



**GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

**EFFECTIVIDAD DEL LIOFILIZADO DE ESCHERICHIA COLI EN EL
TRATAMIENTO DE INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE EN NIÑAS**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR:
MARIA ESTHER RUIZ MORALES**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. SARA CORTES QUESADA**

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFFECTIVIDAD DEL LIOFILIZADO DE ESCHERICHIA COLI EN EL
TRATAMIENTO DE INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE EN NIÑAS**



MARIA ESTHER RUIZ MORALES

Vo Bo
DR LUIS RAMIRO GARCÍA LÓPEZ



TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

Vo Bo
DRA LILIA ELENA MONROY RAMIREZ DE ARELLANO



**DIRECTORA DE FORMACIÓN ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN

**EFFECTIVIDAD DEL LIOFILIZADO DE ESCHERICHIA COLI EN EL
TRATAMIENTO DE INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE EN NIÑAS**

MARIA ESTHER RUIZ MORALES

VO BO
DRA SARA CORTES QUESADA



DIRECTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO UROLOGIA PEDIATRICA DEL
HOSPITAL PEDIATRICO DE IZTACALCO

“Puedo aceptar el fracaso, todo el mundo fracasa en algo, pero lo que no puedo
aceptar es no intentarlo”

-Michael Jordan-

“El hombre nunca sabe de lo que es capaz, hasta que lo intenta”

-Charles Dickens-

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado, un
esfuerzo total es una victoria completa”

-Mahatma Gandhi-

“Algunas personas quieren que algo ocurra, otras sueñan con que pasará, otras
hacen que suceda”

-Michael Jordan-

MIL GRACIAS A ...

Mis padres por apoyarme en mi sueño de ser pediatra, por las largas y rudas jornadas de trabajo con las que pagaron mis estudios, por los desayunos preparados, por la distancia a pesar de la preocupación, por los cumpleaños diferidos.

Mis abuelos que siempre creyeron en mí, a mis tíos que participaron de muchas formas para apoyarme en este camino, a mis primos por su alegría y ánimo.

Mis amigas de 21 años Lady, Bety y Jessica, sólo ustedes siguen pensando que soy una nerd; a mi grupo de panderonas como nos hacemos llamar, gracias por su amistad y oraciones que son las más valiosas; a mis amigos de la carrera, del internado y ahora de la residencia, gracias por soportarme con hambre, sueño, frustración, locura y mil cosas más, ustedes le dieron vida a estos años. A mis roomies que toleraron ir al cine con un zombie.

Mis maestros desde el jardín de niños hasta el día de hoy, sin sus palabras de aliento, exhortación y sarcasmo, no lo habría logrado; inclusive algunos me permitieron conocerlos como amigos.

Todos aquellos que no menciono, pero me animaron a seguir, que alimentaron mi sueño, mi espíritu y aún mi estómago.

Abba Padre.

INDICE

RESUMEN... ..	1
INTRODUCCION... ..	3
MATERIAL Y METODOS	25
RESULTADOS.....	31
DISCUSIÓN... ..	50
CONCLUSIONES	53
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	54

RESUMEN:

Objetivo: Evaluar la efectividad del liofilizado de *Escherichia coli* en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias recurrentes en niñas de 4 a 17 años.

Introducción: Las infecciones de vías urinarias (IVU) representan una de las patologías infecciosas bacterianas más comunes en la población pediátrica. La tasa de recurrencia es alta, alrededor del 80% sobre todo en las niñas en etapa escolar, definiéndose para fines prácticos de este estudio como la presencia de dos eventos de IVU en 6 meses. *Escherichia coli* es el agente uropatógeno del 80% de los casos. El cuadro clínico dependerá del sitio de infección en el tracto urinario y la edad del paciente. El diagnóstico etiológico se obtiene mediante urocultivo, sin embargo también es de utilidad los hallazgos del examen general de orina como nitritos, esterasa leucocitaria, leucocitos y bacterias. El tratamiento antimicrobiano oportuno debe iniciarse una vez que se haya confirmado el diagnóstico de IVU o si existe una alta sospecha clínica. El incremento de las resistencias a los antimicrobianos sobre todo *E. coli* está estimulando el interés de contar con métodos preventivos como la vacuna oral (Uro-vaxom).

Material y métodos: Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, transversal, retrospectivo, sobre la efectividad del liofilizado de *Escherichia coli* en el tratamiento de IVU recurrente en niñas de 4 a 17 mediante la revisión de 21 expedientes clínicos que cumplieron con los criterios del objetivo de estudio. El régimen de la inmunoterapia con Uro-vaxom consistió en una cápsula diaria de 6mg durante 3 meses con seguimiento de los 6 meses consecutivos al término

del tratamiento, para comparar los resultados de los reportes de urocultivo, examen general de orina y sintomatología urinaria con respecto a los 6 meses previos al tratamiento.

Resultados: De acuerdo a la prueba de X^2 se encontró que el uso de Uro-vaxom disminuyó la recurrencia en el 42.8% de los expedientes clínicos analizados, además de una notable mejoría en la sintomatología urinaria descendiendo de 89% a 22.3%. Sin embargo no se observó influencia significativa en los hallazgos patológicos del examen general de orina durante los 6 meses de seguimiento ya que 15 expedientes clínicos (71.4%) reportaron por lo menos un proceso infeccioso; situación similar con el reporte de urocultivo.

Conclusión: Se observó mejoría en la recurrencia y la sintomatología urinaria con el tratamiento de Uro-vaxom, sin embargo se continuó observando IVU de acuerdo a los hallazgos del examen general de orina y urocultivo, por lo que valdría la pena ampliar el tratamiento 3 meses más con 3 o 6 meses de descanso, tal como lo sugieren otras investigaciones y así comparar los resultados.

Palabras clave: IVU recurrente, Inmunoterapia, Escherichia coli, urocultivo, sintomatología urinaria.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de vías urinarias (IVU) representan una de las patologías infecciosas bacterianas más comunes en la población pediátrica y una de las principales fuentes de exposición a antibióticos. Aunado a lo anterior su diagnóstico se dificulta debido a que la principal manifestación clínica y en ocasiones la única, es la fiebre sin un foco infeccioso evidente, se presume que alrededor del 35% de los pacientes pediátricos presentaran IVU recurrentes. El Hospital Pediátrico de Iztacalco cuenta con el servicio de urología pediátrica y de acuerdo con los datos obtenidos del archivo clínico de la unidad se atienden en promedio 300 pacientes en la consulta externa mensual, de los cuales el 40% (120 pacientes) son diagnosticados como IVU recurrente, de ahí la importancia del presente trabajo de investigación.

ANTECEDENTES

- **EPIDEMIOLOGÍA**

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que la enfermedad se diagnostica en 1% de los niños y 3-8% de las niñas. La mayor parte de las infecciones ocurre durante los primeros años de vida, aproximadamente en un 2.1% de las niñas y en 2.2% de los niños antes de los dos años de edad. La tasa reportada de recurrencia es de 12 a 30%, con mayor probabilidad en menores de seis meses, en caso de reflujo vesico-ureteral grave y en aquellos con gammagrafía renal anormal al momento de la primera infección ⁽¹⁾.

- **FACTORES DE RIESGO**

Existen algunas condiciones que ya se han identificado como factores de riesgo para padecer IVU en la edad pediátrica, por ejemplo, durante los primeros 3 meses de vida en aquella población masculina que no fue circuncidada o que presentan otras alteraciones estructurales como válvulas uretrales posteriores ^(2, 3). Por lo tanto, al sexo femenino se le considera como factor protector sobre todo durante el primer año de vida, sin embargo posterior a este periodo el riesgo de desarrollar IVU es mayor en niñas que en niños debido al tamaño de la uretra ^(1,2) y a la incompetencia de las válvulas vesicouretrales que ocasionan reflujo urinario⁽³⁾. Por lo que se puede concluir que cualquier anomalía anatómica o alteración mecánica a cualquier nivel del tracto urinario, que provoque obstrucción para el flujo urinario, se considera riesgo para presentar IVU ^(2,3). Se ha documentado que la población infantil que padece Disfunción Vesical (DV) más algún grado de Reflujo Vesicoureteral (RVU) por mínimo que éste sea, tiene mayor riesgo de IVU recurrente, febril y sintomática en comparación con los pacientes que sólo presentan RVU de alto grado (56% vs 30%), de igual forma se ha reportado una gran relación entre el sexo femenino y la DV⁽⁴⁾. Shaikh y colaboradores en 2015 encontraron en su estudio sobre las IVU en la población pediátrica con Disfunción vesical e intestinal, que los síntomas urinarios más reportados son los siguientes: urgencia urinaria 85%, maniobras de retención 80% (permanecer en puntillas, cruzar las piernas forzadamente o colocarse en cuncillitas) e incontinencia intermitente diurna 63%, además de dolor a la defecación 39%, dichos resultados se obtuvieron del cuestionario que se aplicó

a los padres de los niños participantes quienes ya habían logrado el control de sus esfínteres ⁽⁵⁾. El término disfunción vesical e intestinal (DVI) se refiere a los trastornos de la vejiga y el intestino que no tienen explicación patológica alguna, sin embargo, abarca por igual la disfunción del tracto urinario inferior e intestino en aquellos niños en los que aún no se ha encontrado una anomalía neurológica. El diagnóstico de DV es un diagnóstico de exclusión que se lleva a cabo mediante una adecuada anamnesis, exploración física y estudios de urodinamia (Cuadro 1) ⁽⁶⁾.

Instrumentos del estudio urodinámico en niños		
Técnica	Edad	Datos
Diario vesical	Desde los 5 años	Volumen miccional Frecuencia miccional Volumen total de orina Síntomas y su frecuencia
Flujometría y medición de volumen residual	Desde los 5 años	Volumen miccional Morfología de la curva de flujo Tasa de flujo de orina (flujo máximo) Orina residual
Cistometría	Todas las edades	Actividad y presión del detrusor Capacidad vesical cistométrica Acomodación vesical Actividad y competencia del esfínter
Observación miccional durante 4 horas	Lactantes	Volumen miccional Frecuencia miccional Orina residual Observación de los síntomas

Cuadro 1. Instrumentos del estudio urodinámico en niños. ⁽⁷⁾

- **DEFINICIÓN**

La IVU es la colonización de las vías urinarias (medio estéril) por microorganismos patógenos que provocan una respuesta inflamatoria y ocasionan diversos signos y síntomas urinarios y sistémicos ^(2,7). Por IVU recurrente se definen tres episodios o más de cistitis, dos o más episodios de pielonefritis aguda o un episodio de pielonefritis además de cistitis en un periodo de un año ⁽⁷⁾. La tasa de recurrencia durante el primer año es del 30% en niños y del 40% en niñas, en caso de ser la segunda o tercera infección, el porcentaje sube a 60-70%. Dentro de la recurrencia se pueden presentar dos escenarios: 1) Reinfección: infección con gérmenes diferentes después de dos semanas del tratamiento inicial y 2) Recaída (25-82%): persistencia del mismo organismo a pesar de tratamiento antibacteriano adecuado. En los casos de recaída, el microorganismo puede provenir de la microbiota intestinal o de reservorios vesicales intracelulares ⁽⁸⁾.

Las vías para la adquisición de IVU en la edad pediátrica son la hematógica y la ascendente; la primera se presenta más frecuentemente en recién nacidos y menores de tres meses de vida y la segunda es la más frecuente en otros grupos etáreos ⁽¹⁾. Se puede clasificar según su localización en alta: son infecciones que alcanzan el tracto urinario superior (uréter, sistema colector y parénquima renal como en el caso de la pielonefritis) y en baja: localizadas únicamente en el tracto urinario inferior (uretra y vejiga, es decir cistitis) ⁽⁷⁾.

- **ETIOLOGÍA**

Los microorganismos causantes de IVU son predominantemente Gram negativos provenientes del tracto gastrointestinal, reconociendo a *Escherichia coli* como el agente uropatógeno en alrededor del 80% de los casos ⁽¹⁾. Un estudio retrospectivo realizado en Corea mostró los microorganismos más frecuentemente relacionados con IVU: *E. coli* (81.4%), *Klebsiella pneumoniae* (8.4%), *Enterobacter spp.* (1.7%) y *Proteus spp.* (0.4%), siendo éste último más común en el género masculino ⁽²⁾.

De los más de 170 serotipos de *E. coli* con capacidad de inducir IVU sólo 6 son responsables de más del 80% de los episodios de pielonefritis aguda, y este gran número de miembros de la

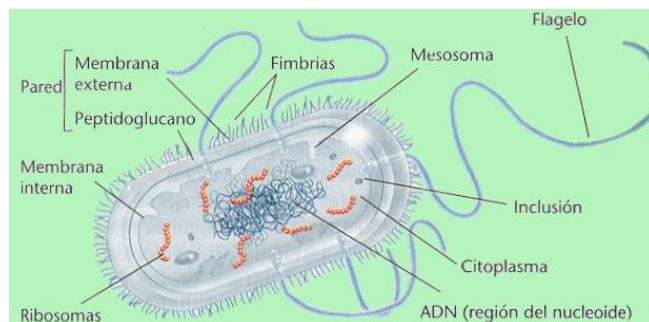


Figura 1. Morfología de la *Escherichia coli*

especie se explica por el gran número de miembros de la especie que conforman la flora habitual del intestino grueso y que desarrollan la infección por contaminación de la uretra, sobre todo en las mujeres que anatómicamente presentan mayor predisposición por la cercanía de la misma. Se han señalado que los serotipos de *E. coli* más frecuentemente responsables responden a los serogrupos con los siguientes antígenos: O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18 y O75 (somáticos) y K1, K2, K5, K12 y K13 (capsulares)⁽³⁾. En la actualidad la presencia o ausencia de fimbrias/adhesinas y el tipo al que pertenecen se considera el factor crucial para el desarrollo de la IVU, especialmente en las bacterias

gramnegativas, siendo las más estudiadas las fimbrias de tipo 1 o manosa sensibles (MS) y las de tipo P o manosa resistentes (MR), que se caracterizan por aglutinar los hematíes en presencia o ausencia de manosa. Las fimbrias de tipo 1 suelen asociarse a las infecciones del tracto urinario inferior (cistitis) y las de tipo P a las del superior (pielonefritis). *E coli* puede tener varios tipos de fimbrias y experimentar además el fenómeno conocido como “variación de fase”, que se manifiesta por un cambio en la expresión de fimbrias. El primer paso para que la infección pueda producirse supone la fijación microbiana a las células uroepiteliales, gracias a las fimbrias y sus terminaciones distales (adhesinas); una vez que las bacterias uropatogénicas invaden las células superficiales de la vejiga y que en su interior crean un biofilm pueden constituir un reservorio para los microorganismos productores de las infecciones urinarias recurrentes. El biofilm impide el acceso de los agentes antimicrobianos e incluso de los anticuerpos, impidiendo su ruptura una vez constituido, por lo que se perpetúa la infección. Los biofilms son grupos de células (bacterias) normalmente en poblaciones mixtas (comunidades) que se adhieren a una superficie y forman una estructura en tres dimensiones, unida por sustancias poliméricas extracelulares (matriz de polisacáridos) producidas por ellas mismas y compuestas por elementos orgánicos e inorgánicos ^(8,9). Constituyen el estado habitual de las bacterias en la naturaleza. Presentan características fenotípicas diferentes que sus equivalentes planctónicos o libres, y son muy resistentes a los antibióticos y desinfectantes. En más del 60% de las infecciones crónicas está implicada la producción de biofilms ^(3,8).

- **CLÍNICA**

Una vez que la *E. coli* uropatogénica (UPEC) se une al urotelio y se internaliza, desencadenan una respuesta inflamatoria del huésped que da como resultado la producción de distintos mediadores inflamatorios. Esta respuesta es seguida por la activación de las células inmunitarias innatas y las proteínas que migran al foco infeccioso y facilitan la erradicación de las bacterias invasoras. El daño tisular después de la IVU es el resultado de este proceso inflamatorio.

La cistitis, se presenta tradicionalmente con urgencia urinaria, polaquiuria, disuria u orina maloliente. Por el contrario, la pielonefritis a menudo se asocia con síntomas más graves o sistémicos, que incluyen fiebre, dolor a nivel lumbosacro, dolor de flanco o vómitos. En bebés y niños pequeños, estos síntomas a menudo están ausentes o son difíciles de identificar. La fiebre puede ser el único síntoma. Actualmente, la Academia Estadounidense de Pediatría recomienda que se considere la IVU en cualquier bebé o niño de entre 2 meses y 2 años que presente fiebre sin una fuente identificable de infección. Además de la fiebre, los bebés y niños pequeños con IVU pueden presentar irritabilidad, mala alimentación, vómitos o retraso en el crecimiento. En niños pequeños, la regresión a la incontinencia urinaria en niños previamente entrenados para ir al baño, fiebre prolongada, sensibilidad suprapúbica o dolor abdominal significativo deben levantar la sospecha de IVU (Cuadro 2). En situaciones graves, las infecciones ascendentes pueden dar lugar a bacteriemia y presentarse como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o urosepsis. El choque séptico, urosepsis más

hipotensión, es poco común a menos que la obstrucción del tracto urinario esté presente o el niño se vea comprometido ^(10,11).

Signos y síntomas de ITU en pediatría de acuerdo a la guía de práctica clínica de México ³		
Recién nacido	Lactantes y preescolares	Escolares
Ictericia		Vómito
Sepsis	Diarrea	Fiebre
Falla para crecer	Falla para crecer	Orina fétida
Vómito	Vómito	Dolor abdominal o de fosas renales
Fiebre o distermia	Fiebre	Incontinencia urinaria
	Orina fétida	Disuria
	Dolor abdominal o de fosas renales	Urgencia miccional
	Incontinencia urinaria	Poliuria
	Disuria	
	Urgencia urinaria	

Cuadro 2. Signos y síntomas de IVU en pediatría de acuerdo a la guía de práctica clínica en México. ⁽¹⁾

- **DIAGNÓSTICO**

Una vez que se han identificado síntomas urinarios es importante realizar una correcta semiología, lo cual puede orientar a IVU alta o baja, episodios febriles previos, edad del control vesical, hábito miccional, características del chorro, anomalías renales diagnosticadas, historia de constipación y/o antecedentes familiares de RVU e IVU ⁽¹⁰⁾. El examen físico debe incluir: 1) Talla, peso, temperatura, presión arterial, 2) Palpación abdominal: dolor supra púbico o en flanco, presencia de masa vesical o renal, 3) Signo de Giordano (puño percusión): si es positivo sugiere pielonefritis, 4) Examen genital: en busca de sinequias de

labios menores y signos de vulvovaginitis, 5) examinar la columna lumbosacra: en busca de signos de vejiga neurogénica, como espina bífida y mielomeningocele ⁽⁷⁾.

El diagnóstico etiológico de las infecciones urinarias se obtiene mediante urocultivo, el cual debe ser tomado antes de iniciar el tratamiento específico, usualmente los resultados tardan por lo menos 48hrs. La interpretación del urocultivo positivo depende de la técnica de toma de la muestra: a) Aspiración suprapúbica: > 1,000 UFC/mL, b) Cateterismo vesical: > 10,000 UFC/mL, c) Chorro medio: > 100,000 UFC/mL en caso de Gram negativos y > 10,000 UFC/mL en caso de Gram positivos. La técnica depende de la edad y condiciones clínicas del paciente ⁽¹⁾. Aunque el Gold Standard es el urocultivo en un paciente con síntomas sugerentes de IVU, se debe realizar: un examen microscópico de sedimento urinario que consiste en la evaluación por medio de un microscopio de una toma de orina previamente centrifugada, con el fin de buscar leucocitos y bacterias, o una tira reactiva en orina que produce reacciones químicas con cambio de color, para detectar la presencia de esterasa leucocitaria y nitritos. Un examen microscópico de orina positivo para infección se define como la presencia de diez o más leucocitos por campo y la presencia de bacterias. La presencia de cilindros leucocitarios en el sedimento urinario orienta hacia compromiso del parénquima renal ⁽¹⁰⁾ (Cuadro 3). Los estudios por imágenes se realizan con el fin de identificar niños con alteraciones del tracto genitourinario que requieren futura evaluación para prevenir infecciones recurrentes y la formación cicatrices renales. No es recomendable la realización de una

cistouretrografía miccional después de la primera IVU febril, el examen de elección es una ecografía renal. Si en la ecografía no hay alteraciones, no es necesario realizar estudios adicionales por el momento. Si existe la sospecha de reflujo vesicoureteral, obstrucción o infecciones recurrentes si está indicado realizar la cistouretrografía miccional (CUG) ⁽⁷⁾.

Pruebas diagnósticas para ITU

Prueba	Sensibilidad % (rango)	Especificidad % (rango)
Nitritos en tira reactiva	50 (16-72)	98 (95-100)
Esterasa leucocitaria en tira reactiva	83 (64-89)	84 (71-95)
Leucocituria en el urianálisis microscópico (≥ 5 leucocitos/campo)	67 (55-88)	79 (77-84)
Tinción de Gram (cualquier organismo)	93 (80-98)	95 (87-100)

Cuadro 3. Sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas para IVU.⁽²⁾

- **TRATAMIENTO**

El tratamiento oportuno debe iniciarse una vez que se haya confirmado el diagnóstico de IVU o si existe una alta sospecha clínica. El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas, evitar las complicaciones y prevenir las cicatrices renales. El tratamiento debe incluir 7-14 días de antimicrobianos según

los patrones de sensibilidad locales. Las guías NICE recomiendan la terapia con antibióticos durante 7-10 días. Las últimas recomendaciones de la AAP llegaron a un consenso sobre la duración del tratamiento y sugieren que un ciclo de 7 a 14 días es suficiente. Se ha encontrado que los antibióticos orales o parenterales son igualmente efectivos. Si un niño está enfermo y no puede tolerar antibióticos orales, es suficiente un tratamiento con antibióticos parenterales durante 2-4 días seguido de antibióticos orales, esto es importante para cualquier niño con pielonefritis porque un antibiótico oral puede no ser retenido el tiempo suficiente para ser absorbido sistémicamente. La mayoría de los autores recomiendan que los neonatos y lactantes sean hospitalizados al momento de establecer el diagnóstico de IVU, mientras que en niños mayores ésta decisión se tomará con base en factores de riesgo y enfermedades concomitantes que aumenten el riesgo de presentar eventos adversos como bacteremia, sepsis y muerte ^(10,12,13). La guía de práctica clínica de México recomienda que en los niños mayores de dos años con clínica de IVU no complicada los tratamientos de primera elección incluyen: amoxicilina-ácido clavulánico, amoxicilina, nitrofurantoína y trimetoprim-sulfametoxazol. Se considerarán tratamientos secundarios: cefalosporinas orales de primera y segunda generación. El uso de fluoroquinolonas queda reservado a circunstancias seleccionadas y guiado por antibiograma. Respecto a la terapia intravenosa se consideran tratamientos de primera elección: aminoglucósidos en dosis única diaria, cefotaxima, ceftriaxona o cefuroxima. Las fluoroquinolonas se reservarán a circunstancias seleccionadas y guiado por antibiograma (Cuadro 4) ⁽²⁾.

Antimicrobianos para el tratamiento de las ITU en la edad pediátrica

Antimicrobianos por vía oral	Dosis
Amoxicilina-Clavulanato	20-40 mg/kg/día cada 8-12 horas
TMP-SMX	6-12 mg/kg/día dividido c/12 hrs
Cefalexina	50-100 mg/kg/día cada 6 horas
Cefpodoxima	10 mg/kg/día cada 12 horas
Cefuroxima	20-30 mg/kg/día cada 12 horas
Nitrofurantoina	5-7 mg/kg/día cada 6 horas
Ciprofloxacino	20-30 mg/kg/día cada 12 horas
Antimicrobianos por vía parenteral	Dosis
Ceftriaxona	75 mg/kg/cada 24 horas
Cefotaxima	150 mg/kg/día cada 6-8 horas
Gentamicina	7.5 mg/kg/día cada 8 horas
Amikacina	15-30 mg/kg/día cada 8 horas
Ciprofloxacino	20-30 mg/kg/día cada 12 horas

Cuadro 4. Antimicrobianos para el tratamiento de las IVU en la edad pediátrica. ⁽²⁾

La tasa de recurrencia es alta, alrededor del 80% sobre todo en las niñas en etapa escolar. El tratamiento de la IVU recurrente es la administración inmediata de antibióticos como se describió anteriormente para niños con una primera infección urinaria febril. La terapia con antibióticos debe basarse en resultados de cultivo de orina positivos previos y patrones locales de resistencia a

antibióticos. La duración de la terapia debe estar guiada por la gravedad clínica, pero en general está limitada a 14 días. La evidencia sobre el valor de la profilaxis antibiótica continua (PAC) en la prevención recurrente de las IVU se ha obtenido casi exclusivamente en el contexto del RVU y sigue siendo poco concluyente. Varios estudios recientes a gran escala han demostrado un beneficio estadísticamente significativo de PAC en la prevención de infecciones urinarias recurrentes ⁽¹⁰⁾.

No debemos obviar el hecho de que el uso generalizado de antibióticos ha llevado a acelerar la resistencia a los antibióticos y la aparición y propagación de uropatógenos multirresistentes (MDR). González et al, evaluó 48 cepas de 116 que se aislaron de niños con IVU recurrente, las 48 cepas corresponden al grupo formadoras de biofilm. Encontrándose que con el uso de ampicilina 79% de las cepas fueron resistentes y sin efecto alguno a pesar de haberse empleado diferentes concentraciones; en cambio con cefalotina se encontró resistencia bacteriana en el 43.8% de las cepas, con disminución significativa del biofilm dosis-dependiente en las cepas susceptibles; con ceftriaxona y ceftazidima se encontró resistencia en el 4.2% de las cepas con una importante reducción del biofilm. También se encontró que los aminoglucósidos y las quinolonas reducen de forma significativa el biofilm. Sin embargo, ninguno de estos antibióticos pudo erradicar completamente las bacterias intracelulares del tejido vesical del modelo de ratón ⁽⁸⁾.

- **PREVENCIÓN: VACUNA ORAL (URO-VAXOM)**

El incremento de las resistencias a los antimicrobianos de los microorganismos causantes de IVU, sobre todo *E. coli* O25:H4-ST131 está estimulando el interés de contar con métodos preventivos distintos a la clásica quimioprofilaxis. El interés por las vacunas contra IVU recurrente data desde 1920, sin embargo fue hasta 1950 que cobra mayor interés. Recientemente se han desarrollado varias vacunas, principalmente una vacuna parenteral de virus vivos atenuados (Solco Urovac), una vacuna oral (Uro-vaxom) compuesta por fracciones inmunoestimulantes de 18 serotipos de *E. coli* y dos vacunas parenterales de fimbrias de *E. coli*. Tipo 1. La base de esta terapia supone la inducción de anticuerpos durante una inmunización activa que conduce a incrementar la resistencia a la colonización en áreas genitales y del tracto urinario y a activar células inmunocompetentes que aumenten la producción de anticuerpos y eviten la invasión de tejidos ⁽¹⁴⁾. Hablando específicamente del Uro-vaxom in vitro se ha visto que activa a los macrófagos quienes inducen la inmunidad celular y a su vez favorecen la producción de anticuerpos sobre todo IgG e IgA, además de IL6 e IFN γ , además de disminuir la inflamación de la vejiga en el modelo de ratón ^(14,15). El empleo de bacterias inactivadas asegura la presencia de la mayor parte de los factores de virulencia con potencial protección, pero debe considerar también su seguridad por ejemplo mediante detoxificación, dada la presencia de endotoxinas de los bacilos gramnegativos. La vía de administración local o mucosa parece ser más efectiva que la parenteral en cuanto a la inducción de anticuerpos locales. Uro-vaxom se administra vía oral de forma diaria mediante

una cápsula de 6mg de inmunoestimulante liofilizado durante 3 meses ⁽¹⁶⁾, la inocuidad de Uro-vaxom no ha sido establecida en niños menores de 4 años, aprobado por la Asociación Europea de Urología para las cistitis recurrentes, sin embargo, los pacientes con pielonefritis se ven limitados de recibir los beneficios. La incidencia general de efectos secundarios en los ensayos clínicos se encuentra alrededor del 4%. Los efectos indeseables más frecuentemente reportados son: problemas gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal), reacciones dermatológicas (prurito, exantema), así como problemas generales (fiebre ligera). Varios meta-análisis comprueban la efectividad del Uro-vaxom para disminuir la sintomatología urinaria como la recurrencia de las infecciones ⁽¹⁴⁾.

En 1996 Czerwionka realizó un estudio con 38 niños entre 3 y 12 años quienes cursaron con IVU durante los últimos 6 meses previos al estudio por lo menos en 2 ocasiones, habiéndose descartado causas anatómicas o funcionales que condicionaran dicha patología. La población se dividió en dos grupos: 1) los que recibieron antibiótico y Uro-vaxom por tres meses y 2) grupo control: quienes únicamente recibieron antibiótico, encontrándose que el grupo bajo tratamiento con Uro-vaxom presentó incremento de niveles séricos de IgA lo que los protegió de una nueva IVU durante el tiempo del tratamiento y 3 meses después de seguimiento ⁽¹⁵⁾. El estudio más reciente en la población infantil se realizó en 2002 en 35 niñas, en quienes hubo mejoría de la sintomatología urinaria y disminución en la recurrencia de las IVU en comparación con el grupo control que no recibió dicha inmunoterapia; solamente se suspendió el tratamiento en una paciente a

causa de la presencia de vómito ⁽¹⁷⁾. En 2002 Bauer et al, realizó un meta-análisis de cinco estudios realizados durante la última década para demostrar el efecto positivo del Uro-Vaxom en comparación con placebo en estudios doble ciego en pacientes con infección del tracto urinario (601 mujeres), con especial referencia a la prevención de recurrencias durante un período de observación de 6 meses, el tratamiento se administró durante los primeros 3 meses. En todos los estudios, el grupo Uro-vaxom fue clínicamente superior con respecto al control, en cuanto a la reducción de la frecuencia de las IVU y a disuria, bacteriuria y leucocituria. El fármaco fue bien tolerado y el cumplimiento de los pacientes fue excelente en todos los estudios ⁽¹⁸⁾. De igual forma en 2010 se estudia 42 mujeres con diagnóstico de IVU recurrente (cistitis) con seguimiento a 6 meses, en quienes se encontró disminución en la recurrencia de las IVU en comparación con los 6 meses previos al estudio sin tratamiento con Uro-vaxom, únicamente antibiótico. No se reportaron casos de no tolerancia del medicamento ⁽¹⁶⁾. En 2017 Brodie a través de un estudio retrospectivo concluyó que la inmunoterapia con Uro-vaxom disminuye la incidencia de IVU recurrente después de 12 meses de seguimiento; en dicho estudio se incluyeron 79 pacientes entre 19 y 90 años de edad, quienes recibieron tratamiento antimicrobiano específico más Uro-vaxom una cápsula vía oral diaria durante 90 días, interrumpiéndolo durante los tres meses siguientes, para después continuar durante los primeros 10 días de los meses 7, 8 y 9. Todos los participantes del estudio contaban con el diagnóstico de IVU recurrente, definida como la presencia de dos o más infecciones en 6 meses o 3 o más infecciones en un año. La disminución en el número de IVU recurrente durante el

tratamiento con Uro-vaxom se comparó con los 12 meses previos en los cuales los pacientes habían recibido únicamente tratamiento antimicrobiano ⁽¹⁹⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la Efectividad del liofilizado de Escherichia coli en el tratamiento de infecciones urinarias recurrentes en niñas de 4 a 17 años atendidas en el hospital pediátrico de Iztacalco?

JUSTIFICACIÓN

La infección de vías urinarias es una patología muy frecuente en la población infantil, de acuerdo con la OMS la enfermedad se diagnostica en 1% de los niños y 3-8% de las niñas, sobretodo antes de los 2 años de edad. La tasa reportada de recurrencia es de 12 a 30%, con mayor probabilidad en menores de seis meses, cifra que se ve aumentada en los casos de reflujo vesico-ureteral grave y en aquellos con gammagrafía renal anormal al momento de la primera infección. El hospital pediátrico de Iztacalco cuenta con el servicio de urología pediátrica, por lo que mensualmente se atienden un promedio de 300 pacientes en la consulta externa, de los cuales el 40% (120) son diagnosticados como infección de vías urinarias recurrente, de ahí la importancia del presente trabajo de investigación.

De acuerdo con la definición de IVU recurrente son dos o más procesos infecciosos en 6 meses, lo que conlleva gastos en los insumos institucionales; tan sólo si el paciente es tratado de forma ambulatoria se atiende en consulta externa y se solicitan estudios de laboratorio y gabinete como examen general de orina, evaluación por tira reactiva y al microscopio, urocultivo, cistouretrografía miccional, viéndose incrementado el costo si el paciente amerita hospitalización.

La guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de las infecciones de vías urinarias no complicada en menores de 18 años en el primero y segundo nivel de atención, menciona que la pielonefritis debe ser tratada de forma intrahospitalaria sobre todo en pacientes con intolerancia de la vía oral por lo menos durante 48hrs.

El tratamiento curativo de las IVU son los esquemas antimicrobianos propuestos por la guía de práctica clínica, guía NICE, recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría entre otros, sin embargo en las últimas décadas se ha visto multirresistencia a fármacos incluso de amplio espectro, por lo que la erradicación de la patología en ocasiones es tardía. El tratamiento inmunomodulador con Uro-vaxom no es la panacea para las IVU recurrentes, pero de acuerdo a lo reportado en la literatura es un coadyuvante en el tratamiento para disminuir las recurrencias y ofertar una mejor calidad de vida a los pacientes, pues hay casos en los que se ve afectado la tasa de crecimiento, el rendimiento escolar y la dinámica familiar por los constantes internamientos. Claro está que primeramente habrá que descartar aquellas condiciones anatómicas o mecánicas que condicionen obstrucción de la vía urinaria y consecuentemente favorecen dicha patología.

La forma de administración del liofilizado de E. coli, la cual es vía oral en una sola dosis al día por 3 meses, ofrece la posibilidad de que dicha prescripción se lleve a cabo por parte de la población pediátrica.

El estándar de oro para el diagnóstico de IVU es el urocultivo, el cual es un método accesible en el Hospital pediátrico de Iztacalco, con la única desventaja

del tiempo de resultados 48-72hrs, sin embargo también se cuenta con tiras reactivas para valorar las características de la orina, microscopio para analizar el sedimento urinario y tinción de Gram, haciendo factible el seguimiento una vez concluido el tratamiento.

OBJETIVOS

- **GENERAL**

- ✓ Evaluar la efectividad del liofilizado de *Escherichia coli* en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias recurrentes en niñas de 4 a 17 años atendidas en el Hospital pediátrico Iztacalco

- **ESPECÍFICOS**

- ✓ Evaluar los urocultivos positivos con *Escherichia coli* en infección de vías urinarias recurrentes.
- ✓ Identificar el número de infecciones de vías urinarias, posterior al tratamiento con el liofilizado de *Escherichia coli*.
- ✓ Analizar la sintomatología urinaria, posterior al tratamiento con el liofilizado de *Escherichia coli*.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL: El liofilizado de *Escherichia coli* disminuye la recurrencia y sintomatología urinaria de las infecciones de vías urinarias recurrentes en niñas de 4 a 17 años atendidas en el hospital pediátrico de Iztacalco.

HIPÓTESIS ESTADÍSTICA:

HIPÓTESIS NULA: El liofilizado de *Escherichia coli* no disminuye la recurrencia, ni la sintomatología urinaria de las infecciones de vías urinarias recurrentes en niñas de 4 a 17 años atendidas en el hospital pediátrico de Iztacalco.

HIPÓTESIS ALTERNA: El liofilizado de *Escherichia coli* disminuye la recurrencia y sintomatología urinaria de las infecciones de vías urinarias recurrentes en niñas de 4 a 17 años atendidas en el hospital pediátrico de Iztacalco.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, transversal, retrospectivo, sobre la efectividad del liofilizado de *Escherichia coli* en el tratamiento de IVU recurrente en niñas de 4 a 17 años del Hospital Pediátrico Iztacalco; entendiéndose como IVU recurrente a la presencia de dos o más infecciones en un período de 6 meses, confirmándose la infección mediante los hallazgos del examen general de orina como presencia de nitritos, esterasa leucocitaria y en sedimento urinario leucocitos y bacterias, además del reporte de urocultivo y sintomatología urinaria concomitante, se enlistaron 31 expedientes de los cuales únicamente 21 cumplían los criterios. Se excluyeron del estudio todas aquellas pacientes con diagnóstico de uropatía obstructiva, uropatía por reflujo o vejiga neurogénica que predispone a IVU recurrente (Cuadro 5). El estudio se realizó en base a los principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica), el Código de Nuremberg, y el Informe Belmont. De acuerdo a las normas éticas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, se considera como investigación de riesgo menor al mínimo por tratarse de revisión de expedientes clínicos. En base a lo anterior, no fue necesaria la elaboración de consentimiento informado y autorización de los padres o tutores de las menores de edad; sin embargo, se solicitó la aprobación del Comité Local de Ética en Investigación del Hospital Pediátrico Iztacalco.

-Criterios de inclusión:

1. Niñas de 4 a 17 años de edad con diagnóstico de infección de vías urinarias recurrentes, 2 o más infecciones en 6 meses.
2. Niñas de 4 a 17 años de edad con presencia de dolor abdominal, disuria, urgencia urinaria o poliuria durante el proceso infeccioso.
3. Niñas de 4 a 17 años de edad en tratamiento con liofilizado de E. coli por un período de tres meses de forma continua

-Criterios de no inclusión:

1. Niñas con diagnóstico de uropatía obstructiva
2. Niñas con diagnóstico de uropatía por reflujo
3. Niñas con diagnóstico de vejiga neurogénica

-Criterios de interrupción: No aplica**-Criterios de eliminación:**

1. Expedientes incompletos: que no cuenten con reporte de examen general de orina y/o urocultivo

Cuadro 5. Criterios de inclusión, no inclusión y eliminación.

Una vez confirmado el diagnóstico de IVU recurrente e inclusive con tratamiento antimicrobiano profiláctico durante 6 meses previos, las pacientes recibieron el inmunoestimulante Uro-vaxom durante 3 meses, ingiriendo diariamente cápsulas de 6 mg, al concluir el tratamiento se siguió la evolución de las pacientes por los siguientes 6 meses; en los casos que presentaron nuevo episodio infeccioso se dió el tratamiento antimicrobiano específico. Se empleó la técnica de chorro medio para recolección de orina del examen general de orina y urocultivo. La presencia de síntomas urinarios como dolor abdominal, disuria, urgencia urinaria y poliuria, únicamente se valoró como presencia o ausencia de los mismos, de acuerdo con lo referido por las pacientes antes de iniciar el tratamiento a los 3 y a los 9 meses.

El primer criterio de eficacia que se analizó fue el número de IVU recurrentes documentadas mediante estudios de laboratorio clínico, que se presentaron en los 6 meses de seguimiento una vez concluido el tratamiento con Uro-vaxom, en

comparación con los 6 meses previos al uso del inmunoestimulante. El segundo criterio de eficacia se basó en la sintomatología urinaria referida por las pacientes y documentada en el expediente clínico (Cuadro 6).

VARIABLE (Índice/ indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Liofilizado de E. coli	Independiente	Inmunoprofilaxis administrada de forma diaria por 3 meses	Cualitativa nominal	SI NO
Recurrencia	Dependiente	Número de infecciones en un período de 6 meses	Cuantitativa discontinua	Número de nuevos eventos de infección
Sintomatología urinaria	Dependiente	Síntomas presentes en el cuadro clínico de la infección: -Dolor abdominal -Disuria -Urgencia urinaria -Poliuria	Cualitativa nominal	Presente o Ausente
Examen general de orina	Dependiente	Hallazgos diagnósticos de infección: -Nitritos -Esterasa Leucocitaria -Leucocitos -Bacterias	Cualitativa nominal	Presente o Ausente
Urocultivo	Dependiente	Reporte de bacterias en muestra de orina con técnica de chorro medio	Cualitativa nominal	Presente o Ausente

Cuadro 6. Variables de estudio

En base al cronograma de Grantt se planificó el tiempo empleado en cada una de las actividades a realizar, para lograr crea un orden en el estudio (Cuadro 7).

Tiempo ideal						Tiempo real											
D	E	F	M	D	E	ACTIVIDAD						D	E	F	M	D	E
X						1.Elección del tema	X										
	X					2.Investigación bibliográfica		X									
		X				3.Elaboración del protocolo			X								
		X				4.Autorización del protocolo			X								
			X			5.Recolección de datos				X							
				X		6.Análisis de resultados								X			
					X	7.Redacción del reporte final										X	
					X	8.Entrega del trabajo										X	

Cuadro 7. Cronograma de actividades

Fecha de inicio: Diciembre 2017

Fecha de término: Enero 2019

1. Elección del tema 15 días (DICIEMBRE)
2. Investigación bibliográfica.....1 mes (ENERO)
3. Elaboración del protocolo... 1 mes (FEBRERO)
4. Recolección de datos..... 9 meses, 15 días (MAR-DIC) con la finalidad de cumplir los 6 meses de seguimiento al término del tratamiento con el liofilizado de E. coli y contar con una muestra mayor.
5. Análisis de resultados.....15 días (DICIEMBRE)
6. Redacción del reporte final... 1 mes (ENERO)
7. Entrega del trabajo(ENERO)

Tiempo total empleado: 14 meses.

Se creó un formato en Excel para la base de datos, la cual permitió capturar la información de una forma sencilla para su posterior análisis (Cuadro 7).

Nombre (iniciales)				
# Expediente				
Edad				
Diagnóstico				
Previo al tratamiento con el liofilizado de E. coli				
Tratamiento antimicrobiano				
Hospitalizaciones				
Sintomatología Urinaria referida: Dolor abdominal, disuria, urgencia urinaria y poliuria				
Hallazgos en el EGO: nitritos, esterasa leucocitaria, leucocitos, bacterias				
Reporte de Urocultivo				
Período de tratamiento con el liofilizado de E. coli				
Tratamiento antimicrobiano				
Al término del tratamiento con el liofilizado de E. coli				
Sintomatología Urinaria referida: Dolor abdominal, disuria, urgencia urinaria y poliuria				
Hallazgos en el EGO: nitritos, esterasa leucocitaria, leucocitos, bacterias				
Reporte de Urocultivo				
Durante los 6 meses de seguimiento				
Nuevos eventos de infección				
Sintomatología Urinaria referida: Dolor abdominal, disuria, urgencia urinaria y poliuria				
Hallazgos en el EGO: nitritos, esterasa leucocitaria, leucocitos, bacterias				
Reporte de Urocultivo				
Hospitalizaciones				

Cuadro 7. Formato de la base de datos

Dentro de los recursos empleados para la realización del estudio, mencionaremos primeramente el recurso humano y sus actividades: 1) Residente

de pediatría de tercer año: Selección de tema, recopilación bibliográfica, elaboración de protocolo, recolección de datos y captura de los mismos, informe final, 2) Asesor de tesis: Sugerencia de tema, revisión y análisis de tesis, 3) Jefe de enseñanza: Revisión de tesis y 4) Personal administrativo del Archivo Clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco: facilitaron acceso a los expedientes clínicos. Los recursos materiales empleados fueron: Expedientes clínicos (total 31 expedientes revisados, 21 seleccionados), Equipo de cómputo, software SPSS v.25, Formato en Excel para la base de datos y Papelería. El recurso físico lo constituyó el Archivo Clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco.

RESULTADOS

- **PACIENTES**

Del total de 31 expedientes clínicos revisados, se eliminaron 10 por no cumplir a cabalidad los criterios de inclusión o en su defecto no contar con los expedientes completos, por lo que se seleccionaron 21 expedientes clínicos para su análisis previo al tratamiento con Uro-vaxom, a los 3 meses de tratamiento y a los 6 meses de seguimiento. La edad promedio de las 21 pacientes incluidas fue de 8.5 años (rango de 6 a 11 años), mientras que la mediana fue de 7 años y la moda de 6 años, ocupando un 42.8% en la frecuencia de la edad de los expedientes clínicos analizados, tal como se detalla en la tabla y figura 1. En los 31 expedientes clínicos solicitados se documenta la seguridad de los pacientes por el uso del inmunoestimulante, sólo se menciona la disminución de la dosis inicial de 6 a 3mg en 3(14.2%) de los 21 expedientes clínicos incluidos, siendo el motivo efectos gastrointestinales tipo náusea (figura 2). De igual forma se documenta la hospitalización de 9 pacientes (42.8%) previo al tratamiento en contraste con 0 pacientes que se reportan posterior al mismo (Figura 3).

EDAD EN AÑOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
6	9	42.8571429
7	3	14.2857143
10	3	14.2857143
11	6	28.5714286
TOTAL	21	100

Tabla 1. Frecuencia de edad. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

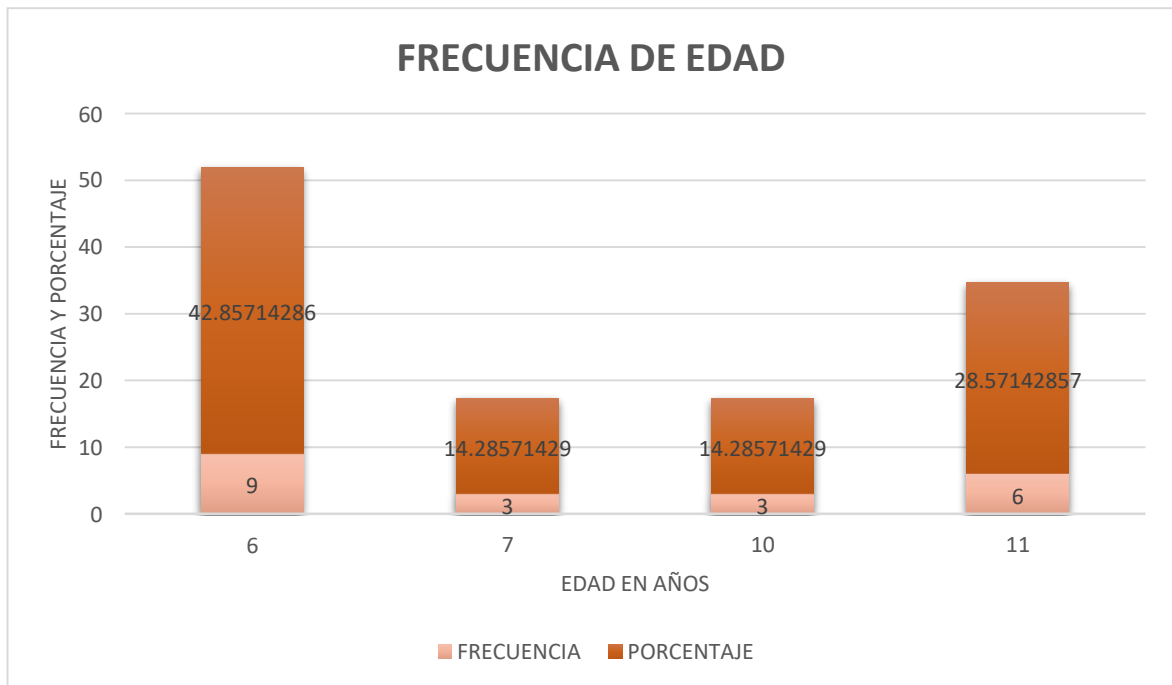


Figura 1. Distribución por edad en años de la frecuencia de IVU recurrente. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018.

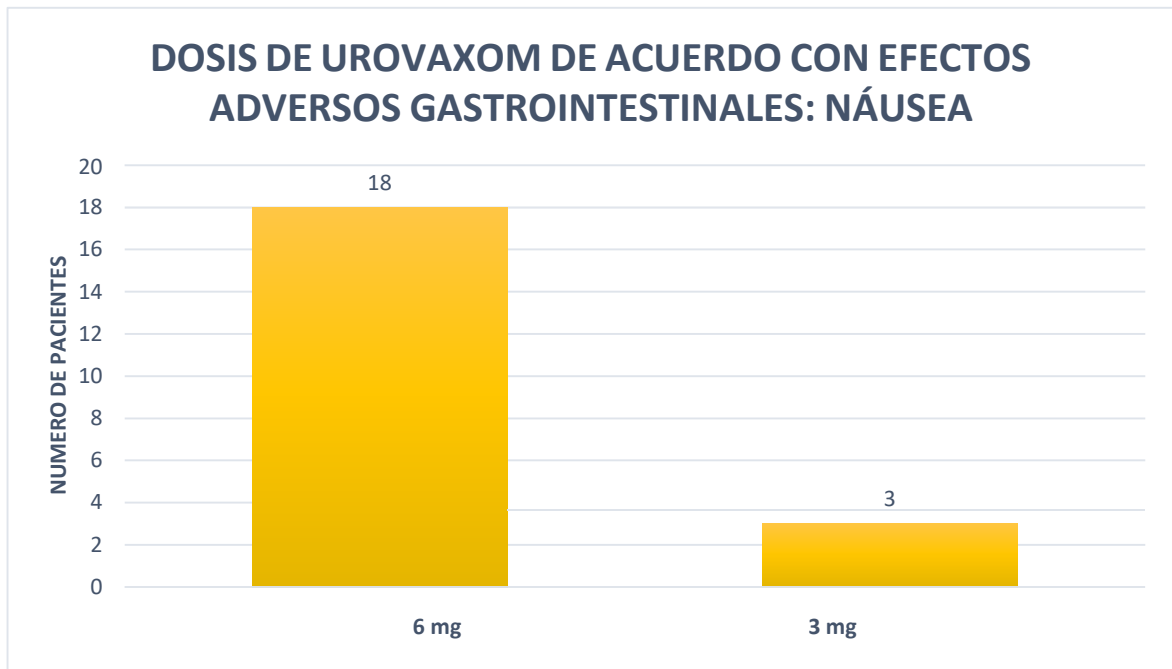


Figura 2. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

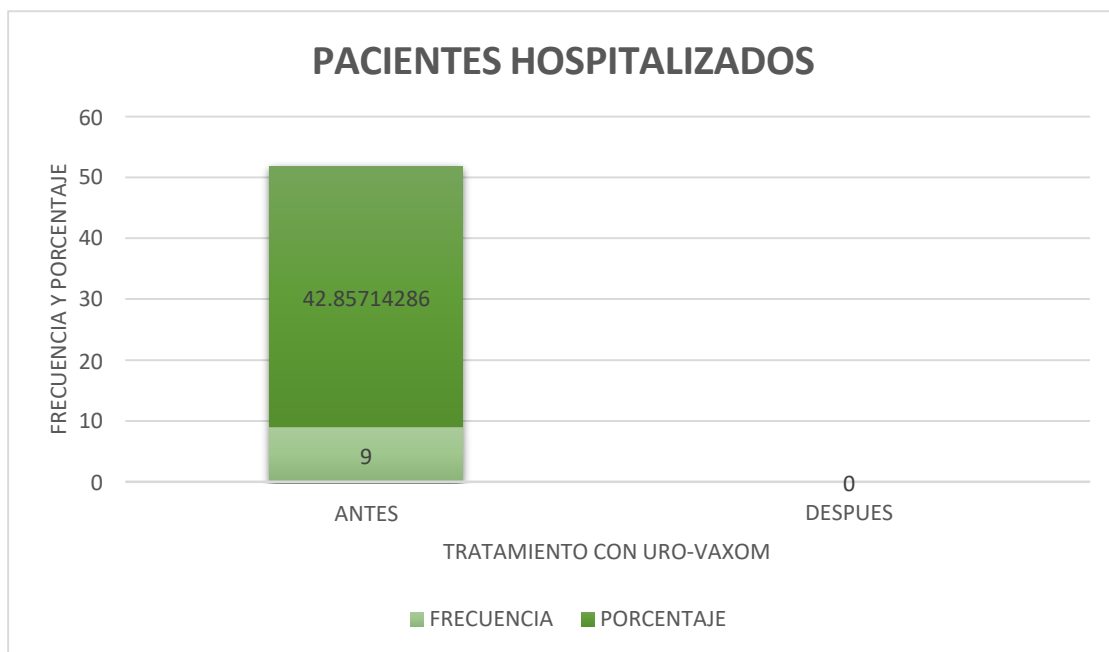


Figura 3. Relación de pacientes hospitalizados antes y después del tratamiento con Uro-vaxom. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

- **EFFECTIVIDAD**

Durante los 6 meses de seguimiento no se observó recurrencia en 9 pacientes (42.86%), mientras que en 6 (28.57%) se documentaron 2 infecciones y otras 6 pacientes (28.57) presentaron 3 infecciones, como lo muestra la tabla 2 y figura 4.

RECURRENCIA FRECUENCIA PORCENTAJE

0	3	14.28
1	6	28.57
2	6	28.57
3	6	28.57
TOTAL	21	100

Tabla 2. Frecuencia de recurrencia. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

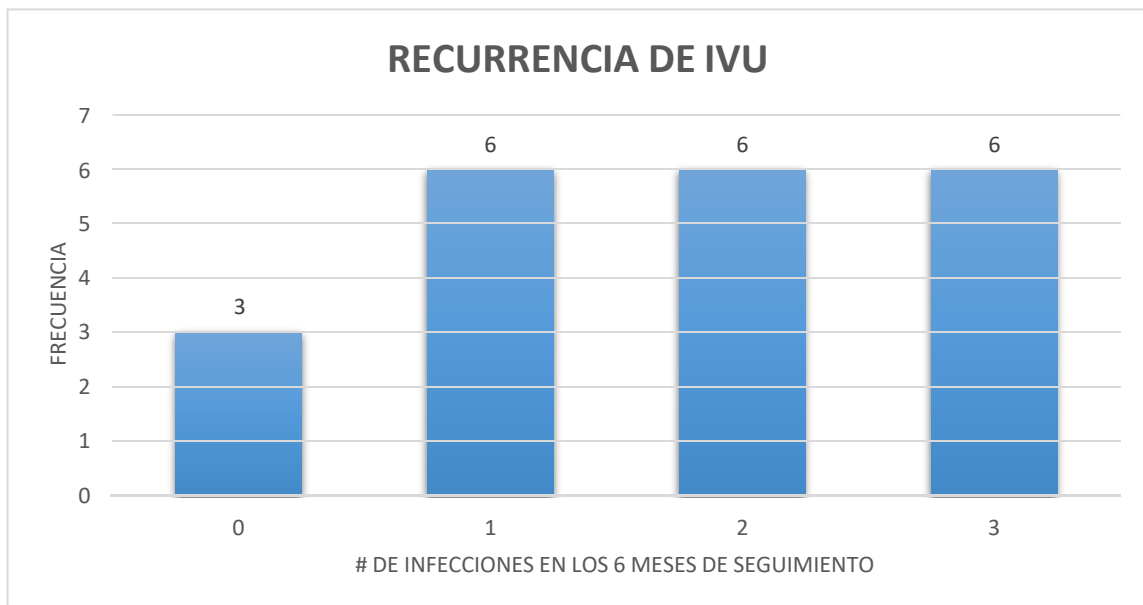


Figura 4. Recurrencia de IVU después del tratamiento con Uro-vaxom. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018.

De acuerdo con los hallazgos en el examen general de orina al inicio del tratamiento con Uro-vaxom 12 expedientes clínicos (57.14%) reportan IVU, porcentaje similar a los 3 meses, mientras que a los 9 meses del análisis se observa un aumento reportado en 71.42% (15 pacientes). Ver tabla 3 y figura 5.

	PATOLÓGICO		NO PATOLÓGICO	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>INICIO</i>	12	57.14	9	42.85
<i>TERMINO</i>	12	57.14	9	42.85
<i>SEGUIMIENTO</i>	15	71.42	6	28.57

Tabla 3. Reporte global del examen general de orina, en los diferentes momentos de la investigación: INICIO previo al tratamiento, TERMINO a los 3 meses, SEGUIMIENTO durante los 6 meses de monitorización. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

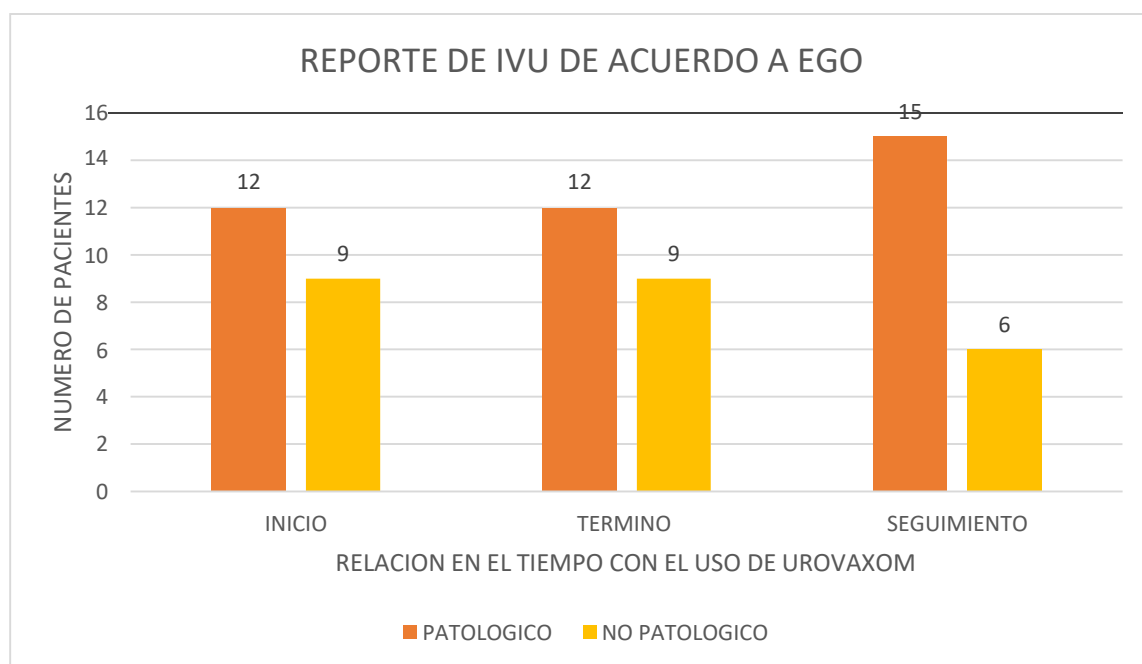


Figura 5. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018.

Se analizaron los 4 elementos diagnósticos del examen general de orina: nitritos, esterasa leucocitaria y presencia de leucocitos y bacterias en el sedimento, encontrando nitritos en 12 pacientes (57.14%), situación similar con el reporte de bacteria que permanece constante (71.42%), sin embargo hay incremento de la esterasa leucocitaria de 42.85% a 71.42% (9 vs 15) y leucocitos de 57.14% a 71.42% (12 vs 15). Ver tabla 4 y figura 6.

	INICIO		TERMINO		SEGUIMIENTO	
	#	%	#	%	#	%
NITRITOS	12	57.14	6	28.57	12	57.14
ESTERASA LEUCOCITARIA	9	42.85	15	71.42	15	71.42
LEUCOCITOS	12	57.14	15	71.42	15	71.42
BACTERIAS	15	71.42	12	57.14	15	71.42

Tabla 4. Hallazgos del EGO en los diferentes momentos del estudio. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

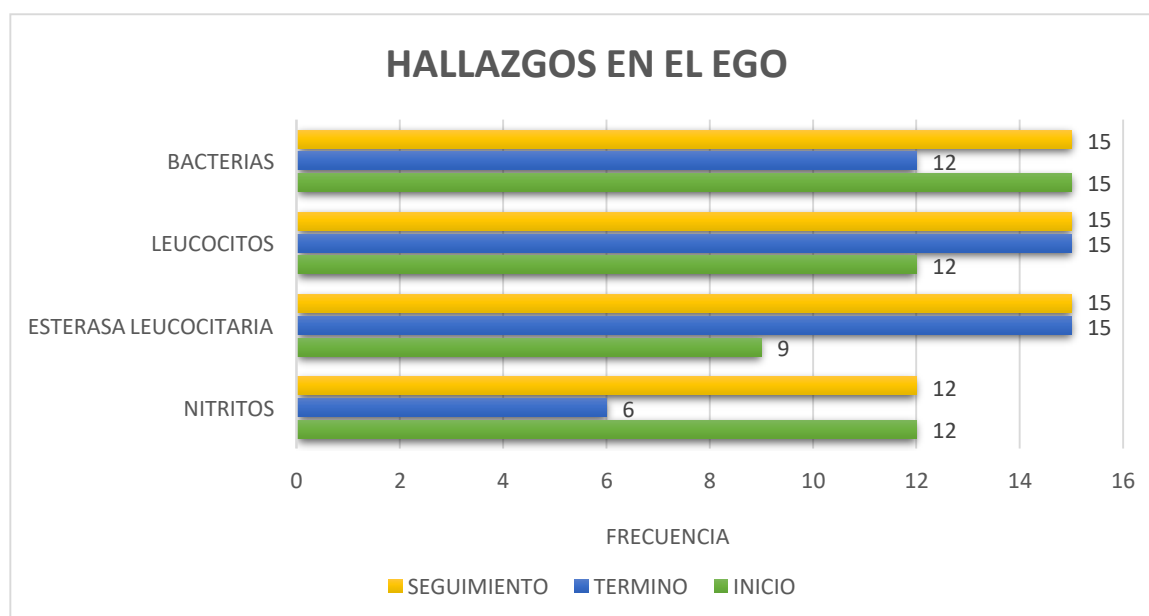


Figura 6. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018.

Teniendo en cuenta que el Gold standard para diagnóstico de IVU es el urocultivo, fue una de las variables a analizar reportado en los 21 expedientes clínicos, donde se registra positivo al inicio del estudio en 3 expedientes clínicos (14.28%), a los 3 meses fue positivo en 9 casos (42.85%) y dentro de los 6 meses de seguimiento se observa descenso reportado en 6 expedientes clínicos (28.57%). Ver tabla 5 y figura 7. El agente patógeno mas detectado fue E coli en un 89% y Morganella Morgani en un 11%. Ver figura 8.

	INICIO		TERMINO		SEGUIMIENTO	
	#	%	#	%	#	%
<i>POSITIVO</i>	3	14.28	9	42.85	6	28.57
<i>NEGATIVO</i>	18	85.71	12	57.14	15	71.42

Tabla 5. Reporte de urocultivo en los diferentes momentos del estudio. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

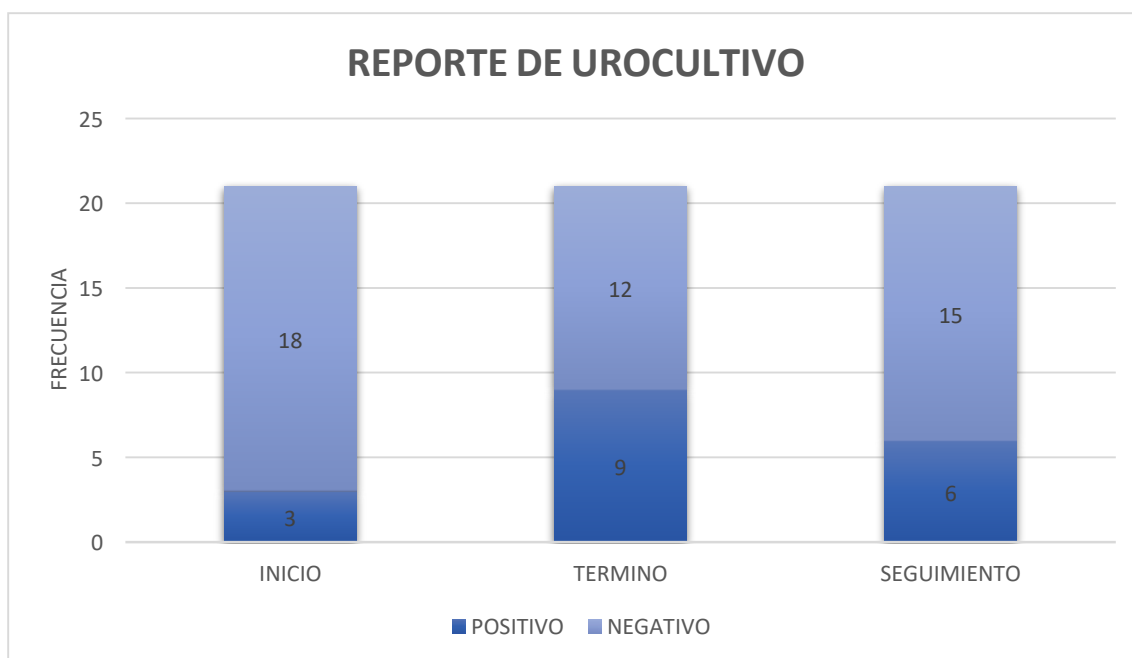


Figura 7. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

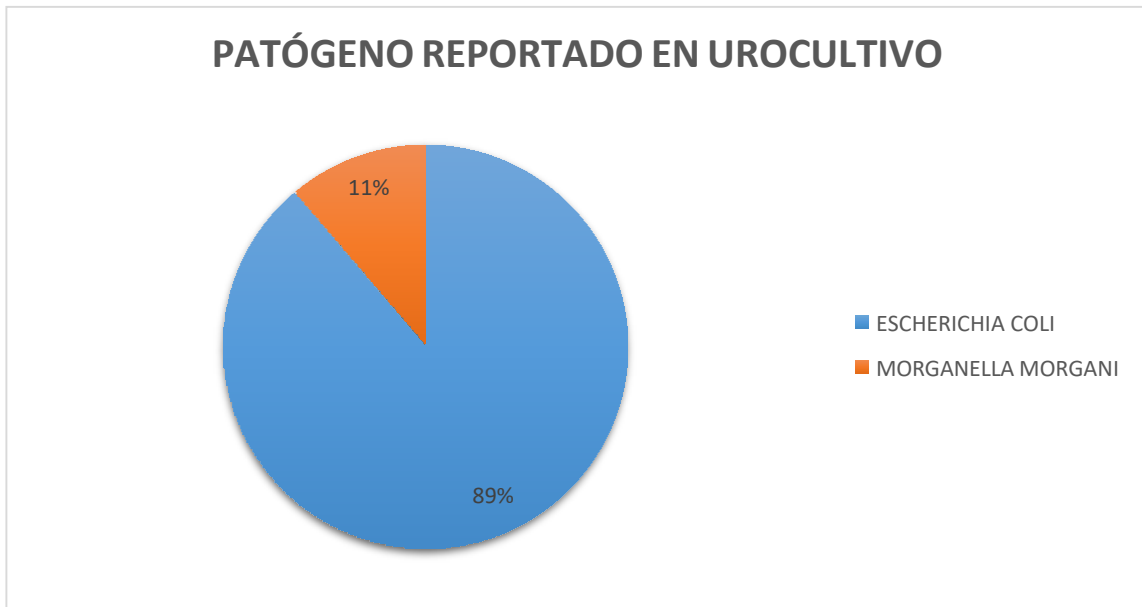


Figura 8. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

Al hablar de recurrencia se manejaron dos conceptos previamente mencionados Reinfeción y Recaída, teniendo en cuenta que en 12 expedientes clínicos (57.14%) se documenta recurrencia, el 33.3% (4 expedientes) de esos 12 expedientes presenta recaída, mientras que el 16.6% (2 expedientes) presenta reinfeción. Ver figura 9.

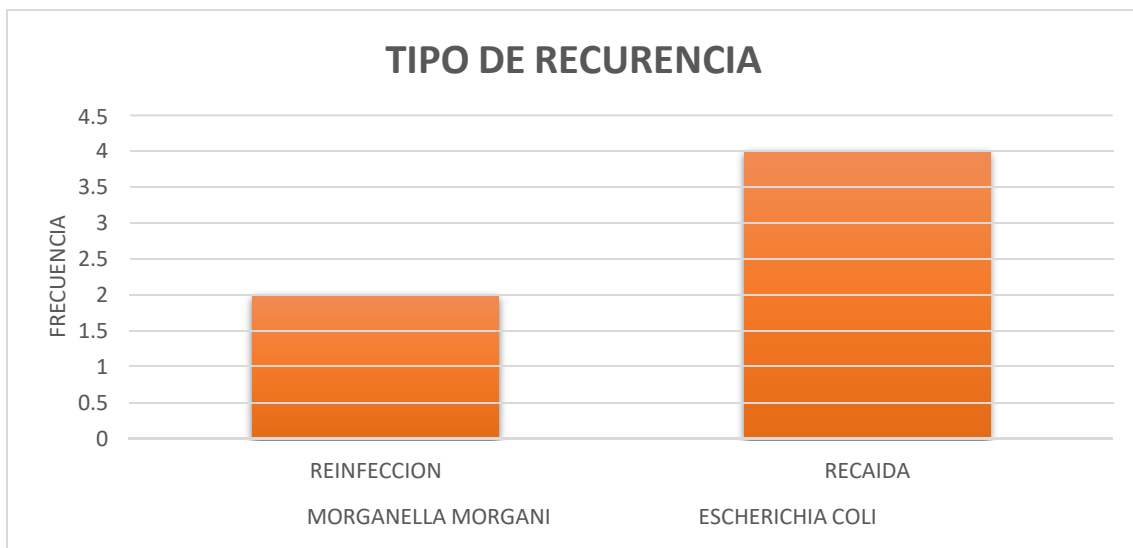


Figura 9. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

El mayor impacto de la efectividad del Uro-vaxom se observó en la mejoría de los síntomas urinarios, calificándose estos como presentes o ausentes, según referían las pacientes, por lo cual se elaboró una gráfica comparando los síntomas cardinales como: dolor abdominal, disuria, urgencias urinaria y poliuria en los tres diferentes momentos de la investigación; se observó una reducción del 66.7% de la sintomatología. Ver tabla 6 y figura 10.

	INICIO		TERMINO		SEGUIMIENTO	
	#	%	#	%	#	%
<i>DOLOR ABDOMINAL</i>	21	100	12	57.14	5	23.80
<i>DISURIA</i>	18	85.71	13	61.90	6	28.57
<i>URGENCIA URINARIA</i>	15	71.42	10	47.61	4	19.04
<i>POLIURIA</i>	21	100	11	52.38	4	19.04

Tabla 6. Sintomatología urinaria en los diferentes tiempos del estudio. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

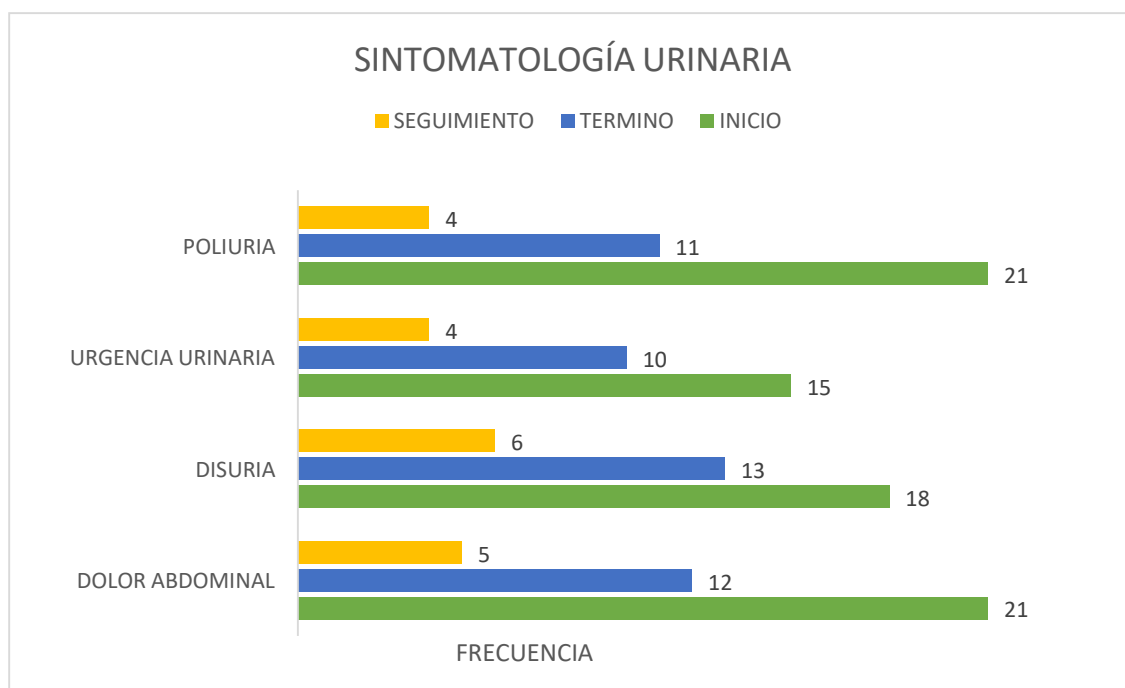


Figura 10. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

El tratamiento antimicrobiano oportuno y específico es el manejo ideal de las IVU y mas en caso de recurrencias, sin embargo tanto en la literatura como

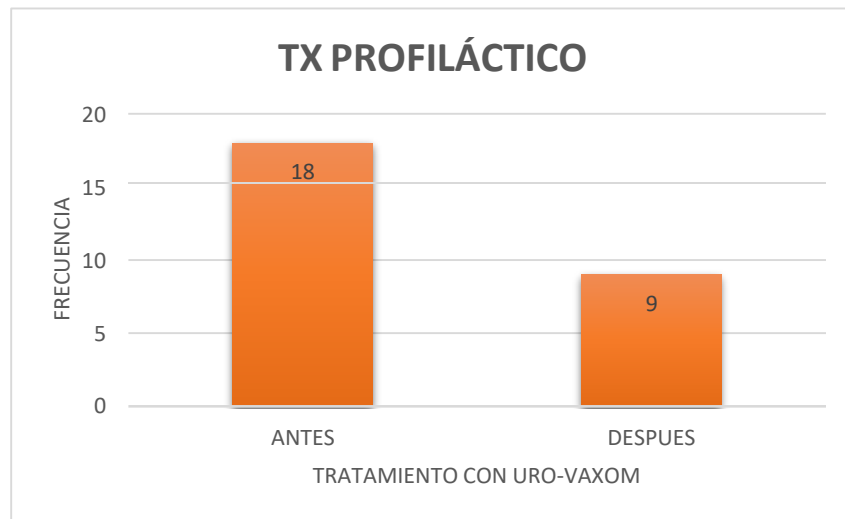


Figura 11. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

en la revisión de expedientes de este estudio se registra el uso profiláctico de algunos antimicrobianos, encontrándose que su uso fue mayor previo al inicio del tratamiento con Uro-vaxom en comparación de los meses de seguimiento 85.7% vs 42.8% (18 vs 9 expedientes clínicos). Ver figura 11. El antimicrobiano más empleado fue Cefalexina (34%) una cefalosporina de primera generación, seguido de Amoxicilina/Ac. Clavulánico en un 22%. Ver figura 12.

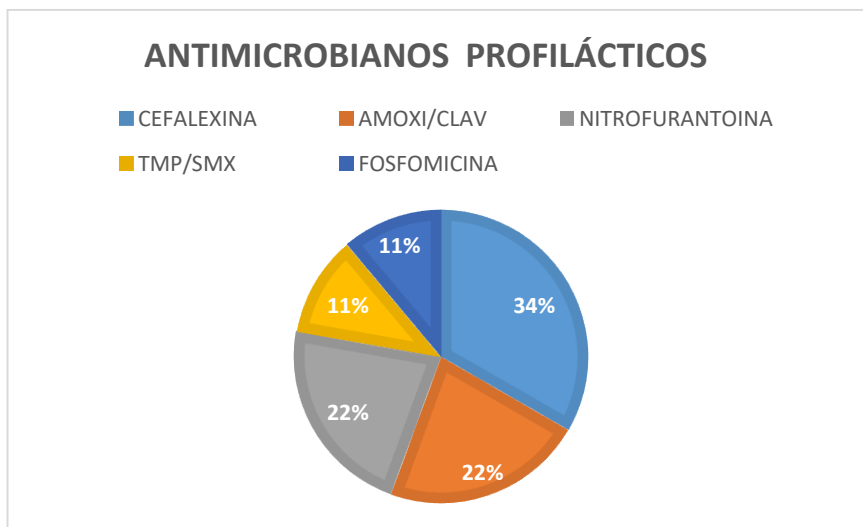
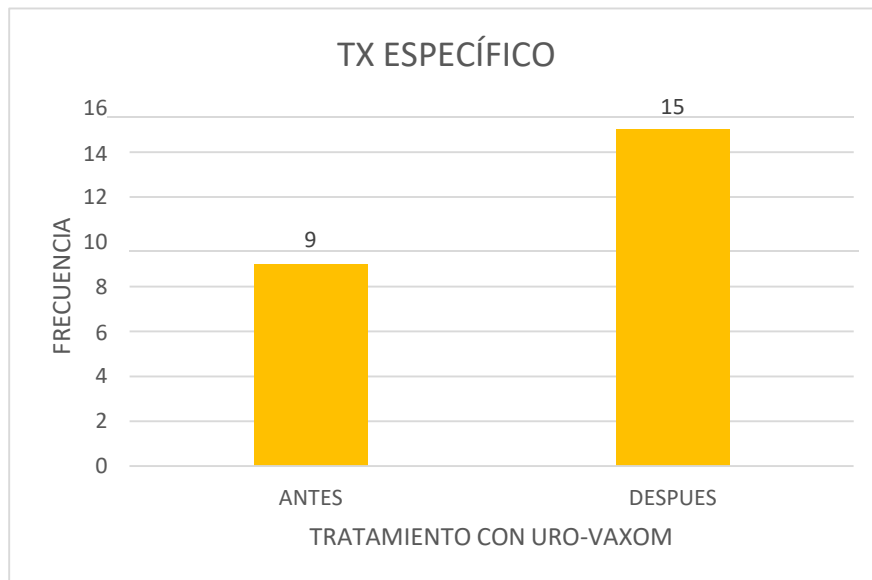


Figura 12. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

Se observó en el caso del tratamiento antimicrobiano específico un aumento después del tratamiento con Uro-vaxom



en comparación al tiempo previo al

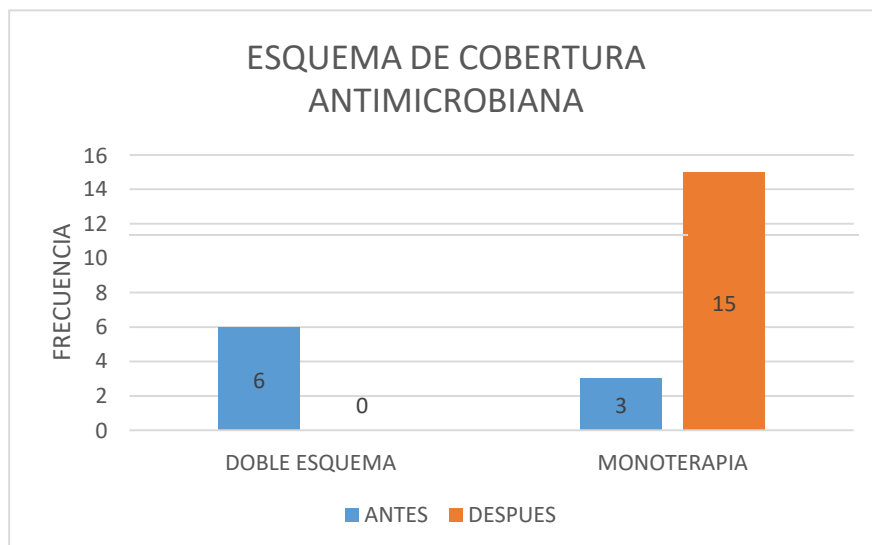
Figura 13. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018

tratamiento de 42.8% a 71.4% (9 a 15 expedientes clínicos), cabe mencionar la diferencia en cuanto al esquema de cobertura antimicrobiana ya que antes de la inmunoterapia en 6 de los 9 expedientes se reportó doble cobertura antimicrobiana, en contraste con el 100% de los expedientes después de la inmunoprofilaxis que sólo emplearon monoterapia. La cefalexina continuó siendo el medicamento

más empleado.

Ver figuras 13, 14 y 15.

Figura 14. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018



TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO ESPECÍFICO

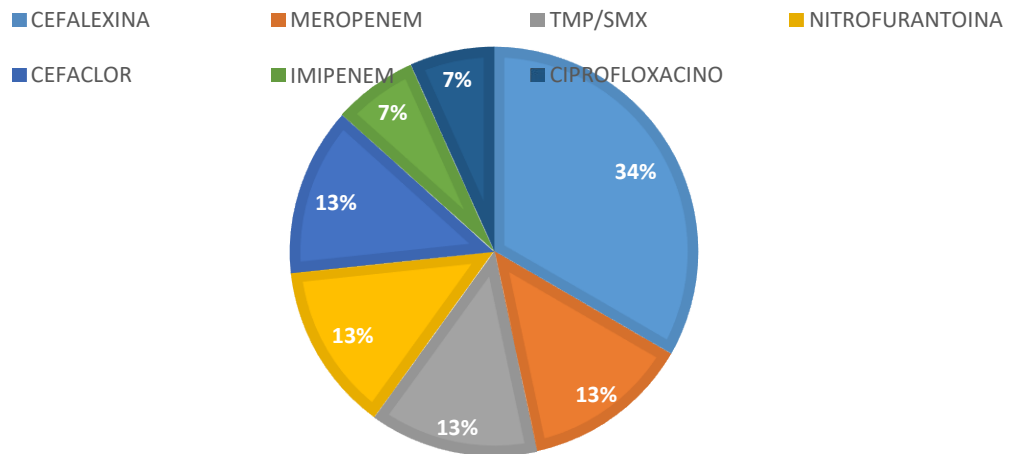


Figura 15. Fuente: Archivo clínico del Hospital Pediátrico Iztacalco 2017-2018.

ANÁLISIS DE DATOS

Teniendo en cuenta las variables que se plantearon en la hipótesis, se procedió a ver la relación entre las mismas, mediante la prueba de Chi cuadrado (χ^2).

$$\chi^2 = \sum \left[\frac{(f_0 - f_e)^2}{f_e} \right]$$

Figura 16. Fórmula para el cálculo de χ^2 .

	0,001	0,005	0,01	0,02	0,025	0,03	0,04	0,05	0,10
g.d.l									
1	10,828	7,879	6,635	5,412	5,024	4,709	4,218	3,841	2,706
2	13,816	10,597	9,210	7,824	7,378	7,013	6,438	5,991	4,605
3	16,266	12,838	11,345	9,837	9,348	8,947	8,311	7,815	6,251
4	18,467	14,860	13,277	11,668	11,143	10,712	10,026	9,488	7,779
5	20,515	16,750	15,086	13,388	12,833	12,375	11,644	11,070	9,236
6	22,458	18,548	16,812	15,033	14,449	13,968	13,198	12,592	10,645
7	24,322	20,278	18,475	16,622	16,013	15,509	14,703	14,067	12,017
8	26,124	21,955	20,090	18,168	17,535	17,010	16,171	15,507	13,362
9	27,877	23,589	21,666	19,679	19,023	18,480	17,608	16,919	14,684
10	29,588	25,188	23,209	21,161	20,483	19,922	19,021	18,307	15,987
11	31,264	26,757	24,725	22,618	21,920	21,342	20,412	19,675	17,275
12	32,909	28,300	26,217	24,054	23,337	22,742	21,785	21,026	18,549
13	34,528	29,819	27,688	25,472	24,736	24,125	23,142	22,362	19,812
14	36,123	31,319	29,141	26,873	26,119	25,493	24,485	23,685	21,064
15	37,697	32,801	30,578	28,259	27,488	26,848	25,816	24,996	22,307
16	39,252	34,267	32,000	29,633	28,845	28,191	27,136	26,296	23,542
17	40,790	35,718	33,409	30,995	30,191	29,523	28,445	27,587	24,769
18	42,312	37,156	34,805	32,346	31,526	30,845	29,745	28,869	25,989
19	43,820	38,582	36,191	33,687	32,852	32,158	31,037	30,144	27,204
20	45,315	39,997	37,566	35,020	34,170	33,462	32,321	31,410	28,412
21	46,797	41,401	38,932	36,343	35,479	34,759	33,597	32,671	29,615
22	48,268	42,796	40,289	37,659	36,781	36,049	34,867	33,924	30,813
23	49,728	44,181	41,638	38,968	38,076	37,332	36,131	35,172	32,007
24	51,179	45,559	42,980	40,270	39,364	38,609	37,389	36,415	33,196
25	52,620	46,928	44,314	41,566	40,646	39,880	38,642	37,652	34,382

Tabla 7. Valores críticos de la distribución de χ^2 .

Fórmula para determinar grado de libertad

$$n = \text{grado de libertad} = (\# \text{filas} - 1) (\# \text{columnas} - 1)$$

$$\text{Nivel de significancia } 1\% = \alpha = 0.01$$

HIPÓTESIS: El liofilizado de Escherichia coli disminuye la recurrencia y sintomatología de las infecciones de vías urinarias recurrentes en niñas de 4 a 17 años atendidas en el hospital pediátrico de Iztacalco.

- **Efecto del Uro-vaxom sobre la recurrencia**

De acuerdo con los valores que se obtuvieron en la gráfica de la figura 4, se concluye que previo al tratamiento con el inmunoestimulante los 21 expedientes clínicos documentan recurrencia, de hecho fue uno de los criterios de inclusión, mientras que posterior al tratamiento sólo 12 expedientes reportan recurrencia, recordando que es la presencia de 2 eventos infecciosos en 6 meses, por lo que la tabla de contingencia se realizó de la siguiente forma:

<i>fo</i>	Recurrencia	No recurrencia	
Previo al tratamiento	21	0	21
Posterior al tratamiento	12	9	21
	33	9	42

fe

<u>21x33</u>	16.5	<u>21x9</u>	4.5
42		42	
<u>21x33</u>	16.5	<u>21x9</u>	4.5
42		42	

$$\chi^2 \text{ calculado} = \frac{(21-16.5)^2}{16.5} + \frac{(0-4.5)^2}{4.5} + \frac{(12-16.5)^2}{16.5} + \frac{(9-4.5)^2}{4.5} = 11.4$$

$\alpha: 0.01$

$$n = (2-1)(2-1) = 1$$

$$\chi^2 \text{ crítico} = 1; 0.01 = 6.635$$

$$\chi^2 \text{ calculado} = 11.4 \quad \rightarrow \quad \chi^2 \text{ crítico} = 6.635$$

- Efecto del Uro-vaxom sobre los hallazgos del examen general de orina

Para analizar esta relación se tomaron en cuenta los datos de la figura 5, permitiendo la elaboración de la siguiente tabla de contingencia:

<i>fo</i>	Patológico	No Patológico	
Previo al tratamiento	12	9	21
Termino del tratamiento	12	9	21
Seguimiento	15	6	21
	39	24	63

fe

<u>21x39</u>	13	<u>21x24</u>	8
63		63	
<u>21x39</u>	13	<u>21x24</u>	8
63		63	
<u>21x39</u>	13	<u>21x24</u>	8
63		63	

$$\chi^2 \text{ calculado} = \frac{(12-13)^2}{13} + \frac{(12-13)^2}{13} + \frac{(15-13)^2}{13} + \frac{(9-8)^2}{8} + \frac{(9-8)^2}{8} + \frac{(6-8)^2}{8} = 1.18$$

$\alpha: 0.01$

$$n = (3-1)(2-1) = 2$$

$$\chi^2 \text{ crítico} = 2; 0.01 = 9.21$$

$$\chi^2 \text{ calculado} = 1.18 \quad \leftarrow \quad \chi^2 \text{ crítico} = 9.21$$

- Efecto del Uro-vaxom sobre el reporte de urocultivo

Para analizar esta relación se tomaron en cuenta los datos de la figura 7, permitiendo la elaboración de la siguiente tabla de contingencia:

<i>fo</i>	Positivo	Negativo	
Previo al tratamiento	3	18	21
Termino del tratamiento	9	12	21
Seguimiento	6	15	21
	18	45	63

fe

<u>21x18</u>	6	<u>21x45</u>	15
63		63	
<u>21x18</u>	6	<u>21x45</u>	15
63		63	
<u>21x18</u>	6	<u>21x45</u>	15
63		63	

$$\chi^2 \text{ calculado} = \frac{(3-6)^2}{6} + \frac{(9-6)^2}{6} + \frac{(6-6)^2}{6} + \frac{(18-15)^2}{15} + \frac{(12-15)^2}{15} + \frac{(15-15)^2}{15} = 4.2$$

α :0.01

$$n = (3-1)(2-1) = 2$$

$$\chi^2 \text{ crítico} = 2;0.01 = 9.21$$

$$\chi^2 \text{ calculado} = 4.2 \quad \leftarrow \quad \chi^2 \text{ crítico} = 9.21$$

- Efecto del Uro-vaxom sobre la sintomatología urinaria

Para analizar esta relación se agruparon los síntomas de la figura 10, de acuerdo al tiempo de estudio, permitiendo la elaboración de la siguiente tabla de contingencia:

<i>fo</i>	Sintomático	Asintomático	
Previo al tratamiento	18.7	2.3	21
Termino del tratamiento	11.5	9.5	21
Seguimiento	4.7	16.3	21
	34.9	28.1	63

fe

<u>21x34.9</u>	11.6	<u>21x28.1</u>	9.3
63		63	
<u>21x34.9</u>	11.6	<u>21x28.1</u>	9.3
63		63	
<u>21x34.9</u>	11.6	<u>21x28.1</u>	9.3
63		63	

$$\chi^2 \text{ calculado} = \frac{(18.7-11.6)^2}{11.6} + \frac{(11.5-11.6)^2}{11.6} + \frac{(4.7-11.6)^2}{11.6} + \frac{(2.3-9.3)^2}{9.3} + \frac{(9.5-9.3)^2}{9.3} + \frac{(16.3-9.3)^2}{9.3} = 18.8$$

$\alpha: 0.01$

$$n = (3-1)(2-1) = 2$$

$$\chi^2 \text{ crítico} = 2; 0.01 = 9.21$$

$$\chi^2 \text{ calculado} = 18.8 \quad \rightarrow \quad \chi^2 \text{ crítico} = 9.21$$

REDACCION DE LOS RESULTADOS

Una vez que se realizó el análisis estadístico mediante la prueba de X^2 y con un nivel de significancia del 1%, se pudo afirmar lo siguiente:

1. El uso de Uro-vaxom de forma diaria durante 3 meses, tuvo significancia en la disminución de la recurrencia en el 42.8% de los expedientes clínicos analizados.
2. El tratamiento coadyuvante del Uro-vaxom no obtuvo significancia en los hallazgos patológicos del examen general de orina en por lo menos el 57.1% de los expedientes clínicos revisados durante los 3 momentos del estudio.
3. El tratamiento coadyuvante del Uro-vaxom no obtuvo significancia en los reportes de urocultivo, es decir, no se logró erradicar el agente patógeno como efecto del inmunoestimulante.
4. El uso de Uro-vaxom registra significancia en la disminución de la sintomatología urinaria de 89% a 22.3%.

DISCUSIÓN

El tratamiento oportuno debe iniciarse una vez que se haya confirmado el diagnóstico de IVU o si existe una alta sospecha clínica, ya sea de primera vez o recurrente, el tratamiento debe incluir 7-14 días de antimicrobianos según los patrones de sensibilidad locales ⁽¹⁰⁾. En los expedientes clínicos revisados se encontró que el 85.7% (18) tenían indicado profilaxis antibiótica continua previo al tratamiento inmunoproláctico en comparación con el 42.8% (9) posterior a dicho tratamiento, el antibiótico más empleado fue cefalexina en un 34%; en cuanto al tratamiento antibiótico específico se observó un incremento en su indicación de 42.8% a 71.4% (9 a 15), cabe resaltar que posterior a la inmunoprolaxis se optó por monoterapia (cefalexina 34%) en los 15 casos que ameritaron antibioticoterapia, ya que previo a la inmunoprolaxis 6/9 fueron manejados con doble cobertura antimicrobiana. No debemos obviar el hecho de que el uso generalizado de antibióticos ha llevado a acelerar la resistencia a los antibióticos y la aparición y propagación de uropatógenos multirresistentes ⁽⁸⁾, esto se pudo ver con el comportamiento de las recurrencias que se documentaron ya que el 66.6% (4/6) fueron recaídas con *E. coli* y el 33.3% (2/6) se encontró *Morganella Morganii*. La resistencia que ha presentado *E. coli* O25:H4-ST131 ha estimulado el interés de contar con métodos preventivos. El interés por las vacunas contra IVU recurrente data desde 1920, sin embargo fue hasta 1950 que cobra mayor interés. La vacuna oral (Uro-vaxom) está compuesta por fracciones inmunoestimulantes de 18 serotipos de *E. coli*. In vitro se ha visto que activa a los macrófagos quienes inducen la inmunidad celular y a su vez favorecen la

producción de anticuerpos sobre todo IgG e IgA, además de IL6 e IFN γ . En 1996 Czerwionka documentó el incremento de IgA en un estudio de casos y controles que realizó en 38 niños de 3 y 12 años con diagnóstico de IVU recurrente ^(14,15). Dentro de la revisión literaria se documenta un estudio de casos y controles realizado en el 2002 en 28 niñas, donde reportan disminución de la recurrencia y mejoría de la sintomatología urinaria; se menciona la suspensión de tratamiento en una paciente por presencia de vómito ⁽¹⁷⁾. En nuestro estudio se reportó en 3 expedientes clínicos (14.2%) la necesidad de disminuir la dosis de 6 a 3mg por la presencia de náuseas sin llegar al vómito y sin suspender el tratamiento. Uro-vaxom se administra vía oral de forma diaria mediante una cápsula de 6mg de inmunoestimulante liofilizado durante 3 meses ⁽¹⁶⁾, la inocuidad de Uro-vaxom no ha sido establecida en niños menores de 4 años, aprobado por la Asociación Europea de Urología para las cistitis recurrentes. Los efectos indeseables más frecuentemente reportados son: problemas gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal), reacciones dermatológicas (prurito, exantema), así como problemas generales ⁽¹⁴⁾. Teniendo como precedente las investigaciones de Kim et al en 2010 ⁽¹⁶⁾ y Brodie en 2017 ⁽¹⁹⁾ donde se analiza de manera transversal la eficacia del Uro-vaxom comparando la recurrencia en un período de 6 o 12 meses previo al tratamiento vs 6 o 12 meses de seguimiento, una vez iniciado el tratamiento, ambos estudios concluyen que hay disminución de la recurrencia y mejoría de la sintomatología urinaria. Se analizaron 21 expedientes clínicos, los cuales 6 meses previos al tratamiento con el inmunoestimulante presentaban IVU recurrente, por lo que se indica Uro-vaxom por 3 meses para dar seguimiento en

los 6 meses consecutivos. La edad promedio de las 21 pacientes incluidas fue de 8.5 años (rango de 6 a 11 años), mediana de 7 años y moda de 6 años (42.8%); previo al tratamiento 9 pacientes (42.8%) ameritaron hospitalización para administración de antimicrobianos vía parenteral y/o sintomatología, posterior al tratamiento no fue necesaria la hospitalización.

De acuerdo a la prueba de X^2 se encontró que el uso de Uro-vaxom disminuyó la recurrencia en el 42.8% (9) de los expedientes clínicos analizados, además de una notable mejoría en la sintomatología urinaria descendiendo de 89% a 22.3%. Sin embargo, no se observó influencia significativa en los hallazgos patológicos del examen general de orina durante los 6 meses de seguimiento ya que 15 expedientes clínicos (71.4%) reportaron por lo menos un proceso infeccioso. En cuanto al reporte de urocultivo de igual forma no se muestra relación significativa con el uso de Uro-vaxom, durante los 6 meses de seguimiento se reporta 28.5% (6) urocultivos positivos.

CONCLUSIÓN

La finalidad del presente trabajo de investigación es proponer una alternativa para el tratamiento de las IVU recurrentes, con el propósito de brindar una mejor calidad de vida a quienes las padecen, recordando que la tasa de recurrencia es alta, alrededor del 80% sobre todo en las niñas en etapa escolar.

Los resultados fueron similares a lo reportado en la literatura: disminución de la recurrencia y mejoría de la sintomatología urinaria; no obstante los 6 meses de monitorización una vez concluido el tratamiento pueden constituir un sesgo, recordando que en 6 pacientes se reportó un único proceso infeccioso en esa medida de tiempo, por lo que una de las propuestas para un mejor análisis además de ampliar la muestra, es la monitorización por un mayor tiempo como en el estudio de Brodie ⁽¹⁹⁾ de 9 meses, donde se administró un segundo esquema en los meses 7, 8 y 9 de iniciada la inmunoprofilaxis.

Uro-vaxom se presenta como una alternativa segura en el manejo de IVU recurrente que amerita mayor investigación y accesibilidad al medicamento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. En México, 2008. Guía de Práctica Clínica: Prevención diagnóstico y tratamiento en la infección de vías urinarias no complicada en menores de 18 años en el primero y segundo nivel de atención.
2. Ramírez F. Infecciones del Tracto Urinario en pediatría. Revista Médica MD. 2012; 3(3): 148-153.
3. González F, Palacios R, Alcover J, Campos J, Borrego E, Dámaso D. La infección urinaria y su prevención. Actas Urol Esp. 2012; 36(1):48-53.
4. Gaither T, et al. Risk factors for the development of bladder and bowel dysfunction. Pediatrics. 2017; 141(1): 1-6.
5. Shaikh N, et al. Recurrent Urinary Tract Infections in children with bladder and bowel dysfunction. Pediatrics. 2015; 137(1): 1-7.
6. Yang S, et al. Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: a position statement from the International Children's Continence Society. Pediatr Nephrol. 2017. doi: 10.1007/s00467-017-3799-9
7. Oconitrillo M. Infección Urinaria en niños. Urología Infantil. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. 2016;(618): 125-130
8. González M, Robino L, Iribarnegaray V, Zunino P, Scavone P. Effect of different antibiotics on biofilm produced by Uropathogenic Escherichia coli isolated from children with urinary tract infection. Pathog Dis. 2017; 75(4).
9. Conover M, Hadjifrangiskou M, Palermo J, Hibbing M, Dodson K, Hultgren S. Metabolic requirements of Escherichia coli in intracellular bacterial

- communities during urinary tract infection pathogenesis. *mBio*. 2016; 7(2).
doi:10.1128/mBio.00104-16.
10. Korbelt L, Howell M, Spencer J. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatrics and international child health*. 2017."doi: 10.1080/20469047.2017.1382046"
 11. Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M, Tullus K. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children (Review). The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. 2012
 12. Kutazy B, Coyle D, Fossum M, Urinary tract infection in children: management in the Era of antibiotic resistance – A Pediatric Urologist View. *European Urology Focus*. 2017. "doi.org/10.1016/j.euf.2017.09.013"
 13. Kari A, Tullus K, Controversy in Urinary Tract Infection Management in children: A review of new data and subsequent changes in guidelines. *Journal of tropical pediatrics*. 2013. "doi:10.1093/tropej/fmt054".
 14. O'Brien P, Hannan T, Nielsen H, Hultgren S. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectrum*. 2016; 4(1): UTI-0013-2012. "doi:10.1128/microbiolspec.UTI-0013-2012"
 15. Czerwionka M, Pawlowska M, Influence of Urovaxom on sIgA level in urine in children with recurrent urinary tract infections. *Archivum Immunologiae*. Poland 1996; 44: 195-197.

16. Kim et al. A Prospective Multi-center Trial of Escherichia coli Extract for the Prophylactic Treatment of Patients with Chronically Recurrent. J Korean Med Sci 2010; 25: 435-9.
17. Gołabek B, Nowakowska K, Słowik 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.
18. Bauer H, Rahlfs V, Lauener P, Blemann G. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled doubleblind studies. International Journal of Antimicrobial Agents 19 (2002) 451/456.
19. Brodie A, Jour I, Charlotte F, Hanbury D, A retrospective study of immunotherapy treatment with Uro-vaxom (OM-89) for prophylaxis of recurrent urinary tract infections. 2017; 16(3):e238.

