



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**UTILIDAD DEL LIOFILIZADO DE E.COLI (URO-VAXOM®) EN LA  
PREVENCIÓN DE RECURRENCIAS DE INFECCIÓN EN VÍAS URINARIAS EN  
NIÑOS  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

—  
—  
PRESENTA:

**Dr. Francisco Goldaracena Orozco**

TUTOR

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA



MÉXICO, D.F.

2010

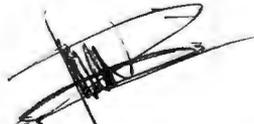
**Utilidad del liofilizado de E.coli (Uro-vaxom®) en la prevención de  
recurrencias de infección en vías urinarias en niños.  
Revisión Sistemática de la literatura.**



**DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ  
DIRECTOR GENERAL  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**



**DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO  
TUTOR DE TESIS**

## INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO	3
JUSTIFICACION	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
OBJETIVO GENERAL	9
OBJETIVOS ESPECIFICOS	9
MATERIAL Y METODOS	9
METODOS DE LA REVISION	10
DISEÑO DEL ESTUDIO	11
RESULTADOS	12
ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS, ALEATORIZADOS	13
ESTUDIOS DE COHORTE	15
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	20
REFERENCIAS	21
ANEXO 1. TABLAS RESUMEN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	27

**Utilidad del liofilizado de E.coli (Uro-vaxom®) en la prevención de  
recurrencias de infección en vías urinarias en niños.  
Revisión Sistemática de la literatura.**

**RESUMEN**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en la que se incluyeron cinco estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, tres de los cuales son ensayos clínicos controlados y aleatorizados y dos de ellos son estudios de cohortes, en los que se evaluó la eficacia del liofilizado de E. coli OM 89 (Uro-Vaxom) en la prevención de recurrencias de infección de vías urinarias recurrentes en niños.

Se realizó la búsqueda de la literatura en las siguientes bases de datos Lilacs, Registro Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Library), EMBASE y en MED LINE por medio del buscador de PubMed, con las palabras clave Urinary tract infections and Uro-vaxom or *Escherichia coli extract or OM 8930*, sin restricción de idioma, limitado a estudios en humanos y niños (0-18 años) y a ensayos clínicos controlados, aleatorizados y de cohorte. Se encontraron 7 artículos, de los cuales se incluyeron 4, 2 ECCA y 2 de cohorte que cumplieron con los criterios de inclusión y se calificó el nivel de evidencia con la escala de Oxford.

El liofilizado de E. coli OM89 (uro-vaxom) como profilaxis para las recurrencias de las infecciones de vías urinarias en niños parece tener cierta utilidad, se reportan recurrencias en los niños tratadas del 39% al 47% en los casos de niños que no cuentan malformaciones de las vías urinarias, RVU o

alteraciones de la cinética vesical y en el 51.8% de los casos en niños que si las tienen. Se reporta que la protección dura de 6 meses a 3 años.

Con la evidencia disponible no puede recomendarse el uso de liofilizado de E. coli OM89 (uro-vaxom) como tratamiento profiláctico para la prevención de las recurrencias de infección de vías urinarias en niños.

El liofilizado de E. coli OM89 no tiene efectos adversos ya que en los estudios analizados únicamente un paciente presentó vómito como efecto secundario. Se requieren más investigaciones escrupulosamente diseñadas para poder concluir y emitir alguna recomendación.

aunque fue de intensidad suficiente como para suspender el tratamiento, por lo que se puede considerar que su perfil de seguridad es bueno.

## ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

La infección de vías urinarias (IVUS) es una patología frecuente en niños. Aproximadamente 1 a 8% de los niños entre un mes y 11 años de edad experimentan por lo menos una infección urinaria (1,2,3). Las bacterias Gram negativas se encuentran como causa principal de las infecciones del tracto urinario; siendo E. Coli la más frecuente de estas encontrándose en 80 - 90% de los casos tanto en el primer episodio como en los casos de recurrencias. (4)

Los signos (fiebre, dolor supra-púbico y en flancos) y la sintomatología clásica (frecuencia, disuria, urgencia, incontinencia, vomito, fiebre) de una infección de vías urinarias se encuentran presentes en niños mayores. Sin embargo, suelen estar ausentes en la primera infancia cuando predominan los síntomas inespecíficos y sistémicos, mismos que consisten en fiebre, letargo, irritabilidad, anorexia y vómitos. (5)

Hasta un 30% de los niños que presentan una infección urinaria presenta cuadros recurrentes que se asocian con la presencia de Reflujo vesico-ureteral (RVU), malformaciones de las vías urinarias e inestabilidad vesical (4), en la patogenia de éstos cuadros juega un papel importante la respuesta inmune local; los anticuerpos de la mucosa primordialmente del isotipo IgA que son capaces de atravesar las membranas mucosas e impedir la entrada de los microorganismos, de ahí que tanto la IgA como la IgM son importantes mecanismos de defensa de las mucosas frente a la colonización de bacterias, virus u hongos. Existen dos subclases de IgA: IgA1 e IgA2, con diferente

distribución en los tejidos corporales, en las secreciones mucosas del 40 al 60% de la IgA es del tipo 1 y el resto corresponde a la IgA2. El papel biológico de la IgA en las secreciones radica en que posee función antibacteriana porque impide la adherencia y colonización de las superficies mucosas. Además puede neutralizar toxinas bacterianas y llevar a cabo una acción antiparasitaria.

Es posible que estos factores inmunológicos jueguen cierto papel patogénico en la propensión a infección urinaria, ya que se ha observado un nivel de IgA secretora significativamente más bajo en la orina de niñas y mujeres adultas que presentan infecciones urinarias recurrentes con respecto a grupos control no infectadas (0.45 mg/gm/creatinina, 0.08 a 0.75 mg/gm/creatinina) (7,8) y la tasa de excreción urinaria de IgA es mayor (2.0 mg/gm/creatinina, 0.44 a 3.69 mg/gm/creatinina) en niñas con infección de vías urinarias sintomática asociada a la presencia de malformaciones en las vías urinarias.

Una complicación común de las infecciones urinarias es la presencia de cicatrices renales (5% a 30%) dichas cicatrices constituyen un factor de riesgo importante para desarrollar hipertensión arterial, pre-eclampsia o eclampsia y enfermedad renal terminal (9,10,11).

Debido a la presencia de cistitis y el riesgo de daño renal permanente inducido por la pielonefritis, muchos niños reciben de manera intermitente o constante tratamiento con antibióticos por largo tiempo con la finalidad de prevenir las recurrencias, los antibióticos utilizados en estos casos son: cotrimoxazol, nitrofurantoina, ampicilina o trimetoprim (12) por tiempo variable. Sin embargo,

el uso prolongado de estos fármacos pueden causar efectos secundarios y favorecer el desarrollo de cepas bacterianas resistentes, lo que lleva a costos más elevados de la asistencia a estos pacientes (13,14,15). Además de que eventualmente el efecto de la profilaxis con antibióticos es limitado y las infecciones reaparecen después de discontinuar el tratamiento.

Montini (29) realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado multi-céntrico en 338 niños de 2 meses a 7 años de edad con un primer episodio de infección urinaria en el que se evaluó el uso de profilaxis vs. no profilaxis y que tuvieron seguimiento a un año, en dicho ensayo se reporta que no existe diferencia en cuanto a la tasa de reducción de infecciones urinarias febriles recurrentes posterior a un primer episodio 12 (9.45%) de 127 niños presentaron recurrencias en el grupo sin profilaxis y 15 (7.11%) de 211 niños en el grupo que recibió profilaxis; por su parte, Garin (30) demostró que no había beneficio de recibir profilaxis vs. no recibirla para prevenir nuevos episodios y que inclusive se incrementaban las resistencias de los patógenos urinarios a los antibióticos comúnmente utilizados.

El extracto proteínico, liofilizado bacteriano OM-89 (Uro-Vaxom®), (Laboratorios OM S.A., Ginebra, Suiza) que contiene componentes inmunostimuladores extraídos de *Escherichia Coli* uropatogénica ha mostrado proteger contra infecciones bacterianas en el ratón y de reducir la incidencia de infecciones recurrentes de vías urinarias inferiores en mujeres adultas. El mecanismo de acción del liofilizado bacteriano OM89 consiste en estimular de manera inespecífica al sistema inmune asociado a las mucosas y al sistema fagocítico mono-nuclear. Esta propiedad inmunológica incluye la estimulación

de diferentes mecanismos inmunológicos de defensa: Por un lado in Vitro el OM-89 favorece la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ), interleucina-1, interleucina-2, interferón- $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) por las células mono-nucleares que median y aumentan la respuesta inmunitaria. (16, 17, 18) y por el otro lado estimula la producción de macrófagos (19,20), aumentando la expresión de moléculas de adhesión en los polimorfo-nucleares (21) además de activar las células NK (16,22).

Se ha descrito que el liofilizado bacteriano OM89 participa en la activación policlonal inespecífica sobre linfocitos B al observarse que induce la proliferación de linfocitos B de Bazo de ratón en cultivo y linfocitos de sangre periférica de humanos en cultivo (22,23,24) y en la activación de linfocitos T al observarse que cuando se añade liofilizado bacteriano OM89 a cultivos in Vitro de bazo y de linfocitos de sangre periférica de humanos estimulados con mitógenos para linfocitos T, se presenta una mayor proliferación de dichos linfocitos (25)

En los macrófagos, el liofilizado bacteriano OM89 promueve la utilización de la vía de las hexosas mono-fosfato y por tanto la capacidad de formar y liberar el anión súperoxido (22), provoca la síntesis de Prostaglandina E y la generación de productos oxidados de nitrógeno (17). Otra de sus propiedades es inducir la citotoxicidad antitumoral en los macrófagos de medula ósea (23) así como la capacidad lítica sobre los parásitos intra-celulares (22) y la de activar a los macrófagos para destruir distintos patógenos (18).

En modelos experimentales el liofilizado bacteriano OM89 es capaz de incrementar la concentración de IgA secretora con cierta especificidad contra los antígenos de E. Coli en mucosa intestinal y urinaria de ratones (26,27).

En el caso de niños con Infecciones recurrentes de vías urinarias (IRVU) en quienes se documenta la presencia de niveles bajos de IgA secretora en orina, se ha demostrado que la administración del liofilizado OM89 incrementa la concentración de IgA secretora en orina y éste hecho se asocia a menor incidencia de Infección de vías urinarias (28). También se ha observado que el liofilizado OM89 posee efecto inmuno-adyuvante, ya que se asocia con incremento de algunas respuestas humorales específicas (23, 26).

## **JUSTIFICACION**

Con el tiempo, los niños con infección de vías urinarias recurrentes pueden presentar complicaciones con importante repercusión en la función renal que los lleva a enfermedad terminal, durante los episodios de recurrencias los pequeños reciben innumerables tratamientos con distintos antibióticos que resuelven temporalmente la problemática, clásicamente se han tratado con profilaxis a base de antibióticos por tiempo prolongado, la desventaja del uso prolongado de los antibióticos es la probabilidad de desarrollar efectos adversos, así como la emergencia de cepas bacterianas cada vez más resistentes, y por otro lado, ningún anti-microbiano reduce la probabilidad de re-infección después de que el tratamiento se ha discontinuado. Actualmente existe evidencia que demuestra poca o ninguna utilidad del uso de profilaxis

con antibióticos para la prevención de recurrencias de infección urinaria en niños.

Las principales causas de las recurrencias son: el incremento en las resistencias a los distintos antimicrobianos y el deterioro de los mecanismos de defensa del huésped. Por estas razones, se buscan fármacos inmunomoduladores capaces de fortalecer dichos mecanismos inmunes de defensa naturales del organismo.

El efecto terapéutico del liofilizado bacteriano OM89 consiste en la estimulación de las células inmuno-competentes, que se da por la administración oral del antígeno de E. coli que es presentado al tejido linfoide de las placas de Peyer y condiciona activación de los linfocitos y producción de anticuerpos tanto humorales como locales.

Se ha reportado en la literatura la eficacia del liofilizado bacteriano OM89 en la prevención de recurrencias de infecciones de vías urinarias en mujeres adultas; sin embargo no se ha documentado si en niños también constituye una alternativa para la prevención de las recurrencias. De ahí la importancia de realizar esta revisión sistemática.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Aproximadamente del 1 al 8% de los niños entre un mes y once años de edad presentan por lo menos un episodio de infección de las vías urinarias, el índice de recurrencia de éstos episodios se reporta entre el 30% y el 40%. El uso de

bajas dosis de antibióticos como profilaxis para las infecciones recurrentes de vías urinarias es una práctica común, sin embargo, la evidencia actual demuestra la pobre o nula eficacia de ésta práctica y por otro lado es bien sabido que la terapia anti-microbiana prolongada contribuye al desarrollo de resistencias bacterianas. El objetivo de esta revisión fue determinar la eficacia del liofilizado bacteriano OM89 en la prevención de recurrencias de infección de vías urinarias en niños.

#### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la eficacia y seguridad del extracto liofilizado de E. coli (Uro-Vaxom) en la prevención de recurrencias de infección de vías urinarias en niños.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Evaluar la eficacia del extracto liofilizado de E. coli (Uro-Vaxom) en la prevención de recurrencias de infección de vías urinarias en niños.-

Evaluar la seguridad del extracto liofilizado de E. coli (Uro-Vaxom) utilizado para la prevención de recurrencias de infección de vías urinarias en niños.

#### **MATERIAL Y METODOS**

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios:

Se realizó la búsqueda de la literatura pertinente de la siguiente forma:

- Registro Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Library). The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Bases de datos electrónicas: Medline, EMBASE y Lilacs.
- Se utilizaron buscadores como PubMed (Se utilizó MeSH database para Uro-Vaxom)
- Listas de referencias de artículos, revisiones y ensayos pertinentes.
- No hubo restricciones de idioma.
- Estrategias de búsqueda electrónica

La estrategia de búsqueda en MED LINE por medio del buscador de PubMed para el uso de liofilizado bacteriano OM89 y/o Uro-Vaxom en infección de vías urinarias recurrentes en niños incluyó:

1. Urinary tract infections. Limits: Humans, All Child: 0-18 años
2. Uro-vaxom or *Escherichia coli* extract or OM 8930
3. 1 and 2
4. All languages
5. Randomized Control Trials and cohorts

## **METODOS DE LA REVISIÓN**

La estrategia de búsqueda descrita anteriormente fue utilizada de forma independiente por tres investigadores para obtener los resúmenes de los estudios pertinentes para la revisión, Todos los resúmenes fueron sometidos a

evaluación de forma independiente por dos revisores, quienes descartaron los estudios que no cumplieran con los criterios de inclusión.

De cada uno de los estudios incluidos se obtuvo la siguiente información: el número de pacientes incluidos, la edad, el sexo, el tipo, dosis y tiempo de duración de los antibióticos utilizados, la frecuencia, el esquema de dosis de liofilizado bacteriano OM89, la duración del tratamiento, la presencia de IVU durante el tratamiento y las reacciones adversas presentadas.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **Revisión sistemática de la literatura**

Se incluyeron los siguientes tipos de estudio:

- Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) del tratamiento con liofilizado bacteriano OM89 en niños con infección de vías urinarias recurrentes.
- Ensayos clínicos controlados no aleatorizados del tratamiento con liofilizado bacteriano OM89 en niños con infección de vías urinarias recurrentes.
- Estudios de cohorte del tratamiento con liofilizado bacteriano OM89 en niños con infección de vías urinarias recurrentes.

#### **Tipos de participantes:**

- Niños menores de 18 años con infección de vías urinarias recurrentes que hayan recibido tratamiento con extracto de liofilizado bacteriano OM89 (Uro-vaxom) como profilaxis para nuevos eventos de IVU.

#### **Tipos de intervención:**

- Tratamiento con liofilizado bacteriano OM89 y antibiótico versus antibiótico profiláctico.
- Tratamiento con liofilizado bacteriano OM89 versus placebo.
- Tratamiento con liofilizado bacteriano OM89 versus antibiótico.

## **RESULTADOS**

### **Resultados de la búsqueda**

En la búsqueda se encontraron un total de 7 publicaciones de las cuales se eliminaron 2 por incluir pacientes adultos a partir de los 18 años y 1 de los mismos autores que contenía la misma población de estudio y resultados pero en diferente revista. Se incluyeron en la revisión 4 estudios, 2 ensayos clínicos controlados y aleatorizados y 2 estudios de cohorte -que cumplieron con los criterios de inclusión.

## ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS, ALEATORIZADOS SIN CEGAMIENTO

**1. Autor:** Bernhard Lettgen y cols.

**Título:** Influence of Uro-Vaxom on sIgA level in urine in children with recurrent urinary tract infections.

**Referencia:** Current Therpeutic Research, 1996, 57(6): 1-7

**Nivel de evidencia:** 1b

**Población estudiada:** 38 pacientes de 3 a 12 años de los cuales 30 fueron del sexo femenino y 8 masculino con infecciones urinarias recurrentes causadas por E. coli corroboradas por urocultivo con más de 100 000 ufc/ml, todos presentaban al menos 2 a 3 episodios en los últimos 6 meses, no se incluyeron casos con malformaciones o con alteraciones funcionales en las vías urinarias.

**Descripción del estudio:** Los pacientes se asignaron aleatoriamente a dos grupos de la siguiente manera: En el grupo I se incluyeron 25 niños (22 niñas y 3 niños) a quienes se les administró antibiótico según antibiograma (amoxicilina con ácido clavulánico o cefalosporina de II o III generación) por 10 a 14 días y liofilizado de E. coli OM89 (una capsula diaria por 3 meses).

En el grupo II se incluyeron 13 pacientes (8 niñas y 5 niños) a quienes únicamente se les administró antibiótico de acuerdo a antibiograma durante 10 a 14 días y posteriormente a dosis profiláctica por 2 a 3 semanas.

Todos los pacientes tuvieron un seguimiento por 6 meses tiempo durante el cual ninguno recibió algún otro medicamento, a todos los niños se les evaluó: concentración sérica de urea y creatinina, concentración urinaria de IgA (en los

meses 1,2 y 6 de seguimiento), examen general de orina, en especial la presencia de piuria y el resultado del cultivo.

**Resultados:** La concentración inicial de IgA secretora en ambos grupos fue similar, con una cifra de 0.2 mg/L y a los 6 meses se detectó en 18(72%) de 25 pacientes del grupo I incremento significativo ( $p= 0.02$ ) de los niveles de IgA que correlacionaba con la ausencia de recurrencias, de las cuales solo se presentaron 2(8%) de 25, mientras que en los pacientes del grupo II no existió diferencia significativa entre los niveles de IgA iniciales y los tomados 6 meses después, se detectó recurrencia de la infección en 8(61%) de 13.

El aumento de la concentración de IgA en el grupo I se mantuvo 3 meses después de discontinuado el tratamiento, tiempo durante el cual no se presentaron episodios de infección ni síntomas clínicos.

No se reportaron efectos adversos en el grupo al que se le administró liofilizado bacteriano OM89

**2. Autor:** Czerwiomka Mieczysława y cols.

**Referencia:** Current Therpeutic Research, 1996, 57(6): 1-7

**Título:** Uro-vaxom in the treatment of recurrent urinary tract infection in children

**Nivel de evidencia:** 1b

**Población estudiada:** 40 niñas entre 2 y 10 años de edad (media de 5.8años) con al menos tres episodios de infección de vías urinarias en 12 meses documentados por urocultivo.

Se excluyeron casos de uropatía obstructiva, pielonefritis crónica, reflujo vesicoureteral y litiasis.

**Material y métodos:** Los grupos comparativos recibieron nitrofurantoina por 6 meses a dosis de 1mg/Kg/día, los siguientes 6 meses y en forma aleatoria los del grupo A (n=22) recibieron liofilizado bacteriano OM89 por vía oral a dosis de 6mg/Kg/día y los del grupo B (n=18) nitrofurantoina por vía oral a dosis de 1mg/Kg/día, suspendieron tratamiento ambos grupos por los siguientes 6 meses en los que se realizó seguimiento en busca de infecciones de vías urinarias.

Los grupos eran comparables en cuanto a edad, peso y número de episodios de IVU en el año anterior al inicio del estudio. Durante el desarrollo del estudio se perdieron 2 pacientes del grupo A y 5 del grupo B principalmente por no acudir a las visitas de control aunque en 1 caso de cada grupo se presentó un evento de pielonefritis.

**Resultados:** No se encontró diferencia significativa entre los grupos para la frecuencia de recurrencias de infección de vías urinarias durante el tratamiento, el análisis estadístico se realizó con la prueba de rangos de Mann-Whitney-Wilcoxon, en el caso de la fase II (durante 6 meses con tratamiento de urovaxom o nitrofurantoina) con un valor de  $p=0.9130$  y en la fase III (6 meses sin tratamiento) la diferencia es  $p=0.7828$  en ambos casos no significativos.

## ESTUDIOS DE COHORTE

**3. Autor:** Goszczyk A, y cols.

**Título:** Clinical assesment of Uro-vaxon in the treatment and prophylaxis of recurrent urinary tract infection in children

**Referencia:** Preliminari results Pol. Merkur Lekarki 2000 Apr; 8 (46): 242-43

**Nivel de evidencia:** 2a

**Población estudiada:** se incluyeron un total de 19 pacientes, todos del género femenino con edades entre 4 a 17 años con infecciones urinarias recurrentes caracterizadas por 4 a 8 episodios en los 12 meses precedentes, causadas por E. Coli. 4 niñas tenían factores de riesgo para las recurrencias, 2 con reflujo vesico-ureteral grado III y 2 con litiasis

**Material y métodos:** Todas las pacientes fueron tratadas según antibiograma con amoxicilina más ácido clavulánico, cotrimoxazole, nitrofurantoina, acetilcefuroxime o trimetoprim y al finalizar el tratamiento se continuó con profilaxis ya sea con nitrofurantoina o trimetoprim en una dosis diaria nocturna y una capsula diaria en ayuno por la mañana de liofilizado de E. coli OM89 (urovaxom) durante 3 meses después del tratamiento de la fase aguda y tuvieron un seguimiento por 6 a 22 meses

**Resultados:** Los resultados se evaluaron en base al número de recurrencias de infección a lo largo de un año posterior a finalizar el tratamiento, en 9 (47%) de 19 casos no se presentaron recurrencias un año después del tratamiento. En 8 (42%) de 19 casos las recurrencias se redujeron a la mitad, en 2 (11%) no se presentó mejoría, no se reportaron eventos adversos.

**4. Autor:** Bozena Golabek, y cols.

**Título:** Usefulness of Uro-Vaxom in complex treatment of recurrent urinary tract infections in girls.

**Referencia:** Pol. Merkur Lekarski. 2002 Apr; 12 (70): 269-72

**Nivel de evidencia:** 2a

**Población estudiada:** se incluyeron 28 pacientes del sexo femenino con edad de 4 a 16 años que presentaban infecciones de vías urinarias recurrentes con frecuencia variable hasta más de 10 episodios en el curso de 12 meses, en todos los casos el agente causal fue *E. coli*; 20(71.4% ) de las 28 pacientes presentaban alguna alteración anatómica o funcional de las vías urinarias (estrechamiento de la uretra, reflujo vesico-ureteral de grado III o IV y vejiga neurogénica) y 8(28.5%) de 28 no tenían anomalías en las vías urinarias.

Todas las niñas recibieron antibióticos (nitrofurantoina, cotrimoxazol, ampicilina con ácido clavulánico, gentamicina o cefotaxima) de acuerdo a resultados del antibiograma por 10 a 14 días, el día 3 al 5 del tratamiento se agregó Uro-Vaxom administrado una vez al día antes del primer alimento y una vez finalizado el tratamiento se continuó con una dosis nocturna como profilaxis ya sea con nitrofurantoina o co-trimoxazol y simultáneamente una dosis matutina de liofilizado de *E. coli* (Uro-Vaxom), suministrada por la mañana antes del primer alimento a lo largo de tres meses, el tiempo de seguimiento fue de 3 años 3 meses.

**Resultados:** una paciente se excluyó del análisis por presentar vómito como efecto adverso al medicamento motivo de suspensión del mismo, 12(44.4%) de 27 pacientes presentaron un resultado muy bueno, definido en éste estudio como no recurrencias durante la administración del liofilizado de *E. coli* (Uro-Vaxom) y medicamentos antibacterianos a lo largo de un año, en este grupo había 4 niñas sin alteraciones anatómicas ni funcionales y 8 con estenosis de

la uretra y dos de estas además presentaron reflujo vesico-ureteral, 2(7.4%) de 27 casos se clasificaron como resultado bueno que consistió en que no presentaron recurrencias durante la administración del liofilizado de E. coli (Urovaxom) y antibióticos y seis meses posteriores a la suspensión de los mismos, en éste grupo no había pacientes con alteraciones anatómicas y solo en dos casos con vejiga neurogénica que recibieron tratamiento con oxibutinina se presentó infección urinaria al suspender éste 6 meses después de terminar el tratamiento con uro-vaxom. 5 (18.5%) de 27 niñas obtuvieron un resultado medio definido como sin recurrencias durante la aplicación del liofilizado de E. coli (Uro-Vaxom) junto con medicamentos antibacterianos por tres meses, en éste grupo se logró dilatación exitosa de la estenosis uretral en un caso, reducción del grado de reflujo posterior a tratamiento endoscópico en otra, en 3 (11.1%) casos se presentaron recurrencias al suspender el liofilizado de E. coli, 8 (29.7%) de 27 niñas presentaron malos resultados definidos como la presencia de recurrencia de infección durante el tratamiento con uro-vaxom y medicamentos antibacterianos durante tres meses, 7 de ellas presentaban una o más alteraciones anatómicas o funcionales y solo una tenía tracto urinario normal.

## **DISCUSION**

La evidencia disponible en relación al uso de liofilizado de E- coli (Urovaxom) en niños para la prevención de recurrencias de IVU es muy escasa y los estudios evalúan de forma diferente el desenlace principalmente en tiempo, por otro lado, los antibióticos que acompañan el tratamiento con Urovaxom son tan diversos y con un espectro de acción anti-bacterina ya sea natural o debido a la

generación de resistencias muy variable entre ellos, un punto muy importante es la población estudiada en cada uno de los casos, la tendencia general es incluir pacientes sin factores de riesgo para recurrencias y en los estudios en que se incluye a los casos con malformaciones, reflujo o alteración en la cinética vesical, el tamaño de la muestra es sumamente pequeño, todas éstas diferencias entre los de por sí escasos estudios hace particularmente difícil poder concluir y sobre todo hacer alguna recomendación en cuanto al uso de liofilizado de E. coli para prevenir recurrencias de IVU.

Sólo un estudio realiza la medición de IgA, y aunque está descrito que la producción de ésta en mucosa vesical no es constante ni uniforme, se deben tomar en cuenta los resultados de éste ensayo clínico comentado en la presente revisión, en dicho estudio se encontró cierta asociación entre el incremento de IgA a los 6 meses de seguimiento y la ausencia de episodios nuevos de IVU en niños de 3 a 12 años sin malformaciones o reflujo, es importante identificar si el hecho de que los pacientes incluidos no cuenten con factores de riesgo para recurrencias ayuda a que éstas no se presenten y cuantificar el verdadero impacto de la terapéutica con liofilizado de E. coli.

La presencia de IVU recurrente en los niños tratados con liofilizado de E. coli se reporta en 39% a 51% con seguimiento a 2 y 3 años aunque las muestras son pequeñas y el diseño metodológico no siempre es un ensayo clínico.

Es importante realizar los estudios a futuro ya que el uso de antibióticos como profilaxis condiciona mayor problema de resistencias bacterianas y tiene más efectos secundarios lo reportado para el liofilizado bacteriano.

## CONCLUSIONES

El liofilizado de *E. coli* OM89 (uro-vaxom) como profilaxis para las recurrencias de las infecciones de vías urinarias en niños es eficaz en el 39% al 47% de los casos de niños que no cuentan con factores de riesgo como malformaciones de las vías urinarias o alteraciones de la cinética vesical y en el 51.8% de los casos en niños que poseen anomalías anatómicas, funcionales o RVU. Se reporta una protección que dura de 6 meses a 3 años posterior a la suspensión del liofilizado.

En la actualidad con la evidencia disponible no puede recomendarse el uso de liofilizado de *E. coli* OM89 (uro-vaxom) como tratamiento profiláctico para la prevención de las recurrencias de infección de vías urinarias en niños y probablemente su papel se limite a ser solo un adyuvante asociado a los antimicrobianos cuya indicación hoy también está en duda.

Se requieren más investigaciones con mayor número de pacientes y la debida estratificación de los mismos ya que los factores de riesgo para recurrencias no deben excluirse y es conveniente evaluar el papel del liofilizado en niños más pequeños.

El liofilizado de *E. coli* OM89 no tiene efectos adversos ya que en los estudios analizados únicamente un paciente presentó vómito como efecto secundario aunque fue de intensidad suficiente como para suspender el tratamiento, por lo que se puede considerar que su perfil de seguridad es bueno.

## REFERENCIAS

### Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

- Bernhard Lettgen. Influence of Uro-Vaxom on sIgA level in urine in children with recurrent urinary tract infections. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 1996;44(2-3):195-7.
- Czerwionka-Szaflarska M, Pawlowska M. Evaluation of the effectiveness of Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infections in children *Pediatr Pol*. 1996 Jul; 71(7):599-604. Polish.
- Goszczyk A, Bochniewska V, Jung A. Clinical assessment of Uro-Vaxom in the treatment and prophylaxis of recurrent urinary tract infection in children: preliminary results *Pol Merkur Lekarski*. 2000 Apr, 8(46):242-3. Polish.
- Golabek B, Nowakowska K, Slowik M, Paruszkiewicz G. Usefulness of Uro-Vaxom in complex treatment of recurrent urinary tract infections in girls. *Pol Merkur Lekarski*. 2002 Apr;12(70):269-72

### Referencias de los estudios excluidos en esta revisión

- Klinkert MQ, Bommert K, Moser D, Felleisen R et al. Immunological analysis of cloned *Schistosoma mansoni* antigens Sm31 and Sm32 with sera of schistosomiasis patients. *Trop Med Parasitol*.1991 Dec;42(4): 319-24
- Hachen HJ. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: a double-blind, placebo- controlled trial. *J Urol*.1990 Apr;143(4):759-62

- Magasi P, Panovics J, Illes A, Nagy M. Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur Urol.* 1994;26(2):137-40

### Referencias adicionales

1- Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1974;(252):1-20.

2. -Kunin CM, Deutscher R, Paquin A Jr. Urinary tract infection in school children. An epidemiologic, clinical, and laboratory study. *Medicine (Baltimore)* 1964;43:91-130.

3.- Hellstrom A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Archives of Disease in Childhood* 1991;66(2):232-4. 2001110.

4.- Rushton HG. Urinary tract infections in children. Epidemiology, evaluation and management. *Pediatric Clinics of North America* 1997;44(5):1133-69. 9326956

5.- Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, et al: Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 102:e16, 1998.

6.- Winberg J, Bergstrom T, Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney International - Supplement* 1975;4:101-6. 1104973.

7.- Fliedner M, Mehis O, Rautenberg EW, Ritz E. Urinary sIgA in children with urinary tract infection. *J. Pediatr.* 1986; 109: 416-421.

8.- Riedash G, Heck P, Rautenberg E, Ritz E. Does low urinary sIgA predispose to urinary tract infection? *Kidney Int.* 1983; 23:759-763.

9.- Rushton HG, Majd M: Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol* 148:1726-1732, 1992

10.- Benador D, Benador N, Slosman DO, et al: Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 124: 17-20, 1994.

11.- Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, et al: Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ* 299:703-706, 1989.

12.- Kasanen A, Jkunnila SVT, Kaarsalo E, et al. Secondary prevention of recurrent urinary tract infection. Comparison of the effect of placebo,

methenamine hippurate, nitrofurantoin and trimethoprim alone. *Scan J Infect Dis.* 1982; 14:293-296.

13.- Stamm WE, Mackevitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect dis* 1991; 13:77-84.

14.-McGowan JE Jr. Antibiotic resistance in hospital bacteria: Current patterns, modes for appearance or spread, and economic impact. *Rev Med. Microbiol.* 1991;2: 161-169.

15.- Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am.* 2003 Jun;17(2):243-59.

16- Wybran J, Libin M, Schandene L. Enhancement of cytokine production and natural killer activity by an *Escherichia coli* extract. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1989;11:17-32.

17.- Mauel J, Pham TV TV Kreis B, Corradin-Betz S, Bauer J. Evaluation of assay procedures measuring macrophage stimulation by immunomodulators in vitro. *Dev Biol Stand* 1992; 77:71-77

18.- Hockertz S. Immunomodulating effect of lysed immunoactive fractions of selected *Escherichia coli* strains on the macrophage system. *Arzneimittelforschung* 1990; 40: 1068-1072

19.-Huber M, Ayoub M, Pfannes SDC, Mittenbuehler K, Weis K, Bessler WG, Baier W. Immunostimulatory activity of the bacterial extract OM-89. Eur J Med Res 2000;5:102–9.

20.- Mael J, van Pham T, Kreis B, Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (OM-89) of the metabolic and functional activities of murine macrophages. Int J Immunopharmacol 1989;11:637–45.

21.- Marchant A, Duchow J, Goldman M. Adhesion molecules in antibacterial defenses: effects of bacterial extracts. Respiration 1992; 59 (suppl 3): 24-27.

22.-Van Pham T, Kreis B, Corradin-Betz S, Bauer J, Mael J. Metabolic and functional stimulation of lymphocytes and macrophages by an *Escherichia coli* extract (OM-89): in vitro studies. J Biol Response Mod 1990;9:231–9.

23.- Bessler WG, Kleine B, Martinez-Alonso C, Biesert L, Strecker M, Wiesmuller KH, Metzger J, Jung G. Biological activity of bacterial surface components: Bacterial extracts and defined bacterial cell wall components as immunomodulators. Lung 1990;168 (suppl):707-715.

24.- Bessler WG, Beck P, Konetznic U, Loleit M, Sedelmeier E, Hoffmann P, Strecker M, Socklin S. Biological activity of bacterial surface components. Immunogenicity and immunomodulatory properties of a bacterial extract from *Escherichia coli*. Arzneimittelforschung 1991; 41: 274-279.

25.- Sedelmeier EA, Bessler WG. Biological activity of bacterial cell-wall components: immunogenicity of the bacterial extract OM-89. *Immunopharmacology* 1995; 29:29-36.

26.- Bosch A, Benedi KJ, Pares R. Enhancement of the humoral immune response and resistance to bacterial infection in mice by the oral administration of a bacterial immunomodulator (OM-89). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1988;10:333-43.

27.- Baier W, Sedelmeier EA, Bessler WG. Studies on the immunogenicity of an *Escherichia coli* extract after oral application in mice. *Arzneimittelforschung* 1997; 47:980-985

28.- Czerwionka-Szaflarska M, Pawlowska M. Influence of Uro-Vaxom on sIgA level in urine in children with recurrent urinary tract infections. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1996;44(2-3):195-7.

29.- Montini G, Rigon L, Zuccheta P et al. Prophylaxis After First Febrile Urinary Tract Infection in Children? A Multicenter, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Pediatrics* 2008;122: 1064-1071.

30.- Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117(3):626-632

## ANEXO 1

### TABLAS

#### Características de los estudios incluidos

Estudio 1	Influence of Uro-Vaxom on sIgA level in urine in children with recurrent urinary tract infections.
Autor	Berhard Letgen 1996
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado Seguimiento: Seis meses.
Participantes	Numero: 38 niños Edad: Entre 3 y 12 años Numero de cuadros de infección: 2 o 3 episodios de infección urinaria en los últimos seis meses. Libres de desordenes anatómicos y funcionales de tracto urinario.
Intervenciones	Grupo I 25 niños Un antibiótico y Uro-Vaxom (1 capsula diaria) aplicado durante tres meses. Grupo II 13 niños Únicamente antibióticos
Resultados	1) Velocidad de sedimentación globular acelerada en 16 niños (42%): 10 del Grupo I y 6 del Grupo II 2) Cuenta de leucocitos fue >10,000/mm <sup>3</sup> en 8 niños (21%): 6 del Grupo I y 2 del Grupo II Cifra máxima: 28.500/mm <sup>3</sup> 3) Los niveles de urea y creatinina en sangre fueron normales. 4) Medición de IgA secretora en orina al inicio de la terapia: Disminución de los niveles de IgAs en orina en ambos grupos (ca 0.2mg/l) comparados con el valor normal (ca 0.5mg/l) 5) Aumento estadísticamente significativo de IgAs en las pruebas finales de orina, realizadas a los 6 meses en grupo I: 18 pacientes (72%).; Prueba de t student = 2.61 p=0.02 6) La medición de IgA secretora en orina a los 6 meses después en grupo II: no fueron diferentes a los preliminares. Prueba de t

	<p>student=0.14</p> <p>7) Piuria (&gt;10) estuvo presente en 8 niños del grupo I y en 5 del grupo II</p> <p>8) En el grupo I, 2 niños tuvieron bacteriuria no sintomática a los seis meses</p> <p>10) En el grupo I, durante el periodo de seis meses, no ocurrió ninguna infección en 23 niños.</p> <p>11) En el grupo II, ocurrieron infecciones en el tracto urinario en siete pacientes .</p>
Notas	<p>El diagnostico de IVU se baso en bacteriuria significativa (100 000 ufc/mL de E. Coli en orina), piuria y síntomas clínicos.</p> <p>Los antibióticos mas comúnmente prescritos en ambos grupos fueron amoxicilina con ácido clavulánico y cefalosporinas de segunda y tercera generación.</p> <p>La IgA secretora en orina se calculó mediante el metodo de ELISA</p>

Estudio 2	Prevención de las infecciones recurrentes de las vías urinarias en niñas
Autores	Mieczyslawa Czerwionka 1996
Metodos	<p>Ensayo clínico controlado aleatorizado</p> <p>Se utilizo el test no parametrico de pares concordantes de Wilcoxon para evaluar la frecuencia de IVU frente al periodo de 6 meses antes del estudio</p> <p>Test de la suma de rangos de Mann-Whitney-Wilcoxon para la comparación entre grupos.</p> <p>Seguimiento: 18 meses.</p> <p>El numero y la frecuencia de las IVU en ambos grupos se analizaron por el enfoque "por protocolo" o el enfoque "mejor caso".</p>
Participantes	<p>Numero: 40 niñas</p> <p>Edad: edad media: 6.5 años; intervalo 2 a 10 años</p> <p>Por lo menos tres episodios de IVU aguda en el curso de 12 meses</p>

	<p>precedentes.</p> <p><b>CRITERIOS DE EXCLUSION:</b>  Pacientes con Uropatías obstructiva, pielonefritis crónica, reflujo vesicoureteral o litiasis.</p> <p>Del análisis "por protocolo" se excluyó a los pacientes con transgresiones importantes (pielonefritis) o menores (ausencia de datos) del protocolo.</p> <p>Del enfoque "mejor caso" se excluyó a los pacientes con transgresiones solo menores.</p>
Intervenciones	<p><b>Grupo A:(n=22) (edad media:6.9+-2.8)</b>  Fase I: Nitrofurantoina 1mg/kg/día por la noche durante seis meses.  Fase II: OM-89 a 6 mg/kg/día, (una capsula al día) por la mañana en ayunas durante seis meses.  Fase III: Seguimiento por seis meses sin fármaco en estudio</p> <p><b>Grupo B: (n=18) (edad media: 6.4+-2.9)</b>  Fase I: Nitrofurantoina 1mg/kg/día por la noche durante seis meses.  Fase II: Continua manejo con nitrofurantoina por seis meses.  Fase III: Seguimiento por seis meses sin fármaco en estudio.</p>
Resultados	<p><b>Grupo A</b>  El 4.5% de los pacientes (1 de 22) fue excluido por transgresión menor del protocolo.</p> <p>Cumplimiento "enfoque por protocolo": n=20</p> <p><b>Grupo B</b>  El 22% de los paciente (4 de 18) fueron excluidos por transgresiones menores del protocolo.</p> <p>Cumplimiento "enfoque por protocolo": n=13</p> <p>Tanto por el enfoque "mejor caso" como por "protocolo" el número y la frecuencia de IVU en las pacientes del grupo A, en comparación con las del grupo B, no difirieron significativamente durante ninguna de las fases.</p>

	<p>En ambas sub-poblaciones (por protocolo o mejor caso) el número de IVU disminuyó de manera altamente significativa después del tratamiento en comparación con la situación basal.</p> <p>En las sub-poblaciones con el enfoque mejor caso, la tolerabilidad de ambos tratamientos a largo plazo se consideró buena.</p> <p>No se notificaron efectos adversos relacionados con el tratamiento</p>
<p>Notas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ El diagnóstico de IVU se basó en criterios clínicos y urocultivo positivo (toma aséptica de orina de la mitad de chorro)       <ol style="list-style-type: none"> <li>1) IVU aguda (cistitis, uretritis, cistouretritis): Disuria, micción imperiosa, poliaquiuria, dolor suprapúbico: ausencia de síntomas urinarios en las 4 semanas antes del episodio; <math>&gt;10^3</math> UFC/ml en cultivo</li> <li>2) Pielonefritis aguda: Fiebre, escalofríos, dolor en el flanco: exclusión de otros diagnósticos: sin antecedentes ni signos clínicos de anomalías urológicas; <math>&gt;10^4</math> UFC/ml en un cultivo</li> <li>3) Bacteriuria asintomática: Ausencia de síntomas urinarios; <math>&gt;10^3</math> UFC/ml en un cultivo</li> <li>4) IVU recurrente (tributaria de profilaxis antimicrobiana): Por lo menos 3 episodios de infección aguda documentados por cultivo en los últimos 12 meses: ausencia de anomalías estructurales o funcionales. <math>&gt;10^3</math> UFC/ml en un cultivo</li> </ol> </li> <li>■ El estudio fue aprobado por el comité de ética local.</li> <li>■ Se realizaron visitas de control regulares en el momento de la inclusión y cada tres meses subsecuentemente.</li> <li>■ Se interrogó acerca de los efectos adversos.</li> <li>■ Al momento de la inclusión, ambos</li> </ul>

	<p>grupos eran compatibles en cuanto la talla, peso corporal, frecuencia de la IVU y edad.</p> <p>■En todos los casos de IVU agudas durante el estudio se identifico una resistencia del microorganismo causal al fármaco y se administro un antibiótico. Las bacterias identificadas fueron: P. aeruginosa, P. mirabilis, Enterobacter sp. y Klebsiella sp.</p>
--	--

Estudio 3	Assesment of Uro-Vaxom efficiency in the treatment and prophylaxis of recurrent urinary tract infection in children
Autores	Goszczyk A., Bochniewska V.,Jung A.
Metodos	Cohorte
Participantes	<p>Pacientes incluidos: 19 Niñas</p> <p>Edad: 4 a 17 años</p> <p>Etiología de las Infecciones: E. Coli.</p> <p>Infecciones: 4 a 8 episodios de IVU aguda en el curso de los 12 meses precedentes.</p> <p>Dos casos presentaban RVU, dos más litiasis en sistema urinario.</p> <p>Cuatro niñas con cistitis.</p>
Intervenciones	<p>Todas las niñas fueron tratadas según antibiograma. (amoxicilina mas clavulanato, cotrimoxazole, nitrofurantoina, acetil cefuroxime y trimetoprim).</p> <p>Al finalizar tratamiento, se continuó con profilaxis (nitrofurantoina o trimetoprim) una dosis nocturna.</p> <p>Se administro Uro-Vaxom a todas las niñas según un solo esquema: Una capsula diaria en ayunas durante tres meses, posterior al tratamiento de la fase aguda de la infección.</p> <p>Seguimiento por 1año 10 meses.</p>
Resultados	Se evaluaron en base al número de recurrencias de infección a lo largo de un año posterior a finalizar el tratamiento.

	<p>Buena tolerancia al medicamento.  Ningún síntoma indeseable.  47%(9/19) sin recurrencias un año posterior al tratamiento.  42%(8/19) las infecciones de vías urinarias recurrentes disminuyeron a la mitad.  11%(2/19) No se observó mejoría.</p>
Notas	<p>Diagnostico de IVU: Síntomas clínicos y urocultivo con muestra de chorro medio positivo para E. Coli.(No especifican número de colonias).  Se tomaron pruebas de función renal, las cuales todas estaban normales</p>

Estudio 4	Usefulness of Uro-Vaxom in complex treatment of recurrent urinary tract infections in girls
Autores	Golabek Bozena 2002
Metodos	Cohorte
Participantes	<p>Numero: 28 niñas  Edad: De 4 a 16 años  Episodios de infecciones: más de 10 IVUs agudas en los 12 meses precedentes.  Etiología: E. coli.  14 niñas con estrechamiento de la uretra  4 niñas con estrechamiento de la uretra y RVU grado III/IV. (3 casos bilateral y uno del lado izquierdo)  1 niñas con estrechamiento sub. pélvico del uréter  1 niña con vejiga neurogénica  8 niñas sin anormalidades.</p>
Intervenciones	<p>Todas las niñas fueron tratadas según antibiograma. (ampicilina o su asociación con ácido clavulánico, cotrimoxazole, nitrofurantoina, gentamicina o cefotaxima) por 10 a 14 días.  En el día 3 al 5 del tratamiento se agregó Uro-Vaxom suministrado una vez al día antes del primer alimento.  Al finalizar tratamiento, se continuó con profilaxis (nitrofurantoina y cotrimoxazole) con una dosis nocturna, en conjunto con Uro-Vaxom, suministrado por la mañana antes del primer alimento a lo largo de tres meses.  Urocultivo entre el día 3 y 5 de tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos fueron negativos.</li> </ul> <p>2 niñas con superinfección al terminar el tratamiento con S. epidermidis y Klebsiella pneumoniae.</p>

	<p>Niñas con estrechamiento de uretra durante cada mes se les realizo dilataciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En todos los casos remitió el estrechamiento</li> </ul> <p>Periodo de observación fue de un año a 3 años 3 meses.</p>
Resultados	<p>Una niña tolero mal el medicamento, por lo que se suspendió el primer mes de la aplicación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 niñas (44.4%) con resultado muy bueno (no recurrencias durante la administración de Uro-Vaxom y medicamentos antibacterianos y a lo largo de un año.       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 4 niñas sin alteraciones anatómicas ni funcionales.</li> <li>2. 8 niñas con estrechamiento de la uretra (2 con reflujo vesicoureteral)</li> </ol> </li> <li>• 2 niñas (7.4%) con resultado bueno (no recurrencias durante la administración de Urovaxom y medicamentos bacterianos y durante seis meses mas.       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ninguna alteración anatómica.</li> <li>2. En ambos casos se detecto vejiga inestable</li> <li>3. Recibieron tratamiento con oxibutinina.</li> <li>4. Al suspender el tratamiento con oxibutinina (6 meses después de terminar el tratamiento con Uro-Vaxom) se observo recurrencia.</li> </ol> </li> <li>• 5 niñas (18.5%) con resultado medio (no recurrencias de infecciones durante la aplicación de Uro-Vaxom junto con medicamentos antibacterianos por tres meses.       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Una de las niñas con ensanchamiento uretral exitoso.</li> <li>2. Una niña con disminución del RVU grado I por tratamiento endoscópico.</li> <li>3. 3 Niñas con recurrencias al terminar la aplicación con Uro-Vaxom</li> <li>4. 2 niñas además del estrechamiento de uretra presentaban falta de coordinación del esfínter-expulsor y megavjiga.</li> </ol> </li> </ul> <p>8 niñas (29.7%) con malos resultados (recurrencia de infección durante el tratamiento de Uro-Vaxom junto con medicamentos antibacterianos durante tres meses.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1 niña con estrechamiento de la uretra así como estrechamiento sub-pélvico del uréter con hidronefrosis secundaria. (no se realizo prueba urodinamica)</li> <li>2. 5 niñas con estrechamiento y en una de ella con reflujo grado III, que tras la aplicación de antibióticos disminuyo al grado I.</li> <li>3. En 7 niñas se realizo prueba Uro-dinámica       <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Niñas sin patología en vejiga y uretra.</li> <li>• 2 niñas con incorrecta coordinación</li> </ul> </li> </ol>

	<p>esfínter-expulsor</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 niña con expulsor inestable y vejiga neurogénica</li> <li>• 1 niña sin defectos anatómicos ni funcionales.</li> </ul> <p>4. 3 niñas con trastornos funcionales recibieron tratamiento con oxibutinina sin disminución de las frecuencias de recurrencias de la infección de vías urinarias.</p>
Notas	<p>En 15 niñas se observaron síntomas clínicos claros (fiebre, micciones frecuentes, disuria)  En los demás se realizó el Diagnóstico mediante Urocultivo y Examen general de orina (no se especifica).</p>