencial impacte en el desenvolupament d'estratègies de salut més sostenibles i responsables.

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	1
1.1. Infeccions urinàries recurrents en adults.....	1
1.2. Etiologia i fonament biològic de les ITUr	2
1.2.1. Microorganismes implicats en les ITUr	2
1.2.2. Factors de virulència i mecanismes de persistència d'UPEC	3
1.2.3. Resposta immune de l'hoste en el tracte urinari	5
1.3. Limitacions del tractament antibiòtic i necessitat d'alternatives preventives	6
1.4. Emergència de la immunoprofilaxi i de les vacunes bacterianes.....	7
1.4.1. MV140 (Uromune®).....	8
1.4.2. OM-89 (Uro-Vaxom®)	8
1.4.3. Autovacunes bacterianes	8
1.4.4. Altres preparats i justificació de la selecció	8
1.5. Justificació i rellevància del treball.....	9
2. OBJECTIUS/HIPÒTESIS.....	10
3. MATERIALS I MÈTODES.....	11
3.1. Disseny del treball	11
3.2. Estratègia de cerca bibliogràfica.....	11
3.2.1. Cerca a PubMed	12
3.2.2. Cerca a Scopus	12
3.2.3. Cerca manual addicional	12
3.3. Procés de selecció dels estudis.....	12
3.4. Variables analitzades	14
3.5. Síntesi i anàlisi de la informació.....	14
4. RESULTATS	15
4.1. Característiques generals dels estudis inclosos.....	15
4.2. Eficàcia clínica dels preparats avaluats.....	17
4.2.1. MV140 (Uromune®).....	17
4.2.2. OM-89 (Uro-Vaxom®)	18
4.2.3. Autovacunes bacterianes	19
4.3. Perfil microbiològic dels estudis.....	19
4.4. Seguretat i tolerabilitat dels preparats.....	19

4.5.	Síntesi comparativa d'eficàcia i seguretat.....	20
5.	DISCUSSIÓ	22
5.1.	Interpretació global dels resultats	22
5.2.	Aspectes mecànics i immunològics que expliquen els resultats observats	23
5.3.	Comparació amb l'evidència prèvia i posicionament en guies clíniques	24
5.4.	Impacte clínic.....	26
5.5.	Aspectes regulatoris i model espanyol.....	27
5.6.	Fortaleses i limitacions	27
5.7.	Implicacions futures.....	28
6.	CONCLUSIONS	30
7.	BIBLIOGRAFIA.....	31

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Infeccions urinàries recurrents en adults

Les **infeccions del tracte urinari (ITU)** són una resposta inflamatòria de l'uroteli causada pel creixement significatiu de microorganismes patògens a la via urinària —des de la bufeta (cistitis) fins als ronyons (pielonefritis) (1)—, que es caracteritza per símptomes com pol·laciúria, disúria, urgència miccional, orina tèrbola o febre, habitualment acompanyats de piúria i bacteriúria en les proves d'orina (2). Cal diferenciar-les de la **bacteriúria asimptomàtica**, definida com la presència de bacteris en absència de simptomatologia (1).

Les ITU constitueixen una de les infeccions bacterianes més freqüents en la pràctica clínica a escala mundial (3) i, a Catalunya, representen una causa molt habitual de consulta mèdica, especialment en l'àmbit d'atenció primària i en els serveis d'urgències (4). Tot i que no es disposa de dades poblacionals completament estandarditzades per estimar-ne la prevalença exacta (5), els registres sanitaris disponibles evidencien un impacte assistencial i econòmic rellevant (3).

La incidència és notablement superior en dones (3), principalment per factors anatòmics —com una uretra més curta i pròxima al perineu— i hormonal (6). Després de la menopausa, la disminució dels estrògens altera la microbiota vaginal i la integritat de l'uroteli (6), fet que incrementa la susceptibilitat a la infecció. S'estima que entre el 50–60 % de les dones patiran almenys un episodi d'ITU al llarg de la seva vida, amb una incidència elevada durant l'edat reproductiva i un risc creixent amb l'envelliment (7). En dones postmenopàusiques i en persones d'edat avançada, les ITU poden arribar a representar una proporció significativa de totes les infeccions diagnosticades i sovint s'associen a comorbiditats i a un risc més elevat de complicacions (8).

Des d'un punt de vista clínic i sociosanitari, les **infeccions urinàries recurrents (ITUr)** constitueixen un subgrup especialment rellevant per la gran càrrega de morbiditat i l'elevat consum d'antibiòtics (9). Es defineixen habitualment com la presència de dos o més episodis simptomàtics en un període de sis mesos o bé tres o més episodis en dotze mesos, confirmats microbiològicament (10). Aproximadament un 30 % de les dones presentaran recurrències

en els sis mesos posteriors a un primer episodi, amb un impacte notable en la qualitat de vida, el benestar emocional i el consum de recursos sanitaris (7).

La recurrència d'episodis comporta sovint exposicions repetides a antibiòtics, fet que contribueix a la selecció de bacteris multiresistents (MDR) i a l'augment de la pressió selectiva antimicrobiana (11), un problema de salut pública global reconegut com una de les principals amenaces segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS) (12).

Tradicionalment, les ITU s'han classificat en **no complicades** —en pacients sans, amb anatomia i funció urinària normals— i **complicades**, associades a obstrucció urinària, instrumentació, malformacions, immunosupressió o altres comorbiditats rellevants (13). Tot i la seva utilitat, aquesta classificació pot resultar insuficient per predir el risc clínic real i orientar el maneig terapèutic (2). Per aquest motiu, les guies recents de l'Associació Europea d'Urologia (EAU) proposen una aproximació basada en la presentació clínica, diferenciant entre **infeccions localitzades** (cistitis) i **sistèmiques** (pielonefritis) (10).

En el context de les ITUr, és fonamental diferenciar entre recidiva i reinfecció perquè condiciona l'estratègia terapèutica i profilàctica (14). Les **recidives** corresponen a la reaparició d'un episodi causat per la mateixa soca bacteriana dins dels catorze dies posteriors a la finalització del tractament, habitualment relacionada amb una erradicació incompleta. En canvi, les **reinfeccions** constitueixen la majoria de les ITUr (70–90 %) i corresponen a nous episodis produïts per microorganismes diferents després d'un període amb cultiu negatiu, sovint relacionats amb reservoris intestinals o vesicals intracel·lulars (9).

1.2. [Etiologia i fonament biològic de les ITUr](#)

Les ITUr resulten d'una interacció complexa entre factors microbians i factors de l'hoste que afavoreixen l'establiment, la persistència i la recurrència (15). Entre aquests factors destaquen la virulència dels uropatògens i les característiques anatòmiques, immunològiques i microbiològiques del tracte urinari que condicionen la susceptibilitat a la infecció (16,17).

1.2.1. [Microorganismes implicats en les ITUr](#)

Les infeccions urinàries bacterianes es produeixen principalment quan bacteris anaerobis facultatius, que en la majoria dels casos provenen de la microbiota intestinal de l'hoste,

colonitzen de forma ascendent el tracte urinari (17). Entre aquests microorganismes, les soques uropatògenes d'*Escherichia coli* (UPEC) constitueixen l'agent etiològic predominant i són responsables d'aproximadament el 70-80 % de les ITU no complicades i de més del 50% de les complicades (18).

Altres uropatògens també poden intervenir, especialment en ITU complicades o associades a dispositius com els catèters i en entorns hospitalaris (15). Entre els més freqüents destaquen *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* i altres bacils Gramnegatius entèrics (15).

1.2.2. Factors de virulència i mecanismes de persistència d'UPEC

La patogenicitat d'UPEC es basa en un conjunt de **factors de virulència** que li permeten completar diverses etapes del procés infecciós (Figura 1): adhesió a l'uroteli, invasió cel·lular, supervivència intracel·lular i evasió de les defenses de l'hoste (18,19).

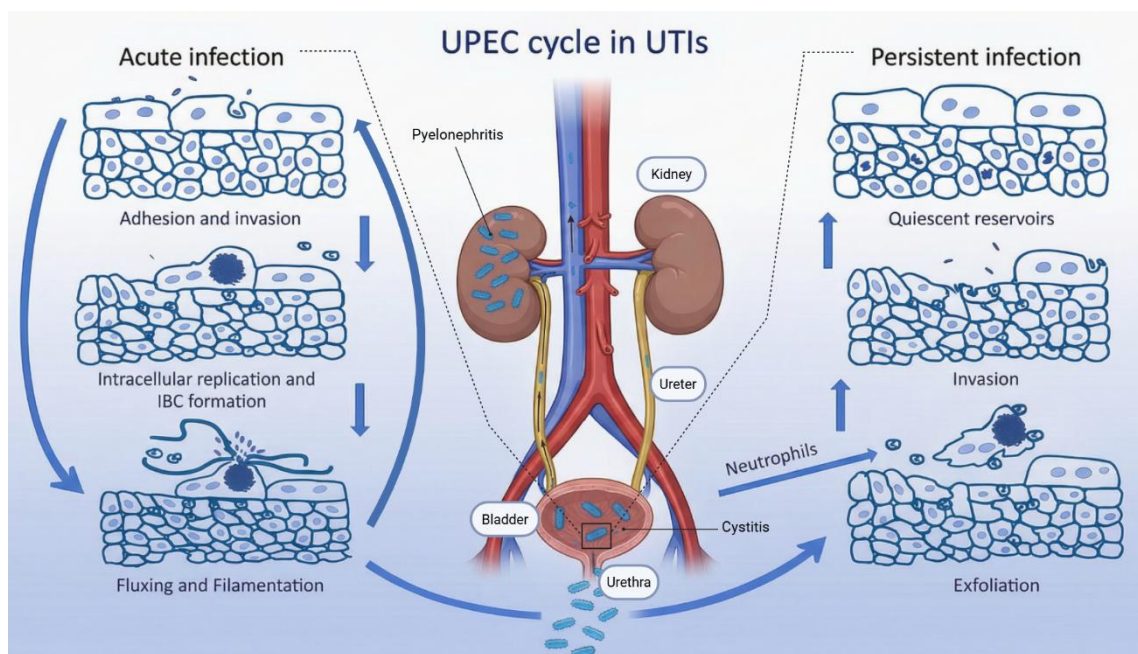


Figura 1. Model del cicle infecciós d'UPEC en les ITU i ITUr. Adaptat de (20,21).

Adhesió i invasió. Després de colonitzar la zona periuretral des del reservori intestinal, les soques d'UPEC ascendeixen per la uretra fins a la bufeta. Un cop a l'uroteli vesical, s'adhereixen principalment mitjançant les fimbries tipus 1, a través de l'adhesina FimH

(Figura 2), que reconeix residus de manosa dels receptors uroepitelials. Aquesta unió impedeix l'eliminació bacteriana pel flux urinari i facilita la invasió cel·lular (18,19).

Replicació intracel·lular i formació d'IBCs. Un cop dins de les cèl·lules uroepitelials, els bacteris es multipliquen ràpidament formant comunitats bacterianes intracel·lulars (IBCs), estructures que afavoreixen la protecció davant la resposta immune de l'hoste i redueixen l'exposició als antibiòtics (20,21).

Sortida bacteriana, filamentació i exfoliació. Una part dels bacteris pot sortir de les cèl·lules infectades, adoptant fenotips filamentats, que dificulten la fagocitosi i permeten la reinfecció de cèl·lules veïnes, contribuint a la propagació local de la infecció. Aquest dinamisme intracel·lular també explica la transició entre episodis aguts i persistents. A més, la resposta de l'hoste inclou exfoliació cel·lular, que pot facilitar tant la defensa com la disseminació bacteriana (19,21).

QIRs i persistència. Una fracció dels bacteris pot persistir en capes més profundes de l'uroteli en forma de reservoris intracel·lulars quiescents (QIRs), caracteritzats per un estat de baixa activitat replicativa. Aquests reservoris poden reactivar-se posteriorment i iniciar un nou cicle infecció, contribuint a la recurrència endògena de les ITUr (20,21).

Formació de biofilms. Paral·lelament, UPEC pot formar biofilms a la superfície mucosa o sobre dispositius urològics. Aquests biofilms consisteixen en comunitats bacterianes envoltades d'una matriu rica en polisacàrids, proteïnes i ADN extracel·lular, que actuen com una barrera física davant antibiòtics i cèl·lules immunitàries, afavorint la persistència i la cronicitat del procés infecció (18,19).

UPEC també produeix diverses toxines i molècules efectores (Figura 2) —com l' α -hemolisina (HlyA), el factor necrotitzant citotòxic 1 (CNF1) o sistemes captadors de ferro (sideròfors) — que contribueixen al dany tissular, a la modulació de la resposta immune i a l'adquisició de nutrients essencials en el medi urinari (22).

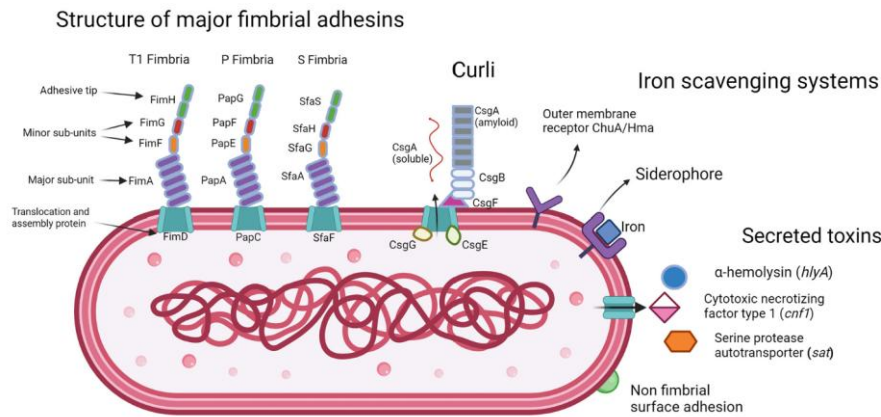


Figura 2. *E. coli* with a representative set of virulence factors of the UPEC pathotype (22).

En conjunt, aquests mecanismes expliquen la capacitat d'UPEC per persistir en el tracte urinari i generar recurrències malgrat el tractament antibiòtic adequat (20,21).

1.2.3. Resposta immune de l'hoste en el tracte urinari

La resposta immune del tracte urinari constitueix un element clau en el control de la infecció i en la susceptibilitat a les recurrències, ja que determina en gran manera la capacitat de l'hoste de limitar la colonització i la persistència dels uropatògens (15). Aquesta defensa es basa en una interacció complexa entre barreres físiques i químiques, mecanismes d'immunitat innata i respostes adaptatives específiques (23,24).

Defenses físiques i químiques basals. El tracte urinari disposa de mecanismes constitutius que dificulten la colonització bacteriana. El flux urinari actua com a mecanisme de rentat mecànic que dilueix i elimina microorganismes adherits superficialment (19). Paral·lelament, la integritat de l'uroteli —incloent l'organització de les uroplaquines i la capa de glicosaminoglicans— constitueix una barrera física essencial davant la invasió bacteriana (24,25).

A més, la composició de l'orina i la presència de molècules amb activitat antimicrobiana formen part d'aquest sistema de defensa basal, limitant la proliferació bacteriana i modulant la interacció hoste-patogen (24).

Immunitat innata. Quan els uropatògens superen aquestes defenses, s'activa la resposta immunitària innata. Les cèl·lules uroepiteliales expressen receptors de reconeixement de

patrons (PRR), especialment receptors Toll-like (TLR), que detecten estructures bacterianes conservades i desencadenen cascades de senyalització proinflamatòria (19,24).

Aquesta activació indueix la producció de citocines i quimiocines que promouen el reclutament ràpid de neutròfils al focus infecció (26). Els neutròfils constitueixen l'efector principal de la fase aguda, mitjançant: fagocitosi, producció d'espècies reactives d'oxigen i alliberament de mecanismes antimicrobians (23,27).

Malgrat aquesta resposta intensa, UPEC disposa de mecanismes d'evasió —com la supervivència intracel·lular, la modulació de la resposta inflamatòria i la formació de biofilms— que limiten l'eficàcia de la immunitat innata i afavoreixen la persistència (18,27).

Immunitat adaptativa. La resposta immune adaptativa contribueix al control a llarg termini de la infecció mitjançant la generació de limfòcits T i B específics (24). La producció d'immunoglobulina A secretora (IgA) a les mucoses, pot interferir amb l'adhesió bacteriana i limitar la colonització del tracte urinari (23).

Tanmateix, l'eficàcia d'aquesta resposta és variable i sovint insuficient per prevenir nous episodis. La persistència de reservoris intracel·lulars, la variabilitat antigènica d'UPEC i determinats factors genètics de l'hoste —com alteracions en vies TLR (27)— contribueixen al desenvolupament d'ITUr malgrat exposicions repetides (23).

En conjunt, la infecció urinària s'estableix quan els mecanismes de virulència bacteriana superen o evadeixen les defenses de l'hoste, o quan alguns dels sistemes defensius del tracte urinari es troben alterats (15,24).

1.3. Limitacions del tractament antibiòtic i necessitat d'alternatives preventives

El tractament de les ITU s'ha basat tradicionalment en l'ús d'antibiòtics en pautes curtes, que continuen essent eficaços per al maneig dels episodis aguts de cistitis no complicada (26). El tractament de primera línia consisteix habitualment en una dosi única de fosfomicina o en un tractament de cinc dies amb nitrofurantoïna (10,28).

Tanmateix, en el context de les ITUr, l'ús repetit d'antibiòtics no evita noves recurrències (9,15) i pot afavorir la selecció de bacteris resistents i l'alteració de la microbiota (intestinal i vaginal) (17), cosa que augmenta el risc de disbiosi i altres problemes de salut (11).

Davant d'aquest escenari, en els darrers anys les guies clíniques han reforçat la recomanació de prioritzar mesures no farmacològiques i reservar la profilaxi antibiòtica prolongada a dosis baixes per a situacions seleccionades (10). Això ha impulsat la recerca d'estratègies preventives alternatives capaces de reduir la incidència d'ITUr i la pressió selectiva antibiòtica (29).

1.4. Emergència de la immunoprofilaxi i de les vacunes bacterianes

En aquest context, la immunoprofilaxi bacteriana ha emergit com una estratègia preventiva no antibiòtica orientada a reduir la freqüència de les recurrències mitjançant la modulació de la resposta immune de l'hoste davant els uropatògens habituals (26,30).

A diferència de la profilaxi antibiòtica, que actua suprimint el creixement bacterià, els preparats immunoprofilàctics actuen estimulants mecanismes de defensa propis per afavorir el reconeixement precoç i la neutralització dels uropatògens abans que s'estableixi la infecció (26,31). Els principals preparats amb evidència clínica disponible en adults amb ITUr es resumeixen a la Taula 1.

Taula 1. Característiques tècniques dels principals preparats d'immunoprofilaxi bacteriana analitzats en aquesta revisió per a la prevenció de les ITUr en adults.

Característiques	MV140 (Uromune®)	OM-89 (Uro-Vaxom®)	Autovacunes bacterianes
Tipus de preparat	Polibacterià estandarditzat	Monobacterià estandarditzat	Individualitzat
Composició	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>P. vulgaris</i> (25% de cadascun)	Lisat de 18 soques d'UPEC	Soques uropatògenes aïllades del mateix pacient
Tipus d'antigen	Cèl·lules senceres inactivades per calor	Fragments cel·lulars liofilitzats	Cèl·lules senceres inactivades o lisats bacterians
Via d'administració	Sublingual (esprai)	Oral (càpsules)	Sublingual (esprai)
Pauta habitual	2 polv./dia durant 3 m	1 càpsula/dia durant 3 m (± reforç)	2 polv./dia durant 3 m
*Estat regulatori	Autoritzat en alguns països, no aprovat com a vacuna per EMA/FDA	Registret en diversos països europeus	Preparació magistral, sense autorització estandarditzada

EMA: European Medicines Agency; **FDA:** Food and Drug Administration; **polv.:** polvoritzacions; **m:** mesos; **UPEC:** soques uropatògenes d'*E. coli*.

* L'estat regulatori pot variar segons el país. A Espanya, a partir del canvi normatiu de 2018, MV140 només pot ser formulat com a preparat individualitzat (autovacuna).

Font. Elaboració pròpia a partir de (9,22,26,27,32).

1.4.1. MV140 (Uromune®)

MV140 és una vacuna polibacteriana composta per quatre uropatògens sencers inactivats en proporcions iguals (32). S'administra per via sublingual i actua induint una resposta immune tant a escala mucosal com sistèmica (33). Aquesta composició polibacteriana fixa el distingeix dels preparats monobacterians i dels individualitzats.

1.4.2. OM-89 (Uro-Vaxom®)

OM-89 és un extracte oral de lisats de divuit soques d'UPEC que actua a través de la via intestinal per estimular la resposta immune adaptativa sistèmica (25). El fet que sigui dirigit exclusivament contra *E. coli* condiciona el seu perfil d'ús clínic respecte als altres preparats analitzats.

1.4.3. Autovacunes bacterianes

Les **autovacunes** es fabriquen a partir dels microorganismes aïllats en urocultius previs del mateix pacient, de manera que la composició antigènica és específica per a cada cas clínic (27). Aquest enfocament pretén induir una resposta immune dirigida contra el patogen responsable de la infecció recurrent.

Com a preparació magistral individualitzada, el seu procés de fabricació és inherentment diferent dels medicaments industrials autoritzats, amb implicacions directes sobre el tipus d'evidència que es pot generar i, per tant, sobre la robustesa metodològica disponible (30).

1.4.4. Altres preparats i justificació de la selecció

Altres estratègies d'immunoprofilaxi han estat descrites a la literatura i analitzades a les guies EAU de 2025 (10), entre les quals destaquen Solco-Urovac® i StroVac®, vacunes bacterianes administrades per via vaginal o intramuscular, i la vacuna conjugada contra *E. coli* extraintestinal patogènica (ExPEC), dirigida contra antígens específics d'*E. coli* extraintestinal (18,25).

Tanmateix, aquests preparats no constitueixen l'eix central d'aquesta revisió per limitacions d'evidència o regulació. El present treball se centra en MV140, OM-89 i les autovacunes

bacterianes, que representen els tres models de fabricació disponibles —polibacterià i monobacterià, ambdós amb composició fixa, i individualitzat— i disposen d'un cos d'evidència propi i suficient per a una anàlisi crítica independent.

1.5. Justificació i rellevància del treball

Les infeccions urinàries recurrents representen un dels motius de consulta infecciosa més freqüents en adults, amb una elevada càrrega de morbiditat individual i un impacte significatiu en el consum de recursos sanitaris i d'antibiòtics (1,2). Malgrat l'existència d'opcions terapèutiques establertes, la recidiva és freqüent i la dependència de la profilaxi antibiòtica a llarg termini contribueix a la pressió selectiva sobre la microbiota comensal i al risc de resistència antimicrobiana (11,34).

En aquest context, la immunoprofilaxi bacteriana ha guanyat interès com a estratègia preventiva no antibiòtica. Tanmateix, l'evidència científica disponible és heterogènia: els estudis difereixen en disseny, població, durada del seguiment i criteris d'avaluació clínica (31,35), fet que dificulta una interpretació global homogènia dels resultats i explica la posició prudent de les guies clíniques actuals respecte a l'ús generalitzat d'aquests preparats (10).

Davant d'aquesta situació, resulta rellevant analitzar críticament l'evidència clínica disponible sobre les estratègies d'immunoprofilaxi utilitzades en la prevenció de les ITUr en adults.

2. OBJECTIUS/HIPÒTESIS

Objectiu general

Analitzar, mitjançant una revisió crítica de la literatura científica, l'eficàcia clínica i la seguretat dels preparats d'immunoprofilaxi bacteriana utilitzats en la prevenció de les infeccions urinàries recurrents en adults, així com el seu impacte en la reducció de les recurrències i del consum d'antibiòtics.

Objectius específics

1. Descriure els principals microorganismes implicats en les ITUr i els factors de virulència d'UPEC rellevants com a dianes potencials en immunoprofilaxi.
2. Identificar els principals preparats bacterians utilitzats en la profilaxi de les ITUr en adults, incloent-ne la composició, la via d'administració i el context regulatori.
3. Analitzar l'evidència clínica disponible sobre l'eficàcia dels diferents preparats en la reducció de les recurrències, i quan és disponible, el seu impacte en el consum d'antibiòtics.
4. Comparar de manera crítica el nivell d'evidència i la magnitud de l'efecte clínic entre els diferents preparats, amb especial atenció a MV140, OM-89 i les autovacunes.
5. Explorar els mecanismes immunològics proposats per als preparats estudiats i valorar-ne la plausibilitat biològica en relació amb els resultats clínics observats.
6. Analitzar el perfil de seguretat i tolerabilitat descrit en els estudis inclosos.

Hipòtesis

1. Es planteja que aquests preparats utilitzats en la profilaxi de les ITUr en adults podrien reduir el nombre de recurrències i el consum d'antibiòtics.
2. Es planteja que podrien existir diferències en l'eficàcia clínica i en la solidesa de l'evidència entre els diferents preparats disponibles.
3. Es planteja que la via d'administració podria ser un factor explicatiu de les diferències d'eficàcia clínica observades entre preparats, atès que la via sublingual i l'oral activen la resposta immune de manera diferent.

3. MATERIALS I MÈTODES

3.1. Disseny del treball

Aquest treball es va plantejar com una **revisió narrativa crítica amb metodologia estructurada** orientada a analitzar l'eficàcia i seguretat de les estratègies d'immunoprofilaxi bacteriana en la prevenció de les infeccions urinàries recurrents en població adulta.

Atesa l'heterogeneïtat metodològica dels estudis disponibles —incloent assaigs clínics i estudis observacionals— no es va considerar apropiat realitzar una síntesi quantitativa o metaanàlisi. En conseqüència, els resultats es van sintetitzar mitjançant anàlisi narrativa comparativa dels estudis inclosos.

Per estructurar la pregunta de recerca i orientar la selecció dels estudis es va utilitzar el model PICO:

- **Població (P):** adults amb ITUr.
- **Intervenció (I):** immunoprofilaxi bacteriana (MV140/Uromune®, OM-89/Uro-Vaxom® i autovacunes).
- **Comparador (C):** placebo, profilaxi antibiòtica o absència d'intervenció.
- **Resultats principals (O):** reducció de les recurrències i del consum d'antibiòtics.

Aquest plantejament metodològic va permetre integrar resultats procedents de diferents estudis i proporcionar una visió crítica de l'evidència disponible.

3.2. Estratègia de cerca bibliogràfica

Entre octubre del 2025 i gener del 2026, es va realitzar una cerca bibliogràfica en dues bases de dades: **PubMed/MEDLINE** i **Scopus**, amb última execució el 30 de gener de 2026.

La cerca es va dur a terme mitjançant descriptors MeSH (Medical Subject Headings) i paraules clau lliures, relacionades amb les infeccions urinàries recurrents i la immunoprofilaxi bacteriana, combinats mitjançant operadors booleans. L'estratègia es va dissenyar amb tres blocs conceptuals principals:

- 1- patologia (infeccions urinàries recurrents)
- 2- tipus d'intervenció (immunoprofilaxi o vacunació bacteriana)

- 3- preparats específics (MV140, OM-89 i autovacunes)

3.2.1. Cerca a PubMed

A PubMed es van utilitzar termes controlats del tesaurus MeSH combinats amb termes lliures. L'estratègia de cerca completa es presenta a l'Annex 1.

La cerca inicial va identificar 72 registres, que es van reduir a 17 estudis potencialment elegibles després d'aplicar filtres relacionats amb els criteris d'inclusió.

3.2.2. Cerca a Scopus

A Scopus es va utilitzar una estratègia basada en paraules clau. L'estratègia completa es mostra a l'Annex 1.

La cerca inicial va identificar 415 registres, que es van reduir a 113 articles potencialment elegibles després d'aplicar filtres equivalents als fets servir a PubMed.

3.2.3. Cerca manual addicional

Per garantir que no s'ometien estudis rellevants, es va realitzar també una cerca manual de referències dels estudis inclosos. Mitjançant aquesta revisió, es va identificar un estudi addicional publicat abans del període temporal establert: Bauer et al., 2005.

Aquest estudi es va incloure directament en l'anàlisi final per la seva rellevància històrica en l'avaluació de la immunoprofilaxi bacteriana en ITUr, tot i ser anterior al límit temporal inicialment establert.

3.3. Procés de selecció dels estudis

Els registres identificats a les dues bases de dades es van combinar i es van eliminar els duplicats mitjançant gestió bibliogràfica amb Zotero.

Posteriorment, es va realitzar un cribratge en dues fases:

- 1- revisió de títol i resum
- 2- avaluació de text complet (quan el text complet no estava disponible en accés obert o via subscripcions institucionals, es van utilitzar vies alternatives de localització com per exemple repositoris, webs d'editorials o altres fonts disponibles)

Durant el cribratge, els criteris d'inclusió van coincidir amb els filtres aplicats a la cerca (vegeu Annex 1) i es van excloure els estudis que no complien els criteris específics de la revisió, com ara:

- estudis en població pediàtrica, embarassades, pacients amb bufeta neurògena o immunosupressió
- estudis preclínics o en models animals
- articles de revisió, consensos o editorials
- protocols d'assaigs clínics sense resultats
- estudis que no analitzaven immunoprofilaxi bacteriana en ITUr

Finalment, es van seleccionar 14 estudis que complien tots els criteris d'inclusió i que es van incloure en l'anàlisi qualitativa.

El procés de selecció dels estudis es representa mitjançant un diagrama de flux adaptat de PRISMA, utilitzat únicament com a eina descriptiva per millorar la transparència del procés.

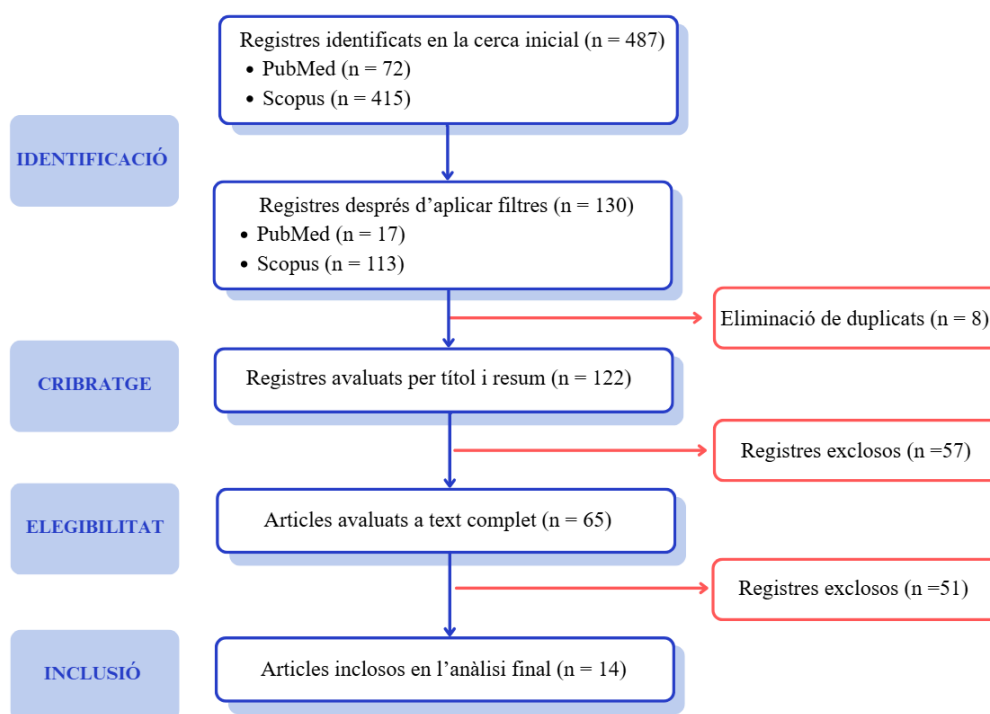


Figura 3. Diagrama de flux del procés de selecció dels estudis (adaptat de PRISMA).

3.4. Variables analitzades

De cada estudi inclòs es van extreure les variables principals següents, en la mesura que cada estudi les reportava:

- tipus d'estudi
- mida mostral
- característiques de la població
- tipus de preparat immunoprofilaxi utilitzat
- durada del tractament i del seguiment
- nombre de recurrències
- consum d'antibiòtics
- efectes adversos notificats

Aquesta informació es va sintetitzar mitjançant una taula comparativa dels estudis inclosos, que va permetre analitzar de manera estructurada les diferències metodològiques i els resultats clínics registrats.

3.5. Síntesi i anàlisi de la informació

A causa de l'heterogeneïtat dels dissenys d'estudi, poblacions i protocols terapèutics, no es va realitzar metaanàlisi. Els resultats es van analitzar mitjançant síntesi narrativa, comparant l'eficàcia dels diferents preparats d'immunoprofilaxi i el perfil de seguretat dels tractaments. Això va permetre integrar l'evidència disponible i identificar tendències comunes entre els estudis.

4. RESULTATS

4.1. Característiques generals dels estudis inclosos

En total es van analitzar 14 estudis originals publicats entre 2005 i 2024 que avaluaven l'eficàcia i/o la seguretat de preparats bacterians utilitzats en la profilaxi de les infeccions urinàries recurrents. L'estudi més antic inclòs correspon a l'assaig clínic de Bauer et al. del 2005 (36), mentre que la majoria de les publicacions es concentren en l'última dècada.

Les característiques detallades de cada estudi es resumeixen a la Taula 2.

Taula 2. Característiques principals dels estudis inclosos sobre immunoprofilaxi bacteriana per ITUr

Autor (any)	País	Disseny	Població (n)	Intervenció	Comparador	Seguiment	Variable principal d'eficàcia
MV140 (Uromune®)							
Lorenzo- Gómez et al. (2022)	Espanya i Regne Unit	ECA, DC, PC	Dones (n = 193)	MV140, 3 o 6 m	Placebo	12 m	Nº ITU/pacient (9 m)
Lorenzo-Gómez et al. (2015)	Espanya	Obs. retrosp. Comparatiu	Dones (n = 669)	MV140, 3 m	Antibiòtics	12 m	T1R
Carrión-López et al. (2020)	Espanya	Quasiexp.	Dones (n = 166)	MV140, 3 m	Cap (pre-post)	12/24 m	Nº ITU/pacient-any
Ramírez-Sevilla et al. (2024)	Espanya	Obs. prosp.	Dones (n = 1104)	* MV140 ± autovacuna, 3 m	Cap (pre-post)	3/6/12 m	Nº ITU/pacient (3/6/12 m)
Ramírez-Sevilla et al. (2022)	Espanya	Obs. prosp.	Mixta (n = 1003)	* MV140 ± autovacuna, 3 m	Cap (pre-post)	3/6/12 m	Nº ITU/pacient (3/6/12 m)
Ramírez-Sevilla et al. (2019)	Espanya	Obs. prosp.	Mixta (n = 784)	MV140, 3 m	Cap (pre-post)	3/6 m	Nº ITU/pacient (3/6 m)
Lorenzo-Gómez et al. (2021)	Espanya	Obs. prosp.	Geriàtrica fràgil (n = 200)	* MV140 ± autovacuna, 3 m	Cap (pre-post)	12 m	Nº ITU/pacient-mes; QV
Lopes et al. (2024)	Portugal	Obs. prosp.	Mixta (n = 108)	MV140, 3 m	Cap (pre-post)	12 m	Nº ITU/pacient-any
Nickel et al. (2024)	Canadà	Cas-sèrie prosp.	Dones (n = 64)	MV140, 3 m	Cap (pre-post)	12/15 m	% lliure ITU
OM-89 (Uro-Vaxom®)							
Bauer et al. (2005)	Multinacional	ECA, DC, PC	Dones (n = 453)	OM-89, 3 m ± reforç	Placebo	12 m	Nº ITU/pacient (12 m); % amb ≥ 1 ITU
Brodie et al. (2020)	Regne Unit	Obs. retrosp.	Mixta (n = 79)		Cap (pre-post)	12 m	Nº ITU/pacient
Autovacunes personalitzades							
Ciudin et al. (2024)	Espanya	Obs. prosp.	Homes (n = 49)	Autovacuna, 3 m	Cap (pre-post)	6 m	Nº ITU/pacient-any
Ciudin et al. (2025)	Espanya	Obs. prosp.	Mixta, MDR (n = 40)		Cap (pre-post)	12 m	Nº ITU/pacient (12 m)
Iftimie et al. (2025)	Espanya	Obs. retrosp.	Mixta (n = 49)		Cap (pre-post)	12 m	Nº ITU/pacient (12 m)

ECA: assaig clínic aleatoritzat; DC: doble-cec; PC: controlat amb placebo; **Obs. prosp.**: estudi observacional prospectiu; **Obs. retrosp.**: estudi observacional retrospectiu; **Quasiexp.**: quasiexperimental; **pre-post**: comparació abans/després de la intervenció; **m**: mesos; **n**: nombre de participants inclosos en l'anàlisi; **MDR**: microorganismes multiresistents; **T1R**: temps fins a la primera recurrència; **QV**: qualitat de vida; **Nº ITU/pacient**: recompte d'episodis per pacient en un període definit; **Nº ITU/pacient-any**: taxa anual d'episodis d'ITU per pacient; **% lliure ITU**: proporció de participants sense episodis d'ITU durant el període de seguiment.

* **MV140 ± autovacuna**: els estudis en què l'autovacuna s'administra conjuntament amb MV140 s'han inclòs al bloc MV140; els estudis amb autovacuna com a intervenció principal s'han inclòs al bloc d'autovacunes.

**Els estudis s'han ordenat dins de cada bloc segons el nivell d'evidència; dins del mateix nivell, segons la mida mostral. Les variables principals d'eficàcia difereixen entre estudis, reflectint una heterogeneïtat metodològica que limita fer comparacions directes i una síntesi quantitativa.

Font. Elaboració pròpia a partir de (36–49).

Els estudis inclosos van avaluar tres estratègies principals d'immunoprofilaxi no antibiòtica: la vacuna polibacteriana sublingual **MV140** (9 estudis, 3 dels quals amb comparador intern d'autovacuna), la vacuna oral **OM-89** (2 estudis) i les **autovacunes** bacterianes individualitzades (3 estudis on eren la intervenció principal). No es van identificar estudis comparatius directes entre preparats.

Pel que fa a la qualitat metodològica, van predominar els dissenys observacionals (prospectius o retrospectius) amb comparació pre-post intervenció, en els quals cada pacient actuava com a propi control. Tot i això, es van identificar dos assaigs clínics aleatoritzats (ECA) doble cec controlats amb placebo (un per MV140 i un per OM-89). També es va incloure un estudi comparatiu amb antibiòtic profilàctic.

Les poblacions estudiades van correspondre principalment a dones adultes amb ITUr, sovint amb edats mitjanes superiors als 50 anys. Alguns treballs també van incloure homes i un estudi es va centrar específicament en població geriàtrica fràgil.

Pel que fa a la dimensió dels estudis i la durada del seguiment, la mida mostral va ser heterogènia, entre aproximadament 50 participants i fins a sèries multicèntriques de més de 1.000 participants. El seguiment clínic va ser habitualment de 12 mesos, amb avaluacions intermèdies a 3 i 6 mesos en diversos estudis i seguiment prolongat fins a 15 o 24 mesos en alguns casos.

Geogràficament, una proporció important dels estudis provenien d'Espanya, especialment en el bloc de MV140 i autovacunes, amb participació reiterada de determinats grups investigadors. En canvi, l'evidència amb OM-89 es basa principalment en un ECA multinacional històric i un estudi de pràctica clínica real al Regne Unit.

La comparació entre estudis es veu condicionada per una heterogeneïtat metodològica rellevant. La definició i diagnòstic dels episodis d'ITU/ITUr va ser variable: alguns treballs van utilitzar criteris clínics basats en simptomatologia, mentre que d'altres van exigir confirmació microbiològica sistemàtica mitjançant urocultius positius i llindars específics de recurrència (per exemple, ≥ 3 episodis/any o ≥ 2 en 6 mesos).

També es va observar heterogeneïtat en les variables de resultats analitzades: nombre d'episodis per any, percentatge de pacients lliures d'ITU, llindars d'eficàcia (definitos com a 0–1 episodis o 0–2 episodis), temps fins a la primera recurrència, consum d'antibiòtics i qualitat de vida.

Les definicions específiques d'ITU i ITUr, els criteris d'inclusió i exclusió i les variables d'avaluació de cada estudi es detallen a l'Annex 2a–4.

4.2. Eficàcia clínica dels preparats avaluats

Els resultats quantitatius detallats de cada estudi es presenten a les taules d'Annex corresponents. A continuació, es resumeixen les principals variables d'eficàcia per cada preparat, diferenciant entre evidència controlada i observacional.

4.2.1 MV140 (Uromune®)

MV140 és el preparat amb més evidència disponible (9 treballs; Taula 2). Els resultats s'exposen seguint el nivell d'evidència dels estudis, començant per l'assaig clínic aleatoritzat.

Evidència controlada (ECA). L'ECA de **Lorenzo-Gómez et al. (2022)** va mostrar una reducció marcada de recurrències. La mediana d'episodis als 12 mesos va ser de 3,0 en el grup placebo i de 0,0 en els grups tractats amb MV140, amb reduccions significatives del risc relatiu de recurrència (RR 0,56–0,59). La taxa de pacients lliures d'ITU va ser del 56–58 % en els grups actius enfront del 25 % en el placebo. El nombre necessari a tractar (NNT) va ser d'aproximadament 3,0 als 3 i 6 mesos després de la intervenció (39).

Comparador actiu (antibiòtic). **Lorenzo-Gómez et al. (2015)** va observar una taxa lliure d'ITU del 81 % en el grup MV140 enfront del 3 % en el grup antibiòtic profilàctic, amb una reducció absoluta del risc (ARR) del 90,3 % i un NNT d'1,1. La mediana de temps fins a una nova ITU va ser de 180 dies (MV140) enfront de 19 dies (antibiòtic) (38).

Evidència observacional. Els estudis observacionals van descriure reduccions consistents de la recurrència en diverses cohorts. En cohorts de mida gran, **Ramírez-Sevilla et al.** van documentar reduccions coherents en tres cohorts successives: la del **2019** (n = 784) va mostrar eficàcia (definida com 0-1 episodis d'ITU) del 71,7 % als 3 mesos i del 64,7 % als 6

mesos (43). Les cohorts més àmplies del **2022 i 2024** ($n > 1.000$ cadascuna) van assolir una eficàcia (0–2 episodis d'ITU) del 90–95 % als 3 mesos, 80–88 % als 6 mesos i 50–58 % als 12 mesos (41,42).

En cohorts de mida moderada i seguiment fins a 15 mesos, **Lopes et al. (2024)** i **Nickel et al. (2024)** van observar reduccions relatives del 67 % i el 76 % respectivament, amb taxes de pacients lliures d'ITU del 38–41 % (44,45).

Carrión-López et al. (2020) va documentar una reducció del 54,6 % d'episodis i del 60,7 % els envasos d'antibiòtic/any, amb una probabilitat acumulada de mantenir urocultius negatius del 75 % al cap de 3 mesos i del 18 % 24 mesos després (40).

En la població geriàtrica fràgil, **Lorenzo-Gómez et al. (2021)** va observar la reducció més marcada del conjunt: de 5,1 a 0,8 episodis anuals, amb el 60% de pacients lliures d'ITU en el grup MV140 (37).

En les comparacions internes entre MV140 i autovacuna (37,41,42), MV140 va mostrar percentatges d'eficàcia superiors a curt termini, amb diferències estadísticament significatives als 3 mesos.

4.2.2. OM-89 (Uro-Vaxom®)

Pel que fa al preparat OM-89, l'eficàcia es va avaluar principalment mitjançant la reducció del nombre d'episodis d'ITU durant el seguiment.

Evidència controlada (ECA). L'ECA de **Bauer et al. del 2005** va mostrar una reducció de la taxa mitjana d'episodis de 1,3 a 0,8 ITU/any (reducció relativa del 34 %). El 55 % de les pacients tractades van romandre lliures d'ITU enfront del 41,9 % en el grup placebo. La durada dels episodis es va reduir un 49% i el consum d'antiinfecciosos va disminuir significativament de 2,44 prescripcions enfront 2,79 en el grup amb placebo (36).

Evidència observacional. **Brodie et al. (2020)** va descriure una reducció de 3,1 a 1,5 ITU/any, amb taxa de resposta global del 59,4 %, independentment del patògen cultivat (46).

4.2.3. Autovacunes bacterianes

L'evidència sobre autovacunes procedeix exclusivament de 3 *estudis observacionals* sense grup control extern.

Ciudin et al. (2024) va analitzar exclusivament homes amb ITUr i va observar una reducció de 5,3 a 1,2 ITU/any, amb millores de simptomatologia urinària (48).

Iftimie et al. (2025) va observar, en una cohort mixta, una reducció significativa de 3,7 a 1,0 ITU/any i una disminució de la proporció de pacients amb ≥ 3 ITU/any del 87,7 % al 14,3 % als 12 mesos (49).

En pacients amb ITUr per microorganismes multiresistents (MDR), **Ciudin et al. (2025)** va documentar una reducció del 63,7 % dels episodis (de 4,2 a 1,5 ITU/any) i una disminució del consum antibiòtic del 74,4 %, amb una reducció de 184 dies d'hospitalització (47).

4.3. Perfil microbiològic dels estudis

Les taules d'annex 2a, 2b, 3 i 4 recullen informació microbiològica detallada dels estudis. En les cohorts de MV140, el patogen predominant va ser *E. coli* (48,5–64,3 %), seguit de *K. pneumoniae* (24,2–34,8 %), *E. faecalis* (3,5–6,8 %) i *Proteus* spp. (41,42,45) —perfil consistent amb la composició antigènica de la vacuna (44)— i els pacients amb infeccions exclusivament per *E. coli* van presentar millors taxes de resposta (40).

Per a OM-89, la taxa de resposta va ser del 59 % en pacients amb *E. coli* i del 0 % en la microbiota mixta (46). En les autovacunes, Ciudin et al. (2025), va documentar que el 65 % dels pacients van passar de perfil MDR a sensible amb múltiples antibiòtics (MULTI-S) als 12 mesos, amb reduccions de cultius positius i polimicrobians al llarg del seguiment (47).

4.4. Seguretat i tolerabilitat dels preparats

A més de l'eficàcia clínica, es van analitzar els resultats de seguretat i tolerabilitat. En els estudis inclosos, no es van identificar esdeveniments adversos (EA) greus atribuïbles a cap dels preparats analitzats. Les dades detallades es troben en l'annex corresponent.

Per a **MV140**, l'ECA no va evidenciar diferències significatives en esdeveniments adversos entre grups; els 9 EA atribuïts a la intervenció van ser tots lleus (39). En les cohorts

observacionals, la incidència d'EA atribuïbles va ser de l'1,0–1,5 % en sèries espanyoles (41–43) i del 13,6 % en la sèrie nord-americana (45). Els EA descrits van consistir principalment en símptomes locals o gastrointestinals lleus, autolimitats i sense abandonaments del tractament.

Per a **OM-89**, l'ECA va registrar una incidència d'esdeveniments adversos comparable al placebo (161 vs. 192), principalment cefalea i trastorns gastrointestinals, sense cap EA greu atribuït a la medicació (36). L'estudi observacional va descriure EA en el 9,4 % dels pacients, tots lleus i sense casos d'anafilaxi (46).

Pel que fa a les **autovacunes**, els estudis descriuen baixa incidència d'EA i cap complicació greu. El problema més freqüent és el gust desagradable del preparat sublingual, tot i que globalment són descrites com a ben tolerades (47–49).

4.5. Síntesi comparativa d'eficàcia i seguretat

Amb l'objectiu de facilitar la comparació entre els preparats analitzats, la Taula 3 resumeix els principals resultats d'eficàcia descrits pels estudis inclosos en aquesta revisió. S'hi recullen el nombre d'estudis disponibles per a cada preparat, el tipus de dissenys dels estudis, les variables principals d'eficàcia utilitzades i els resultats quantitatius més rellevants.

Taula 3. Síntesi comparativa dels principals resultats d'eficàcia i seguretat dels preparats d'immunoprofilaxi bacteriana en la prevenció de les ITUr en adults.

Preparat	Estudis	Tipus d'estudis	Resultat clau d'eficàcia	Seguiment	Seguretat
MV140	9	1 ECA + estudis observacionals	<u>ECA</u> : mediana 0 vs. 3 ITU/any; NNT $\approx$ 3. <u>Observacionals</u> : ↓ 54-75 % episodis; 38-60 % lliures d'ITU	3-24 m	EA lleus, locals i autolimitats
OM-89	2	1 ECA + 1 observacional	<u>ECA</u> : ↓ 34% ITU/any i 55 % lliures d'ITU vs. placebo ↓ 63-74 % episodis/any en cohorts amb MDR i mixtes; ↓ 74,4 % consum antibiòtic i ↓ dies hospitalització	12 m	EA similars a placebo
Autovacunes	3	Observacionals		6-36 m	EA lleus

ECA: assaig clínic aleatoritzat; **ITU**: infecció del tracte urinari; **MDR**: microorganismes multiresistents; **NNT**: nombre necessari a tractar; **m**: mesos; ↓: reducció.

*No s'han identificat estudis comparatius directes entre preparats; la comparació és indirecta.

Font. Elaboració pròpia a partir dels estudis inclosos.

Tal com es mostra a la taula, els tres preparats van mostrar reduccions del nombre de recurrències d'ITU en les poblacions estudiades. Pel que fa al disseny, MV140 i OM-89 disposen d'almenys un assaig clínic aleatoritzat controlat cadascun, mentre que les autovacunes es fonamenten exclusivament en estudis observacionals.

En relació amb la seguretat, en cap dels estudis analitzats es van notificar esdeveniments adversos greus associats a algun dels preparats.

Les diferències en les variables d'eficàcia utilitzades, els criteris diagnòstics i la durada del seguiment entre estudis impedeixen una comparació quantitativa directa i fonamenten la síntesi qualitativa estructurada presentada en aquesta revisió.

5. DISCUSSIÓ

5.1. Interpretació global dels resultats

En conjunt, els resultats analitzats suggereixen que la immunoprofilaxi bacteriana pot reduir el nombre de recurrències, especialment a curt termini (6–12 mesos). Tanmateix, la rellevància clínica d'aquest efecte no pot valorar-se de manera uniforme per a tots els preparats. El significat real de les reduccions observades depèn en gran manera de la qualitat metodològica dels estudis que els sustenten i, per tant, del grau de certesa amb què poden fer-se inferències causals.

En primer lloc, **OM-89** és el preparat en què la coherència entre assaigs controlats i la trajectòria acumulada d'evidència permet fer inferències amb un grau de certesa superior (50,51). Que les reduccions observades siguin moderades no les fa menys rellevants, precisament perquè provenen de dissenys amb comparador i cegament, poden considerar-se una estimació més propera a l'efecte real en condicions controlades (29,30). Clínicament, això implica que OM-89 representa l'opció amb millor fonamentació per a una indicació generalitzable.

En segon lloc, **MV140** presenta una evidència més recent i en creixement, amb diversos estudis que descriuen reduccions en la recurrència aparentment superiors (33,52). No obstant això, el fet que la major part d'aquesta evidència provingui d'estudis observacionals en entorns assistencials similars té una implicació interpretativa concreta: les magnituds d'efecte descrites poden estar amplificades pel biaix de selecció, efecte de centre o de publicació (31,53). Clínicament, MV140 pot ser una opció eficaç, però el grau de certesa sobre la magnitud real del benefici, i per tant sobre la seva indicació generalitzable, és menor que per a OM-89.

Pel que fa a les **autovacunes bacterianes**, els estudis disponibles suggereixen resultats prometedors en poblacions seleccionades, especialment en pacients amb microorganismes multiresistents, on les alternatives antibiòtiques són limitades (18,54). En aquest context, l'absència d'assaigs clínics no invalida els resultats observats, però sí que en condiciona la interpretació: la indicació de les autovacunes ha de ser necessàriament individualitzada i no

pot generalitzar-se fins que es disposi d'evidència controlada que en permeti quantificar l'efecte amb menor incertesa (31,55).

En síntesi, el gradient identificat no implica que un preparat sigui necessàriament superior a l'altre en termes absoluts d'eficàcia, sinó que reflecteix la maduresa científica diferent de cadascun. Aquesta distinció —entre magnitud d'efecte aparent i certa sobre aquesta magnitud— és clau per a la presa de decisions clíniques individuals. Pot explicar, almenys en part, la revisió a la baixa de les recomanacions de les guies EAU del 2025 (10), aspecte que es desenvolupa més endavant.

5.2. Aspectes mecànics i immunològics que expliquen els resultats observats

Els mecanismes immunològics descrits a la literatura ofereixen un marc biològic plausible per interpretar l'eficàcia clínica observada amb les estratègies d'immunoprofilaxi bacteriana en les ITUr. A diferència dels antibiòtics, aquestes intervencions no actuen sobre el patogen de manera directa, sinó que modulen la resposta immune de l'hoste, fet que podria explicar la reducció progressiva de recurrències observada en diversos estudis (34,56).

El concepte d'immunitat entrenada proporciona una possible explicació de l'efecte protector sostingut descrit en alguns assaigs, especialment amb preparats polibacterians. La reprogramació funcional de cèl·lules de la immunitat innata podria facilitar una resposta més ràpida davant exposicions repetides (56,57), fet coherent amb la disminució d'episodis observada en alguns estudis, tot i que la correlació directa amb els resultats clínics continua essent indirecta.

En el cas de MV140, la inducció combinada de respostes Th1/Th17 i d'IgA mucosal podria contribuir a limitar tant la colonització inicial com la persistència bacteriana (52,58), aspecte coherent amb la magnitud d'efecte superior observada. No obstant això, la manca d'assaigs comparatius directes amb altres preparats impedeix establir una relació causal definitiva entre perfil immunològic i eficàcia clínica (31,59).

La via sublingual podria constituir un element diferencial, ja que pot activar respostes mucosals sistèmiques d'acord amb la hipòtesi del sistema immune comú de les mucoses (52,59), fet que podria contribuir a explicar algunes diferències observades respecte als

preparats administrats per via oral. Aquestes interpretacions, però, s'han de considerar amb cautela a causa de l'heterogeneïtat de l'evidència disponible (60).

Pel que fa a OM-89, l'estimulació immune es produeix per via intestinal mitjançant la inducció de limfòcits T i l'augment d'IgA urinària a través de l'eix de les mucoses intestinal–urogenital (56,61). La distància anatòmica entre el punt d'activació i el tracte urinari podria contribuir a explicar una magnitud d'efecte més modesta respecte als preparats sublinguals, tot i que la variabilitat entre estudis en dificulta la comparació directa (29,54).

La composició antigènica pot ser un altre element explicatiu de les diferències observades entre preparats (54,58). Els que inclouen múltiples espècies uropatògenes podrien oferir una cobertura més àmplia davant la diversitat microbiològica característica de les ITUr, dominada però no exclusiva d'*E. coli* (18,26).

Finalment, la possible disminució progressiva de l'efecte profilàctic més enllà dels 12 mesos podria reflectir la dinàmica de la memòria immune mucosal i la necessitat de reforços (56). Aquest fet concorda amb l'observació clínica d'una eficàcia més elevada als 3–6 mesos i una reducció parcial a llarg termini (30,31).

En conjunt, els mecanismes proposats són biològicament plausibles i compatibles amb els resultats clínics descrits (56), però l'evidència actual encara no permet establir una relació mecanística definitiva, la qual cosa subratlla la necessitat d'estudis amb correlats immunològics estandarditzats (31).

5.3. Comparació amb l'evidència prèvia i posicionament en guies clíniques

Els resultats observats en aquesta revisió són, en general, coherents amb la literatura existent sobre immunoprofilaxi bacteriana en les ITUr. Diverses revisions sistemàtiques i metaanàlisis clàssiques, centrades principalment en OM-89, han descrit reduccions significatives de la recurrència d'ITU amb un perfil de seguretat favorable (50,51). Aquesta evidència, procedent majoritàriament d'assaigs clínics aleatoritzats i sintetitzada posteriorment en metaanàlisis (29), va consolidar OM-89 com el preparat d'immunoprofilaxi bacteriana millor estudiat durant dècades.

En aquest context, les guies de l'Associació Europea d'Urologia (EAU) van mantenir durant anys una recomanació forta per a l'ús d'immunoprofilaxi en la prevenció de les ITUr (62). Aquesta recomanació, present almenys des de 2018, es basava principalment en l'evidència acumulada d'assaigs clínics controlats amb OM-89.

Tanmateix, revisions més recents han introduït una visió més crítica de l'evidència disponible. Metaanàlisis contemporànies que inclouen diferents preparats bacterians suggereixen que el benefici global podria ser més modest del que indicaven les anàlisis clàssiques i que podria estar limitat principalment a curt termini (30,63). En aquest sentit, la revisió sistemàtica i metaanàlisi de Mak et al. (2024), que integra múltiples tipus de vacunes bacterianes, conclou que l'evidència disponible és heterogènia, amb una qualitat global baixa i possible biaix de publicació. Els autors assenyalen la necessitat d'assaigs controlats de gran mida i amb seguiment prolongat per confirmar una eficàcia sostinguda (31).

Aquest replantejament també es veu reforçat pel fet que una part important de la literatura recent sobre MV140 i autovacunes prové d'estudis observacionals o cohorts de pràctica clínica real, sovint sense grup control o amb limitacions metodològiques rellevants (53,64). Aquest disseny limita la capacitat d'establir inferències causals robustes i no incrementa de manera significativa el nivell d'evidència segons els criteris de medicina basada en proves.

El posicionament actual de les guies clíniques reflecteix aquesta reavaluació crítica de l'evidència. En la versió del 2024 (62), l'EAU mantenia una recomanació forta per a l'ús de profilaxi immunoactiva en la reducció de la recurrència d'ITU. No obstant això, en l'actualització del 2025 (10) aquesta recomanació va ser degradada a feble. Aquest canvi no sembla respondre a la publicació d'un únic estudi determinant, sinó a una revisió global de la qualitat de l'evidència utilitzant criteris GRADE, que tenen en compte no només l'eficàcia sinó també la consistència dels resultats, el risc de biaix, la precisió de les estimacions i la generalitzabilitat (65).

En conjunt, la literatura actual suggereix que la immunoprofilaxi bacteriana pot reduir la recurrència d'ITU, especialment a curt termini, però que la magnitud real del benefici, la seva durada i la seva aplicabilitat a poblacions àmplies continuen sent incertes. Aquesta incertesa metodològica i clínica explica de manera coherent el pas d'una recomanació forta a una

recomanació feble en les guies EAU 2025, reflectint una alineació més estricta amb la qualitat real de l'evidència disponible.

5.4. Impacte clínic

Els resultats dels estudis inclosos en aquesta revisió suggereixen que la immunoprofilaxi bacteriana pot contribuir a reduir el nombre de recurrències d'infeccions urinàries. Aquesta reducció té una conseqüència clínica directa: menys episodis impliquen menys cicles antibiòtics (50,59). Aquest aspecte és especialment rellevant en poblacions amb una elevada càrrega basal de recurrències, en què la profilaxi antibiòtica prolongada s'associa a efectes adversos, alteracions del microbioma i selecció de bacteris multiresistents (34).

Des d'una perspectiva de salut pública, la disminució del consum d'antibiòtic en pacients amb recurrències freqüents podria contribuir a reduir la pressió selectiva que afavoreix l'emergència de resistències antimicrobianes (26,56). Això és especialment important en el context actual d'augment global de resistències bacterianes, en què la reducció de l'ús innecessari d'antibiòtics s'ha convertit en un objectiu prioritari dels programes d'optimització de l'ús d'antimicrobians (65).

A més, algunes anàlisis econòmiques suggereixen que la disminució de les recurrències es podria traduir en una reducció dels costos sanitaris associats a visites mèdiques, proves diagnòstiques i tractaments farmacològics (66,67). No obstant això, la magnitud real d'aquest benefici econòmic a escala poblacional continua essent difícil d'estimar a causa de l'heterogeneïtat metodològica dels estudis disponibles.

En conjunt, la immunoprofilaxi bacteriana podria representar una estratègia complementària útil dins d'un enfocament multimodal per a la prevenció de les ITUr, especialment en pacients amb recurrències freqüents o risc elevat de resistència antimicrobiana (18,60). Tanmateix, la seva incorporació sistemàtica a la pràctica clínica requereix encara una base d'evidència més robusta que permeti definir amb precisió quin és el seu paper dins dels algoritmes terapèutics actuals (30,31).

5.5. Aspectes regulatoris i model espanyol

El context regulatori també pot influir en la disponibilitat dels preparats i en el tipus d'evidència clínica que es genera. A Espanya, el preparat polibacterià MV140 (Uromune®) es va utilitzar inicialment com a estratègia d'immunoprofilaxi per a les ITUr (49). No obstant això, un canvi en el marc regulatori l'any 2018 va establir que aquest producte només podia ser usat com a preparació individualitzada, ja que els productes bacterians fabricats mitjançant processos industrials requerien una autorització específica com a medicament industrial (41,68).

Com a conseqüència, en el context espanyol l'ús d'Uromune® s'ha realitzat principalment com a autovacuna elaborada sota prescripció individualitzada. Aquest fet ha condicionat que una part important de l'evidència clínica disponible provingui d'estudis observacionals o cohorts de pràctica clínica real. Aquest context regulatori pot contribuir a explicar per què el nivell d'evidència disponible difereix entre preparats: mentre que OM-89 disposa d'una proporció més elevada d'assaigs clínics controlats, per MV140 predominen estudis de pràctica clínica real.

5.6. Fortaleses i limitacions

Aquesta revisió presenta diverses fortaleses. En primer lloc, integra evidència procedent de diferents tipus de disseny d'estudi —incloent assaigs clínics, estudis observacionals i cohorts de pràctica clínica— fet que permet oferir una perspectiva global sobre l'eficàcia, la seguretat i l'aplicabilitat clínica de la immunoprofilaxi bacteriana en la prevenció de les ITUr. En segon lloc, la incorporació d'estudis recents permet interpretar els resultats en el context de l'evidència científica actual i facilita una comparació crítica entre diferents estratègies d'immunoprofilaxi bacteriana, com MV140, OM-89 i autovacunes.

No obstant això, aquesta revisió també presenta diverses limitacions. La qualitat metodològica global dels estudis disponibles és variable, amb predominança de dissenys observacionals, mostres sovint petites i períodes de seguiment generalment limitats a 6–12 mesos, fet que dificulta l'avaluació de la durabilitat de l'efecte protector. A més, existeix una heterogeneïtat considerable en les definicions d'ITUr, els criteris diagnòstics i les variables de resultat analitzades, que limita la comparabilitat directa entre estudis (31,53).

La generalitzabilitat dels resultats també és limitada, ja que la major part dels estudis inclouen principalment dones adultes amb ITUr no complicades, mentre que les dades en altres poblacions —com homes, pacients pediàtrics o situacions d'ITU complicada— són encara escasses i sovint procedeixen de cohorts reduïdes. Finalment, alguns estudis de mida petita reporten reduccions molt elevades en la recurrència d'ITU, mentre que les metaanàlisis i cohorts més grans tendeixen a mostrar efectes més moderats, fet que podria reflectir l'existència de biaix de publicació o d'heterogeneïtat metodològica.

En conjunt, aquests factors posen de manifest la necessitat d'assaigs clínics aleatoritzats amb mostres més àmplies, amb definicions harmonitzades d'ITUr i seguiments prolongats, que permetin determinar amb més precisió l'eficàcia, la durabilitat i el posicionament clínic de la immunoprofilaxi bacteriana en la prevenció de les ITUr.

5.7. Implicacions futures

Més enllà dels preparats bacterians actuals, la recerca en immunoprofilaxi de les ITUr s'orienta cap a vacunes de nova generació dirigides a dianes de virulència d'UPEC. Entre les aproximacions més prometedores hi ha els antígens d'adhesió (per exemple, adhesines fimbrials com FimH/PapG), amb l'objectiu d'interferir en les fases inicials de colonització i reduir el risc de recurrència (56). En aquest sentit, s'han desenvolupat vacunes experimentals dirigides a adhesines d'UPEC que han mostrat elevada immunogenicitat en models animals i dades inicials de seguretat i resposta immune en estudis clínics de fase I (69).

De forma complementària, també destaquen les estratègies dirigides a sistemes d'adquisició de ferro (sideròfors i receptors), rellevants per a la supervivència en un medi urinari limitat en nutrients (19), i les vacunes multicomponents per abordar la gran heterogeneïtat de factors de virulència d'UPEC (56,70).

Paral·lelament, el desenvolupament de noves tecnologies de formulació i vies d'administració mucosal (per exemple la sublingual o intranasal) pretén potenciar la immunitat local (IgA i perfils Th1/Th17), aspecte potencialment clau en la prevenció de la colonització urinària, i tenir un menor impacte en el microbioma que els antibiòtics. Alguns

sistemes innovadors (com nanopartícules o mRNA) i estudis experimentals amb MV140 donen suport a aquesta línia en models preclínics (58).

Tot i aquest potencial, la major part de l'evidència per a aquestes aproximacions continua essent preclínica o de fases inicials, sense assaigs de fase III que n'estableixin l'eficàcia clínica i la durabilitat (18,19). Per consolidar-ne el paper, caldran assaigs clínics rigorosos amb cohorts àmplies, comparadors adequats, definicions harmonitzades d'ITU/recurrència i seguiments superiors a 12 mesos, tot incorporant correlats immunològics estandarditzats per millorar la generalitzabilitat i el posicionament terapèutic (19,56).

6. CONCLUSIONS

- 1- Les vacunes bacterianes redueixen les recurrències d'ITU en adults, confirmant la primera hipòtesi del treball. L'efecte és estadísticament significatiu per a MV140 i OM-89 en assaigs controlats, però la magnitud és moderada i s'atenueja més enllà dels 12 mesos, la qual cosa limita les conclusions sobre eficàcia sostinguda a llarg termini.
- 2- Existeix un gradient clar d'evidència entre preparats, confirmant la segona hipòtesi. OM-89 disposa de l'evidència experimental més sòlida (ECAs + metaanàlisis). MV140 mostra magnituds d'efecte aparentment superiors en estudis recents, però amb predominança d'estudis observacionals que no permeten descartar biaix de publicació ni efecte de centre. Les autovacunes manquen totalment d'evidència controlada.
- 3- Els mecanismes immunològics proposats són biològicament plausibles i coherents amb els resultats clínics, però l'evidència mecanística és indirecta i no permet establir correlacions causals definitives amb l'eficàcia clínica. La tercera hipòtesi queda parcialment confirmada.
- 4- El perfil de seguretat dels tres preparats és favorable, amb efectes adversos lleus i autolimitats i sense complicacions greus documentades. Tanmateix, l'absència d'assaigs controlats per a les autovacunes impedeix una avaluació de seguretat equiparable a la dels preparats estandarditzats.
- 5- La degradació de la recomanació de les guies EAU de grau fort a feble (2025) és coherent amb la qualitat real de l'evidència disponible segons criteris GRADE, i no hauria d'interpretar-se com una contraindicació, sinó com una crida a la individualització clínica i a la generació d'evidència de major qualitat.
- 6- En el context actual de resistència antimicrobiana, la immunoprofilaxi bacteriana representa una alternativa raonable a la profilaxi antibiòtica prolongada en pacients adults amb ITUr, especialment quan s'ha esgotat o es vol evitar l'ús reiterat d'antibiòtics. La consolidació del seu posicionament requereix assaigs comparatius directes entre preparats, amb definicions d'ITUr harmonitzades i seguiment superior als 12 mesos.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgrad Med J.* desembre de 2021;97(1154):803-12. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139090
2. Bilsen MP, Jongeneel RMH, Schneeberger C, Platteel TN, van Nieuwkoop C, Mody L, et al. Definitions of Urinary Tract Infection in Current Research: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* juliol de 2023;10(7):ofad332. doi:10.1093/ofid/ofad332
3. Yang X, Chen H, Zheng Y, Qu S, Wang H, Yi F. Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: A worldwide report. *Front Public Health.* 2022;10:888205. doi:10.3389/fpubh.2022.888205
4. Fernández-García S, Moragas A, Giner-Soriano M, Morros R, Ouchi D, García-Sangenís A, et al. Urinary tract infections in women in Catalonia, Spain: a population-based observational cohort study in primary care. *Front Pharmacol.* 9 de setembre de 2025;16:1593910. doi:10.3389/fphar.2025.1593910
5. Öztürk R, Murt A. Epidemiology of urological infections: a global burden. *World J Urol.* 1 de novembre de 2020;38(11):2669-79. doi:10.1007/s00345-019-03071-4
6. Baimakhanova B, Sadanov A, Trenozhnikova L, Balgimbaeva A, Baimakhanova G, Orasymbet S, et al. Understanding the Burden and Management of Urinary Tract Infections in Women. *Diseases.* febrer de 2025;13(2):59. doi:10.3390/diseases13020059
7. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol.* 2019;11:1756287219832172. doi:10.1177/1756287219832172 PubMed PMID: 31105774.
8. Palacios-Ceña D, Florencio LL, Hernández-Barrera V, Fernandez-de-las-Peñas C, de Miguel-Diez J, Martínez-Hernández D, et al. Trends in Incidence and Outcomes of Hospitalizations for Urinary Tract Infection among Older People in Spain (2001–2018). *J Clin Med.* gener de 2021;10(11):2332. doi:10.3390/jcm10112332
9. Zare M, Vehreschild MJGT, Wagenlehner F. Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *BJU Int.* juny de 2022;129(6):668-78. doi:10.1111/bju.15630
10. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urological Infections [Internet]. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2025 [citad 14 de desembre de 2025]. Informe Núm. Disponible a: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>
11. Honda T, Vazquez-Montes MDLA, Fanshawe TR, Stoesser N, Butler CC, Walker AS, et al. The impact of inter-infection time on antimicrobial resistance profiles in women with multiple urinary tract infections over time. *J Antimicrob Chemother.* 1 de agost de 2025;80(8):2234-40. doi:10.1093/jac/dkaf194
12. World Health Organization. Antimicrobial resistance [Internet]. [citad 8 de gener de 2026]. Disponible a: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
13. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* 9 de setembre de 2016;4(5):10.1128/microbiolspec.uti-0002-2012. doi:10.1128/microbiolspec.uti-0002-2012
14. Cai T. Recurrent uncomplicated urinary tract infections: definitions and risk factors. *GMS Infect Dis.* 27 de maig de 2021;9:Doc03. Located at: ddc:Medizin, Gesundheit. doi:10.3205/id000072

15. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* maig de 2015;13(5):269-84. doi:10.1038/nrmicro3432
16. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol.* abril de 2020;18(4):211-26. doi:10.1038/s41579-020-0324-0
17. Meštrović T, Matijašić M, Perić M, Čipčić Paljetak H, Barešić A, Verbanac D. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. *Diagnostics.* 22 de desembre de 2020;11(1):7. doi:10.3390/diagnostics11010007
18. Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, Gong Z, Li Y, Jin Y, et al. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli*: Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Int J Mol Sci.* gener de 2023;24(13):10537. doi:10.3390/ijms241310537
19. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol.* 15 de agost de 2017;8. doi:10.3389/fmicb.2017.01566
20. Timm MR, Russell SK, Hultgren SJ. Urinary tract infections: pathogenesis, host susceptibility and emerging therapeutics. *Nat Rev Microbiol.* febrer de 2025;23(2):72-86. doi:10.1038/s41579-024-01092-4
21. Zagaglia C, Ammendolia MG, Maurizi L, Nicoletti M, Longhi C, Zagaglia C, et al. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli* Strains—New Strategies for an Old Pathogen. *Microorganisms.* 14 de juliol de 2022;10(7). doi:10.3390/microorganisms10071425
22. Whelan S, Lucey B, Finn K. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC)-Associated Urinary Tract Infections: The Molecular Basis for Challenges to Effective Treatment. *Microorganisms.* setembre de 2023;11(9):2169. doi:10.3390/microorganisms11092169
23. Lacerda Mariano L, Ingersoll MA. The immune response to infection in the bladder. *Nat Rev Urol.* agost de 2020;17(8):439-58. doi:10.1038/s41585-020-0350-8 PubMed PMID: 32661333.
24. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol.* octubre de 2015;15(10):655-63. doi:10.1038/nri3887
25. García-García JD, Contreras-Alvarado LM, Cruz-Córdova A, Hernández-Castro R, Flores-Encarnacion M, Rivera-Gutiérrez S, et al. Pathogenesis and Immunomodulation of Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli*. *Microorganisms.* abril de 2025;13(4):745. doi:10.3390/microorganisms13040745
26. Chen YC, Lee WC, Chuang YC. Emerging Non-Antibiotic Options Targeting Uropathogenic Mechanisms for Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Int J Mol Sci.* gener de 2023;24(8):7055. doi:10.3390/ijms24087055
27. Ambite I, Butler D, Wan MLY, Rosenblad T, Tran TH, Chao SM, et al. Molecular determinants of disease severity in urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2021;18(8):468-86. doi:10.1038/s41585-021-00477-x
28. Llor C, Hoyos Mallecot Y, Moragas A, Troncoso-Mariño A, Bjerrum L, Villmones HC. New paradigms on antibiotic recommendations for community-acquired infections in Spain. *Aten Primaria.* 1 de agost de 2023;55(8):102648. doi:10.1016/j.aprim.2023.102648
29. Beerepoot M, Geerlings S, van Haarst E, Mensing van Charante N, ter Riet G. Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Urol.* 2013;190(6):1981-9. doi:10.1016/j.juro.2013.04.142

30. 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.* maig de 2019;123(5):753-68. doi:10.1111/bju.14606
31. Mak Q, Greig J, Dasgupta P, Malde S, Raison N. Bacterial Vaccines for the Management of Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* setembre de 2024;10(5):761-9. doi:10.1016/j.euf.2024.04.002
32. Benito-Villalvilla C, Cirauqui C, Diez-Rivero CM, Casanovas M, Subiza JL, Palomares O. MV140, a sublingual polyvalent bacterial preparation to treat recurrent urinary tract infections, licenses human dendritic cells for generating Th1, Th17, and IL-10 responses via Syk and MyD88. *Mucosal Immunol.* 1 de juliol de 2017;10(4):924-35. doi:10.1038/mi.2016.112
33. Piedad JCP, Yang B. Sublingual MV140 vaccine: a promising noninvasive approach for recurrent urinary tract infections in women. *Future Microbiol.* 2025;20(7-9):513-21. doi:10.1080/17460913.2025.2503695
34. Warzecha D, Pietrzak B, Urban A, Wielgoś M. How to avoid drug resistance during treatment and prevention of urinary tract infections. *Menopause Rev Menopauzalny.* 2021;20(4):217-21. doi:10.5114/pm.2021.111715
35. Simenacz A, Antoniou V, Somani BK. Review of non-antibiotic treatment and prevention of recurrent UTIs – a summary of current guidance and suggested treatment algorithm. *Ther Adv Infect Dis.* 18 de novembre de 2025;12:20499361251395915. doi:10.1177/20499361251395915
36. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein HM, Cozma G, Schulman CC. A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol.* abril de 2005;47(4):542-8. doi:10.1016/j.eururo.2004.12.009
37. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, Flores-Fraile J, Valverde-Martínez S, González-Casado I, Hernández JMDD, et al. Impact of whole-cell bacterial immunoprophylaxis in the management of recurrent urinary tract infections in the frail elderly. *Vaccine.* 8 de octubre de 2021;39(42):6308-14. doi:10.1016/j.vaccine.2021.08.093
38. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Cenador MB, Virseda-Rodríguez ÁJ, Martín-García I, Sánchez-Escudero A, et al. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 3 de juny de 2015;5:50. doi:10.3389/fcimb.2015.00050 PubMed Central PMCID: PMC4452880.
39. Lorenzo-Gómez MF, Foley S, Nickel JC, García-Cenador MB, Padilla-Fernández BY, González-Casado I, et al. Sublingual MV140 for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections. *NEJM Evid.* 22 de març de 2022;1(4):EVIDoa2100018. doi:10.1056/EVIDoa2100018
40. Carrión-López P, Martínez-Ruiz J, Librán-García L, Giménez-Bachs JM, Pastor-Navarro H, Salinas-Sánchez AS. Analysis of the Efficacy of a Sublingual Bacterial Vaccine in the Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infection. *Urol Int.* 21 de gener de 2020;104(3-4):293-300. doi:10.1159/000505162
41. Ramírez Sevilla C, Gómez Lanza E, Puyol Pallàs M. Immunoactive Prophylaxis Protocol of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections in a Cohort of 1104 Women Treated with Uromune® Vaccine. *Life.* abril de 2024;14(4):464. doi:10.3390/life14040464
42. Ramírez Sevilla C, Gómez Lanza EG, Llopis Manzanera JL, Cetina Herrando A, Puyol Pallàs JMP. A Focus on Long-Term Follow-Up of Immunoprophylaxis to Recurrent Urinary Tract Infections:

- 10 Years of Experience with MV140 Vaccine in a Cohort of 1003 Patients Support High Efficacy and Safety. *Arch Esp Urol*. 28 de novembre de 2022;75(9):753-7. doi:10.56434/j.arch.esp.urol.20227509.110
43. Ramírez Sevilla C, Gómez Lanza E, Manzanera JL, Martín JAR, Sanz MÁB. Active immunoprophylaxis with uromune® decreases the recurrence of urinary tract infections at three and six months after treatment without relevant secondary effects. *BMC Infect Dis*. 28 de octubre de 2019;19:901. doi:10.1186/s12879-019-4541-y
 44. Lopes FA, Miranda M, Ye A, Rodrigues J, Pé-Leve P, Palma Reis J, et al. Immunoprophylaxis with MV140 Is Effective in the Reduction of Urinary Tract Infections—A Prospective Real-Life Study. *Vaccines*. desembre de 2024;12(12):1426. doi:10.3390/vaccines12121426
 45. Nickel JC, Kelly KL, Griffin A, Elterman S, Clark-Pereira J, Doiron RC. MV140 sublingual vaccine reduces recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J*. febrer de 2024;18(2):25-31. doi:10.5489/cuaj.8455
 46. Brodie A, El-Taji O, Jour I, Foley C, Hanbury D. A Retrospective Study of Immunotherapy Treatment with Uro-Vaxom (OM-89®) for Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections. *Curr Urol*. octubre de 2020;14(3):130-4. doi:10.1159/000499248
 47. Ciudin A, Padulles B, Manasia P, Alcobarro J, Toma C, Popescu R, et al. Reshaping Resistance: How Autovaccine Therapy Alters the Course of Recurrent Multidrug-Resistant Urinary Tract Infections. *Life*. gener de 2025;15(1):50. doi:10.3390/life15010050
 48. Ciudin A, Padulles B, Popescu R, Manasia P. Autovaccine-Based Immunotherapy: A Promising Approach for Male Recurrent Urinary Tract Infections. *Life*. gener de 2024;14(1):111. doi:10.3390/life14010111
 49. Iftimie S, Ladero-Palacio P, López-Azcona AF, Pujol-Galarza L, Pont-Salvadó A, Gabaldó-Barrios X, et al. Evaluating the use of Uromune® autovaccine in recurrent urinary tract infections: a pilot unicenter retrospective study in Reus, Spain. *BMC Infect Dis*. 24 de gener de 2025;25:117. doi:10.1186/s12879-025-10524-2
 50. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 1 de febrer de 2009;33(2):111-9. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011
 51. Taha Neto KA, Nogueira Castilho L, Reis LO. Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis. *Actas Urol Esp Engl Ed*. 1 de maig de 2016;40(4):203-8. doi:10.1016/j.acuroe.2016.02.012
 52. Nickel JC, Doiron RC. An Effective Sublingual Vaccine, MV140, Safely Reduces Risk of Recurrent Urinary Tract Infection in Women. *Pathogens*. 21 de febrer de 2023;12(3):359. doi:10.3390/pathogens12030359
 53. Prattley S, Geraghty R, Moore M, Somani BK. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 15 de maig de 2020;6(3):593-604. doi:10.1016/j.euf.2019.11.002
 54. Wang B, Wang Y, Liu H, Yu M, Wang S, Liu L, et al. Current Scientific Advances in Vaccines Against UTIs: Challenges and Prospects. *Microorganisms*. 28 de novembre de 2025;13(12). doi:10.3390/microorganisms13122714
 55. Nabi G, Abdullah B. Recurrent urinary tract infection: Stimulating immune response through vaccines as an alternative to antimicrobial prophylaxis. *Scott Med J*. 1 de agost de 2025;70(3):44-5. doi:10.1177/00369330251355745

56. O'Brien VP, Hannan TJ, Nielsen HV, Hultgren SJ. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 5 de febrer de 2016;4(1):10.1128/microbiolspec.uti-0013-2012. doi:10.1128/microbiolspec.uti-0013-2012
57. Agrawal B. Heterologous Immunity: Role in Natural and Vaccine-Induced Resistance to Infections. *Front Immunol*. 8 de novembre de 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.02631
58. Saz-Leal P, Ligon MM, Diez-Rivero CM, García-Ayuso D, Mohanty S, Viñuela M, et al. MV140 Mucosal Vaccine Induces Targeted Immune Response for Enhanced Clearance of Uropathogenic E. coli in Experimental Urinary Tract Infection. *Vaccines*. 14 de maig de 2024;12(5):535. doi:10.3390/vaccines12050535
59. Nickel JC, Saz-Leal P, Doiron RC. Could sublingual vaccination be a viable option for the prevention of recurrent urinary tract infection in Canada? A systematic review of the current literature and plans for the future. *Can Urol Assoc J*. 3 de agost de 2020;14(8):281-7. doi:10.5489/cuaj.6690
60. Sze C, Attia S, Zimmern P. Effective risk reduction strategies and pharmacological treatment for uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 1 de novembre de 2025;0(ja). doi:10.1080/14656566.2025.2584405
61. Volontè S, De Vicari D, Cola A, Barba M, Frigerio M. Efficacy and Safety of Uro-Vaxom in Urinary Tract Infection Prevention: A Systematic Literature Review. *J Clin Med*. 29 de maig de 2025;14(11):3836. doi:10.3390/jcm14113836
62. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur Urol*. 1 de juliol de 2024;86(1):27-41. doi:10.1016/j.eururo.2024.03.035
63. Porto BC, Almeida AS, Terada BD, Gonçalves FG, Passerotti CC, Sardenberg RA, et al. Uro-vaxom (OM-89) for chronic UTI prevention: an updated meta-analysis, meta-regression and trial sequential analysis of recent clinical evidence. *Minerva Urol Nephrol*. octubre de 2025;77(5):618-28. doi:10.23736/S2724-6051.25.06366-9
64. Medina-Polo J, Arrébola-Pajares A, Falkensammer E, Tandogdu Z. A Systematic Review of the Current Evidence of the Effectiveness and Safety of Immunoprophylaxis Using Sublingual Dead Whole Bacteria to Prevent Recurrent Urinary Tract Infections (rUTIs). *Antibiotics*. 19 de desembre de 2025;15(1). doi:10.3390/antibiotics15010006
65. Nelson Z, Aslan AT, Beahm NP, Blyth M, Cappiello M, Casaus D, et al. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Urinary Tract Infections in Pediatrics and Adults: A WikiGuidelines Group Consensus Statement. *JAMA Netw Open*. 4 de novembre de 2024;7(11):e2444495. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.44495
66. Doiron RC, Nickel JC, Kamdar S. The sublingual vaccine MV140 is dominant over prophylactic antibiotics for the prevention of recurrent, uncomplicated urinary tract infections in adult women: A cost-utility analysis. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. 23 de gener de 2026. doi:10.5489/cuaj.9237
67. Hernández-Sánchez JE, Szczesnieski JJ, Padilla-Fernández BY, González-Enguita C, Flores-Fraile J, Lorenzo-Gómez MF. Evaluation and Analysis of Costs Associated with Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections (RUTIs) in Women. *Microorganisms*. febrer de 2025;13(2):393. doi:10.3390/microorganisms13020393
68. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Vacunas [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2025 [citat 10 de març de 2026]. Disponible a:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/vacunas/>

69. Roier S, Adamo R, Rosini R, Pezzicoli A, Scarselli M, Petsch B, et al. An mRNA-based FimH nanoparticle vaccine against uropathogenic *Escherichia coli* is highly immunogenic in rodents. *Front Immunol.* 3 de novembre de 2025;16. doi:10.3389/fimmu.2025.1668937
70. Asadi Karam MR, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol Immunol.* 1 de abril de 2019;108:56-67. doi:10.1016/j.molimm.2019.02.007

ANNEXOS

Annex 1. Estratègia de cerca bibliogràfica.

Pubmed

((("Urinary Tract Infections" [MeSH] OR "recurrent urinary tract infection*" OR rUTI) AND ("Bacterial Vaccines" [MeSH] OR immunoprophylaxis OR vaccine* OR immunotherapy) AND (MV140 OR "Uromune" OR OM-89 OR "Uro-Vaxom" OR autovaccine*))

Resultats: 72

Filtres:

- població humana
- adults (≥ 18 anys)
- idioma anglès o castellà
- període de publicació 2009-2026

Resultats: 17

Data de cerca: 30 de gener del 2026

Scopus

("recurrent urinary tract infection*" OR rUTI) AND (vaccine* OR immunoprophylaxis OR immunotherapy) AND (MV140 OR "Uromune" OR OM-89 OR "Uro-Vaxom" OR autovaccine*).

Resultats: 415

Filtres

- article
- humana/humans
- idioma anglès o castellà
- període de publicació 2009-2026

Resultats: 113

Data de cerca: 30 de gener del 2026

Annex 2a. Característiques metodològiques dels estudis amb MV140 (Uromune®).

Autor (Any)	Disseny	Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió	Població final de l'estudi (dades basals rellevants)	Definició d'ITU/ITUr
Lorenzo -Gómez et al. (2022)	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, paral·lel, controlat amb placebo, multicèntric, internacional (Espanya i Regne Unit). Comparació: placebo 6 m vs. MV140 3 m (+ 3 m placebo) vs. MV140 6 m; administració SL diària (2 polv.) Seguiment total 12 m (3 o 6 m intervenció + 9 m període d'eficàcia post-intervenció)	Sexe femení; 18-75 anys; diagnòstic d'ITUr; capacitat de seguir el protocol i registrar símptomes	ITU complicada; comorbiditats associades al tracte genitourinari; malalties immunològiques	Aleatoritzades: n = 240 - Placebo: n = 80 - MV140 3 m: n = 80 - MV140 6 m: n = 80 Població ITT: n = 229 - Placebo: n = 77 - MV140 3 m: n = 77 - MV140 6 m: n = 75 Població PP: n = 193 - Placebo: n = 65 - MV140 3 m: n = 67 - MV140 6 m: n = 61	ITU: símptomes clínics + urocultiu positiu ($\geq 10^3$ UFC/ml) d'un uropatògen acceptat ITUr: ≥ 5 cistitis no complicades en l'any previ
Lorenzo - Gómez et al. (2015)	Estudi de cohort retrospectiu, comparatiu, multicèntric Comparació: ATB PO 6 m vs. MV140 SL 3 m. Seguiment 12 m post-intervenció.	Sexe femení; diagnòstic d'ITUr; registres amb informació suficient	Insuficiència renal crònica; tractament amb immunosupressors; falta de dades clíniques o microbiològiques	669 dones: - Grup A (n = 360): 3 m amb MV140 - Grup B (n = 339): 6 m amb ATB profilàctics o SMX/TMP (n = 271) o Nitrofurantoïna (n = 68) Càrrega basal similar (mediana): 6 ITU/pacient ($p = 0,7521$) % lliure d'ITU (Nº de dones amb 0 episodis d'ITU durant la profilaxi) - Grup A: 81% (290/360) - Grup B: 3% (9/339) ($p < 0,0001$)	ITUr: ≥ 3 ITU documentades amb cultiu en 12 m o ≥ 2 en 6 m (urocultiu positiu $> 10^3$ UFC/mL)
Carrión - López et al. (2020)	Estudi quasi-experimental. Administració SL d'una formulació bacteriana específica (prescriptor selecciona % de cada bacteri); 2 polv./diàries durant 3 m. Seguiment post-intervenció mínim per 12 m i màxim fins a 24 m (seguiment mitjà 20 m) - ≥ 12 m (81,9%) - 24 m (57,8%)	Sexe femení; diagnòstic d'ITUr; necessitat de consulta, estudi i tractament al servei d'urologia	Malaltia autoimmunitària; rebuig de la pacient a ser tractada amb la vacuna.	166 dones; edat mitjana 62,3 anys (rang 19-89); el 75,4% tenien > 50 anys; el 53,6% no presentava factors de risc associats a ITU. Historia clínica pre-intervenció (recollida durant 2,7 anys): - Mitjana de 6,2 episodis ITU/any - 4,2 urocultius/any; dels quals 2,2 urocultius positius/any - Patògens principals.: <i>E. coli</i> (74,8%); <i>K. pneumoniae</i> (10,1%);	ITU: consulta al metge d'atenció primària o a urgències per símptomes + urocultiu positiu o tira reactiva positiva ITUr: segons criteris de Grabe et al.

Autor (Any)	Disseny	Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió	Població final de l'estudi (dades basals rellevants)	Definició d'ITU/ITUr
	Controls als 3, 6, 9, 12, 18 i 24 m post-intervenció. Comparació pre- vs. post-intervenció.			<i>E. faecalis</i> (5,7%); <i>Proteus mirabilis</i> (2,3); altres (7%) - Mitjana de 7,3 envasos d'ATB/pacient/any - Cada pacient utilitzava una mitjana de 2,1 tipus d'ATB diferents/any - ATB + freqüents: fosfomicina (31,2%); amoxicil·lina-clavulànic (17,2%); norfloxacina (16,0%); ciprofloxacina (12,5%) Resistència ATB: ampicil·lina (66,9%); cotrimoxazole (46,9%); cefalosporines 1a generació (34,3%); quinolones (33,1%); amoxicil·lina/clavulànic (30,7%).	
Ramírez - Sevilla et al. (2024)	Estudi prospectiu, descriptiu, comparatiu, multicèntric MV140: 2 polv. SL/dia durant 3 m. Seguiment amb anamnesi i urocultiu a 3, 6 i 12 m post-intervenció. Estratificació basal: grup 1 (3-4 ITU) vs. ≥ grup 2 (5 ITU) - Grup 1: n = 720 (65,2 %) - Grup 2: n = 384 (34,8 %) Comparació interna: vacuna polibacteriana vs. autovacuna - Autovacuna: n = 456 (41,3%) - Vacuna polibacteriana: n = 648 (58,7%)	Sexe femení; ≥ 3 ITU no complicada en els 12 m previs a la 1era visita	Bufeta neurògena; litiasi urinària simptomàtica; catèter uretral; nefrostomia; incontinència urinària moderada-greu ; hiperplàsia benigna de pròstata (HPB) en progressió (IPSS > 20); símptomes del tracte urinari inferior en progressió; derivacions urinàries	1004 dones consecutives Edat mediana 72 anys (rang 19-97)	ITU: ≥ 10 ⁵ UFC + símptomes Eficàcia definida com 0-2 episodis d'ITU post-intervenció
Ramírez - Sevilla et al. (2022)	Estudi prospectiu, descriptiu, comparatiu, multicèntric MV140: 2 polv. SL/dia durant 3 m. Seguiment a 3 i 6 m (en tota la cohort) i 12 m (en 532 pacients, 53%) Comparació interna:	≥ 3 ITU en els 12 m previs	Bufeta neurògena; litiasi urinària simptomàtica; catèter uretral o nefrostomia; incontinència urinària moderada-	1003 pacients: - 829 dones (82,7 %) - 174 homes (17,3%) Edat mitjana 78 anys (rang 19 – 97) Historia clínica pre-vacunació (basal): - N° ITU: 3 (40,8 %), 4 (24,5%); 5 (19,0 %); 6 (9,8 %); ≥ 7 (6,0%)	ITU (definició general a l'article): ≥ 10 ⁵ bacteris en urocultiu + símptomes Eficàcia definida com 0-2 episodis d'ITU post-intervenció

Autor (Any)	Disseny	Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió	Població final de l'estudi (dades basals rellevants)	Definició d'ITU/ITUr
	- vacuna polibacteriana vs. autovacuna (en tota la cohort) - o 78,8% polibacteriana - o 21,8% autovacuna - fumadors vs. no fumadors (en 328 pacients) - o 24,6% fumadors - o 75,4% no fumadors		greu; HPB en progressió (IPSS > 15); HPB/cistocele amb RPM > 100 mL; derivacions urinàries		
Ramírez - Sevilla et al. (2019)	Estudi prospectiu, descriptiu, no comparatiu, multicèntric MV140: 2 polvoritzacions SL/dia durant 3 m. Avaluació a 3 i 6 m post-intervenció. Comparació pre- vs. post-intervenció	Antecedents de ≥ 3 ITU no complicades en els 12 m previs a la primera visita		784 pacients: - 648 dones (82,7%) - 136 homes (17,3%) Edat mitjana $73,5 \pm 12,75$ anys (rang 19-79 anys) Estat hormonal (n = 648 dones): - Postmenopàusiques (≥ 50 anys): n = 611 (94,3%) - Premenopàusiques (< 50 anys): n = 37 (5,7%) Historia clínica pre-intervenció (basal): - Patògens predominants: <i>E. coli</i> (48,5%); <i>Klebsiella</i> spp. (34,8%) - N° ITU: 3 ITU (37,2%); 4 ITU (28,1%); 5 ITU (19,5%); ≥ 6 ITU (15,1%)	ITU: símptomes clínics (disúria/pol·laciúria/alteracions micció) + urocultiu positiu ITUr: ≥ 2 ITU/6 m o ≥ 3 ITU/12 m Eficàcia definida com 0-1 episodis d'ITU post-intervenció
Lorenzo - Gómez et al. (2021)	Estudi observacional quasi-experimental de cohort prospectiva. Comparació MV140 polibacteriana vs. autovacuna. Període d'estudi: 2016-2018 Pseudo-randomització per període d'entrada: - MV140: 2016 – 2017 - Autovacuna: 2017 - 2018 Els pacients es divideixen segons si és el 1er tractament o una dosi de record (ja	Població d'edat avançada i fràgil (rang 64 – 90 anys); diagnòstic ITUr; consentiment informat obligatori (propri o per representant legal)	Al·lèrgia a components vacuna; litiasi urinària o diverticles vesicals; cirurgia d'incontinència; residu post-miccional > 100 mL	200 pacients: - 160 dones; edat mitjana 82,67 - 40 homes; edat mitjana 80,23 No diferències basals rellevants en comorbiditats ni tractament concominants entre grups. Història clínica pre-vacunació: - Mediana de 2-5 ITU/mes ($\downarrow$ n° ITU en grup que ja havia rebut 1era dosi) - QV (SF-36): 50 – 60 punts (puntuació + baixa en dones vs. homes per ambdós grups)	ITUr: ≥ 3 ITU en 12 m o ≥ 2 en 6 m Símptomes: agitació, disúria, desorientació, hematúria, olor fort orina; desorientació general

Autor (Any)	Disseny	Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió	Població final de l'estudi (dades basals rellevants)	Definició d'ITU/ITUr
	havien rebut immunoteràpia 18 m abans i reben nova pauta de 3 m): - Pacients sense immunoteràpia prèvia: n = 100 - o MV140 (n = 70): 60 dones i 10 homes - o Autovacuna (n = 30): 20 dones i 10 homes - Pacients amb dosi de reforç: n = 100 Seguiment al basal, 3, 6 i 12 m post-vacunació.				
Lopes et al. (2024)	Estudi prospectiu observacional, de vida real (“<i>real-life</i>”), no comparatiu, multicèntric MV140: 2 polvoritzacions SL/dia durant 3 m. Seguiment 12 m post-intervenció.	> 18 anys; diagnòstic d'ITUr; capacitat d'entendre i signar el consentiment informat	Antecedents de tumors genitourinaris; litiasi urinària; immunodeficiència; embaràs; ús simultani de qualsevol immunoprofilaxi o antibiòtics preventius	Reclutats consecutius: n = 125 Exclosos: n = 17 pacients - No completar tractament: 5 - Inici de profilaxi antibiòtica concomitant: 2 - Manca de dades: 10 Població final analitzada: n = 108 adults - 84 dones (77,8%) - 24 homes (22,2%) Edat mitjana 54,9 anys $\pm$ 17,8 (rang 22-88) Gravetat basal: $4,68 \pm 1,39$ ITU amb cultiu positiu (mitjana per pacient) en els 12 m pre-intervenció	ITU: símptomes clínics (disúria, pol·laciúria, febre i/o olor orina) + urocultiu positiu ($\geq 10^5$ UFC/ml) ITUr: ≥ 3 ITU amb urocultiu positiu en els 12 m previs
Nickel et al. (2024)	Estudi prospectiu observacional (sèrie de casos), unicèntric. MV140: 2 polvoritzacions SL/dia durant 3 m. Seguiment de 12 m: 3 m vacunació + 9 m període d'eficàcia; seguiment opcional fins a 15 m en una part de la cohort Prospectiu (9 m post-intervenció) vs. retrospectiu (12 m pre-intervenció)	Sexe femení; 18-80 anys; diagnòstic d'ITUr	ITU complicades; comorbiditats genitourinàries; malalties immunològiques	Reclutades: n = 67; edat mitjana 56 anys Població ITT (vacunació completada i ≥ 1 visita post-intervenció): n = 64 Seguiment opcional fins a 15 m en 54 participants Basal (pre-intervenció): - 6,8 ITU/any - Patògens predominants: <i>E. coli</i> (60%); <i>Klebsiella</i> spp. (19%); <i>Enterococcus</i> spp. (14%)	ITU clínica: símptomes clínics + prescripció mèdica d'antibiòtics per resolució ITUr: ≥ 3 cistitis no complicades en l'any previ + ≥ 1 episodi amb cultiu positiu ($\geq 10^8$ UFC/L) amb uropatogen acceptat

ATB: antibiòtic; **DC:** doble cec; **ECA:** assaig clínic aleatoritzat; **HPB:** hiperplàsia benigna de pròstata; **IPSS:** *International Prostate Symptom Score*; **ISC:** cateterisme intermitent; **ITT:** població per intenció de tractar; **ITU:** infecció del tracte urinari; **ITUr:** infecció del tracte urinari recurrent; **m:** mesos; **n:** nombre de participants; **PC:** controlat amb placebo; **PP:** població per protocol; **QV:** qualitat de vida; **RPM:** residu postmiccional; **SF-36:** *Short Form-36 Health Survey*; **SL:** sublingual; **UFC:** unitats formadores de colònies.

Font. Elaboració pròpia a partir dels estudis inclosos en la revisió.

Annex 2b. Resultats i seguretat dels estudis amb MV140.

Autor (Any)	Variables d'avaluació principals i resultats	Variables d'avaluació secundàries i resultats	Seguretat
Lorenzo-Gómez et al. (2022)	Nº d'ITU: mediana episodis/pacient durant 9 m eficàcia - Placebo: 3,0 - MV140 3 o 6 m: 0,0 ($p < 0,001$ per a ambdós grups de vacuna vs. placebo)	% de dones lliures d'ITU (nº de pacients amb 0 episodis, 9 m) - Placebo: 25% - MV140 3 m: 56% - MV140 6 m: 58% ($p < 0,001$ per a ambdós grups de vacuna vs. placebo) TIR (mediana dies) - Placebo: 48,0 - MV140 3 m i 6 m: 275,0 ($p < 0,001$ per a ambdós grups de vacuna vs. placebo) QV: SF-36 (escala 0-100) - Grups equilibrats al basal: 65,7 (placebo); 67,5 (MV140 3 m); 67,7 (MV140 6 m) - El grup placebo no va mostrar canvis significatius mentre que els grups MV140 van presentar una millora progressiva des dels 3 m (81,9) assolint la puntuació màxima als 12 m. NNT: 3,3 (3 m) vs. 3,0 (6 m) RR de recurrència (vs. placebo): - MV140 3 m: 0,59 - MV140 6 m: 0,56 3 m vs. 6 m: RR de 0,95 ns. entre ambdues durades de tractament	205 EA en 101 participants: 81,0 (placebo), 76,0 (MV140 3 m); 48,0 (MV140 6 m) EA més freqüents ($\geq 5\%$): infecció respiratòria, candidiasi, vaginitis. 7 EA greus en 5 pacients, però no relacionats amb MV140 9 RA atribuïdes a la intervenció (totes lleus) Cap mort
Lorenzo-Gómez et al. (2015)	TIR (mediana dies): - Grup A: 180 - Grup B: 19 ($p < 0,0001$) El 9,7% de les pacients del grup A van patir un nou episodi. El 100% del grup B va tenir un nou episodi.	Indicadors d'eficàcia clínica: - ARR: 90,3% - NNT: 1,1	Cap EA local ni sistèmic en grup A.
Carrión-López et.al (2020)	Reducció d'episodis d'ITU per pacient-any: ↓ 54,6 %	Nº urocultiu/any: ↓ 37,5% Urocultius positius: ↓ 56,2 % Impacte en ATB: - Consum envasos d'ATB/any: ↓ 60,7 % - Nº tipus d'ATB utilitzats: ↓ 42,5% - Consum previ mitjà: 7,3 caixes d'ATB/any	2 episodis de glossitis lleu; resolució espontània. 1 cas d'exacerbació d'artritis reumatoide als 7 dies d'iniciar el tractament, amb discontinuació del tractament.

Autor (Any)	Variables d'avaluació principals i resultats	Variables d'avaluació secundàries i resultats	Seguretat
		Probabilitat acumulada de mantenir urocultius negatius: 75,0% (3 m); 37,0% (12 m); 18,0% (24 m) Factors associats a millor resposta (↓ n° ITU/any) - Més urocultius + previs ($p < 0,0001$) - Menys factors de risc d'ITU ($p = 0,015$) - Millora simptomàtica reportada ($p < 0,0001$) - Només infeccions per <i>E. coli</i> ($p < 0,001$) % lliure d'ITU en punts temporals: 74,4 % (3 m); 68,1% (6 m); 52,4% (12 m); 44,5% (24 m)	
Ramírez-Sevilla et al. (2024)	N° de 0-2 episodis d'ITU als 3, 6 i 12 m post-intervenció: 91,7% (3 m); 82,3% (6 m); 57,6% (12 m) Patògens predominants: <i>E. coli</i> (64,3%); <i>K. pneumoniae</i> (24,3%); <i>Proteus vulgaris</i> (5,9%); <i>E. faecalis</i> (3,5%); <i>P. aeruginosa</i> (1,4 %); <i>C. koseri</i> (0,5%).	Distribució pacients segons edat: < 30 anys (1,9%); 30-50 anys (5,4%); 50-70 anys (26,5%); > 70 anys (66,1%) 0-2 episodis d'ITU per tipus d'immunoprofilaxi als 3, 6 i 12 m post-intervenció - <u>Vacuna polibacteriana:</u> 95,8% (3 m); 88,4% (6 m); 56,1% (12 m) - <u>Autovacunes:</u> 85,7% (3 m); 73,6% (6 m); 60,2% (12 m) Diferències significatives a favor de la vacuna ($p < 0,05$). 0-2 episodis d'ITU per grup basal als 3, 6 i 12 m post-intervenció: - <u>Grup 1:</u> 97,7% (3 m); 91,1% (6 m); 64,7 % (12 m) - <u>Grup 2:</u> 80,2% (3 m); 64,3% (6 m); 40,0% (12 m) Diferències significatives en el grup 1 ($p < 0,05$)	EA lleus en 1,36 % de les pacients. En vacuna polibacteriana: boca seca (n = 8), gastritis (n = 4), nàusees (n = 3). Cap EA reportat en autovacuna. Cap abandonament del tractament durant el seguiment.
Ramírez - Sevilla et al. (2022)	N° de 0-2 episodis d'ITU als 3, 6 i 12 m post-intervenció : 95,5% (3 m); 86,8% (6 m); 54,7% (12 m) Patògens predominants: <i>E. coli</i> (58,4%); <i>K. pneumoniae</i> (24,2%); <i>Proteus spp</i> (6,5%); <i>E. faecalis</i> (6,8%); <i>P. aeruginosa</i> (2,7 %); <i>C. koseri</i> (1,4%).	Distribució ITU segons edat: <30 anys (1,9%); 30-50 anys (3,9%); 50-70 anys (25,6%); > 70 anys (68,6%) Vacuna polibacteriana vs. autovacuna (0-1 ITU; n = 1003): - Vacuna polibacteriana: 74,5% (3 m); 61,0% (6 m); 38,8% (12 m). - Autovacuna: 82,7% (3 m); 68,0% (6 m); 28,2% (12 m). $p = 0,04$ (3 m); 0,25 (6 m); 0,63 (12 m) Fumadors vs. no fumadors (0-1 ITU; n = 328): - Fumadors: 80,2% (3 m); 65,5% (6 m); 53,9% (12 m). - No fumadors: 85,8% (3 m); 66,8% (6 m); 20,0% (12 m). $p = 0,41$ (3 m); 0,27(6 m); 0,21 (12 m)	EA en 1,49% (15 pacients), durada < 15 dies. En vacuna polibacteriana: boca seca (n = 8), gastritis (n = 4), símptomes gripals (n = 3). Cap EA reportat en autovacuna. Cap abandonament del tractament durant el seguiment.
Ramírez-Sevilla et al. (2019)	N° de 0-1 episodis d'ITU als 3 i 6 m post-intervenció : 71,7 % (3 m); 64,7 % (6 m) % lliure d'infecció (0 episodis d'ITU): 44,1 % (3 m); 32,3 % (6 m)	Eficàcia segons sexe: - Dones (n = 648) - o % lliure d'infecció: 45,4% (3 m) vs. 32,7 % (6 m) - o 0-1 ITU: 73,9 % (3 m) vs. 65,9 % (6 m) - Homes (n = 136) - o % lliure d'infecció: 38,2 % (3 m) vs. 30,1 % (6 m) - o 0-1 IU: 61,0 % (3 m) vs. 58,8 % (6 m)	EA lleus i locals: boca seca (8); gastritis (4); nàusees/malestar (3). Durada < 7 dies (excepte 2 casos de boca seca, 15 dies). 3 pacients van parar el tractament durant 10 dies per febre, derivada d'una infecció respiratòria.

Autor (Any)	Variables d'avaluació principals i resultats	Variables d'avaluació secundàries i resultats	Seguretat
		Eficàcia segons estat menopàusic: - Premenopàusiques: % lliure d'infecció: 27,0 % (3 m) vs. 18,9 % (6 m) 0-1 ITU: 64,8 % (3 m) vs. 56,7 % (6 m) - Postmenopàusiques (≥ 50 anys) % lliure d'infecció: 46,5 % (3 m) vs. 33,6 % (6 m) 0-1 ITU: 74,5 % (3 m) vs. 66,5 % (6 m)	Cap abandonament definitiu del tractament. Cap EAG reportat.
Lorenzo - Gómez et al. (2021)	Reducció episodis d'ITU: - Mediana de 0,0-0,3 ITU/mes post-intervenció - Total de la mostra: ↓ de la mitjana d'episodis anuals de 5,1 a 0,8 ($p < 0,001$) Subjectes lliures d'ITU: el 60,0% d'individus que van rebre MV140 es van mantenir totalment lliures d'ITU vs. 0% individus en els grups d'autovacuna	QV (SF-36; mediana) pre- vs. post-intervenció: 68 – 92 punts - dones 1a MV140: 57 → 87 1a autovacuna: 58 → 71 - Reforç MV140: 56 → 92 - Reforç autovacuna: 50 → 75 - homes 1a MV140: 58 → 88 1a autovacuna: 59 → 68 - Reforç MV140: 60 → 89 - Reforç autovacuna: 61 → 87 Comparativa d'eficàcia (MV140 vs. autovacuna) <u>Magnitud de la reducció d'episodis d'ITU:</u> 7 vegades en grup d'autovacuna fins a 40 vegades en les dones que rebien MV140 per 1er cop. <u>Superioritat de la MV140:</u> en tots els grups analitzats, MV140 va mostrar una reducció de les ITU significativament major que les autovacunes ($p < 0,05$) Resultats al final del seguiment: ns. en nº ITU entre sexes, ni entre grups que rebien tractament per 1er cop i els que rebien la dosi de record.	Cap EA local ni sistèmic.
Lopes et al. (2024)	Taxa d'infecció individual als 12 m post-intervenció: ↓ mitjana de 3,20 episodis/any/pacient ($p < 0,001$); ↓ relativa del 67,0% dels episodis d'ITU % de pacients lliures d'ITU durant els 12 m post-intervenció: 38% Distribució clínica als 12m post-intervenció: 34% (36/108 pacients) ≥ 1-2 ITU 28% (31/108 pacients) ≥ 3 ITU	Efectivitat en subgrups i factors de risc: - Gènere: ns. en ↓ episodis entre dones i homes (66,2% vs. 73,2%; $p = 0,129$) - Edat: ↑ reducció ITU en pacients de més edat ($p = 0,078$), correlació estadísticament significativa en dones ($p = 0,014$) - Estat menopàusic: dones postmenopàusiques reducció > premenopàusiques (74,4 % vs. 59,4%; $p = 0,029$) Severitat/durada símptomes: 73,0% (49/67 pacients amb recidiva) van reportar una ↓ en la gravetat i/o durada dels símptomes. Satisfacció global pacient post-tractament (escala 1-10): mitjana 7,52 $\pm$ 1,95/10; alt grau de satisfacció (58,0% pacients van puntuar amb ≥ 8).	5 pacients van reportar EA: fatiga (2); nàusees (2; molèsties abdominals (1). Tots lleus, autolimitats i sense discontinuació. Mal gust de l'esprai no considerat EA.

Autor (Any)	Variables d'avaluació principals i resultats	Variables d'avaluació secundàries i resultats	Seguretat
Nickel et al. (2024)	% de pacients lliures d'episodis d'ITU durant període d'eficàcia - Anàlisi ITT: 40,6% - Anàlisi PP: 41,3%	↓ del 75,9% de la taxa d'infecció (pre- vs. post-intervenció): de 0,58 a 0,14 ITU/pacient/mes ↓ significativa del N° total d'ITU i del N° de pacients amb ITU en cada període de seguiment de 3 m. Mediana d'episodis d'ITU/trimestre (població PP): de 1,25 a 0,0 Satisfacció als 12m: - 8,3 % pacients van reportar una millora “moderada o marcada” - QV (SF-12): millora de la puntuació mitjana en 1,5 punts vs. basal - 58,1% “molt satisfetes, complagudes o encantades” amb el tractament Microbiologia post-vacunació: es va obtenir confirmació per cultiu en el 68,6% dels episodis d'ITU durant el període d'eficàcia. Les soques bacterianes predominants es van mantenir estables respecte al nivell basal. Subgrups: - Pre-menopàusiques: 63,6% (14/22) lliures d'ITU - Post-menopàusiques: 33,3% (13/42) ($p = 0,012$) En dones postmenopàusiques, el suplement d'estrògens va mostrar ns. en la taxa d'èxit de la vacuna (33,3% amb estrògens vs. 26,7% sense; $p = 0,654$)	98 EA en 45 pacients 14 RA en 9 pacients potencialment relacionats amb MV140: erupció/sensibilitat cutània (4); cremor/sensibilitat mucosa (5); molèsties gastrointestinals superiors (4); fatiga (1). Tots lleus i resolts < 3 mesos. 13 EA greus, cap relacionat amb la vacuna 1 retirada per ansietat/pànic no atribuïble al producte

ARR: reducció del risc absolut; **escala GRA:** *Global Response Assessment*; **EA:** efectes adversos; **HPB:** hiperplàsia benigna de pròstata; **ISC:** cateterisme intermitent; **ITT:** població per intenció a tractar; **m:** mesos; **NNT:** nombre necessari a tractar; **PP:** van completar l'estudi segons protocol; **QV:** qualitat de vida; **RA:** reaccions adverses; **RMP:** residu post-micional; **RR:** risc relatiu; **ns.:** diferència no significativa.

Font. Elaboració pròpia a partir dels estudis inclosos en la revisió.

Annex 3. Característiques metodològiques, resultats i seguretat dels estudis amb OM-89 (Uro-Vaxom®)

Autor (any)	Bauer et al. (2005)	Brodie et al. (2020)
Disseny	ECA doble cec, paral·lel, controlat amb placebo, multicèntric i diversos països europeus. Règim dosificació: 1 càpsula/dia durant 3 m, pausa de 3 m i 3 reforços de 10 dies (durant els m 7-9). Seguiment total de 12 m (post-intervenció). Visites programades: dia 0 (inclusió), dies 30, 90, 180, 270, i visita final dia 360; amb visites addicionals si ITU	Retrospectiu, unicèntric. Règim dosificació: 6 mg/dia durant 90 dies, interrupció de 3 m, i després els 10 primers dies dels m 7, 8 i 9 (reforç). Traçabilitat de seguiment documentat/registrat en notes: mediana 100 dies (1-279).
Criteris d'inclusió	Sexe femení; 18-65 anys; historial d'ITUr (≥ 3 episodis documentats any previ); tenir ITU aguda a la visita d'inclusió	Pacients amb diagnòstic clínic d'ITUr (abans d'iniciar OM-89, si presentaven recurrència aguda, 1er tractament antibiòtic i inici OM-89 un cop orina estèril)
Criteris d'exclusió	Trastorns urogenitals complicats o neurògens; febre severa; malaltia CV severa; insuficiència renal/hepàtica; prohibit antibioteràpia a llarg termini i immunomodulació recent o concomitant	Reflux vesicoureteral, uropatia obstructiva, litiasi urinària, insuficiència renal (creatinina sèrica > 120 mmol/l) i procediments urològics inductors d'ITU
Població final estudi	454 dones aleatoritzades ITT: aleatoritzades amb ≥ 1 dosi d'intervenció ($n = 453$) - OM-89: $n = 231$ - Placebo: $n = 222$ PP: compliment estricte dels criteris de diagnòstic; seguiment complet de les 6 visites, adherència $\geq 70\%$ règim dosificació - OM-89: $n = 171$ - Placebo: $n = 179$	79 pacients: - 75 dones (95%) - 4 homes (5%) Edat mitjana 56 (rang 19-90 anys)
Definició d'ITU/ITUr	ITU aguda: recompte bacterià urinari de $\geq 10^3$ /mL, després de ≥ 1 setmana sense antiinfecciosos + ≥ 2 de 3 símptomes (disúria/pol·laciúria/cremor a la micció) durant ≥ 2 dies	ITU: bacteriúria ($\geq 10^3$ UFC/mL) + símptomes o cultiu d'orina positiu + símptomes ITUr: ≥ 2 ITU/6 mesos o ≥ 3 ITU/12 mesos
Variables d'avaluació principals i resultats	Incidència d'ITU aguda (taxa mitjana ITU/any): 1,28 (placebo) vs. 0,84 (OM-89) ($p < 0,003$) $\rightarrow$ $\downarrow$ del 34% taxa de recaigudes en els pacients tractats amb OM-89 Proporció pacients amb ≥ 1 ITU post-basal (% post-basal): 93/231 pacients (40,3%) (OM-89) vs. 122/222 pacients (55,0%) (placebo) ($p = 0,001$; OR 0,55) $\rightarrow$ reducció de 14,7% (IC95% -23,8% a -5,6%); 185 episodis ITUr totals (OM-89) vs. 276 episodis (placebo) Recurrència per pacient (distribució n° ITU/pacient): 0 ITU: 55,0% (OM-89) vs. 41,9% (placebo)	N° d'ITU/any: 3,14 (any pre-intervenció) vs. 1,53 any posterior vacunació) ($p < 0,05$)
Variables d'avaluació secundàries i resultats	Intensitat dels símptomes: en població ITT reducció no significativa ($p > 0,05$) en freqüència del 3 símptomes; en població PP significativament favorable a OM-89 pels 3 símptomes en 4rta visita.	Satisfacció del pacient: 32/53 pacients (60,4%) van informar d'una valoració de satisfacció positiva; 16/53 (30,2%) van informar d'un canvi equivoc en els símptomes; 5/53 (9,4%) van tenir EA.

Autor (any)	Bauer et al. (2005)	Brodie et al. (2020)
	Durada d'ITU aguda (nombre de dies): $1,95 \pm 3,97$ vs. $3,82 \pm 8,61$ dies → reducció 49% en el grup OM-89 respecte placebo (amb tendència a la significació estadística) Ús d'antiinfecciosos (nº de prescripcions): $2,44 \pm 1,75$ (OM-89) vs. $2,79 \pm 2,07$ (placebo) ($p = 0,005$) Valoració global d'eficàcia per investigadors i pacients: millora lleu o marcada; 10% dels pacients van reportar una valoració de sense canvis.	Taxa de resposta en grup de pacients (segons cultiu): - Pacients amb <i>E. coli</i>: 59% - Pacients amb flora mixta: 0% - Taxa de resposta global, independentment del bacteri cultivat: 59,4% - No diferències significatives entre pacients amb diferents patògens ($p < 0,76$)
Seguretat	EA totals/pacients afectats: 161 EA en 75 pacients (OM-89) vs. 192 en EA en 71 pacients (placebo); 13% relacionats amb el tractaments a ambdós grups. EA més freqüent: cefalea seguida de trastorns gastrointestinals EAG: 11 (OM-89) vs. 4 (placebo), cap d'ells relacionat amb la medicació d'estudi	5/53 (9,4%) van reportar EA adversos: símptomes uretrals, erupció, molèsties gastrointestinals, hipertensió. Cap cas d'anafilaxi

CV: cardiovascular; **EA:** esdeveniments adversos; **EAG:** esdeveniments adversos greus; **ECA:** assaig clínic aleatoritzat; **IC:** interval de confiança; **ITT:** població per intenció de tractar (els que van començar l'estudi); **ITU:** infecció del tracte urinari; **ITUr:** infecció del tracte urinari recurrent; **n:** mida de participants; **OR:** *odds ratio*; **post-basal:** qualsevol moment després de la visita inicial; **p:** valor de significació estadística; **PP:** població per protocol (els que van complir tot el protocol); **UFC:** unitats formadores de colònies.

Font. Elaboració pròpia a partir dels estudis inclosos en la revisió.

Annex 4. Característiques metodològiques, resultats i seguretat dels estudis amb autovacuna bacteriana individualitzada

Autor (any)	Ciudin et al. (2024)	Iftimie et al. (2025)	Ciudin et al. (2025)
Disseny	Estudi prospectiu observacional unicèntric obert; seguiment mitjà 3 anys	Estudi pilot retrospectiu unicèntric; seguiment 12 m	Estudi prospectiu observacional, unicèntric; seguiment 12 m
Criteris d'inclusió	Sexe masculí; 18 anys; diagnòstic d'ITUr; absència d'immunoteràpia prèvia; seguiment ≥ 1 any	≥ 18 anys; UTIr complicada o no complicada	>18 anys; antecedent d'ITUr; cultiu positiu amb uropatògens MDR ($>10^5$ UFC/mL); tractament amb ATB intravenós; capacitat de completar el seguiment de 12 m
Criteris d'exclusió	Cirurgia prèvia de pròstata o bufeta; tractament diürètic; insuficiència renal crònica; patologies que simulin ITU (litiasi vesical, tumor vesical, reflux, vesicoureteral, litiasi renal/ureteral, tuberculosi urinària); antibioteràpia supressiva concomitant	< 18 anys; deteriorament cognitiu	Embaràs/lactància; anomalies urològiques greus; immunodepressió; al·lèrgia greu a vacunes; incapacitat de seguir protocol estudi
Població final estudi	49 homes Edat mitjana 72 ± 15 anys (mediana 61)	49 pacients: - 29 dones (59,2%) - 20 homes Edat 14-92 anys (mitjana edat 61 anys)	40 pacients (82,5% dones) Edat 32-75 anys
Definició d'ITUr/ITUr	ITUr: diagnòstic clínic (no s'especifica l'indar numèric)	ITU: $\geq 10^5$ UFC + símptomes clínics ITUr: ≥ 3 episodis /12 m o ≥ 2 episodis/6 m	ITU: $\geq 10^5$ UFC/mL + símptomes. ITUr: ≥ 3 episodis/12 m previs o ≥ 2 episodis/6 m previs
Variables d'avaluació principals i resultats	Incidència anual d'episodis d'ITU calculada després de ≥ 6 mesos post-tractament: 5,3 ITU/any (basal) $\rightarrow$ 1,2 ITU/any (final)	Nº d'episodis d'ITU l'any pre- vs. l'any post-intervenció: 3,73 a 0,98 ITU/pacient ($p < 0,001$)	Mitjana d'episodis d'ITU/pacient: de 4,2 a 1,5 ($p < 0,001$) 168 ITU/any (basal) a 61 ITU/any (12 m); $\downarrow$ del 63,7% del Nº total d'ITU
Variables d'avaluació secundàries i resultats	Efecte acumulatiu per rondes: -33,7% (1a ronda); -33,3% (2a); -45,5% (3a) Qualitat de vida i símptomes: millora IPSS (-32%) i IPSS-QoL (-54%) Rondes necessàries: mitjana $1,8 \pm 0,8$; 26/49 amb 1 ronda, 23/49 > 1 ronda Retractament: 9 pacients van requerir noves rondes durant el seguiment Microbiologia: resposta sostinguda independentment del Nº de bacteris	Proporció de pacients amb ≥ 3 ITU/any: 87,7% pre-intervenció vs. 14,3% post-intervenció Evolució temporal de l'eficàcia: màxima eficàcia als 3 mesos; efecte sostingut fins als 12 m Hospitalitzacions: $\downarrow$ nº de pacients hospitalitzats i $\downarrow$ nº total ingressos Microbiologia: $\downarrow$ cultius positius i $\downarrow$ cultius polimicrobians Factors associats a recurrència: urostomia, insuficiència renal crònica i immunosupressió	Temps fins a 1era recurrència d'ITU: 3,0 m pre-intervenció a 3,9 m post-intervenció ($p < 0,001$) Cultius negatius: 0 (basal), 24 (3 m), 28 (6 m) i 22 (12 m) Evolució del perfil de resistència bacteriana: 100% MDR a basal; a 12 m, 26 pacients (65%) transició a MULTI-S Ús d'antibiòtics: $\downarrow$ consum antibiòtic (-74,4%) Hospitalització i ús de recursos sanitaris: $\downarrow$ dies d'hospitalització (-184 dies)
Seguretat	Sense EA greus relacionats amb el tractament. Bona tolerabilitat global. No abandonaments per toxicitat durant el seguiment.	No es van descriure EA greus associats al tractament. Bona tolerabilitat clínica.	EA principalment leus i autolimitats. No reaccions greus ni hospitalitzacions atribuïbles al tractament. Sense interrupcions per toxicitat.

EA: esdeveniments adversos; ITU: infecció del tracte urinari; NNT: nombre necessari a tractar; QV: qualitat de vida; RA; reaccions adverses; RR; risc relatiu; TIR: temps fins a la primera recurrència.

Font. Elaboració pròpia a partir dels estudis inclosos en la revisió.