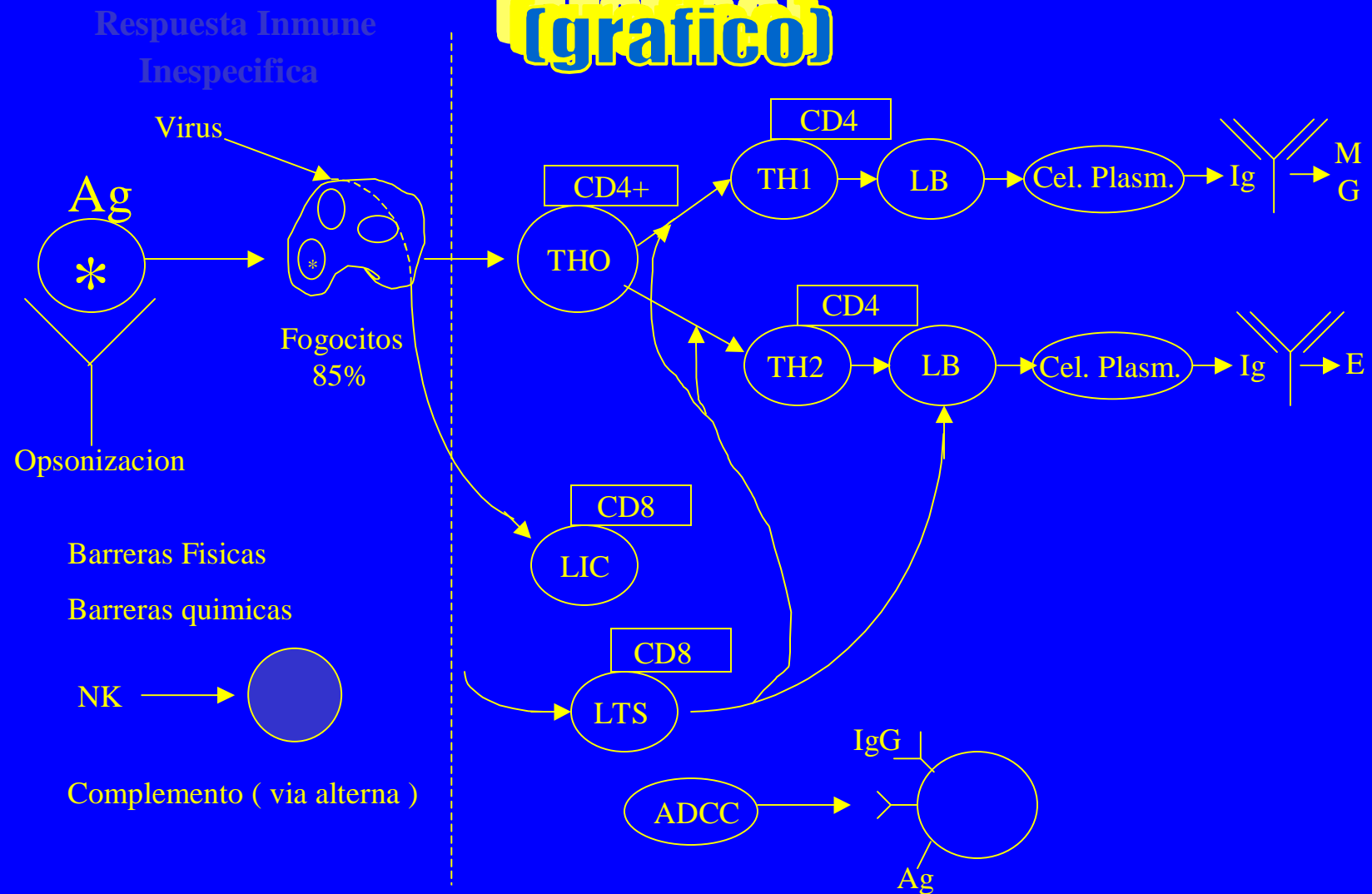


INMUNOESTIMULANTES ORALES EN PEDIATRIA

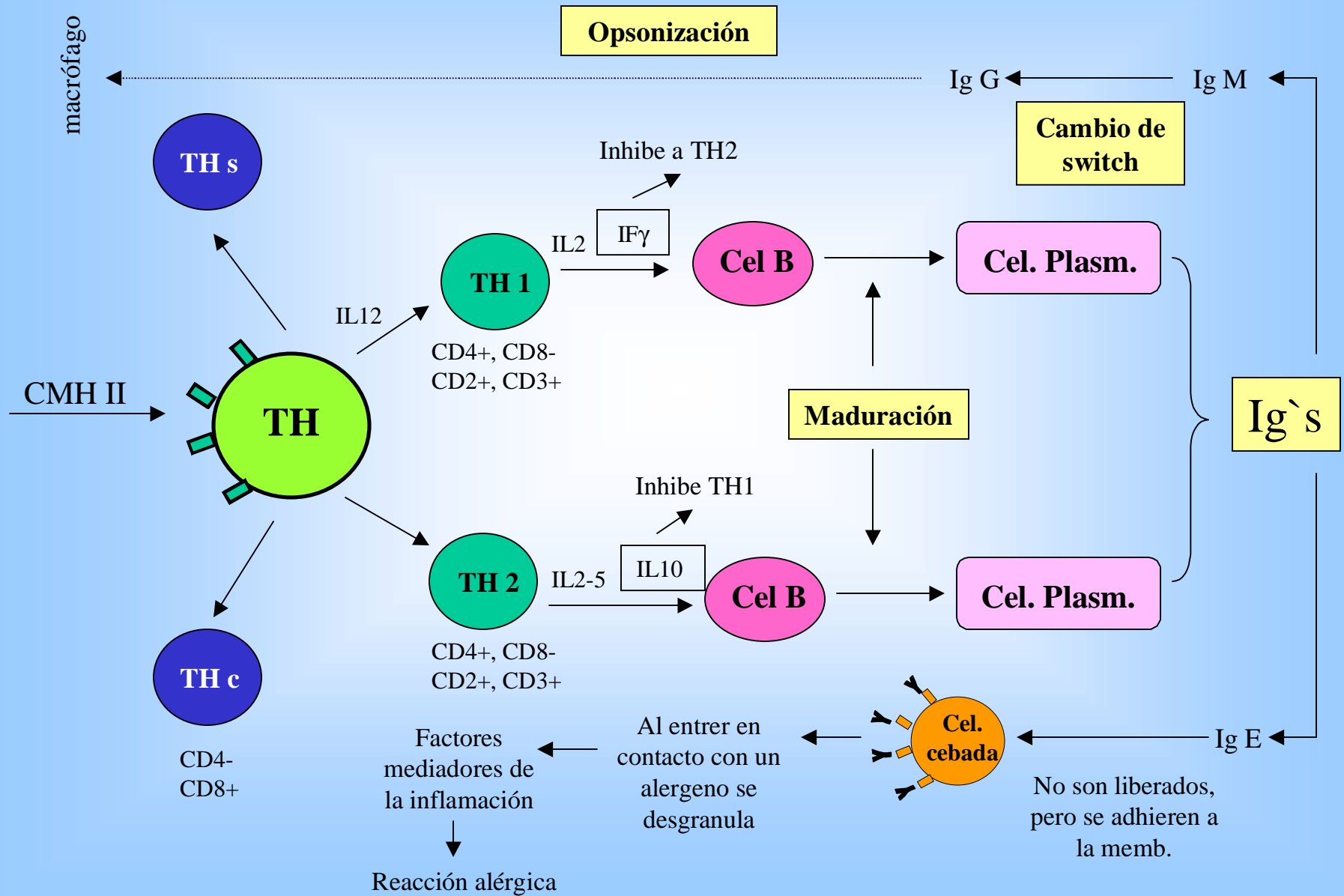
**Dr. JORGE CARLOS BOLAÑOS
ANCONA**

I.- SISTEMA INMUNE

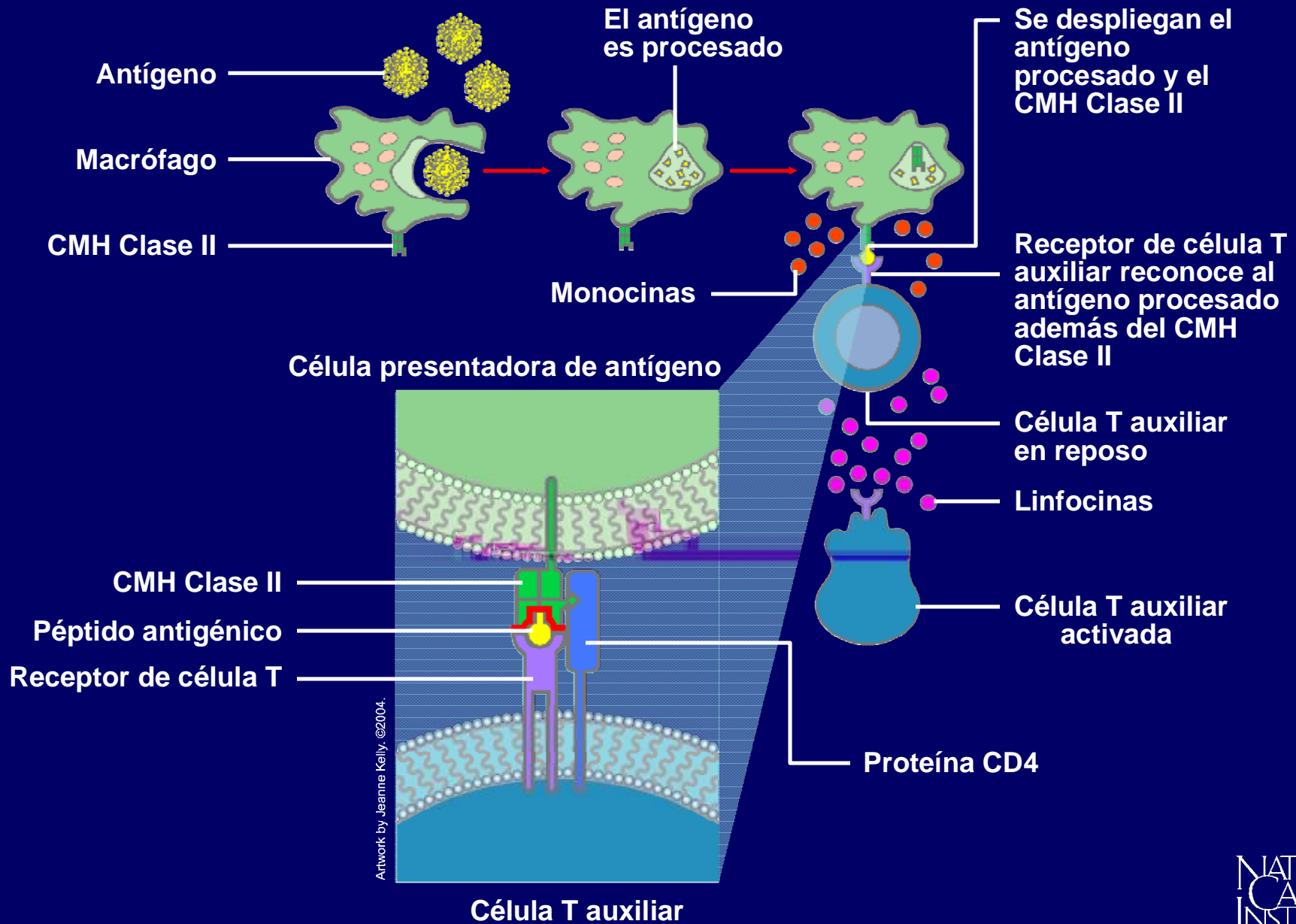
Respuesta Inmune (grafico)



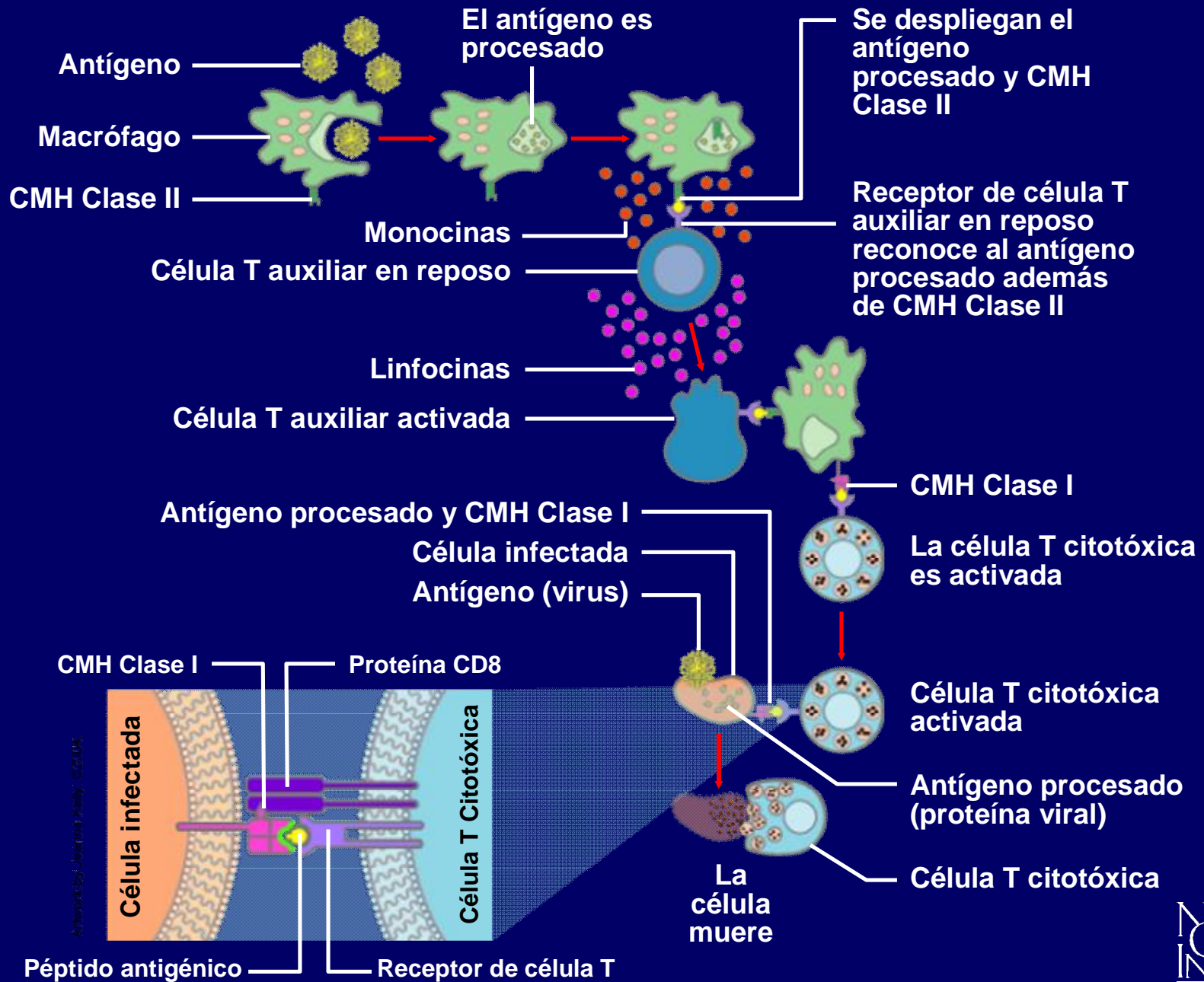
Respuesta Inmune Específica



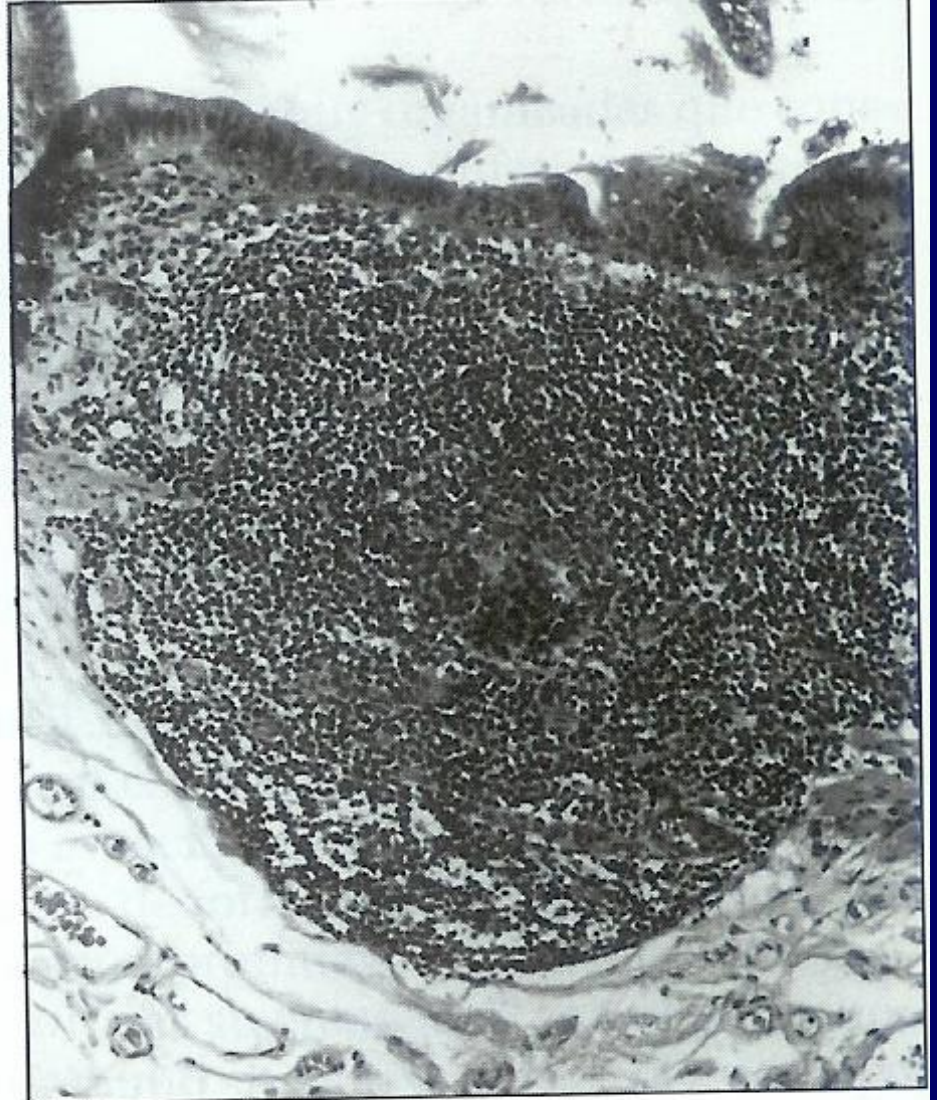
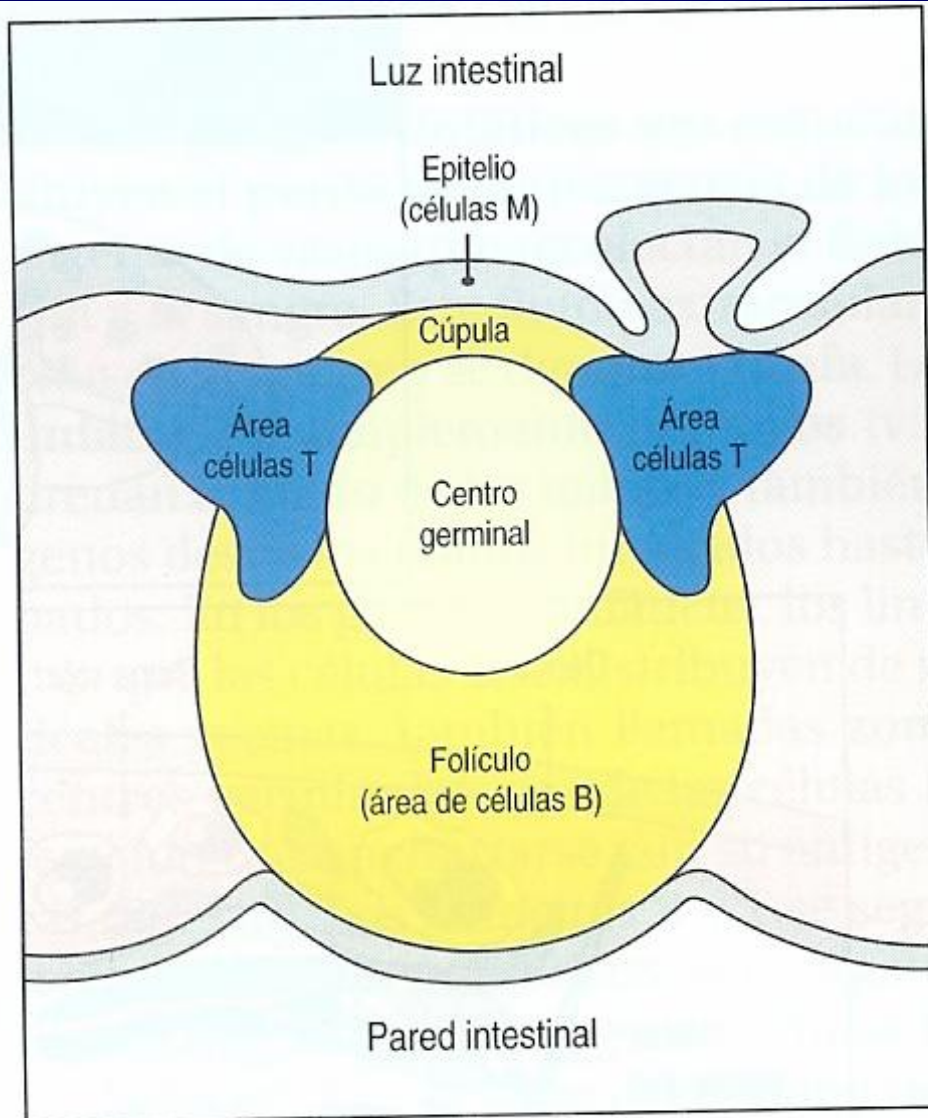
Activación de Células T: Auxiliares

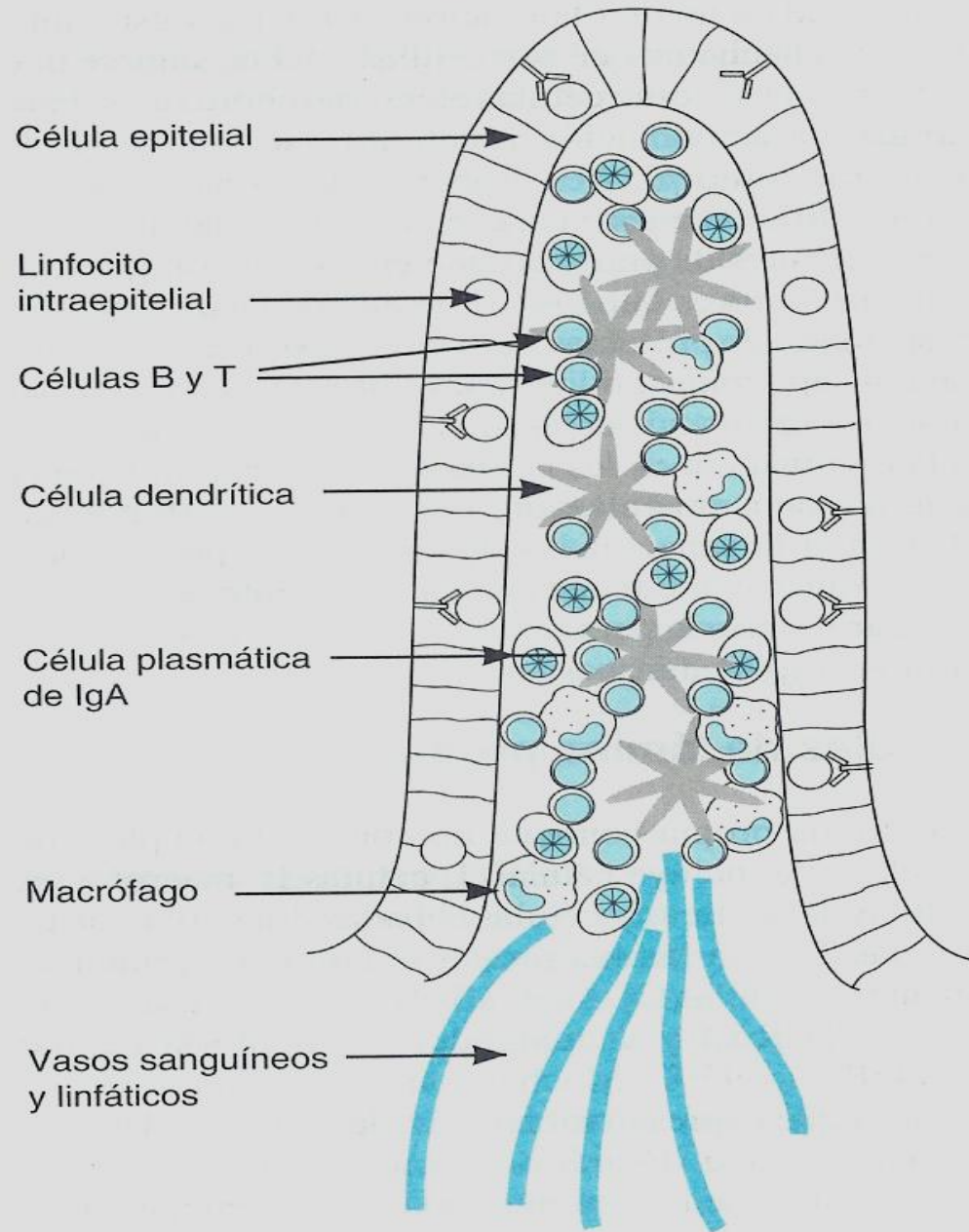


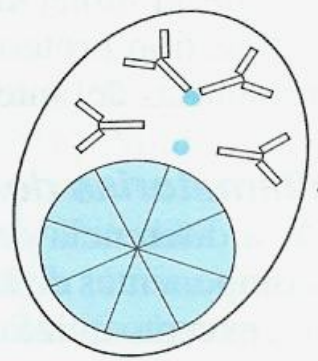
Activación de Células T: Citotóxicas



Artwork by Jeanne Kelly ©2004

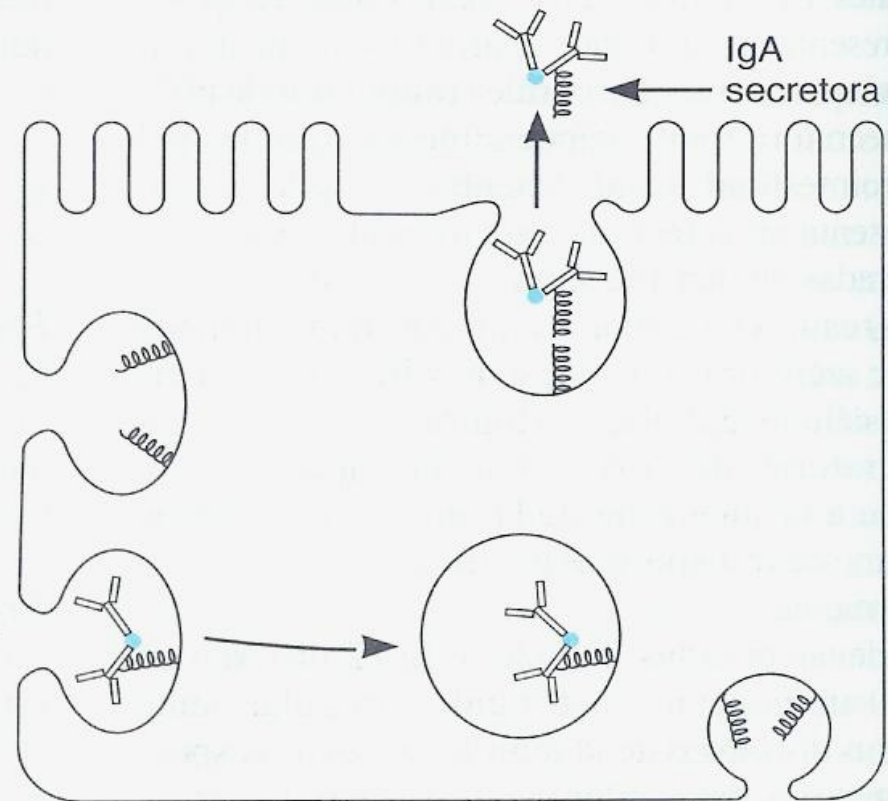
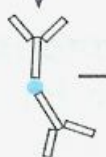




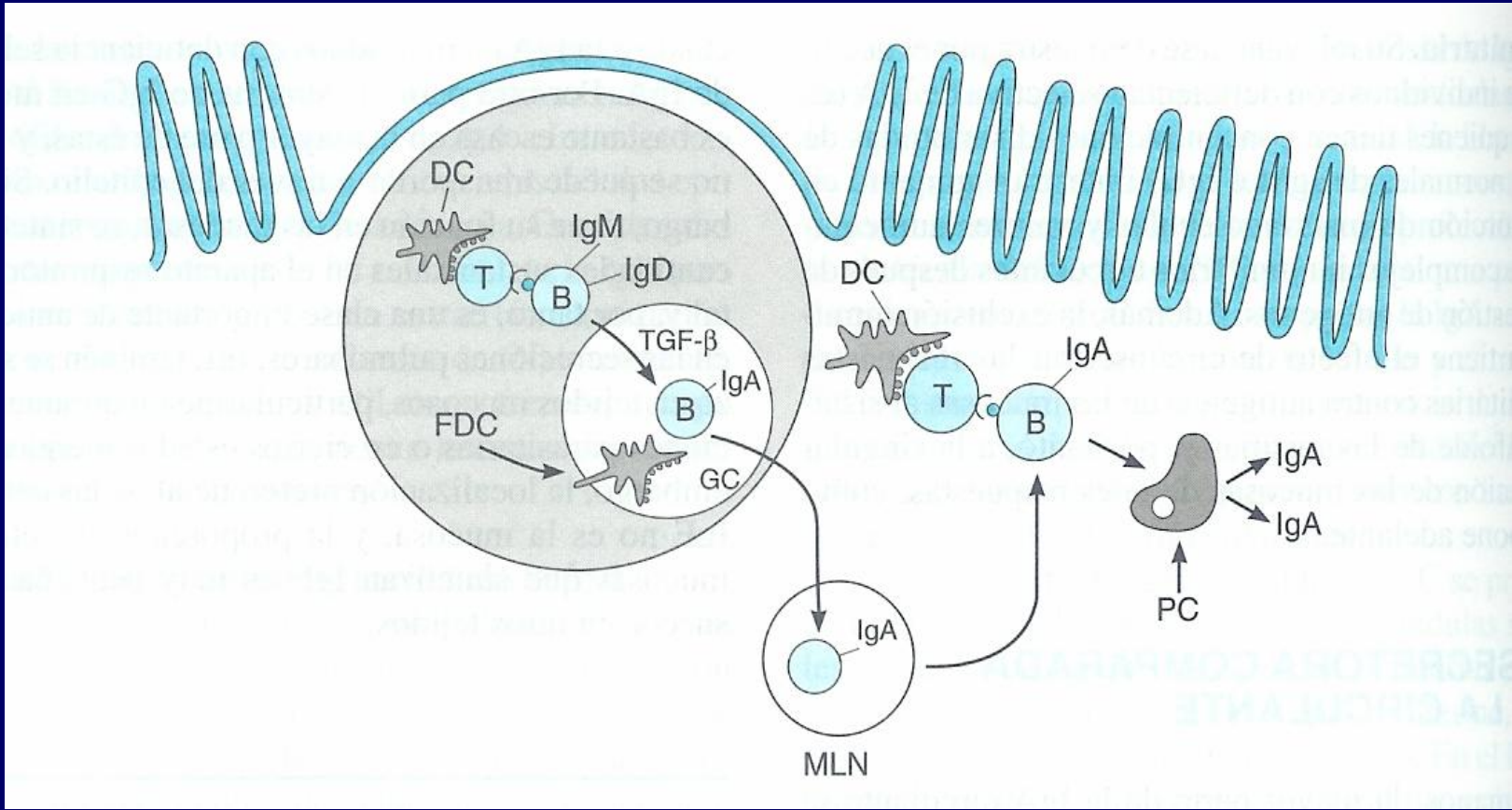


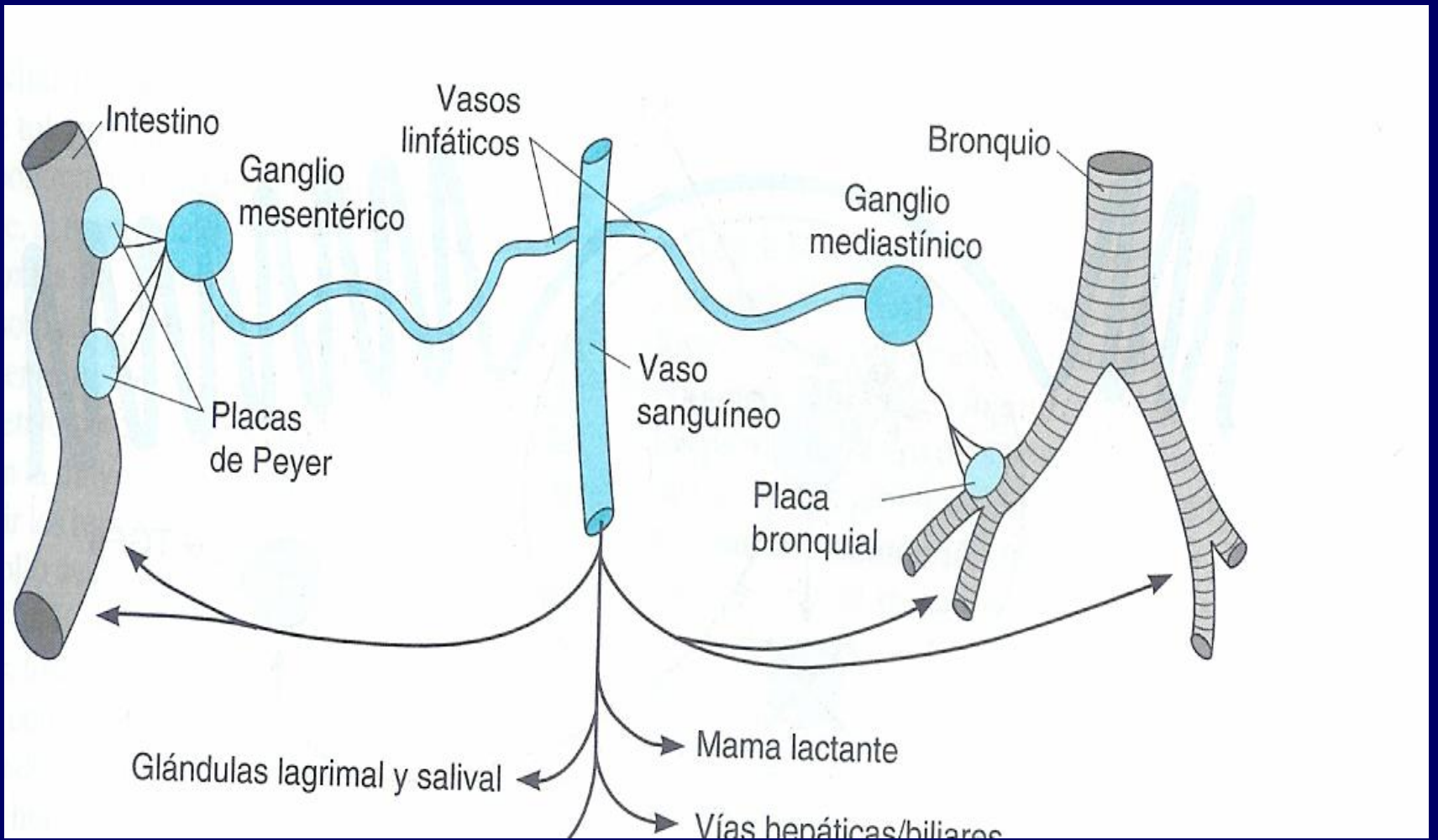
Célula plasmática

Dímero de IgA



Célula epitelial





Inmunidad de las mucosas.

- Ha sido virtualmente ignorada porque se conocía poco sobre cómo funciona.
- Se localiza en las superficies mucosas (el epitelio del intestino, la cavidad bucal y los tractos **respiratorios y urinarios**), consta de una área total de aproximadamente 400 m² que forma una importante interfase protectora entre el huésped y la amenaza patogénica.
- La presencia de una población adecuada de anticuerpos en la mucosa es esencial porque en su defecto, su humedad, y superficie cálida presentarían un medio ideal para el crecimiento bacteriano.

Inmunidad de las mucosas (cont).

- De manera que este mecanismo no solo protege en el sitio de un inmediato ataque de un agente infeccioso sino que también proporciona a otras superficies mucosas, glándulas salivales y lacrimales con un mecanismo efectivo de defensa local inespecífico.
- Un antígeno ingerido provoca una respuesta inmune al estimular a las células inmunocompetentes concentradas en las “**placas de Peyer**” en la pared intestinal.

- **Esto conduce a.:**



Síntesis de IgA.

Distribución en la circulación general.

Asociación con componentes secretores.

Y finalmente, su expresión como IgAs por ésta y otras membranas mucosas, las glándulas salivales y las lágrimas.

II.- INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS Y RECURRENTES

Epidemiología y Clínica

INFECCION DE LA VIA RESPIRATORIA, “La Pandemia Olvidada”

1. 1´900,000 muertes de niños alrededor del mundo en al año 2000.
2. Causa de muerte en el 19% de los niños menores de 5 años.
3. 8.2% de incapacidad y mortalidad prematuras.
4. Principal causa de morbilidad en países desarrollados y en vías de desarrollo.
5. Responsable de la mayoría de días de ausentismo escolar y laboral.

En los países en desarrollo, las infecciones respiratorias agudas (IRA) son la principal causa de morbilidad y llevan al 50% de las consultas médicas, el 30% de las ausencias laborales y el 75% de las prescripciones de antibióticos.

WHO. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. Bull World Health Organ. 1998;76(1):101-3, 105-7.

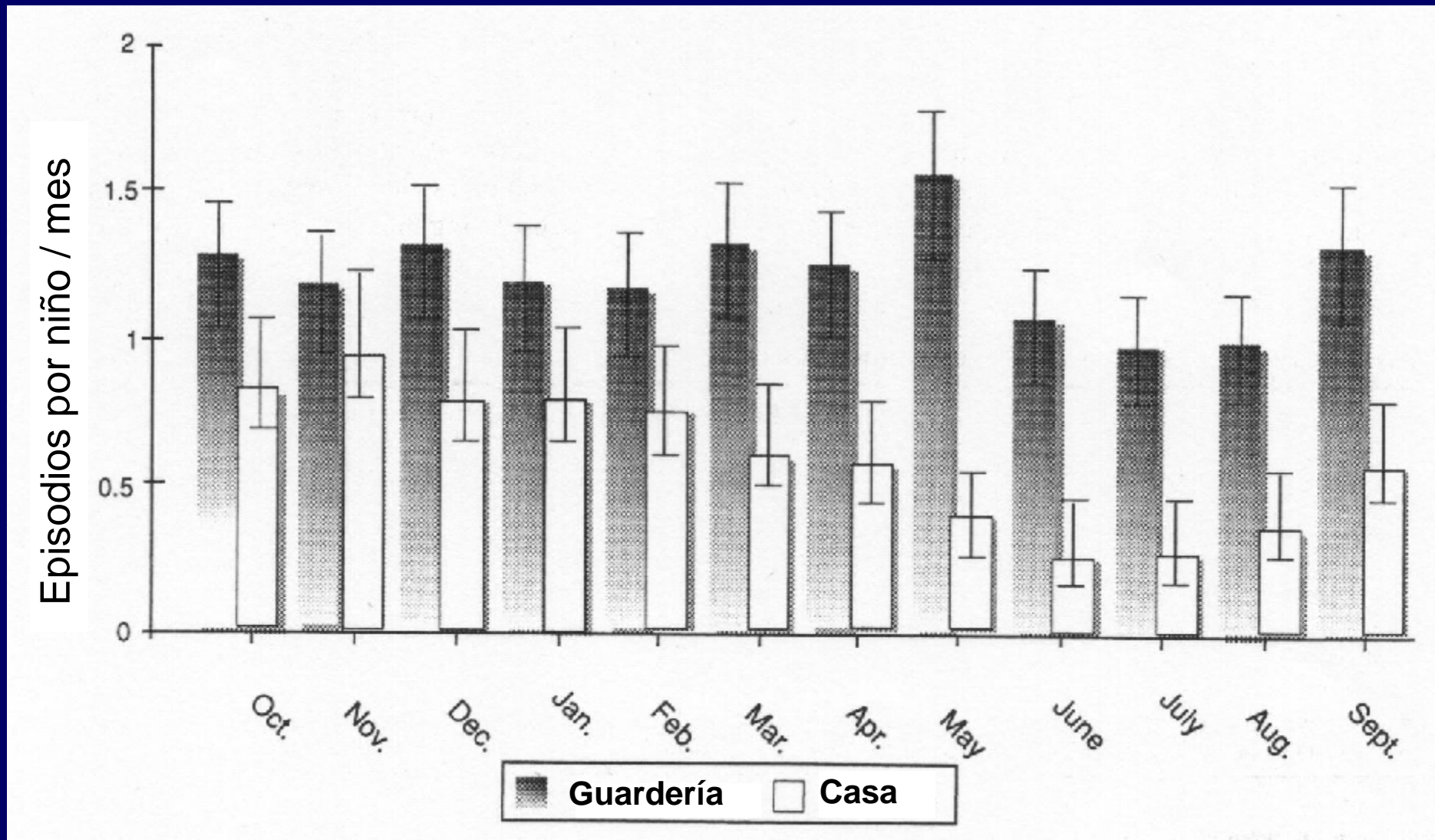
En México niños de 1.5 a 4 años
cuidados en su hogar tuvieron
una incidencia de 6 IRA en un
año con una mediana de 40 días
enfermos.

Flores Hernandez S, et al. The day care center as a risk factor for acute respiratory infections. Arch Med Res. 1999;30:216-23.

**En México niños de 1.5 a 4 años
que fueron a la guardería
tuvieron una incidencia de 14
IRA en un año con una mediana
de 74 días enfermos.**

Flores Hernandez S, et al. The day care center as a risk factor for acute respiratory infections. Arch Med Res. 1999;30:216-23.

Variación Estacional de la incidencia de IRA



Flores Hernandez S, et al. The day care center as a risk factor for acute respiratory infections. Arch Med Res. 1999;30:216-23.

En otro estudio en guardería en México con niños de 45 días a 4 años con un seguimiento total de 9090 niños/día, la incidencia de IRA fue de 10.35 infecciones por niño/año, con una incidencia de otitis de 0.36 por niño/año y de bronquiolitis de 0.12 por niño/año

**III.- INMUNOESTIMULANTES
ORALES Y TRATAMIENTO
DE LAS INFECCIONES
RESPIRATORIAS.**

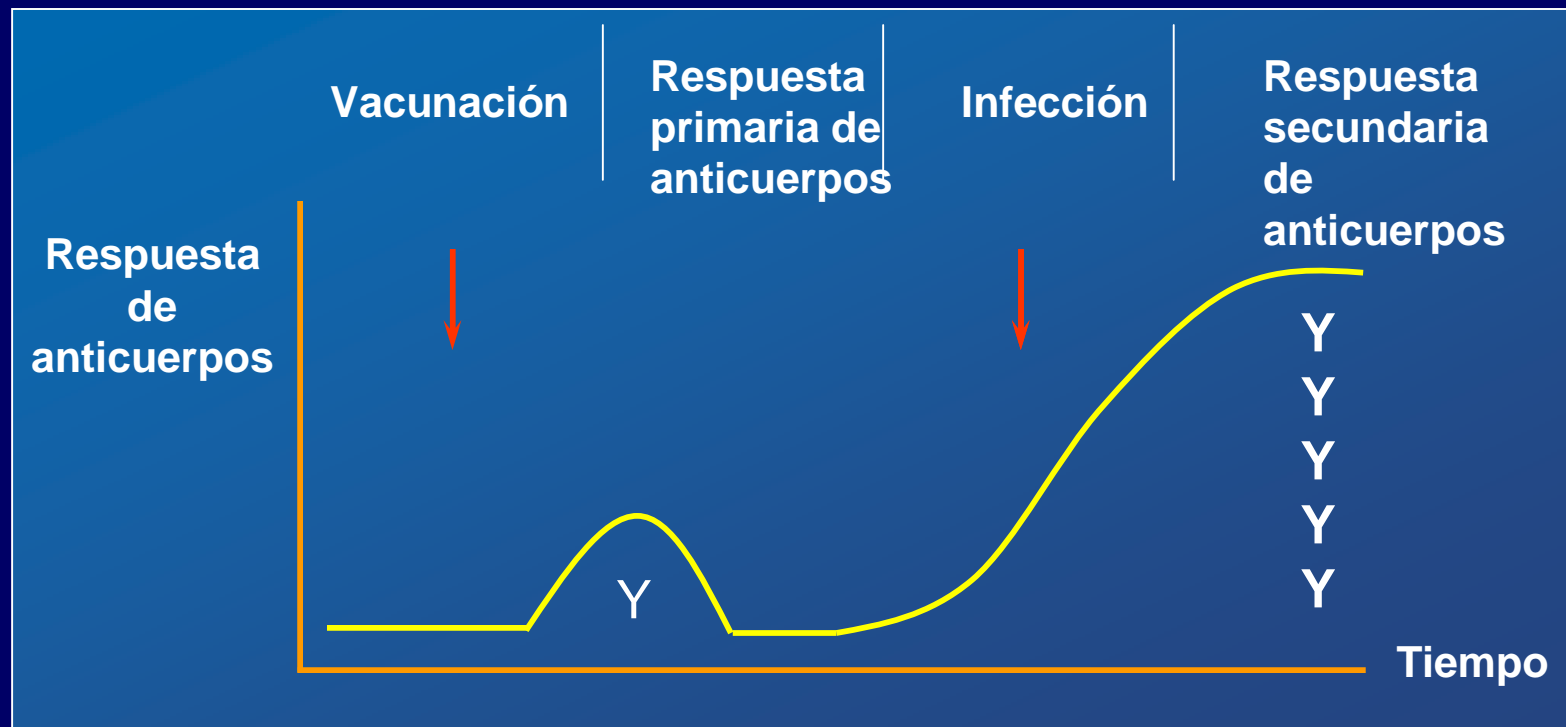
INMUNOESTIMULANTES

El termino inmunoestimulante se refiere a los compuestos que producen un estado de inmunidad no específica expresada como un aumento en la resistencia a la infección o al crecimiento tumoral.

Vacunación Vs Inmunoestimulación

● Vacunación =

- Respuesta inmune específica en relación con un microorganismo específico.
- Provee una memoria inmunológica.



Vacunación Vs Inmunoestimulación

● Inmunoestimulación :

= potencialización de reacciones inmunológicas contra diversos agentes patógenos (bacterias, virus, parásitos)



Respuesta inmune no específica

↑ Número y actividad de macrófagos

- ↑ fagocitosis
- ↑ presentación de antígenos

Respuesta inmune específica

↑ Actividad de linfocitos T cooperadores (T4)

↑ Células NK

↑ Linfocitos T citotóxicos

↑ Linfocitos B y Síntesis de anticuerpos

INMUNOESTIMULANTES EN MEXICO

- inmunoestimulantes de extractos bacterianos: OM-85 BV (Broncho-Vaxom®); LW50020 (Luivac® y Paspac®); Munostin; Pulmonarom®; Pulmotabs®
- fracciones membranales y ribosomas de bacterias: [D53 (Ribovac®)], glucoproteínas de *Klebsiella pneumoniae* [RU41740 (Biostim®)]
- extractos de plantas: [extracto de *Pelargonium sidoides* (Umckaloabo)],
- productos de síntesis AM3 (glicofosfopeptical, inmunoferón AM3)
- pidotimod (Adimod).

Composición de OM 85 BV

- Fracciones inmunogénicas de 8 bacterias comúnmente responsables de enfermedades respiratorias



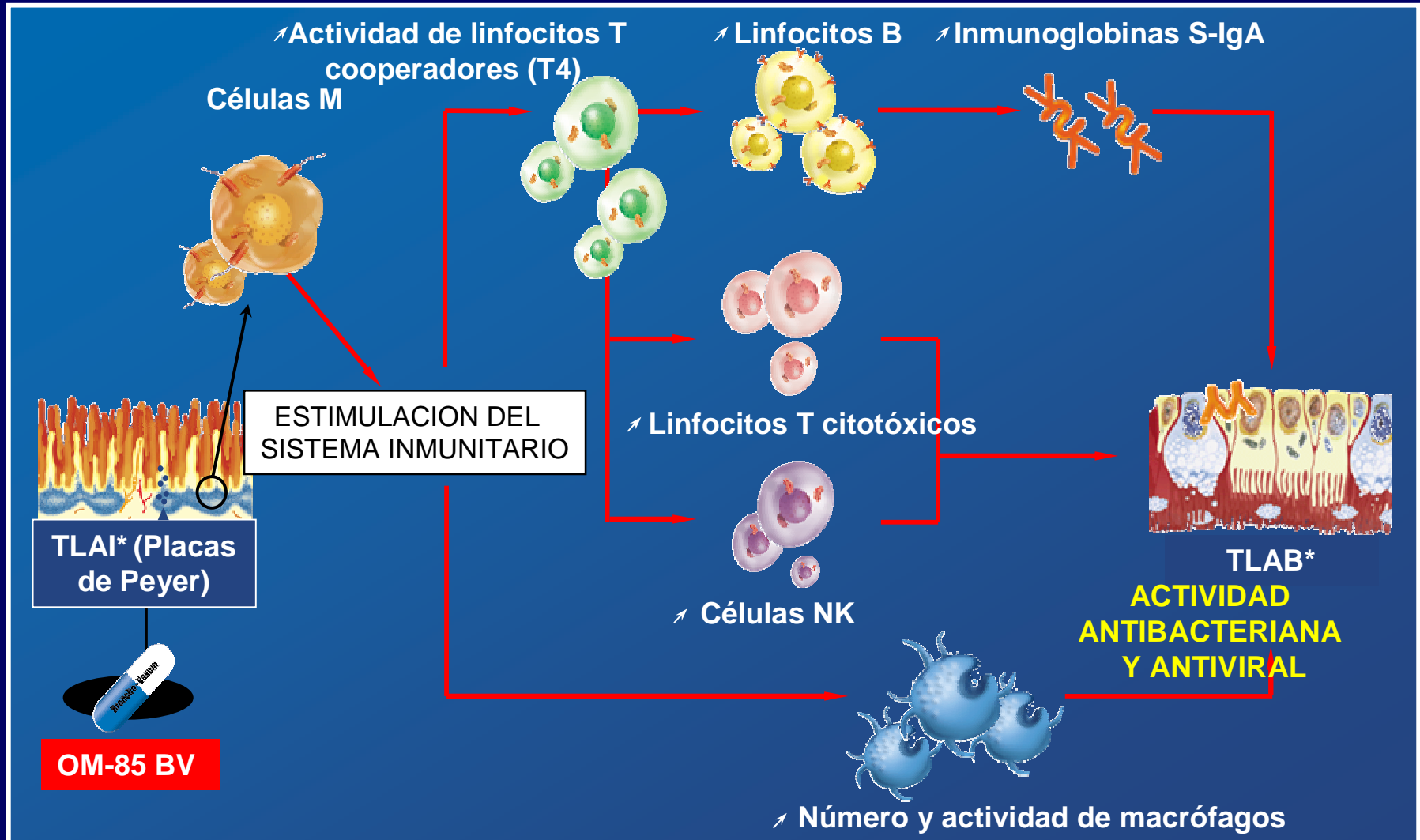
- *Haemophilus influenzae*
- *Diplococcus pneumoniae*
- *Moraxella (Neisseria) catarrhalis*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella ozaenae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus viridans*
- *Staphylococcus aureus*

Espece de bacteria	cepa según código internacional
<i>Haemophilus influenzae</i>	NCTC 8647
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	NCTC 7465
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	NCTC 7466
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	NCTC 7978
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	NCTC 10319
<i>Streptococcus viridans</i>	I-046
<i>Streptococcus viridans</i>	I-047
<i>Streptococcus viridans</i>	I-048
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8191
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 204
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 5056
<i>Klebsiella ozaenae</i>	NCTC 5050
<i>Staphylococcus aureus</i>	I-049
<i>Staphylococcus aureus</i>	I-050
<i>Staphylococcus aureus</i>	I-051
<i>Staphylococcus aureus</i>	I-052
<i>Staphylococcus aureus</i>	I-053
<i>Staphylococcus aureus</i>	I-054
<i>Moraxella catarrhalis</i>	NCTC 3625
<i>Moraxella catarrhalis</i>	NCTC 3622
<i>Moraxella catarrhalis</i>	I-045

OM 85 BV tiene ocho especies de bacterias y 21 cepas.

Bessler WG, Sedelmeier E. Biological activity of bacterial cell wall components. Immunogenicity of an immunostimulating bacterial extract. *Arzneimittelforschung*. 1993 Apr;43(4):502-7.

Mecanismo de acción de OM 85 BV



* TLAI: Tejido Linfoide Asociado con Intestino

* TLAB: Tejido Linfoide Asociado con Bronquios

Estudios farmacológicos con OM 85 BV

- **Han mostrado un incremento significativo en:**
 - **Actividad de macrófagos**
 - **Expresión de moléculas de adhesión por macrófagos**
 - **Número y actividad de linfocitos T**
 - **IgA secretoria**

EFECTO INMUNOMODULADOR DEL OM-85.

- La eficacia de OM-85 en las infecciones respiratorias (bacterianas o virales) se debe a la activación de la respuesta inmune innata, y a su capacidad de equilibrar de manera inespecífica la relación Th1/Th2 hacia Th1, (Huber y col., 2005). In vitro, OM-85 activa los esplenocitos murinos, trasloca NF- κ B e induce productos intermedios reactivos de nitrógeno a través de TLR-4 de macrófagos murinos, y produce inmunoestimulación sobre IgG e IgA específicas contra bacterias, con un ligero sesgo hacia la respuesta Th1. In vivo, en un modelo de sensibilización con ovoalbúmina, aumenta la producción de IFN- γ y disminuye los niveles de IL-4 en sobrenadantes del bazo. La inmunoprotección en seres humanos se debe a sus propiedades equilibrantes Th1

OBJETIVOS DEL OM-85

- Alyanakian y col., 2006 y Huber y col., 2005, han mostrado que el primer receptor blanco son los Toll Like Receptors, principalmente TLR-4 y TLR-2, de las células presentadoras de antígenos, macrófagos y células dendríticas (CD). (Zelle-Rieser y col., 2001) (Byl y col., 1998). Bowman y Holt (2001) confirmaron que OM-85 actúa en el sistema inmunitario innato madurando (sensibilizando) al sistema inmunitario en animales recién nacidos.

EFECTO INMUNOMODULADOR DEL OM-85.

- Algunos autores informaron el efecto Th1 (Byl y col., 1998) (Bowman y Holt, 2001) (Julia y col., 2005). Bowman y Holt (2001) observado en ratas recién nacidas que OM-85 redirige la función inmunitaria hacia Th1, con incremento de las respuesta de IgG2b, acompañada del aumento de IFN- γ y la disminución de la producción de IL-4 (tanto policlonal como antígeno-específica) en el bazo y en los nódulos linfáticos.

INVESTIGACIONES INMUNOCLINICAS DE OM-85

- OM-85 estimula la producción de inmunoglobulina IgA secretora en los pacientes con hipogamaglobulinemia y en pacientes sanos. (Puigdollers y col., 1980) y en pacientes con infecciones respiratorias recurrentes (Emmerich y col., 1990), (Lusuardi y col., 1996). También aumentaron los niveles de interferón- γ y de actividad de macrófagos alveolares ($p = 0,03$), así como la relación CD4+/CD8+ (Lusuardi y col., 1996) y en niños aumentó la inmunorreactividad de las células mononucleares sanguíneas (Maestroni y Losa, 1984), con una correlación significativa entre la inmunorreactividad y la reducción en el número de infecciones respiratorias ($p < 0,01$).

ASMA Y OM-85

- Los probióticos (Ogden y Bielory, 2005) y OM-85 podrían ser eficaces en el tratamiento y prevención de la enfermedad atópica. OM-85 impide el desarrollo de respuestas Th2 específicas contra la quinasa C activada por leishmania en ratones sensibilizados, y reduce significativamente la inflamación de las vías aéreas (Julia y col., 2002 y 2005). En los experimentos de hiperreactividad de las vías aéreas, se demostró que OM-85 previene significativamente el desarrollo de hiperreactividad de las vías aéreas en ratones expuestos a los alérgenos, con reducción de la infiltración de eosinófilos y células mononucleares y del contenido de eotaxina, IL-4 e IL-6 en los pulmones.

CONCLUSIONES OM-85

- El OM-85 administrado por vía oral actúa a través de los receptores TLR, estimula las defensas inmunitarias innatas, madura el sistema inmunitario y redirige el equilibrio inmunológico hacia Th1.

ESTUDIOS CLINICOS OM 85 BV
NIÑOS

Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels

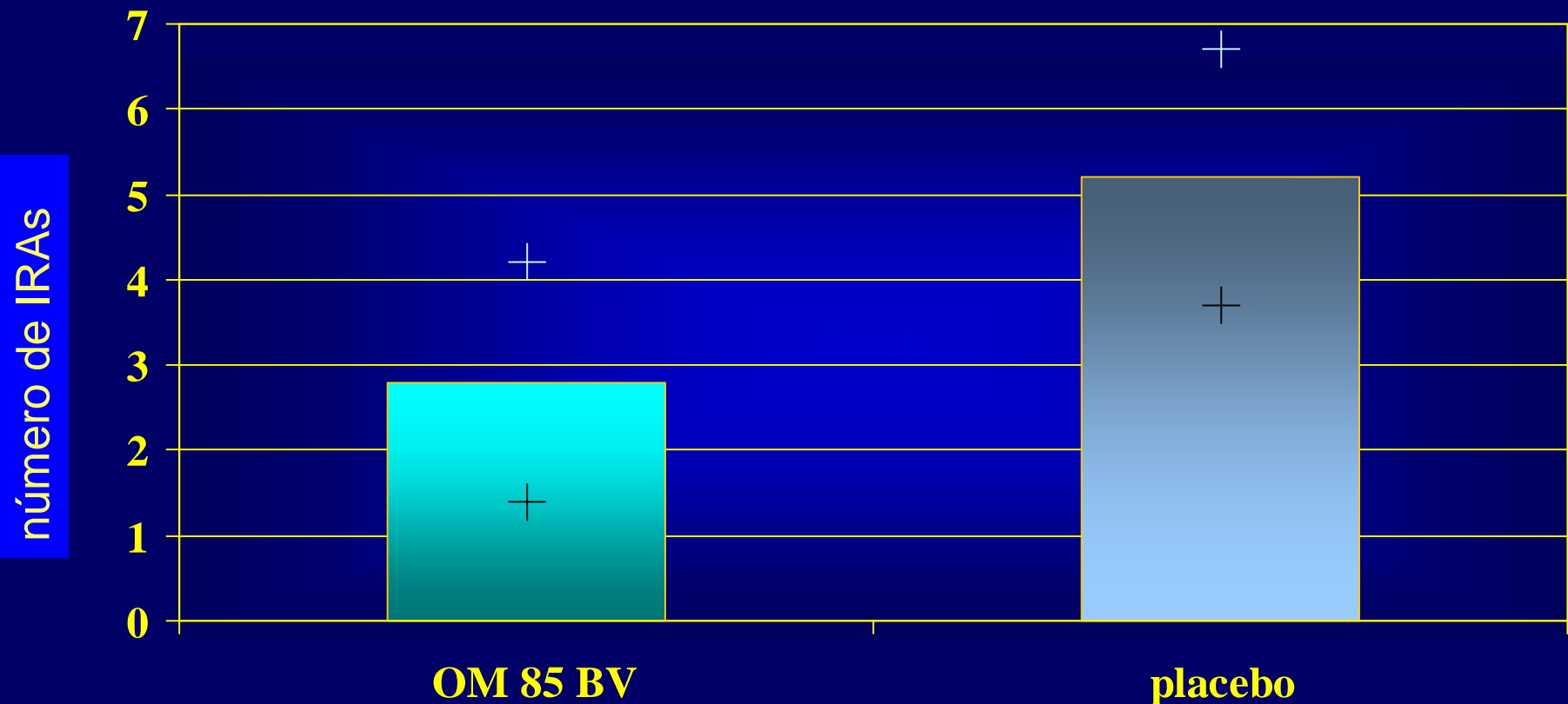
B.E. Del-Río-Navarro^a, J.J. Luis Sienna-Monge^a, A. Berber^a, S. Torres-Alcántara^b, L. Ávila-Castañón^a and D. Gómez-Barreto^c

Uso de OM-85 BV en Niños que padecen Infecciones Recurrentes del Tracto Respiratorio y Niveles Subnormales de Subclases de IgG

Del-Rio-Navarro BE, et al. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003; 31: 7-13.

1. Fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y se realizó en la zona metropolitana de la Ciudad de México.
2. Las participantes tenían de 3 a 6 años y habían sufrido al menos tres IRA's en los seis meses previos y tenían niveles subnormales de subclases de IgG (< percentila 5).
3. Se incluyeron 54 niños en el estudio; 20 pacientes en cada grupo finalizaron el estudio.
4. La duración del estudio fue de 6 meses.
5. Las pacientes recibieron al azar OM-85 o placebo una cápsula diaria por 10 días al mes por tres meses.

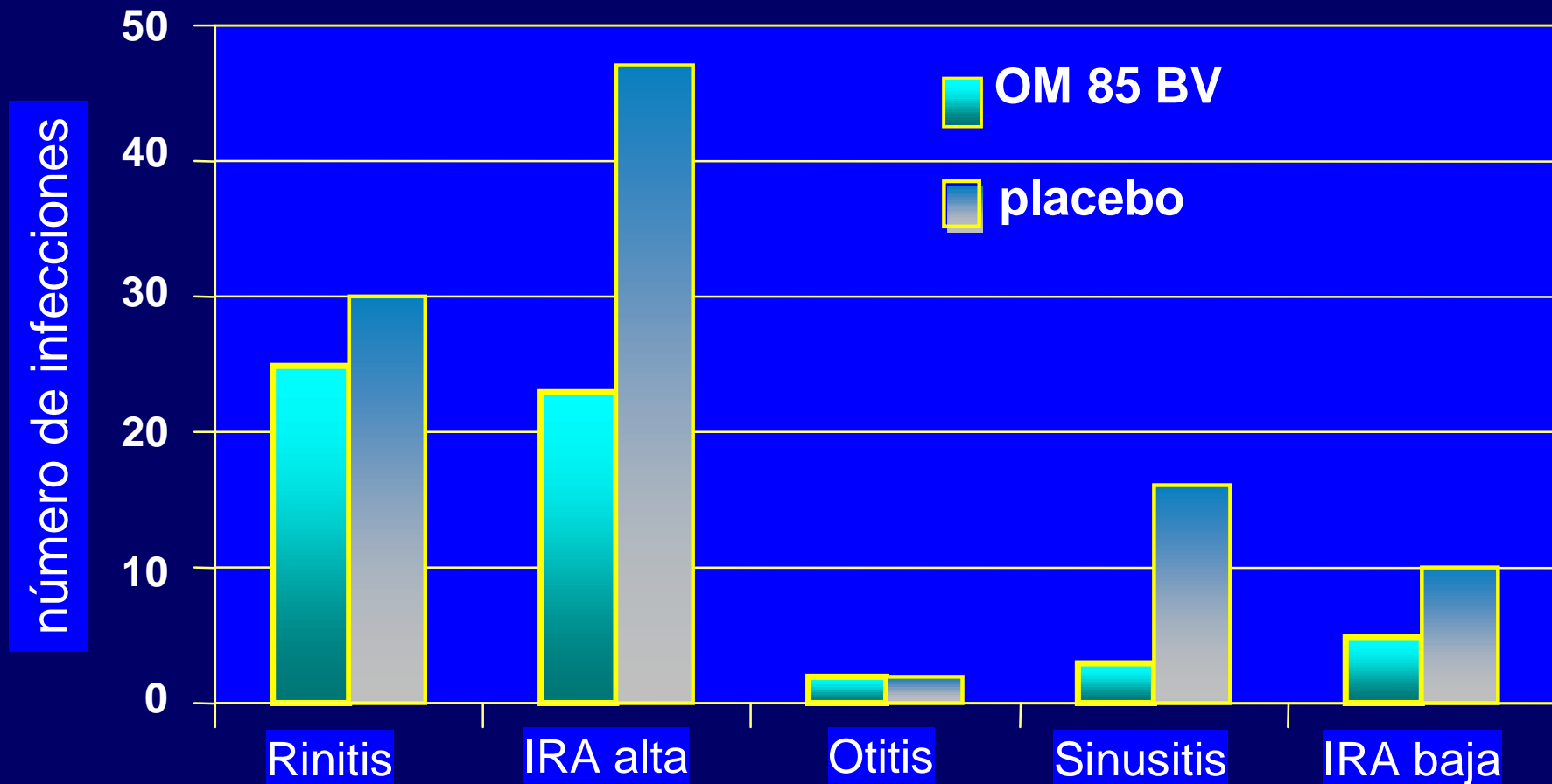
Infecciones Respiratorias Agudas



Los pacientes con broncho-vaxom padecieron 2.8 ± 1.4 (media \pm DE) IRAs, mientras que los pacientes con placebo tuvieron 5.2 ± 1.5 IRAs. Esto es una diferencia de -2.4 ($-3.3, -1.5$) (IC 95%) $p < 0.001$ t de Student.

Del-Rio-Navarro BE, et al. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003; 31: 7-13.

Tipo y Frecuencia de Infecciones



Del-Rio-Navarro BE, et al. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003; 31: 7-13.

Conclusiones

La prevalencia de niveles subnormales de subclases de IgG en niños con IRR es alta (78%) en nuestra población.

El tratamiento de los pacientes que sufren IRR y niveles subnormales de subclases de IgG con OM 85 BV reduce significativamente la incidencia de IRA's.



Primary Prevention of Acute Respiratory Tract Infections in Children Using a Bacterial Immunostimulant: A Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial

Jaime V. Jara-Pérez, MD,¹ and Arturo Berber, MD, PhD²

¹Girl's Home, National Program for the Family, and ²Arzneimittelforschung BASF Pharma, Mexico City, Mexico

**Prevención Primaria de Infecciones Agudas del Tracto
Respiratorio en Niñas Usando un Inmunoestimulante
Bacteriano:**

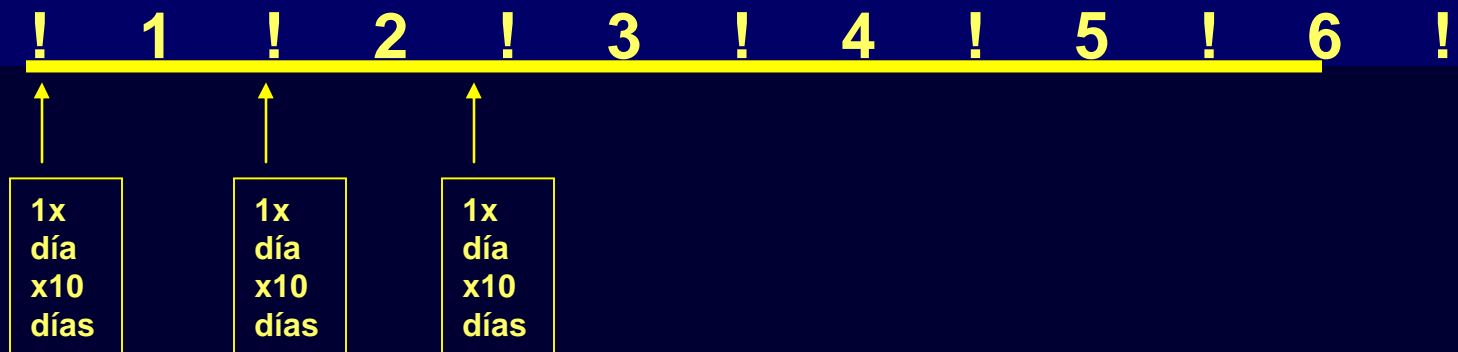
**Un Estudio Clínico de Doble Ciego, Controlado con
Placebo**

Fue un estudio aleatorizado, doble ciego controlado, con placebo y se realizó en la Casa Hogar para Niñas del DIF.

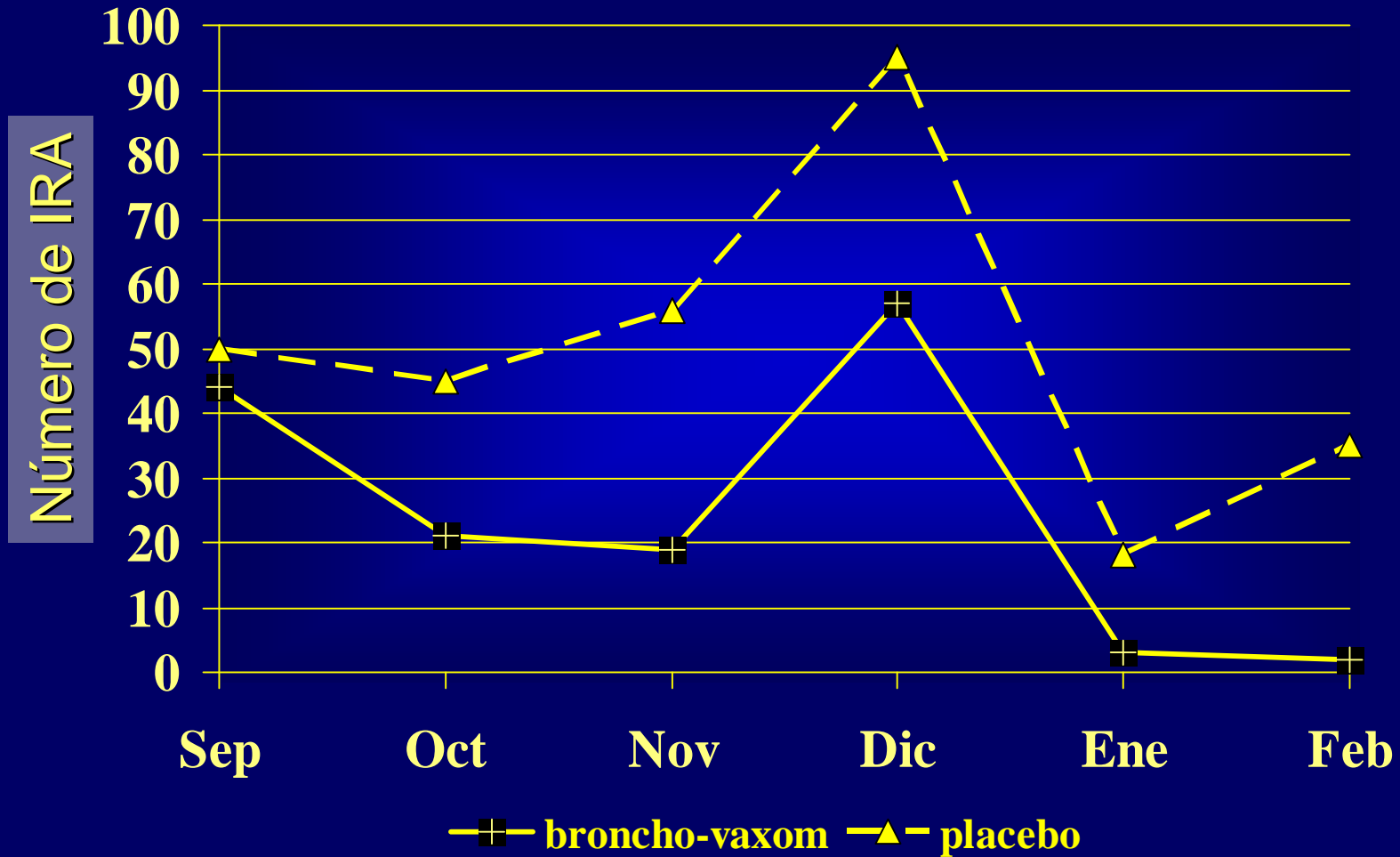
Las participantes tenían de 6 a 13 años y habían sufrido más de tres IRA's en la temporada otoño invierno anterior.

Administración del medicamento

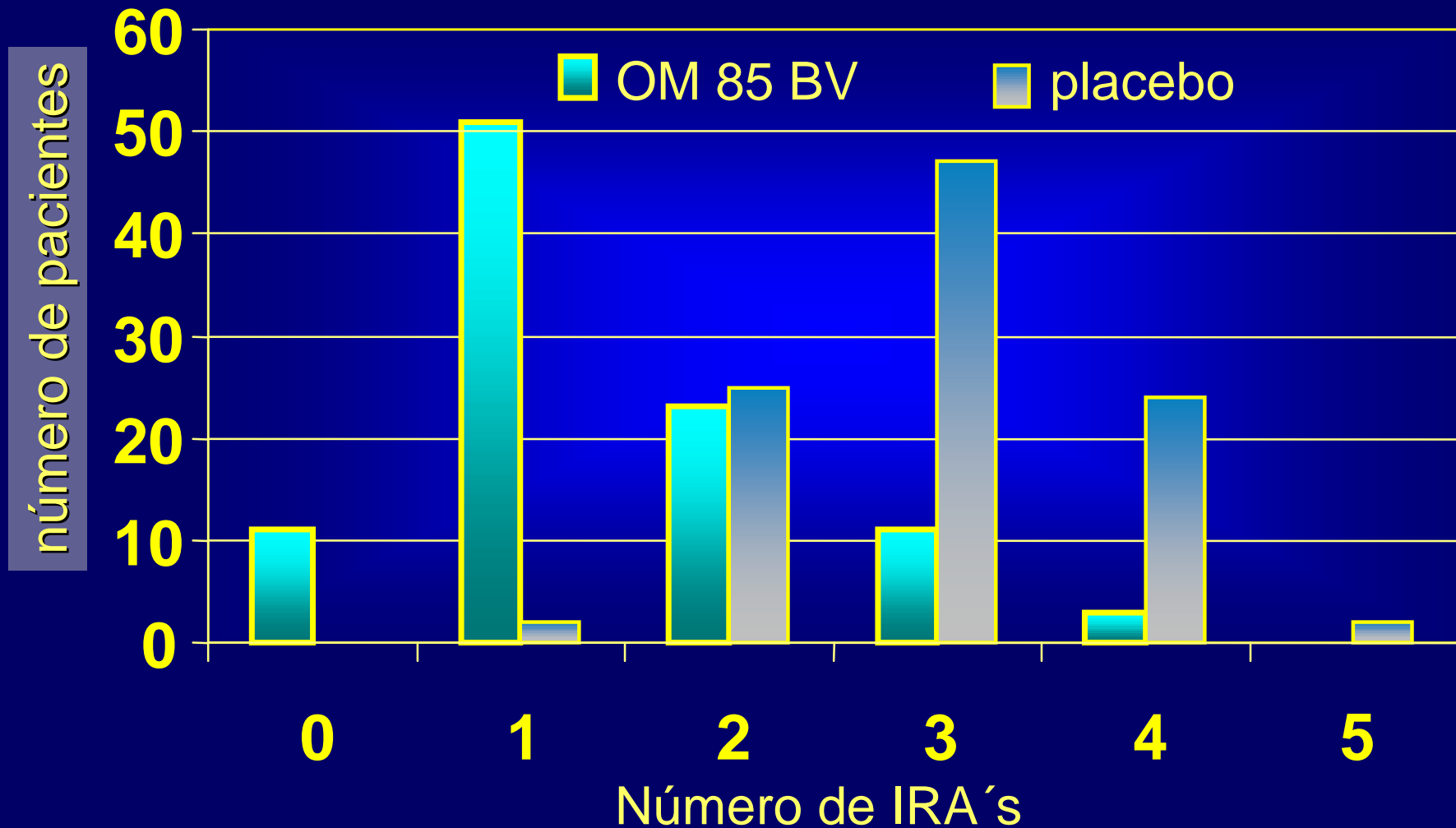
Se incluyeron 200 niñas en el estudio. 99 pacientes con OM-85 y 100 con placebo fueron evaluables.



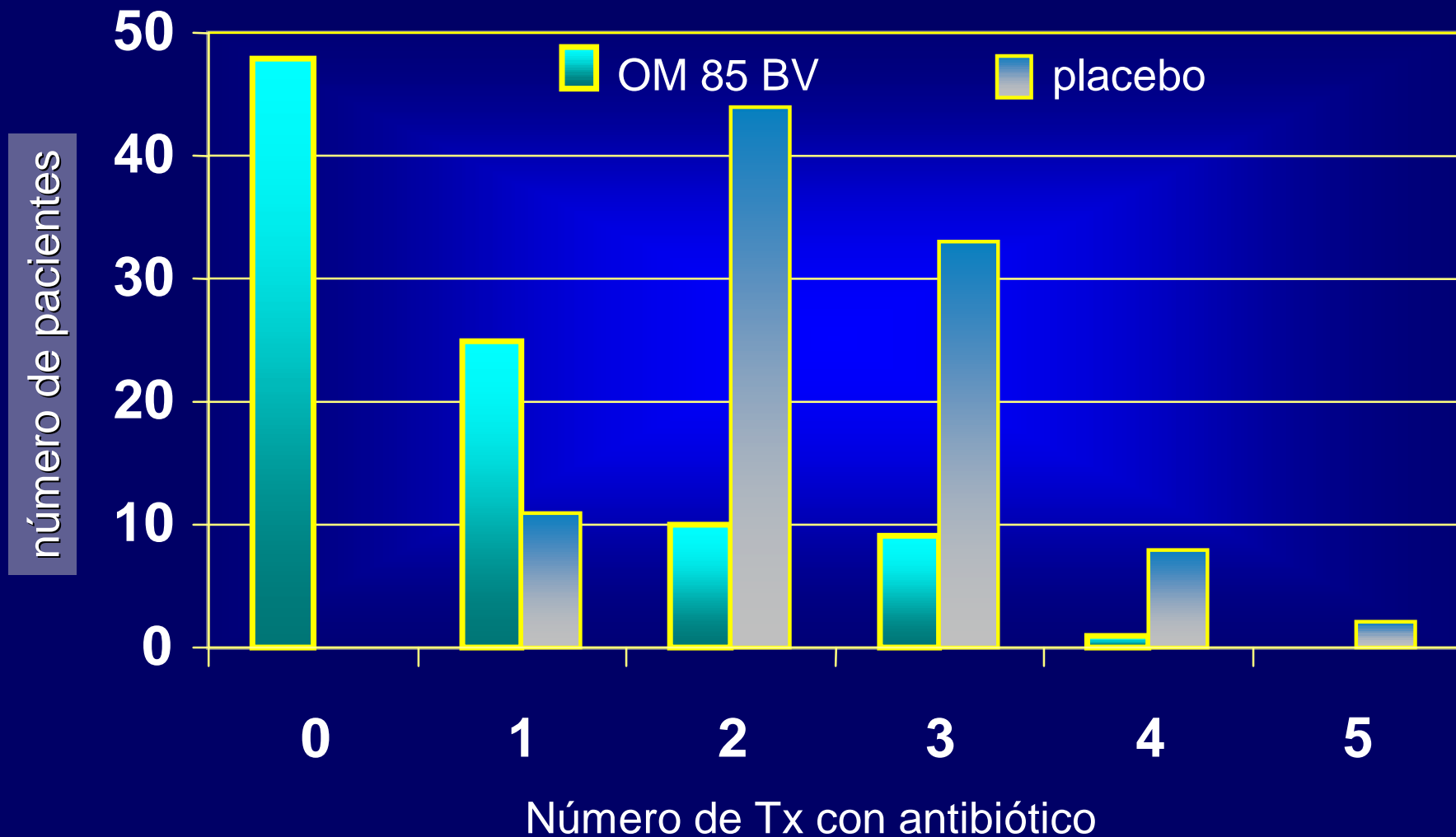
IRA's durante el estudio



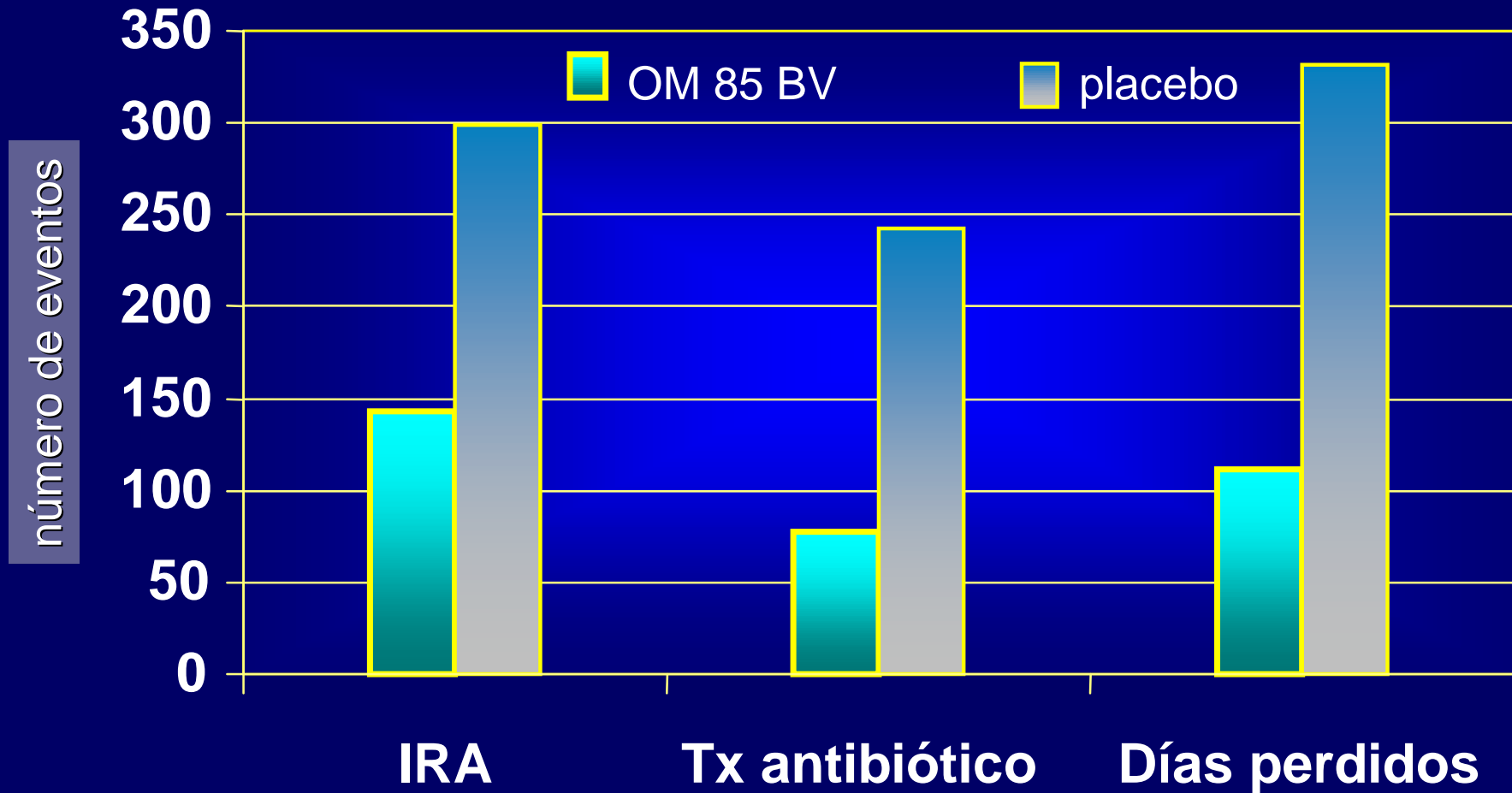
Número de IRA's por paciente



Tx antibióticos por paciente



Eventos por grupo



Conclusiones:

üOM 85 BV es efectivo en niños sobreexpuestos.

üOM 85 BV reduce la incidencia de IRA en un 50%.

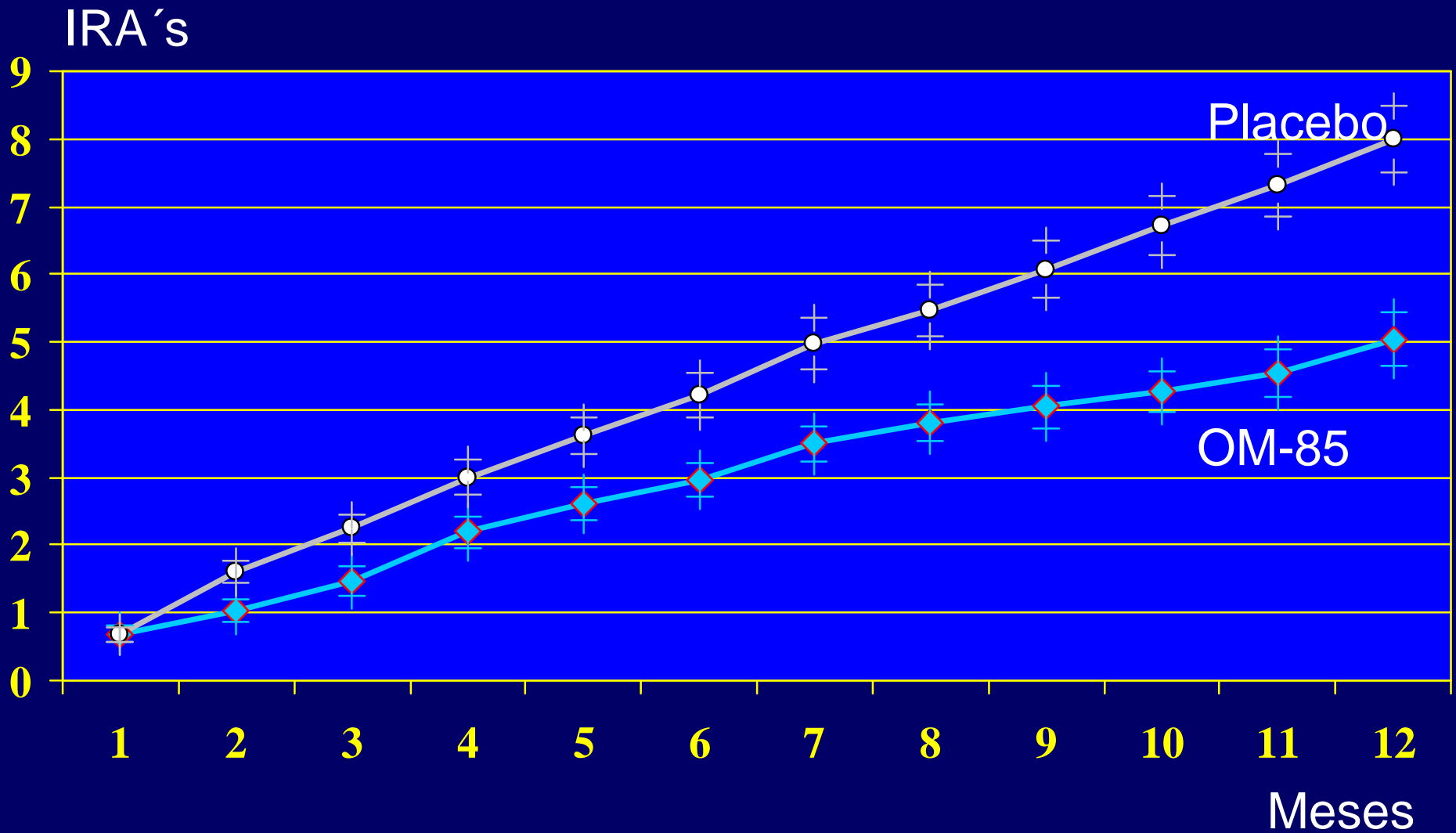
üOM 85 BV tiene un buen perfil de seguridad.

Seguridad y Eficacia de Dos Cursos de OM-85 BV
en la Prevención de Infecciones Agudas del Tracto
Respiratorio en Niños Durante un Periodo de 12
Meses

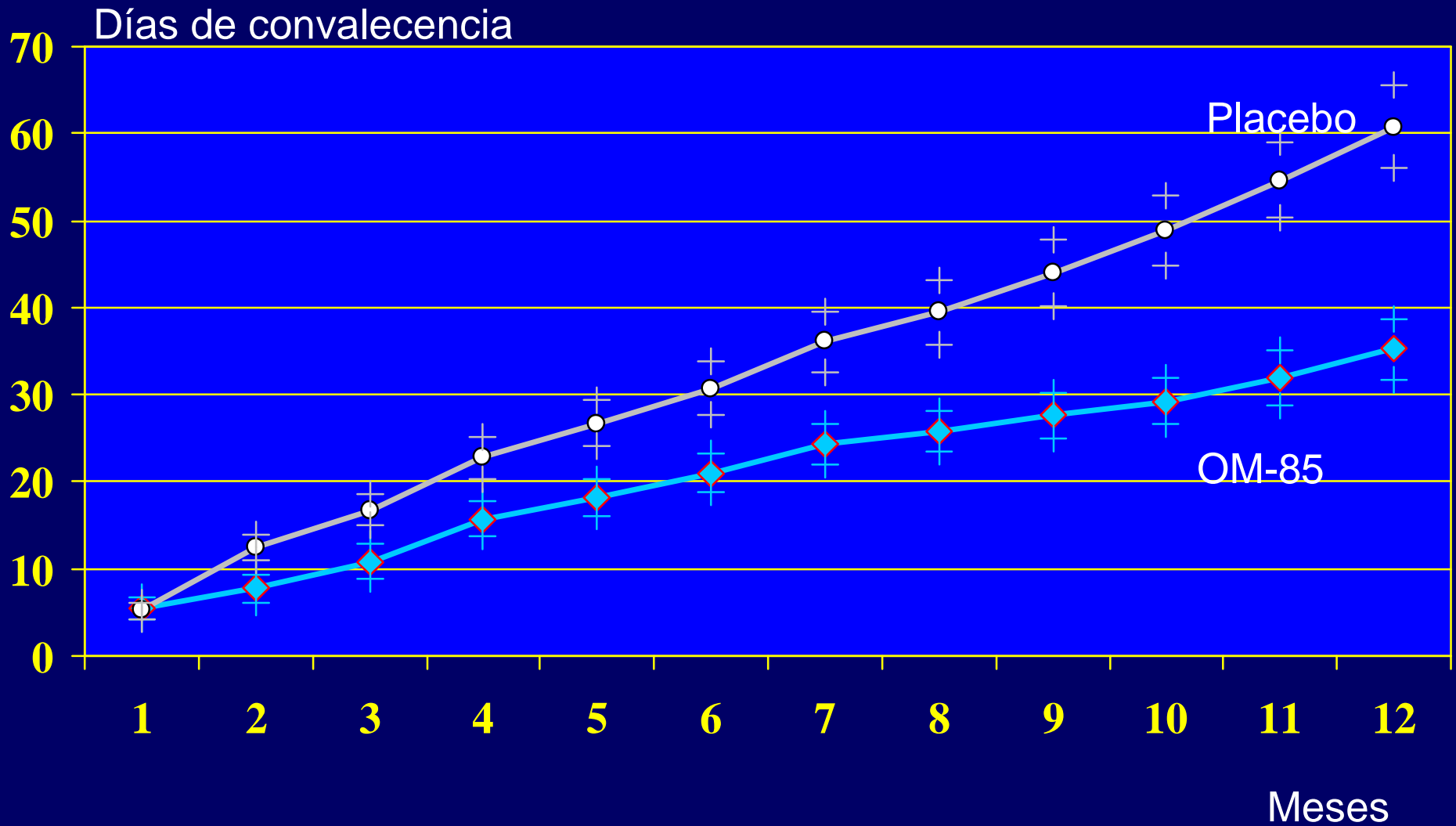
Gutierrez-Tarango MD, et al. *Chest*. 2001;119: 1742-8.

1. Fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y se realizó en la zona metropolitana de la ciudad de Chihuahua.
2. Las participantes tenían de 1 a 12 años y habían sufrido más de tres IRAs en los seis meses previos.
3. Se incluyeron 54 niños en el estudio; 26 recibieron el inmunoestimulante y 28 placebo, todos los pacientes finalizaron el estudio.
4. La duración del estudio fue de 12 meses.
5. Las pacientes recibieron al azar OM-85 o placebo *una cápsula diaria por 10 días al mes por tres meses y el esquema se repitió a los seis meses.*

Media del Número Acumulado de IRA's



Media del Número Acumulado de Días de Convalecencia por IRAs



Conclusiones:

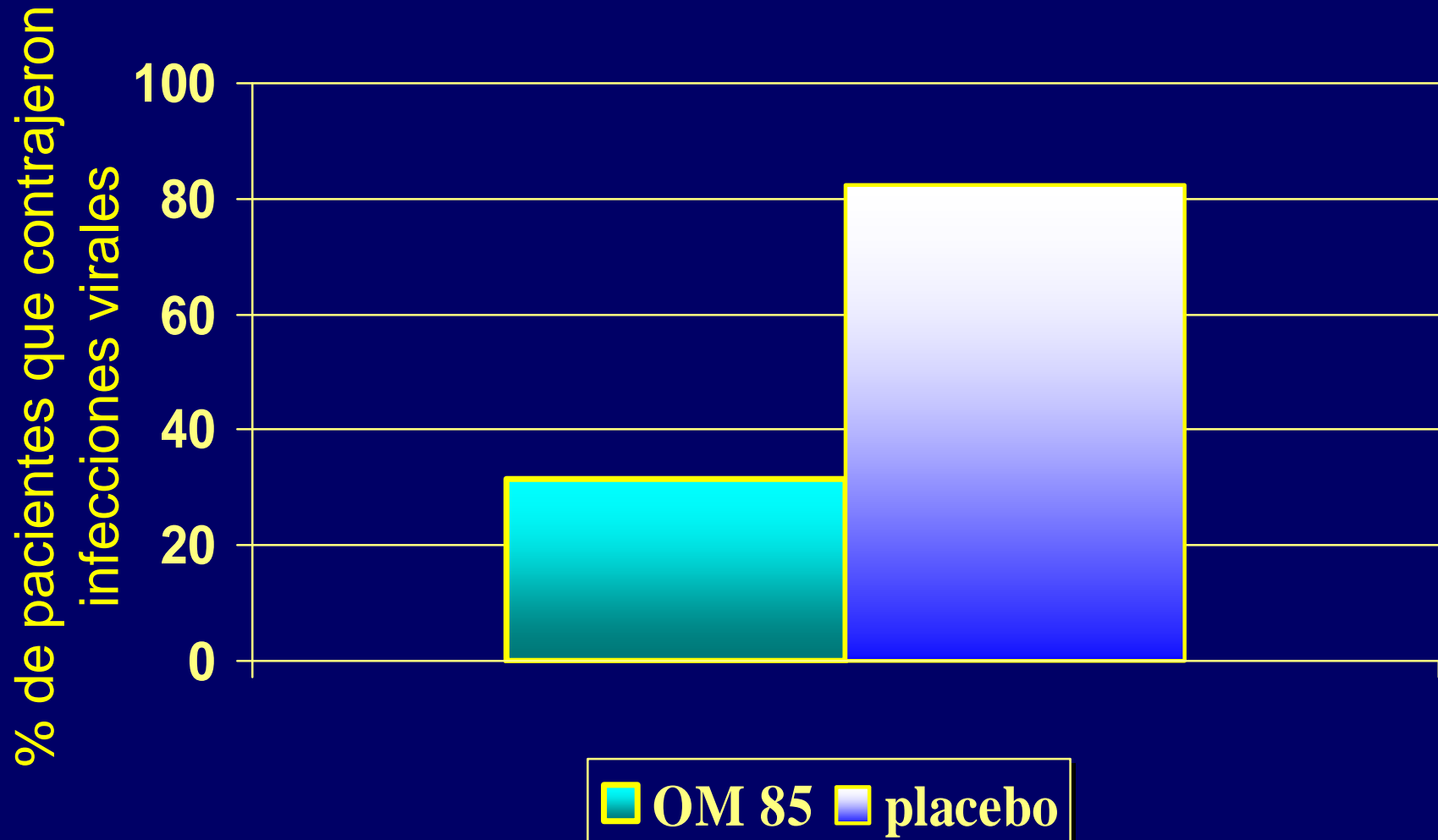
üOM 85 BV es eficaz en la reducción del número de IRA en niños.

üOM 85 BV reduce el número de días de convalecencia en los pacientes con IRA.

üOM 85 BV es una excelente alternativa para reducir la frecuencia de IRA en niños.

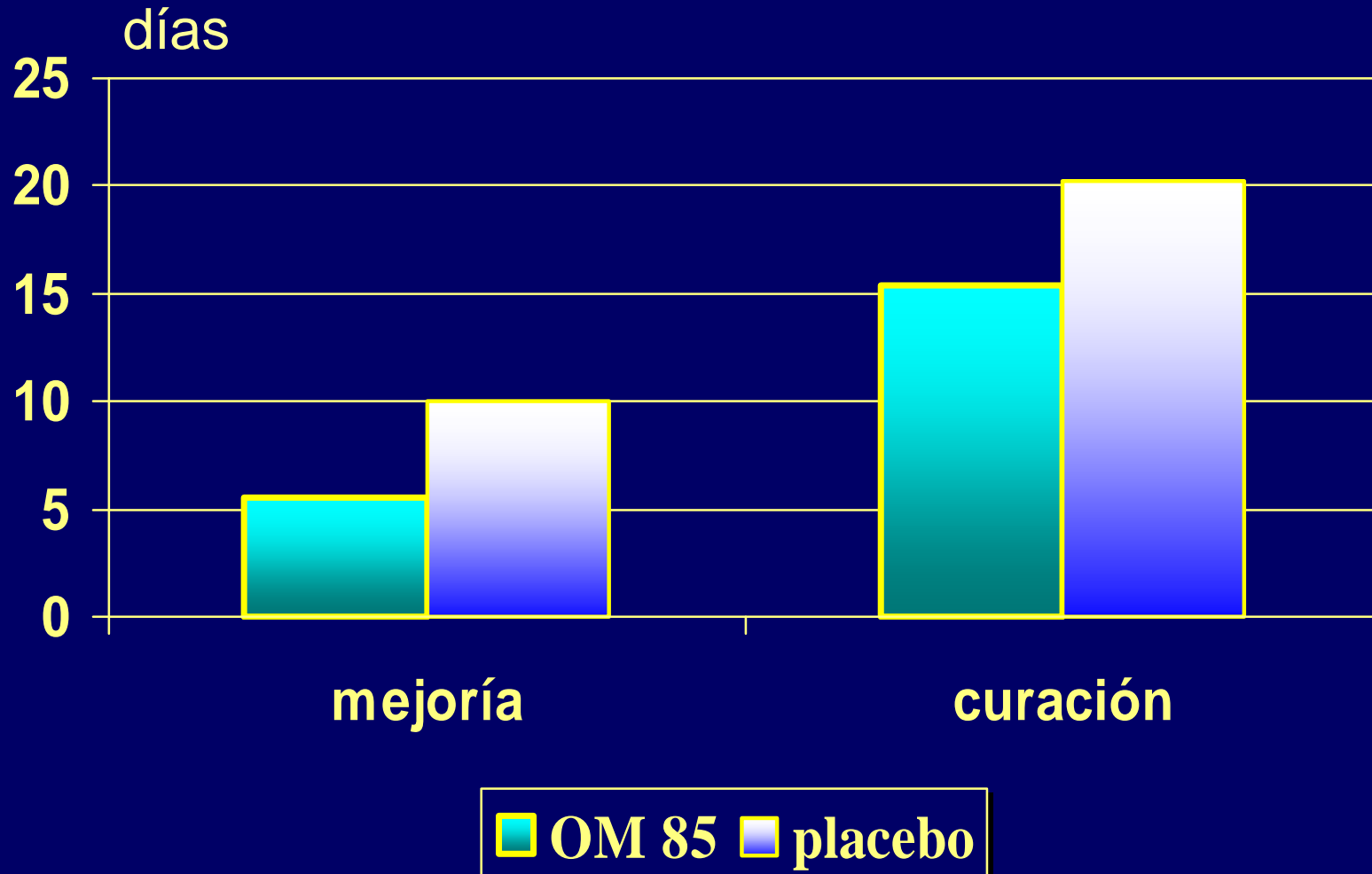
Protección vs Infecciones Virales

Aymard M. Respiration 1994; 61 (Suppl 1): 24-31.



Efectividad en Infección Activa

Gómez-Barreto D. Allergol et Immunopathol 1998; 26: 17-22.



GRACIAS

ESTUDIOS CLINICOS OM 85 BV
ADULTOS

Efectos de OM 85 en las exacerbaciones y hospitalizaciones en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Collet J.-P. et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997;1719-24.

OM 85 BV en pacientes con EPOC

- Estudio clínico aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo.
- 381 pacientes con EPOC:
 - 191 recibieron OM 85 BV
 - 190 recibieron placebo
- Edad: 58 - 75 años.
- Criterios de Inclusión: pacientes con EPOC grave con:
 - Valor de FEV1 entre 20% y 70% del FEV1 predicho con mejoría menor al 15% después de usar salbutamol
 - Historia de tabaquismo intenso (1 paquete/día durante 20 años)

OM 85 BV en pacientes con EPOC

- Periodo de Tratamiento y observación:



OM 85 BV en pacientes con EPOC

Resultados

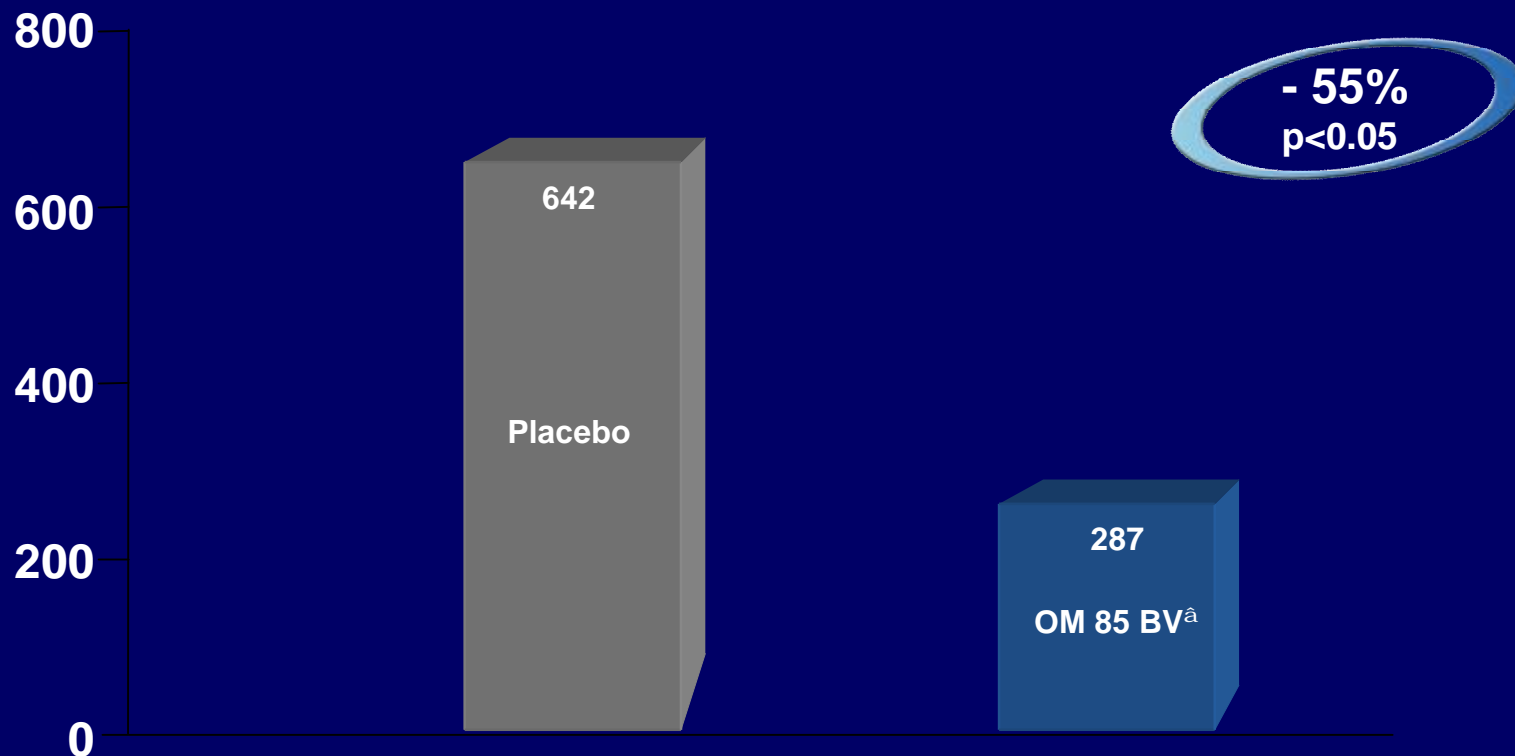
1. Número de episodios de bronquitis aguda

- No hubo diferencia significativa en el número de episodios entre los dos grupos (debido a razones metodológicas: las exacerbaciones fueron registradas retrospectivamente por las enfermeras durante sus visitas periódicas o por contactos telefónicos).

Pero...

OM 85 BV en pacientes con EPOC

2. Número de hospitalizaciones debidas a exacerbaciones



OM 85 BV en pacientes con EPOC

3. Duración de la estancia en el hospital (promedio por paciente)



Double-Blind Study of OM-85 in Patients with Chronic Bronchitis or Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease

M. Solè^a R. Mütterlein^c G. Cozma^b
on behalf of the Swiss-German OM-85 Study Group¹

^aPneumologie, St. Claraspital, Basel, ^bOM PHARMA, Meyrin/Geneva, Switzerland; ^cBezirkskrankenhaus, Parsberg, Germany

Estudio en Doble Ciego de OM-85 en Pacientes con Bronquitis Crónica o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Leve.

Objetivo del Estudio

Demostrar el efecto preventivo de OM-85 en las exacerbaciones de bronquitis crónica y EPOC leve.

Metodología:

Solér M. Respiration, published online June 12 2006

- Hombres y mujeres de 40 a 75 años
- Historia reciente de bronquitis crónica o EPOC leve
- Exacerbación del cuadro con tres de los siguientes cuatro síntomas
 - Tos incrementada
 - Esputo incrementado
 - Esputo purulento
 - Incremento de la disnea
- $VEF1 \geq 50\%$ del predicho en últimos 12 meses
- Estadío I o II de acuerdo a guías GOLD

Procedimientos:

1.- Los pacientes recibieron al azar OM 85 o placebo, una cápsula al día por la mañana en ayunas por 30 días, comenzando con la visita inicial, seguido por tres cursos de 10 días cada uno al principio de los meses 3, 4 y 5 seguidos de un mes sin tratamiento.

2.- Se registraron las exacerbaciones definidas como la presencia de tres de cuatro síntomas; esputo incrementado, esputo purulento, incremento en la disnea, tos incrementada, después de un periodo estable de al menos una semana sin antibióticos.

Los pacientes acudieron a visitas mensuales.

**276 pacientes considerados
en la aleatorización**

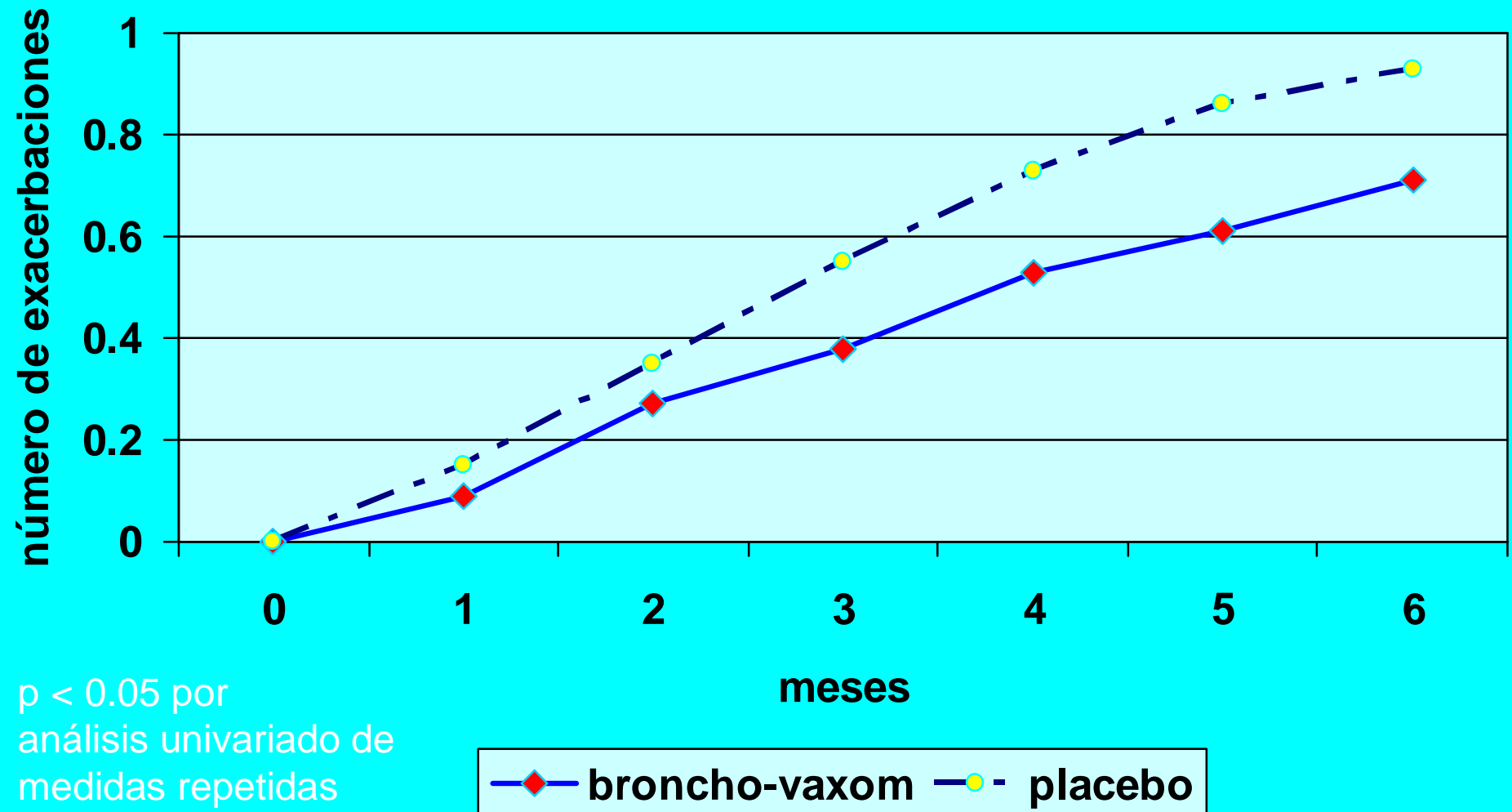
**273 pacientes recibieron
medicamento del estudio:
142 OM 85
131 placebo**

**23 pacientes con OM 85 no
terminaron el estudio**
Pobre apego 1
Violación de protocolo 3
Descontinuación prematura 9
Enfermedad y tratamiento
concomitante 8
Uso de otro inmunoestimulante 2

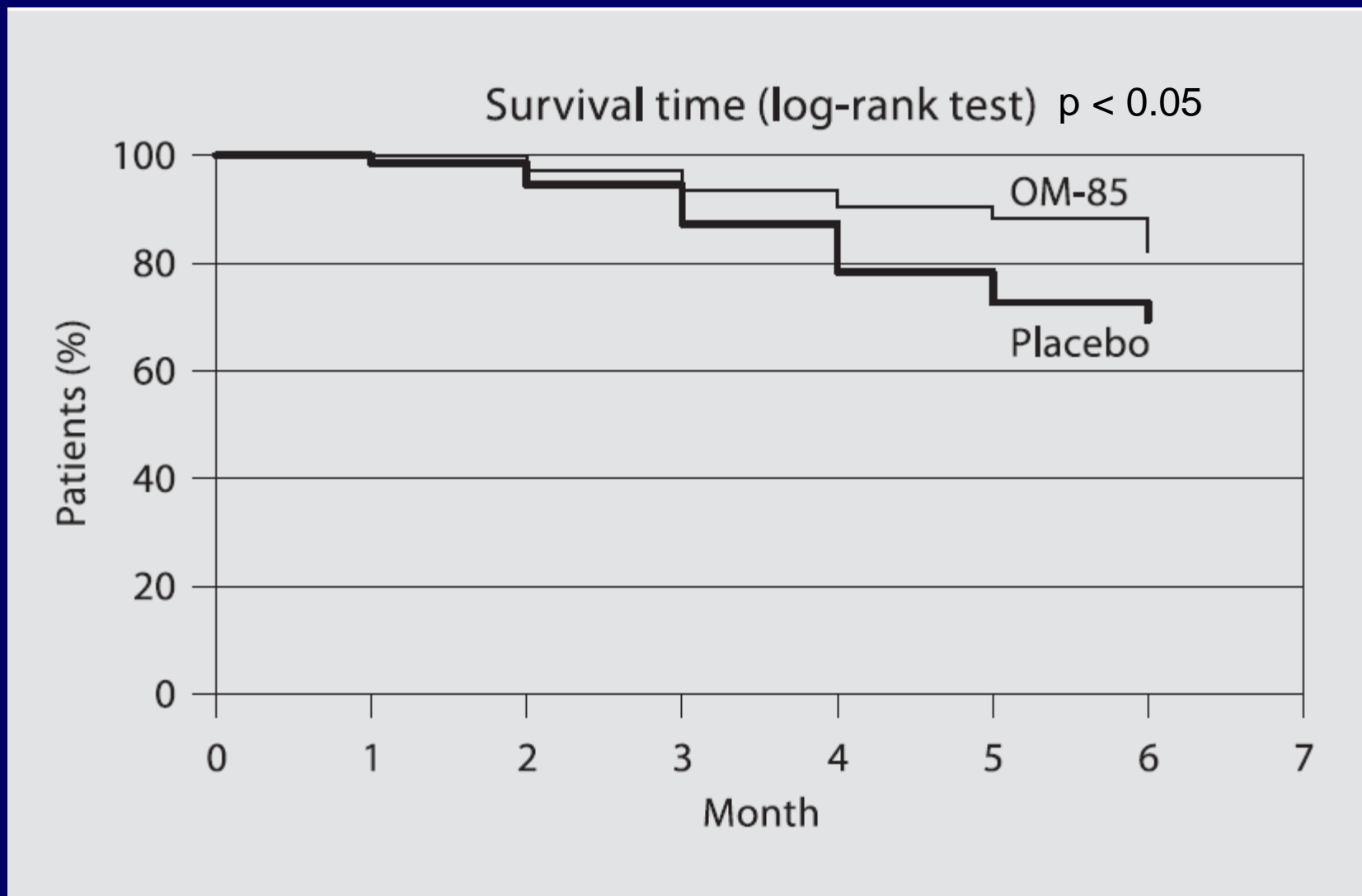
**17 pacientes con placebo
no terminaron el estudio**
Violación de protocolo 4
Descontinuación
prematuro 7
Enfermedad y tratamiento
concomitante 6

**233 pacientes terminaron
el estudio:
119 OM 85
114 placebo**

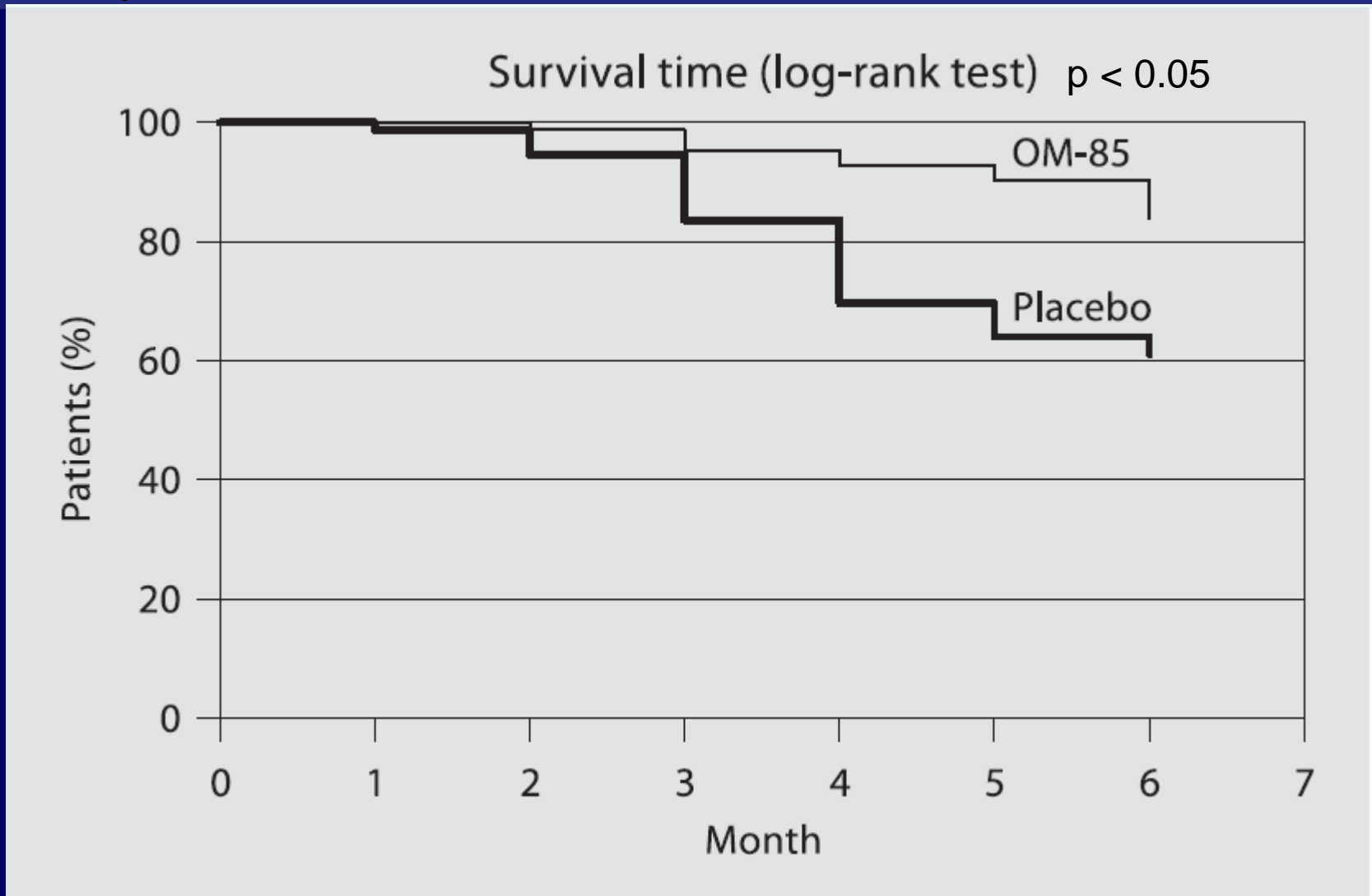
Incidencia Acumulada de Exacerbaciones



Porcentaje de Pacientes que estuvieron Libres de exacerbaciones



Porcentaje de pacientes fumadores y ex-fumadores que estuvieron libres de exacerbaciones



Seguridad:

- 104 pacientes tratados con OM 85 reportaron 264 eventos adversos; 30.6% de los cuales fueron de tipo respiratorio. Hubieron tres hospitalizaciones por exacerbaciones, dos por cirugía planeada y una por trauma.

- 91 pacientes tratados con placebo reportaron 249 eventos adversos; 27.9% de los cuales fueron de tipo respiratorio. Hubo una hospitalización por exacerbación, una por cirugía planeada, una por cólico intestinal, y una más por apendicitis.

Conclusiones:

1.- OM 85 redujo significativamente la incidencia de exacerbaciones en pacientes con bronquitis crónica o EPOC leve, particularmente en aquellos con historia de tabaquismo actual o pasado y en aquellos con exacerbaciones frecuentes.

2.- OM 85 también presentó un buen perfil de seguridad comparable con él de placebo.

Seguridad de OM 85.

En 1993 durante la reunión de la Sociedad Respiratoria Europea se realizó el simposio de "Inmunomodulación en las Enfermedades Respiratorias Crónicas".

Dentro de este simposio se discutió la seguridad de los extractos bacterianos en la inmunoestimulación con la participación del Dr. Zinkernagel, premio Nobel de medicina en 1996.

Los expertos analizaron los datos de seguridad de los estudios clínicos y los reportes de farmacovigilancia recopilados en los países en que OM 85 está a la venta.

Los pacientes tratados con OM 85 tienen una incidencia de eventos adversos de 3% (principalmente eventos gastrointestinales y cutáneos) con una duración limitada y una resolución favorable. No se encontró ningún caso de enfermedad autoinmune.

Aiuti F. Can immunostimulating bacterial extracts induce auto-immune disease? in Immunomodulation in Chronic Respiratory Disease, European Respiratory Society Annual Congress. Firenze 1993.

¿Es el OM 85 específico o inespecífico?

OM 85 cuenta con un estudio en el que se siguieron a niños de guardería expuestos a brotes de IRA por virus, en él que se realizó identificación viral y se demostró protección.

¿Puede proteger en contra de infecciones virales?

OM 85 ha demostrado su eficacia al prevenir las IRA's, y la mayoría de las IRA son de origen viral, ergo OM 85 es efectivo en contra de las infecciones virales.

¿Se puede usar OM 85 en fase aguda?

Sí. Estudios controlados y abiertos han demostrado que OM 85 acelera la recuperación de los pacientes cuando se emplea en procesos infecciosos activos.

IV.- INFECCION DEL TRACTO URINARIO.

Epidemiología y Clínica

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

- ITU es la infección bacteriana más común.⁽¹⁾
- ITU se puede presentar en cualquier etapa de la vida.⁽¹⁾
- Excepto en los primeros meses de la vida, **las mujeres son, con mucho, más susceptibles a desarrollar ITU que los hombres.**⁽¹⁾
- Costo anual del tratamiento en EU, USD 1.6 billones.⁽²⁾
- EU: 8 millones de consultas y 100 mil hospitalizaciones por año ⁽³⁾.

1.- *Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence, Morbidity and Economic Costs.* Betsy Foxman. *The Am J of Medicine*, 2002;113(1):5S-13S .

2.- *A Long Term, Multicenter , Double Blind Study of an E. Coli Extract in Female Patients with RUTI's.* Bauer et al. *European Urology* 2005;47:542-548

3.-*Bacterial Extract for the Prevention of RUTIs en mujeres embarazadas: a Pilot Study* Baertschi et al. *Int J Immunotherapy* 2003; XIX(1):25-31

INCIDENCIA* DE UTI EN NIÑOS

EDAD	NIÑAS	NIÑOS
< 1 año	0.4%-1.0%	0.188% (circuncidados) 0.702% (no circuncidados)
1-5 años	0.9%-1.4%	0.1%-0.2%
Incidencia acumulada hasta los 6 años	6.6%	1.8%
Edad escolar	0.7%-2.3%	0.04%-0.2%
Incidencia general en etapa prepuberal	3%	1%

*La tasa de incidencia acumulada de ITU en un estudio retrospectivo en menores de 6 años de edad, fue tres veces mayor en niñas (6.6%) que en niños (1.8%).(1)

Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence, Morbidity and Economic Costs. Betsy Foxman. The Am J of Medicine, 2002;113(1):5S-13S

EPIDEMIOLOGIA Y DEFINICION

- 40-50% de las mujeres: un episodio agudo durante su vida.
- 1 de cada 3 mujeres presenta un cuadro de ITU a los 24 años de edad que ha requerido tratamiento con antibiótico.
- De éstas, **30% presentará infección urinaria recurrente.**
- ITUR: Infección del Tracto Urinario Recurrente:
- ≥ 3 episodios de ITU en los 12 meses previos.
 - Recaida posterior a ITU tratada ó reinfección con micorganismo diferente posterior a ITU tratada.

FACTORES DE RIESGO PARA ITU

- Edad: niños y tercera edad
- Género femenino
- Vida sexual activa
- Embarazo
- Pacientes con daño o lesión espinal, diabetes, inmunodeficiencia, antecedente de instrumentación de la vía urinaria (catéteres, sondas, etc.).
- Alteraciones funcionales o estructurales del tracto urinario.
- Historia previa de ITU.
- Deficiencia de estrógenos (mujeres post-menopaúsicas).

ASPECTOS CLINICOS

- **Infección del tracto urinario (ITU):** presencia de microorganismos patógenos (100mil UFC) a cualquier nivel del tracto urinario.

- **Clasificación:** *anatómica:* pielonefritis, uretritis, cistitis, etc.

Clínica: sintomática-asintomática

No complicada: tracto urinario normal, no antecedente de instrumentación.

Complicada: tracto urinario con alteración estructural o funcional o con antecedente de instrumentación (habitualmente asintomática).

ASPECTOS CLINICOS DE LA ITU

- **Bacteriuria asintomática (BA)**: aislamiento de bacterias en la orina en cantidad suficiente (100,000 UFC) consistente con infección, pero sin la presencia de signos ni síntomas locales o sistémicos.
- La **BA** sólo requiere tratamiento antibiótico en casos especiales como en las mujeres embarazadas (prevalencia 4-10%)
- 3.5% de prevalencia en población general.

SINTOMATOLOGÍA

- **Disuria**
- **Polaquiuria**
- **Dolor a la micción**

Otros:

- **Hematuria**
- **Fiebre...**

« **Los síntomas pueden aparecer sin signos previos** ».

Etiología de ITU: *E.Coli* (80-85%)(2) *Klebsiella*
sp, *Proteus sp*.(1)

Diagnóstico de ITU: Clínico: Síntomas +
cultivo positivo + factores de riesgo

Tratamiento: Antibiótico / Profilaxis
antibiótica???

“Uropatógenos resistentes” (1)

1.- A Long Term, Multicenter, Double Blind Study of an *E. Coli* Extract in Female Patients with RUTI's.
Bauer et al. *European Urology* 2005;47:542-548

2.-Bacterial Extract for the Prevention of RUTIs en mujeres embarazadas: a Pilot Study Baertschi et al.
Int J Immunotherapy 2003; XIX(1):25-31

TRATAMIENTO DE LA ITUR

- **ITUR** requiere tratamiento global para la infección actual y para prevenir las recurrencias.
- Antibióticos (1, 3, 5 or 10 days) sólo útiles para infección actual.
- «Se ha encontrado una correlación entre la resistencia a antibióticos y el uso (automedicación) de antibióticos de espectro cada vez más amplio por parte del paciente!!» (1).

The Lancet 2005.

- ¿Qué pasará mañana?.....

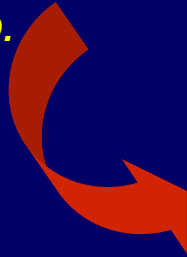
(1) Goossens H et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005; 365: 579-87
(2) Rodríguez-Bano J et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in nonhospitalized patients. J Clin Microb 2004;42:1089-94
(3) Rafique S. et al. Prevalence pattern of community-based and nosocomial urinary tract infection caused by Escherichia coli. Pakistan J Biol. Sci. 2002;5: 494-6.

ITU. TRATAMIENTO

Dosis bajas de antibióticos administradas diariamente o post-coito pueden ser efectivas para prevenir recurrencias de ITU, pero tiene uso limitado secundario a:

1.- *Desarrollo de resistencia bacteriana, aún a antibióticos de nueva generación.*

2.- *Disminución de la respuesta del huésped al tratamiento antibiótico.*



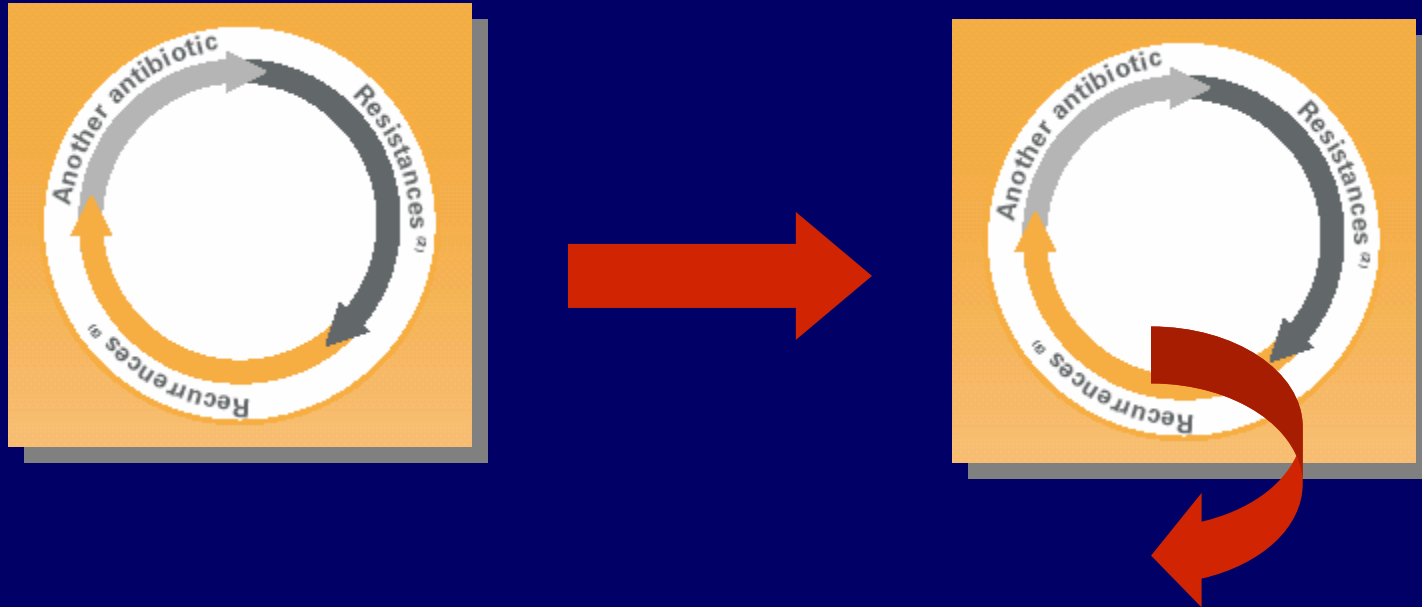
Una alternativa de tratamiento lo es la administración oral de un agente inmunoterapéutico que previene la recurrencia de ITU, pero sin los efectos secundarios que presenta la administración crónica de antibióticos.

*A Long Term, Multicenter , Double Blind Study of an E. Coli Extract in Female Patients with RUTI's.
Bauer et al. European Urology 2005;47:542-548*

SECUELAS DE ITUR O NO TRATADA

- Cicatrices renales.
- Daño renal.
- Alto costo individual, familiar.
- Alto costo en salud pública.

TRATAMIENTO DE LA ITU



NUEVOS ABORDAJES TERAPEUTICOS

« MEJORAR EL SISTEMA DE DEFENSA
DEL HUESPED »

Manejo de las Infecciones recurrentes del tracto urinario

Recomendaciones de EAU

(European Association of Urology)

OM-89

ITU Recurrente

- 40-50% de todas las mujeres tienen una ITU una vez en su vida



- 20% tiene otra ITU



- 30% tiene una ITU adicional



- 80% tiene recurrencia

Paciente blanco: Cistitis recurrente

Una de las indicaciones más frecuentes
Cistitis aguda : 40 – 50% de las mujeres

10 - 20% de mujeres con cistitis recurrente

+

GESTACIÓN

- Susceptibilidad incrementada
- Riesgo de parto prematuro
- Riesgo de RN de bajo peso < 2.5 Kg

MENOPAUSIA

La deficiencia de estrógenos favorece la colonización de la vagina por E.coli

PACIENTES DIABÉTICAS

2-4 veces más frecuente + riesgo incrementado de complicaciones renales

ABUSO ANTIBIÓTICO

Resistencia incrementada a antibióticos

ANCIANAS

Mayor incidencia (10-20%) en las ancianas

ITU Recurrente

- 3 episodios no complicados / año
- Factores genéticos / comportamiento
- Adherencia de E.Coli a las células epiteliales
- Profilaxis luego de la actividad sexual
- Profilaxis antibacteriana al acostarse
(dosis baja, largo plazo)

Factores de adherencia & virulencia

- Pili o fimbrias
- Antígeno K protege las bacterias de la destrucción por fagocitosis
- La hemolisina producida por E.Coli incrementa el riesgo de Infección Urinaria Alta
- IgA secretora se une a los antígenos bacterianos y los protege de la adherencia a la mucosa

ITU recurrente - tratamiento

- TMP-SMX : 40-200 mg/ día, 3X/sem
- Nitrofurantoína : 100 mg/ día
- Cefalexina : 125-250 mg/ día
- Norfloxacinó : 200 mg/ día
- Ciprofloxacino : 125 mg/ día

Cistitis Aguda no complicada tratamiento – guía de la EAU

Antibióticos por 3 días

(Dosis única generalmente es menos efectiva)

Antibiótico de 1ª línea: trimetoprima-sulfametoxazol (Bactrim®)

O fluoroquinolonas

en caso de resistencia al Bactrim® > 20%

Incremento de resistencia a antibióticos

- Bactrim® > 20%
- Fluoroquinolonas > 10%

Métodos profilácticos alternativos

- Acidificación de la orina
- Incrementar la diuresis
- Jugo de arándanos
- Aplicación vaginal de lactobacilli
- **Extractos de E.Coli Inmunoestimulantes**

Cistitis recurrente

tratamiento – guías EAU

Profilaxis con antibióticos

- AB baja-dosis: AB ingerido al acostarse por 6 m. ó 1 año
- Cuando se descontinúa, aún después de largos períodos, ~60% de las mujeres se re-infecta en 3 – 4 meses
- Una medida alternativa es la profilaxis post-coital

Métodos profilácticos alternativos

OM-89 reduce la frecuencia de las infecciones recurrentes & disminuye el grado de bacteriuria en los pacientes parapléjicos

**V.- INMUNOESTIMULANTES
ORALES Y TRATAMIENTO
DE LAS INFECCIONES DEL
TRACTO URINARIO.**

OM-89

Manejo de
infecciones recurrentes del
tracto urinario

OM-89

Características

- Extracto bacteriano.
- Producto biotecnológico.
- Más de 2000 pacientes en los ensayos clínicos publicados.
- Utilizado en 32 países.

OM-89

Características

Cápsula de 6 mg de lisados bacterianos
liofilizado de *Escherichia Coli*

–18 cepas de *E. coli* lisada que con mayor frecuencia son responsables de las ITUs.



Preparacion del medio de cultivo

- 9 cepas originalmente de los «Colección Nacional de Tipos de Cultivos (NCTC) » en Londres
- 9 cepas originales de la «Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos » del *Instituto Pasteur* en París

OM-89

Mecanismo de acción

- ¿Por qué OM 89 disminuye el riesgo de infecciones recurrentes del tracto urinario?

“OM 89 Acelera la fagocitosis de bacterias, como lo demuestra el estudio de Marchant:”

*Adhesion Molecules in Antibacterial Defenses:
Effects of Bacterial Extracts*

OM-89

Mecanismo de acción

OM-89: inmunostimulación

Activación de inmunidad innata principalmente
via TLR 4 (Toll-like receptor 4)

receptores de membrana (CPAs) uniéndose a la molécula extraña considerada como «señal de peligro »

- Estimulación de actividad fagocítica de macrófagos / neutrófilos
- Incremento de la maduración de células dendríticas
- Incremento de moléculas de adhesión sobre la superficie del neutrófilo
- Inducción de la producción FNT α & IL12 por los macrófagos

A nivel digestivo en las Placas de Peyer

OM-89

Mecanismo de acción

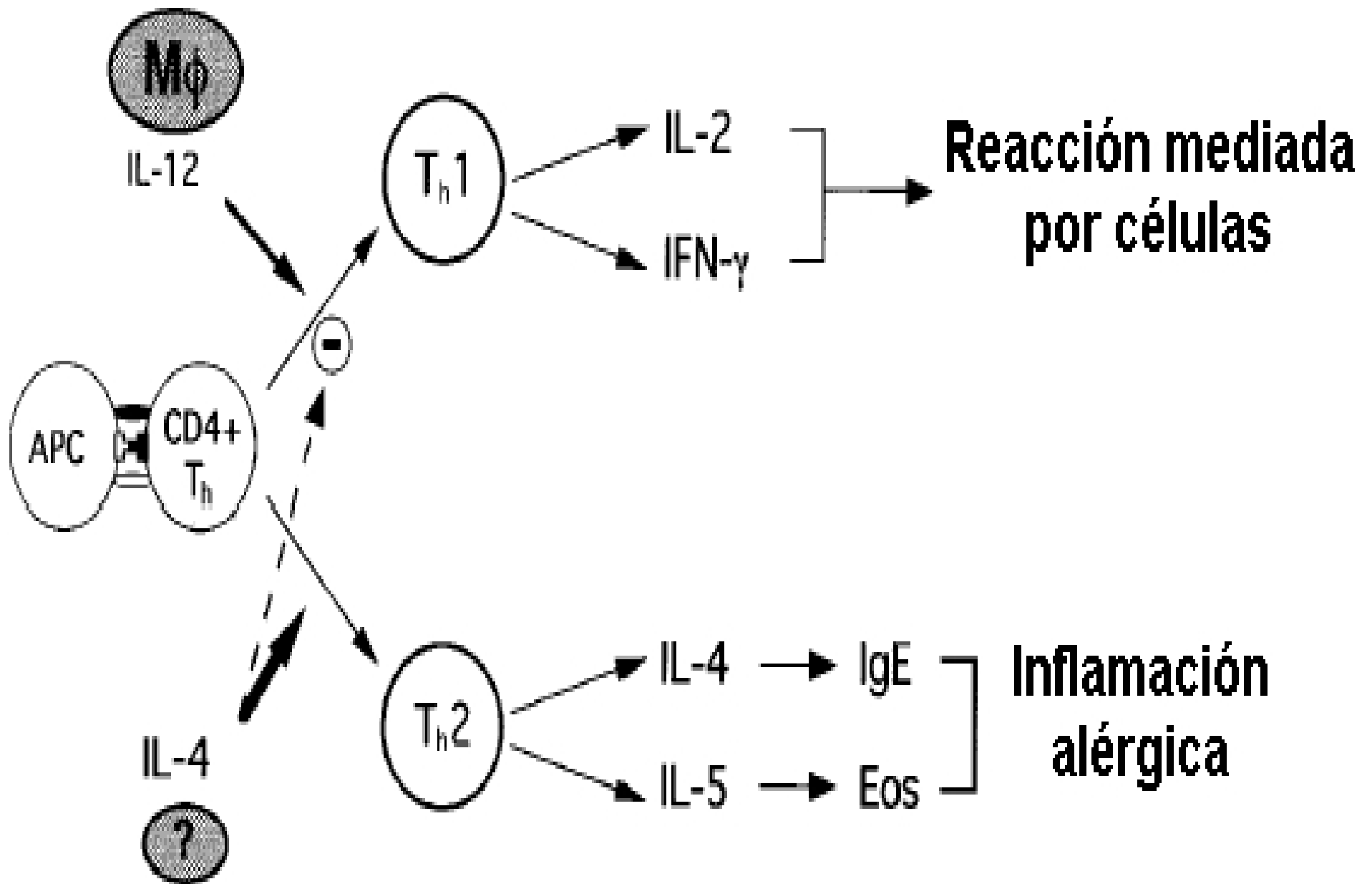
OM-89: inmunoestimulación

Activación de la inmunidad adaptativa

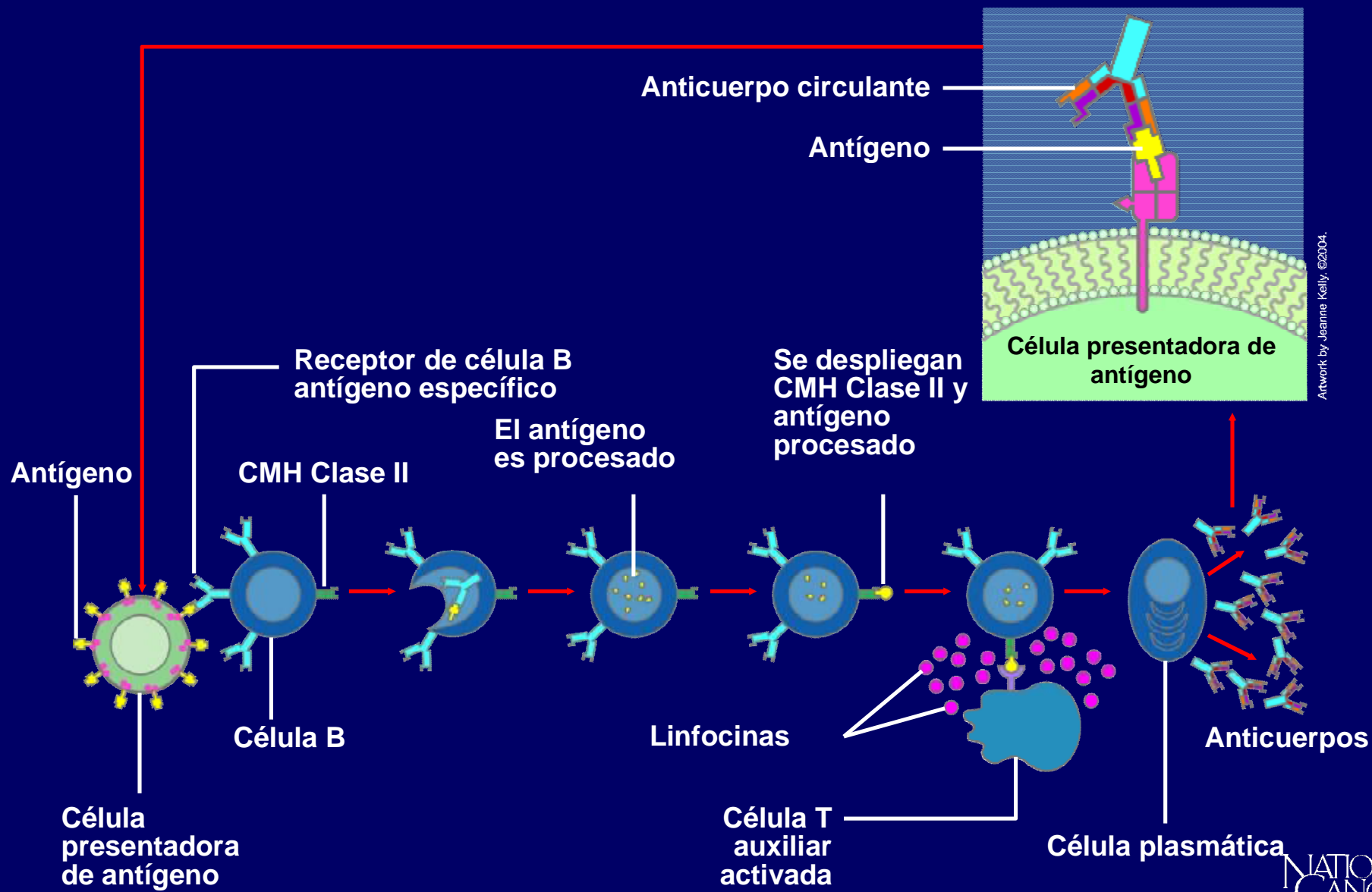
- Estimulación de proliferación y actividad de células T & B.
- Incremento de la IgA & IgG *E.coli-específica* en el suero y la

1) Activación a nivel digestivo en las placas de Peyer

**2) Migración de linfocitos T & B específicamente estimulados
en todo los Tejidos Linfoides Asociados a Mucosas
è en Tejido Linfoide Asociado a Mucosa Urinaria**



Activación de Células B para Producir Anticuerpos



Artwork by Jeanne Kelly ©2004.

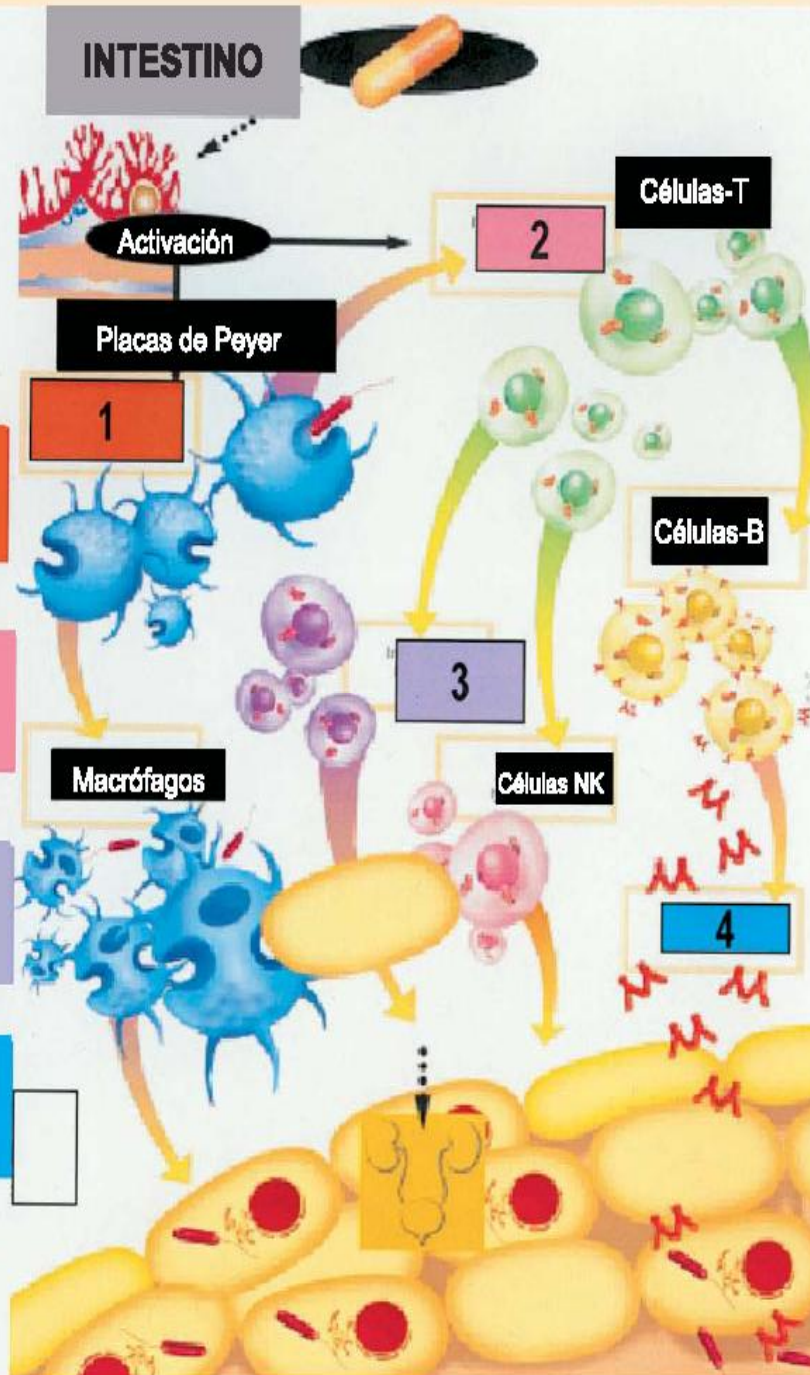
Efectos de OM-89 Sobre sistema inmune de defensa

1. Incrementa la activación de los macrófagos

2. Incrementa la activación de linfocitos-T (ayudantes)

3. Incrementa la actividad de células NK

4. Incrementa la concentración IgAs de las mucosas

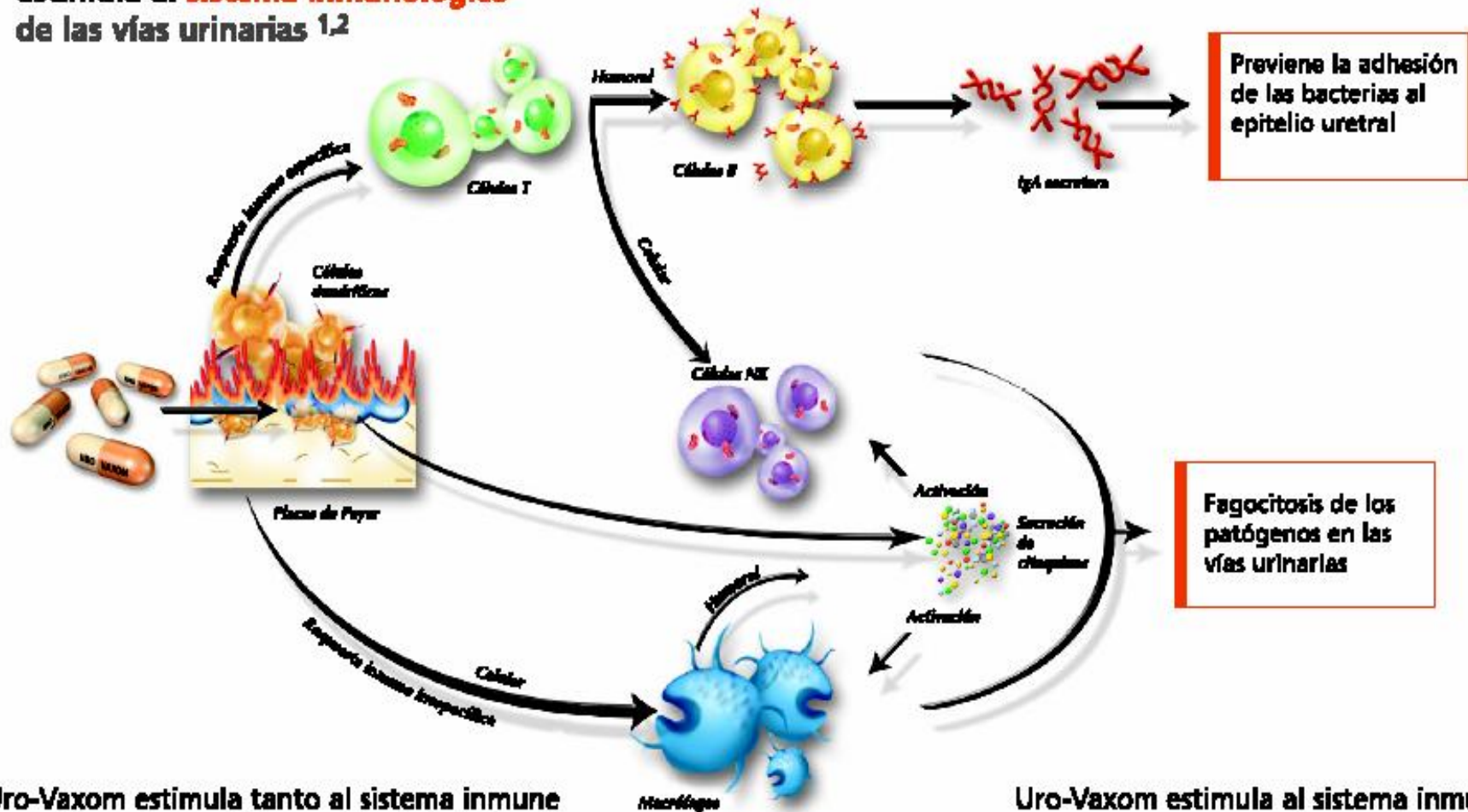




OM-89

mecanismo de acción

- Actúa sobre el **origen** del problema y estimula al **sistema inmunológico** de las vías urinarias 1,2



Uro-Vaxom estimula tanto al sistema inmune específico e inespecífico mediante la inducción de la respuesta inmune de la mucosa.

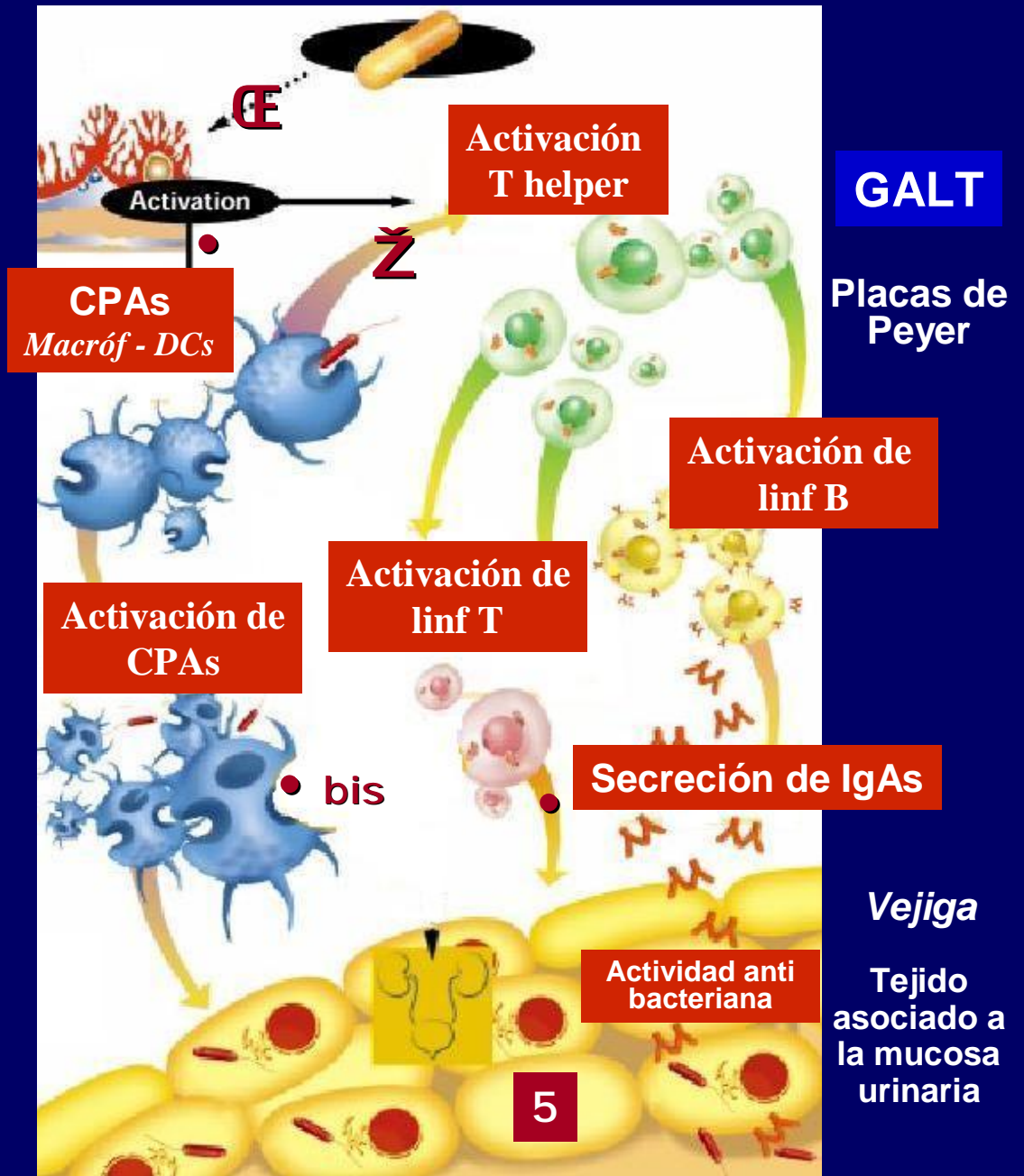
Uro-Vaxom estimula al sistema inmune humoral y celular

1 Schmidt-Hempel S, et al. An Escherichia coli-based oral vaccine against urinary tract infections potently activates human dendritic cells. Urology 2002;59:521-526

2 Bahr W. Studies on the Immunogenicity of an Escherichia coli extract after oral application in mice. Arzneimittelforschung/Drug. Research 1987;47:388-395

OM-89

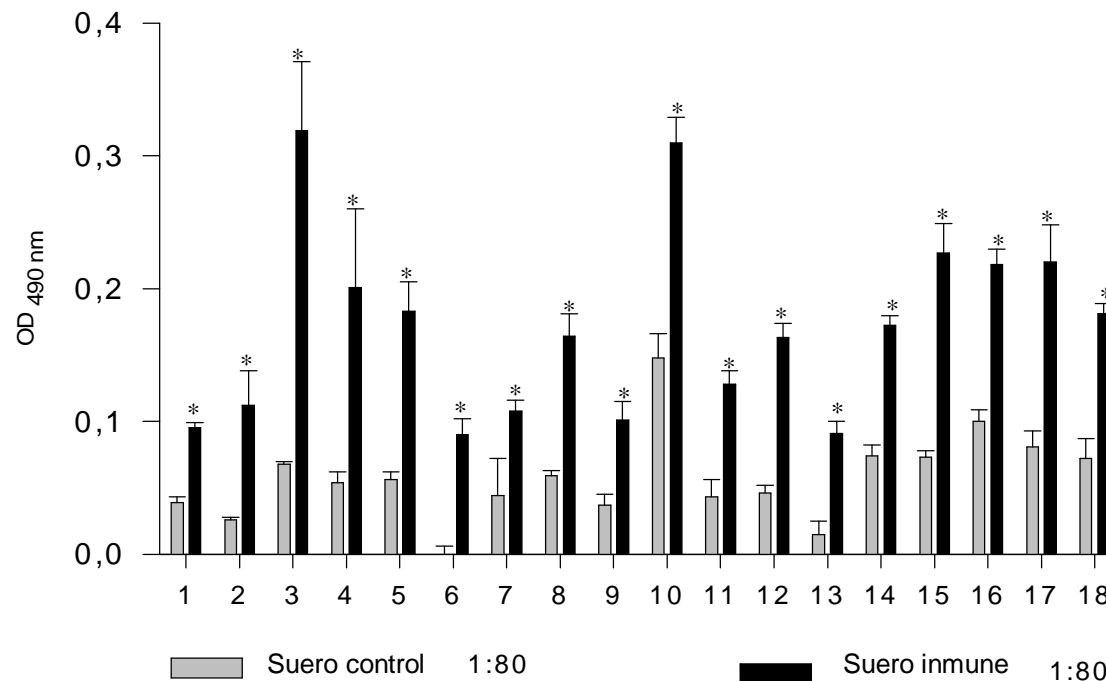
- 1) Absorción de los componentes de E. coli
- 2) Estimulación de CPAs por medio de Receptores Toll-like
Estimulación de Inmunidad innata
- 2bis) Activación de la fagocitosis en las CPAs
- 3) Activación T helper Induciendo la producción de Ig por células B
Estimulación de la inmunidad adaptativa
- 4) Migración de linfocitos B y T estimulados al MALT ie al tracto urinario
- 5) Protección inmune local con secreción de IgAs específica para las 18 cepas de E.coli



OM-89

Mecanismo de acción

Administración Oral repetida de OM-89 a ratones



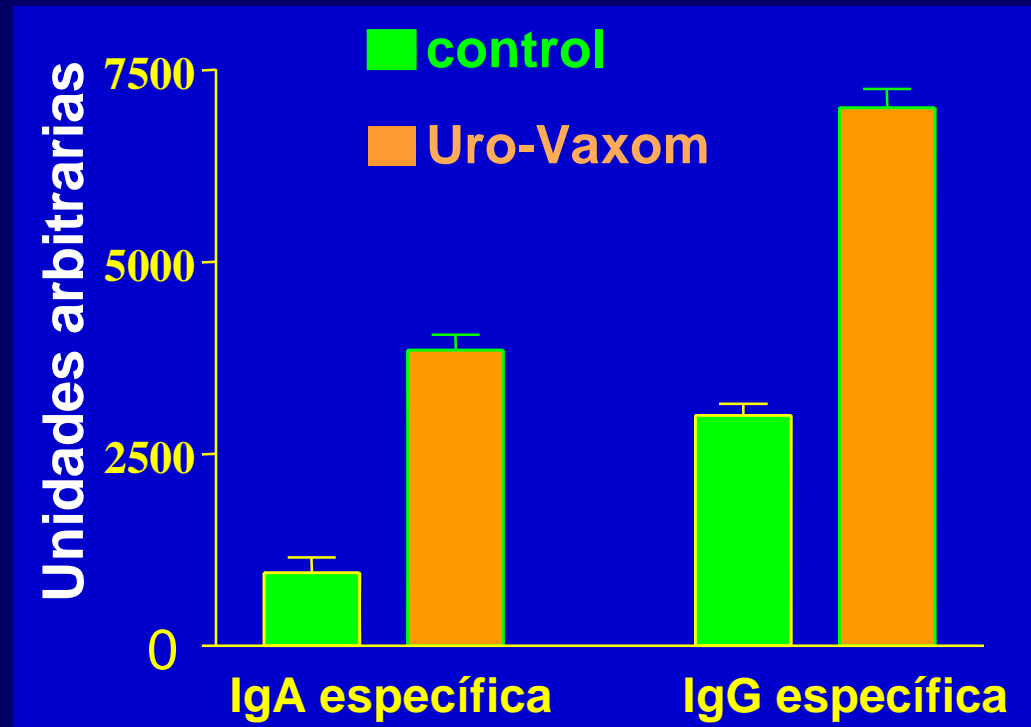
Ingestión de OM-89 conduce a producción de IgA Sérica Específica *contra todas las 18 cepas de E. coli*

OM-89

Mecanismo de acción

Administración Oral repetida de
OM-89 a ratones

Incremento de
IgA e IgG *E coli* específica en
sobrenadantes de Linfocitos
del Tracto Urogenital
del ratón FIA (fluoroimmunoensayo)



**OM-89 incrementa la producción
de IgA e IgG *E.coli* específica**

OM-89 – propiedades

Lee - 2006

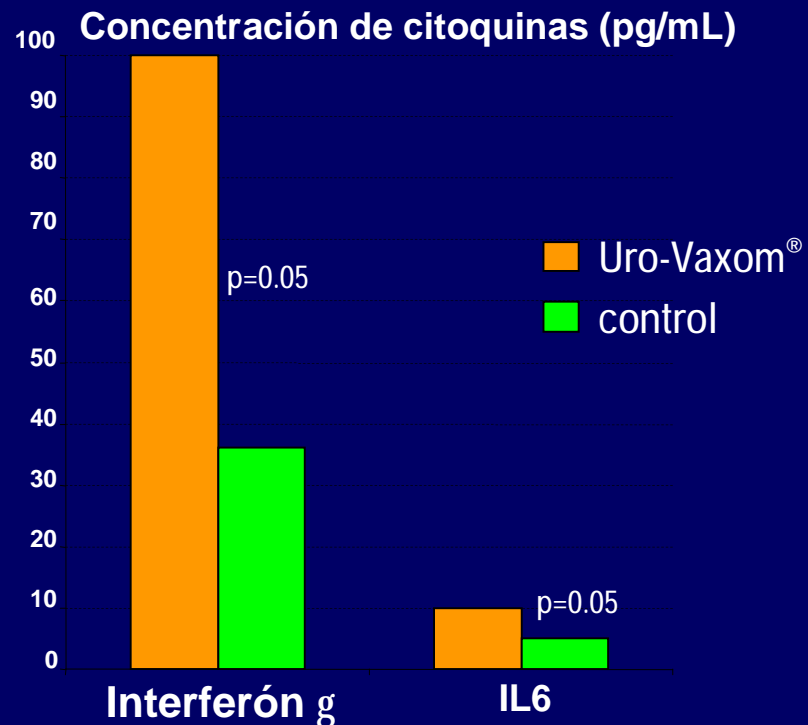
Para evaluar el efecto anti-inflamatorio de OM-89 en un modelo de cistitis

• Metodología

- estudio experimental, Uro-Vaxom[®] vs control
- 30 ratones
- Uro-Vaxom[®], 1 mg administrado por vía oral, 1X día por 10 días
- Criterios de evaluación
 - 20 ratones : Análisis de citoquinas (IL6, INF γ) en D11 en el tejido vesical
 - 10 ratones : Inducción de cistitis en D11
 - en D11 : 2 instilaciones vesicales de LPS de E. coli (lipopolisacárido) a intervalos de 30min
 - D 12 : Análisis histopatológico del tejido vesical para medir el grado de inflamación (microscopio)
 - à Valoración del edema, infiltración de leucocitos, hemorragia

OM-89 – propiedades

Lee - 2006



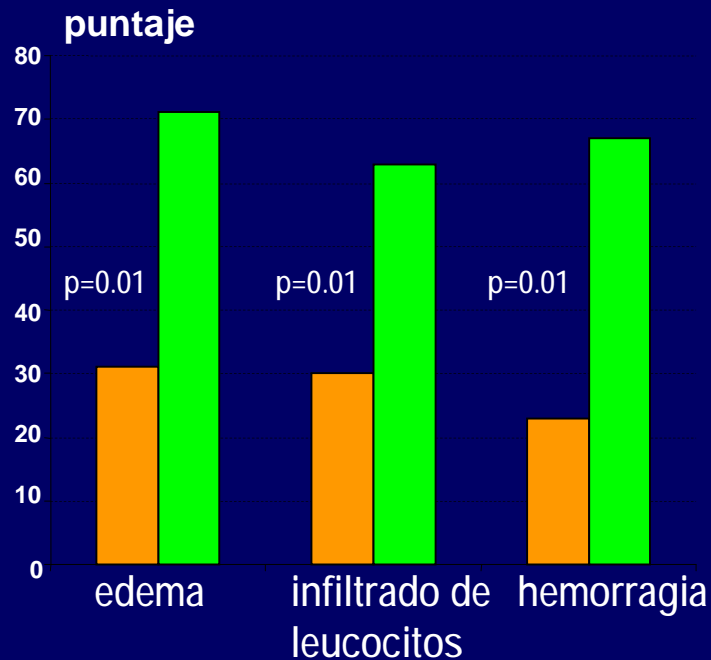
1^{er} experimento

Incremento significativo de $INF\gamma$ e IL6 en el grupo Uro-Vaxom® en comparación con el control

OM-89 estimula al sistema inmune por medio de la producción de citoquinas”

OM-89 – propiedades

Lee - 2006



2º experimento :

inducción de inflamación de la vejiga

Disminución significativa en los criterios inflamatorios de la vejiga

ie edema, infiltrado de leucocitos & hemorragia con Uro-Vaxom® / control

OM-89 ejerce un efecto anti-inflamatorio en un modelo de cistitis

Prueba objetiva de la acción protectora de Uro-Vaxom contra la inflamación relacionada a E.coli

OM-89 / Propiedades

OM-89 : Inmunoestimulante

Estimulando al sistema inmune del huésped a reaccionar con prontitud contra la dañina E. coli.

ie OM-89 mejora las defensas naturales del paciente.

- Propiedades anti-inflamatorias
- Anticuerpos protectores

è Mejoría de la sintomatología urinaria / reducción de la severidad de los síntomas

è Prevención de infecciones urinarias recurrentes

ESTUDIOS CLINICOS OM 89

NIÑOS

OM-89 – Eficacia clínica

Lettgen - 1996

Metodología

- Estudio abierto aleatorio, controlado
- 40 niñas (*edad promedio 6.5*) con por lo menos 3 ITUs en el año previo
- OM-89, 1 cáp / día vs nitrofurantoína
(quimioterápico, 1mg/kg/día)
- Criterios de evaluación (D0, M3, M6, M9, M12, M15, M18)
 - Número de ITUs
 - Disuria
 - Bacteriuria - piuria



M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8	M 9	M1 0	M1 1	M1 2	M1 3	M1 4	M1 5	M1 6	M1 7	M1 8
Nitrofurantoína 1mg/kg/d para todas las niñas						- 1 grupo continúa con nitrofurantoína - 1 grupo con Uro-Vaxom®						Seguimiento					

OM-89– Eficacia clínica

Lettgen - 1996

Criterios de inclusión

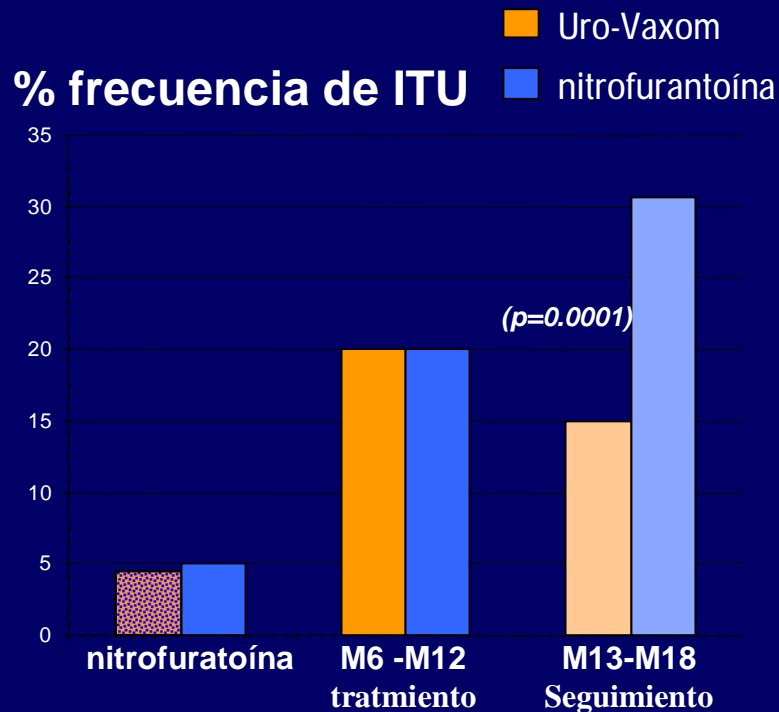
- por lo menos 3 ITUs dentro de los últimos 12 meses

Criterios de exclusión

- Uropatía obstructiva
- Pielonefritis crónica, reflujo vesicoureteral, litiasis

OM-89 – Eficacia clínica

Lettgen - 1996



- OM-89 es tan eficiente como la nitrofurantoína en la prevención de recurrencias de ITU (Fase II)
- Reducción altamente significativa en las recurrencias de ITU en ambos grupos ($p=0.0001$) durante el período de seguimiento

OM-89 es una valiosa alternativa y es tan efectiva como la dosis baja a largo plazo de la profilaxis con quimioterápico con un mejor perfil de seguridad / efectos colaterales y resistencia

Uro-Vaxom[®] – Eficacia clínica

Czerwionka - 1996

Metodología

- Estudio aleatorizado, controlado (6 meses de duración)
- **38 niños** (*edades 3 a 13 años*) con al menos 2-3 ITU's en los últimos 6 meses.
- OM-89, 1 cápsula / día por 3 meses vs control
 - Se administró antibiótico en ambos grupos (amoxicillin / clavulanato - cefalosporinas II – III G)
- Criterios de evaluación (inicio, M1, M2, M3, M6)
 - Número de infecciones urinarias
 - Bacteriuria
 - Niveles d IgA secretora en la orina

M	M	M	M	M	M
1	2	3	4	5	6

OM-89 – Eficacia clínica

Czerwionka - 1996

§ Al inicio del estudio se encontraron niveles disminuidos de IgAs en ambos grupos (marcador de predisposición a ITU).

§ Con OM-89,

- No presencia de ITU in 92% de los pacientes / 46% en el grupo control
- Incremento significativo de IgAs al mes 6 en 72% de los pacientes ($p=0.02$)
 - Sin cambios observados en el grupo control
 - El incremento de IgAs se mantiene al menos por tres meses después del tratamiento con OM-89
 - La orina se mantuvo estéril en el 68% de los pacientes con OM-89

OM-89 incrementa los niveles de IgAs en la orina de niños con ITUR's lo que correlaciona con la ausencia de recurrencias

Con OM-89 se observa un efecto prolongado después del tratamiento en la reducción de la frecuencia de ITU

ESTUDIOS CLINICOS OM 89

ADULTOS

Uro-Vaxom[®] – Eficacia clínica

Tammen - 1990

• Metodología

- Estudio aleatorio, doble ciego, placebo-control
- 120 pacientes, edad promedio 51 años, con ITU aguda (historia previa de ITU recurrente)
- Uro-Vaxom[®], 1 cáp / día por 3 meses – observación por 3 meses
 - 57 pacientes (27 del grupo UV y 30 del grupo placebo) con un período de observación de 5 meses más.
- Criterios de evaluación (D0, M3, M6)
 - frecuencia de ITU recurrente
 - Antibióticos o quimioterápicos concomitantes
 - incidencia de disuria
 - incidencia de bacteriuria

M	M	M	M	M	M
1	2	3	4	5	6

Uro-Vaxom[®] – eficacia clínica

Tammen - 1990

Criterios de inclusión

- Por lo menos 2 recurrencias de ITUs en los 6 meses que precedieron al estudio.
- Infecciones urinarias agudas
- Bacteriuria > 10⁵ gérmenes /mL

Criterios de exclusión

- Disuria sin hallazgos bacteriológicos positivos
- Catéteres
- Anomalías de la vía urinaria
- Gestación
- Cistitis post-coital recurrente

OM-89 – Eficacia clínica

Tammen - 1990

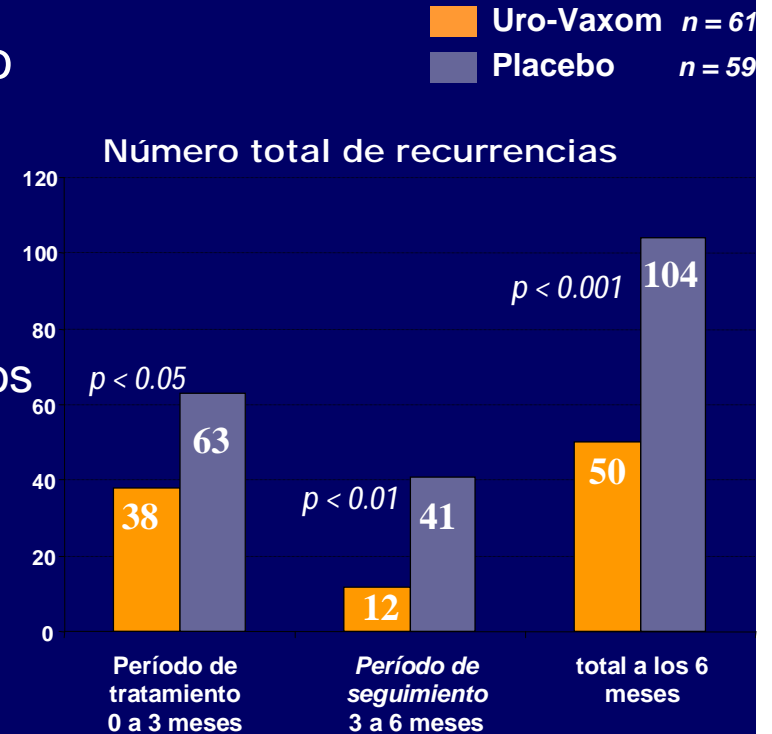
Con OM-89:

2 veces menos recurrencias durante el periodo del estudio de 6 meses comparado con el grupo placebo ($p < 0.001$)

En un periodo de seguimiento adicional de 5 meses, menos recurrencias en pacientes inicialmente tratados con Uro-Vaxom® comparado / grupo placebo ($p < 0.05$)

- Uro-Vaxom® : 37% (10 UTIs / 27p)
- placebo : 66.7% (20 UTIs / 30p)

Signif. menor ($p < 0.001$) consumo de *antibióticos* & agentes *quimioterápicos* con Uro-Vaxom® / grupo placebo



Descenso significativo en la tasa de recurrencia durante el periodo de tratamiento y el de seguimiento con OM-89 en comparación con placebo

- **Protección de largo plazo con Uro-Vaxom® / placebo**

OM-89 – Eficacia clínica

Schulman - 1993

- Metodología

- Estudio aleatorio, multicéntrico, doble ciego, placebo-control
- 160 pacientes (*edad promedio, 45a*) con por lo menos 2 ITUs recurrentes / año
- OM-89, 1 cáp / día por 3 meses + *3 meses seguimiento*
- Criterios de evaluación (D0, final del tratamiento AB, M3, M6)
 - Número de ITUs recurrentes
 - disuria,
 - Bacteriuria, piuria, hematíes en orina
 - duración de los cursos antibióticos

M1	M2	M3	M4	M5	M6

Uro-Vaxom[®] – eficacia clínica

Schulman - 1993

Criterios de inclusión

- Por los menos 2 ITUs por año, historia de ITU bien conocida por el médico
- Estar aquejada de una ITU aguda ($>10^5$ bacterias / mL)
- Consentimiento informado escrito

Criterios de exclusión

- gestación
- Anomalías de la vía urinaria con retención o litiasis
- Disuria con bacteriología negativa

OM-89 – Eficacia clínica

Schulman - 1993

Objetivo primario

- Número de recurrencias de ITU
- Consumo de antibióticos durante los 6 meses

Objetivo secundario :

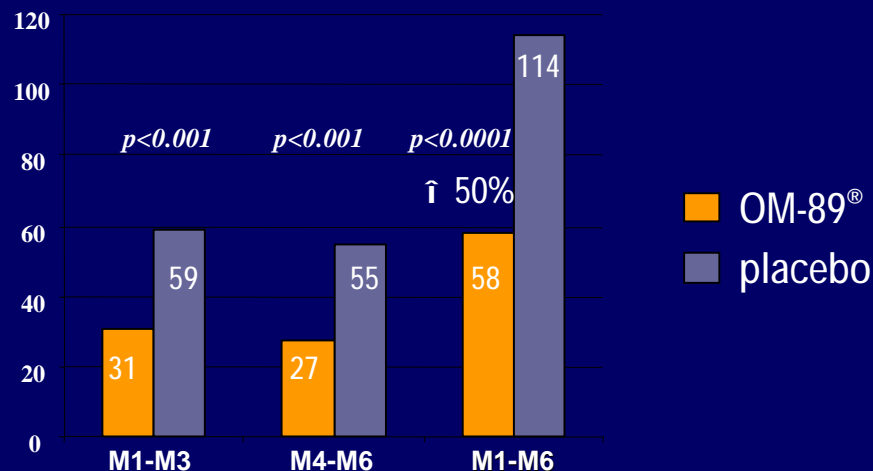
- Presentación de disuria
- Bacteriuria, leucocituria

OM-89 – Eficacia clínica

Schulman - 1993

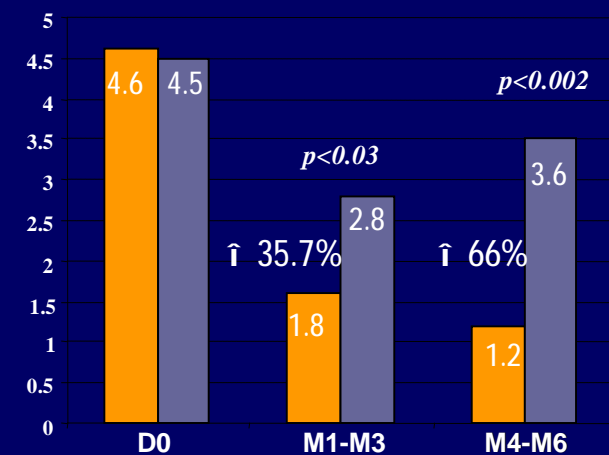
Reducción de recurrencia (-50%), bacteriuria leucocituria y uso de antibióticos

Número de recurr ITU



Signif menos recurr de ITU en los pacientes tratados con Uro-Vaxom® / placebo durante y luego de la fase de tratamiento

Antibióticos en días



Signif menor uso de antibióticos en los pacientes tratados con Uro-Vaxom® / placebo durante y luego de la fase de tratamiento

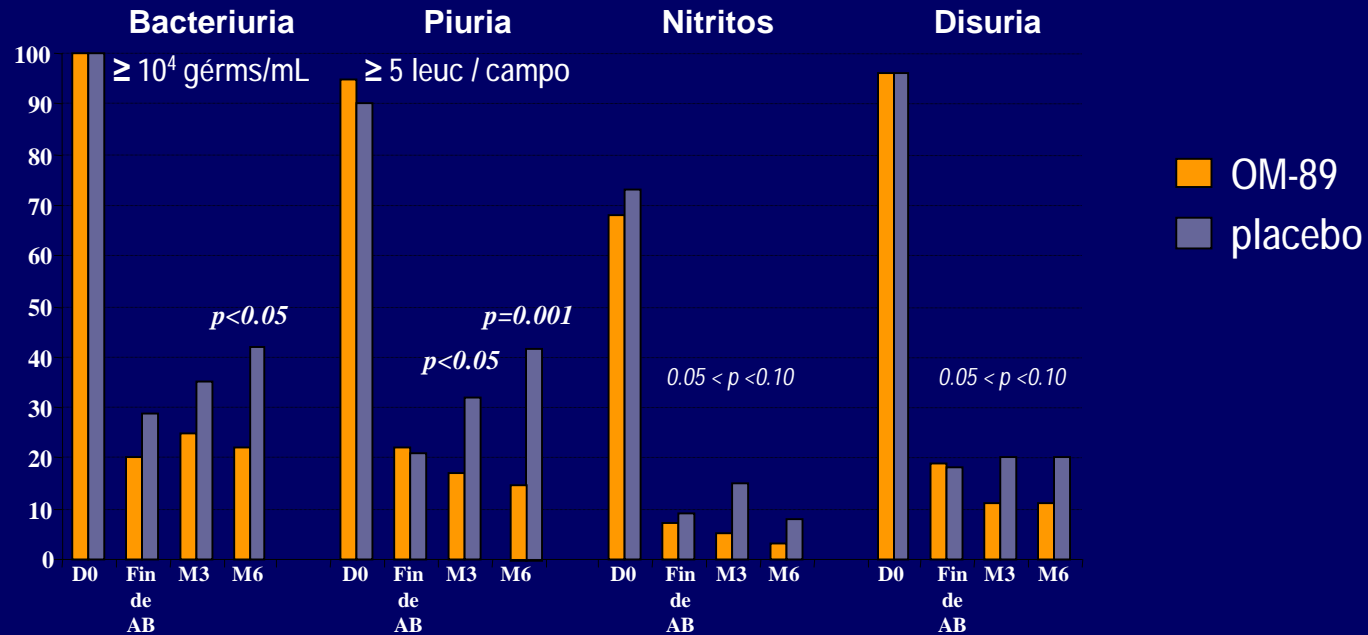
**OM-89 es efectivo en la prevención de la
ocurrencia de ITU recurrente**

∅ Asociado a menor consumo de antibióticos y antisépticos

Uro-Vaxom[®] – Eficacia clínica

Schulman - 1993

% pacientes



Mejoría de los parámetros infecciosos durante el periodo de tratamiento con OM-89[®]

Con OM-89, acción benéfica y efecto consolidado a largo plazo sobre la frecuencia de recurrencias de ITU & los parámetros de orina

Uro-Vaxom[®] – eficacia clínica

Schulman - 1993

OM-89 es una droga valiosa para el tratamiento de ITU con un cociente riesgo / beneficio favorable

- Efecto significativo de OM-89 sobre la frecuencia de la infección urinaria recurrente durante y después de la fase de tratamiento
- Mejoría de los signos y síntomas típicos
- Significativa disminución en la necesidad de antibióticos.
- Buen perfil de seguridad
(2 eventos adversos en el grupo UV vs 11 con placebo ie 2% vs 6%)

Estudios clínicos con OM-89

Estudios placebo-control, doble-ciego

Autor/publ	Tratamiento / Observación	pacientes	Resultados	Comentarios
1) Frey et al (1986)	6 Meses 1-3 Tratamiento 4-6 Observación	64	Pacientes sin signos de infección - Mes 1-3 : UV 84 % - Placebo 52% - Mes 4-6 : UV 81% - Placebo 61%	Uro-Vaxom® : 40% menos recurrencias <i>que con placebo</i>
2) Tammen (1990)	6 Meses 1-3 Tratamiento 4-6 Observación 7-12 Observación	120	Disminución de recurrencias : desde 3.5 recurrencias a 0.82 con UV (Placebo : 1.8)	Uro-Vaxom® : 54.4% menos recurrencias <i>que con placebo</i>
3) Hachen (1990)	6 Meses 1-3 Tratamiento 4-6 Observación	70 cruzado	Pacientes parapléjicos: UV adm 1º, estad. signif descenso de tasa de recurrencia (56%) durante ttt & prolongado por 3 meses más	-Significativo. descenso en la tasa de recurrencias - Reducción de consumo de antibióticos
4) Schulman (1993)	6 Meses 1-3 Tratamiento 4-6 Observación	166	Disminución a 0.7 recurrencias con Uro-Vaxom (Grupo placebo : 1.5)	Uro-Vaxom® : 53.3% menos recurrencias <i>que con placebo</i> & ↑ tto AB
5) Magasi (1994)	6 Meses 1-3 Tratamiento 4-6 Observación	112	Número de recurrencias durante el estudio, 8 con UV - 43 con Placebo	Reducción de recurrencias con Uro-Vaxom® : 81.9%
6) Pisani (1999)	6 Meses 1-3 Tratamiento 4-6 Observación	70	Disminución a 0.2 recurrencias con UV (Placebo : 0.7)	Uro-Vaxom® : 71.5% menos recurrencias <i>que con placebo</i>

Estudios Clínicos Abiertos con OM-89

Autor/publ	Tratamiento/período de observación	pctes	Resultados	Comentarios
1) Tamen & Frey (1988)	6 Meses 1-3 Tratamiento 4-6 Observación	451	Disminución de las recurrencias: desde 3.6 recurrencias a 0.85	52.5% sin recurrencias 76.4% ↑ tasa de recurrencia Eficacia general de 80%
2) Schneider (1990)	6 Months 1-3 Tratamiento 4-6 Observación 7-9 refuerzo 10-12 Observación	116	Disminución de las recurrencias: desde 3.4 recurrencias a 1.2/año	64.7% ↑ tasa de recurrencia
3) Ruckdeschel & Altwein (1992)	6 Months 1-3 Tratamiento 4-6 Observación	62	En 58% de las pacientes, 2-3 menos recurrencias / periodo sin tratamiento	-M6 : 80% mujeres sin dolor y con orina estéril - 50% mujeres sin recurrencias dentro del período de observación.
4) Rugendorff (1992)	18 Months 1-3 Tratamiento 4-6 Observación 7-9 refuerzo 10 - 18 Observación	89	0.91 infecciones al M6 & 0.81 infecciones al M12 / 2.55 antes del tto	34.8% p free from infection ↑ 64% en tasa de recurrencia al M6 & ↑ 68% al M12

OM-89 – Eficacia clínica

Bauer - 2005

- Metodología

- Estudio multicéntrico (9 países), aleatorio, doble ciego, placebo-control
 - Alemania, Austria, Bélgica, Rep Checa, Hungría, Polonia, Portugal, Eslovaquia, Suiza
- 454 mujeres (edad promedio, 41a) con por lo menos 3 ITUs en el año previo
 - sin tratamiento antibiótico a largo plazo
- OM-89, 1 cáp / día por 3 meses - 3 meses sin tto - 1 cáp /día por 10 días, los 3 meses siguientes
- Criterios de evaluación (D0, M1, M3, M6, M9, M12)
 - Tasa de ITUs agudas durante los 12 meses
 - Intensidad de los síntomas (disuria, polaquiuria, quemazón durante la micción)
 - duración de la ITU aguda
 - Frecuencia de antibióticos

M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12

OM-89 – Eficacia clínica

Bauer - 2005

Criterios de inclusión

- Pacientes femeninas ambulatorias entre 18 y 65 años
- Historia de ITU recurrente (por lo menos 3 ITUs documentadas en el año anterior)
- UTI aguda ($\geq 10^3$ bacterias/mL) en la visita de inclusión
- Resultados positivos del análisis microbiológico de orina
- Por lo menos 2 ó 3 síntomas, disuria, polaquiuria, dolor quemazón de por lo menos 2 días

Criterios de exclusión

- Infecciones urinarias persistentes y complicadas.
- Vejiga neurogénica.
- Enfermedad severa cardiovascular, hepática, renal - Enfermedades malignas
- Enfermedad auto-inmune y otras enfermedades sistémicas relacionadas con trastornos del sistema inmune.
- Enfermedades del aparato digestivo que impediría la absorción de la medicación en estudio.
- Alergia conocida o intolerancia previa a URO-VAXOM®

OM-89 – Eficacia clínica

Bauer - 2005

- Objetivo primario

- Tasa de recurrencia de ITUs durante 12 meses.

- Objetivos secundarios

- investigar el efecto de OM-89

- duración de las ITUs agudas
 - intensidad de los síntomas
 - consumo de antibióticos

OM-89 – Eficacia clínica

Bauer - 2005

Incluídos: n = 454

Aleatorizados: n = 454

OM-89: n = 232

1 consentimiento excluido, sin trat

Población ITT : n = 231

47 descontinuaron Prematuramente

2 EAs, 26 perdidos, 11 retiraron consent

4 pobre cumplimiento, 12 otros

Completaron estudio: n = 184

13 Faltas importantes en protocolo

Población per protocolo: n = 171

Placebo: n = 222

Población ITT : n = 222

36 descontinuaron Prematuramente

3 EAs, 19 perdidos, 7 retiraron consent

2 pobre cumplimiento, 6 otros

Completaron estudio : n = 186

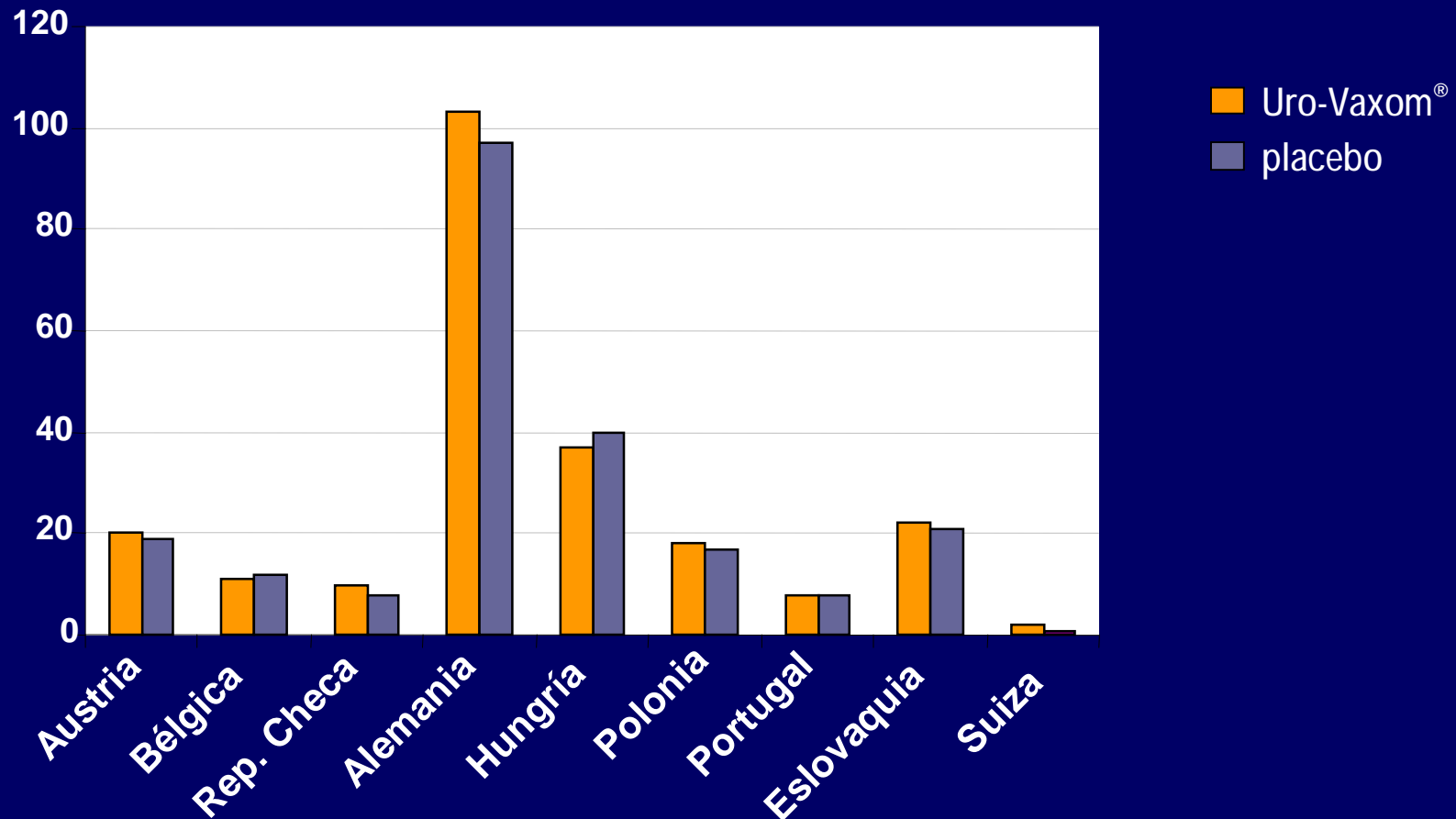
7 Faltas importantes en protocolo

Población per protocolo : n = 179

OM-89 – Eficacia clínica

Bauer - 2005

Distribución de pacientes por ensayo, drogas & países



Uro-Vaxom[®] – eficacia clínica

Bauer - 2005

Descontinuadores prematuros

	OM-89 n=231	Placebo n=222
Salieron	47	36
Razones*		
• Evento adverso	2	3
• Perdieron seguimiento	26	19
• Retiraron consentimiento	11	7
• Pobre cumplimiento	4	2
• Otros	12	6

* Posible múltiples razones

OM-89 – eficacia clínica

Bauer - 2005

Tipo de bacteria al inicio (ITT) [n (%)]

n (%)	Uro-Vaxom n=231	Placebo n=222
<i>Escherichia coli</i>	162 (70.1%)	152 (68.5%)
<i>Enterococcus</i>	22 (9.5)	15 (6.8)
<i>Staphylococcus</i>	17 (7.4)	20 (9.0)
<i>Klebsiella</i>	10 (4.3)	10 (4.5)
<i>Streptococcus</i>	9 (3.9)	9 (4.1)
<i>Proteus</i>	5 (2.2)	5 (2.3)

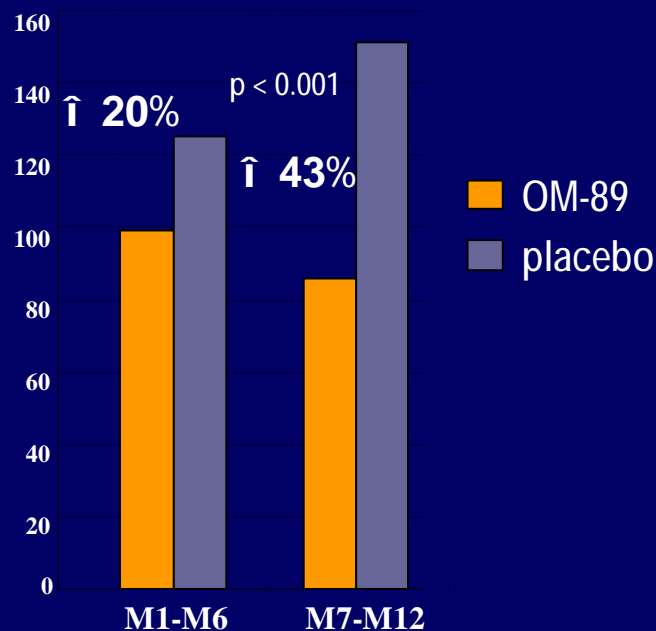
Posible múltiple etiología

El patógeno aislado con mayor frecuencia es *E. coli*

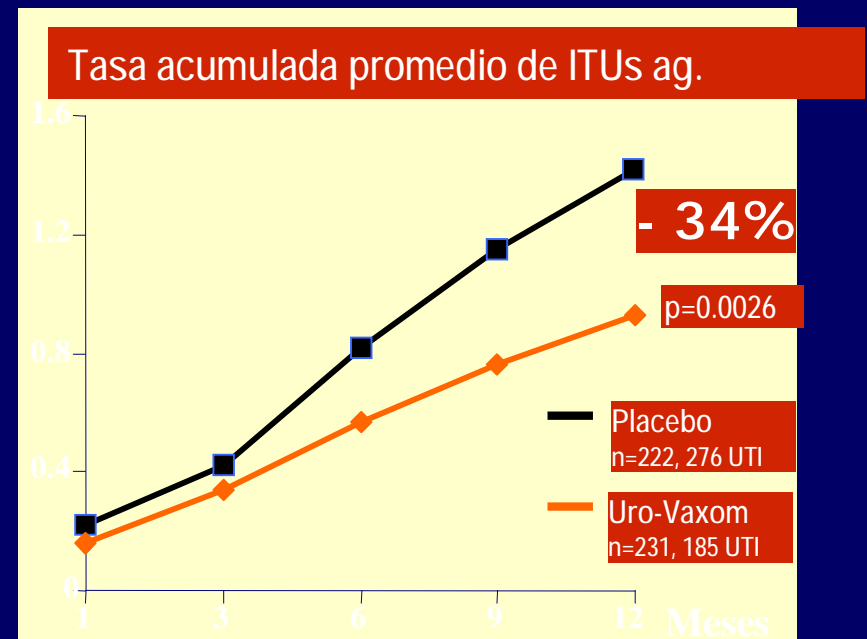
OM-89 – Eficacia clínica

Bauer - 2005

Reducción en 43% de ITU durante los últimos 6 meses debido al efecto del refuerzo



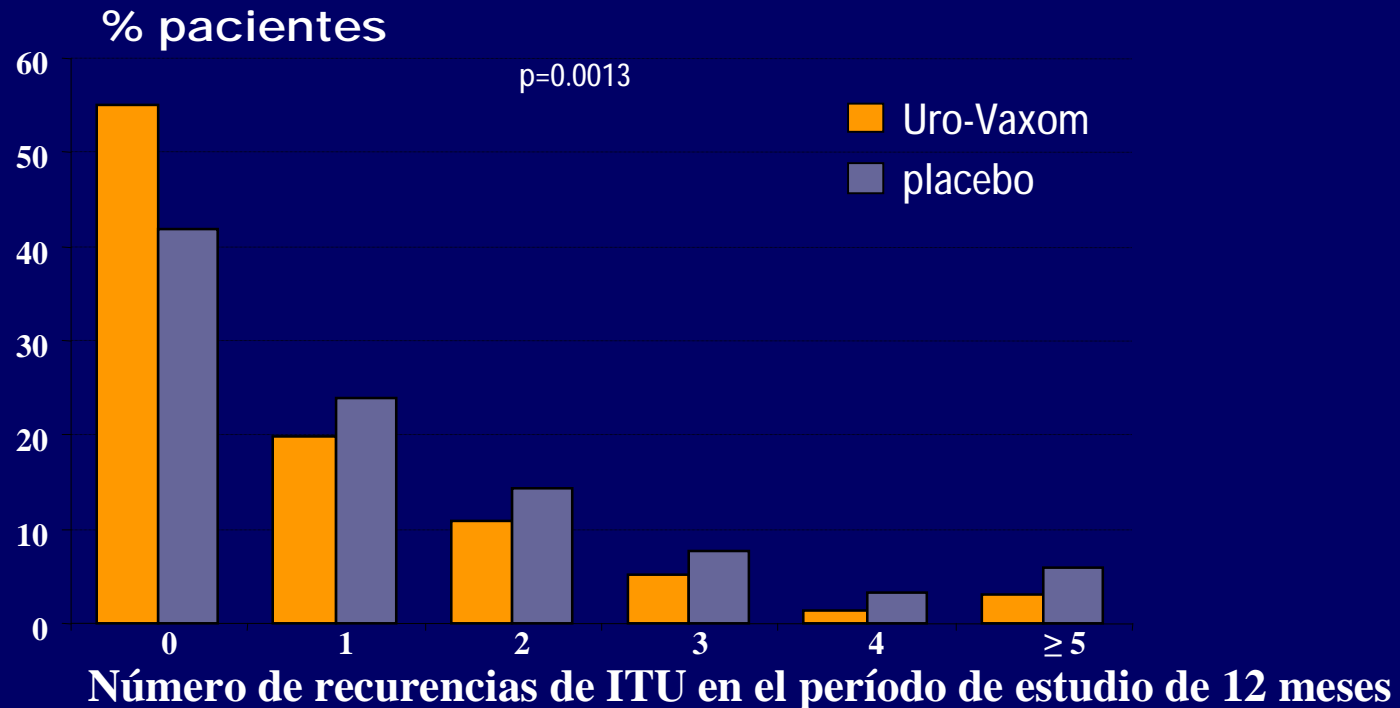
Reducción de 34% de la tasa de recurrencia a los 12 meses.



OM-89 es más efectivo en la prevención de ITU recurrente / placebo

OM-89 – Eficacia clínica

Bauer - 2005

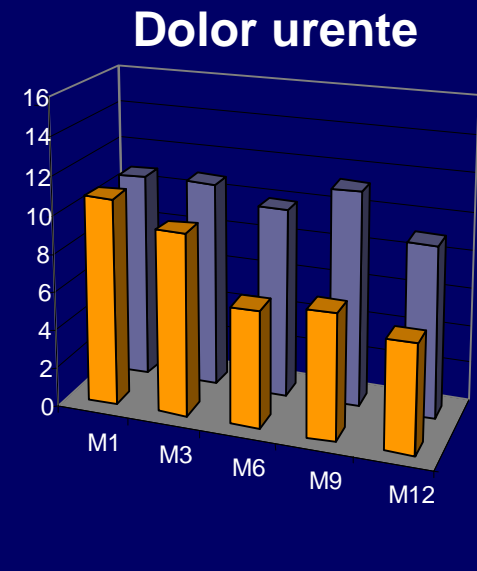
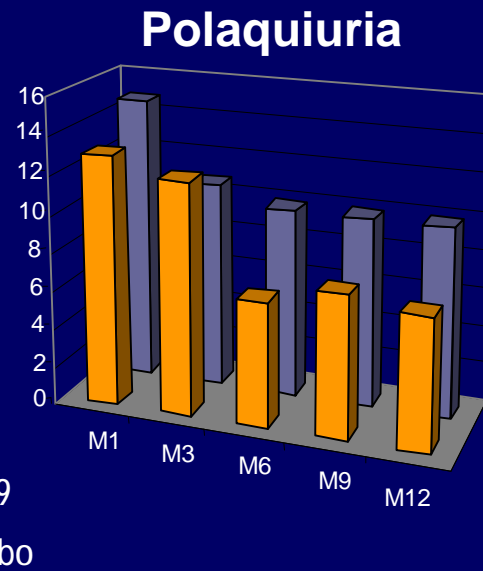
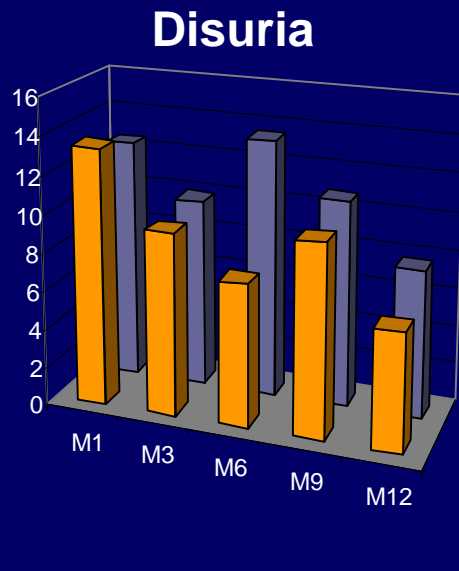


Más pacientes sin recurrencias en el grupo tratado con OM-89

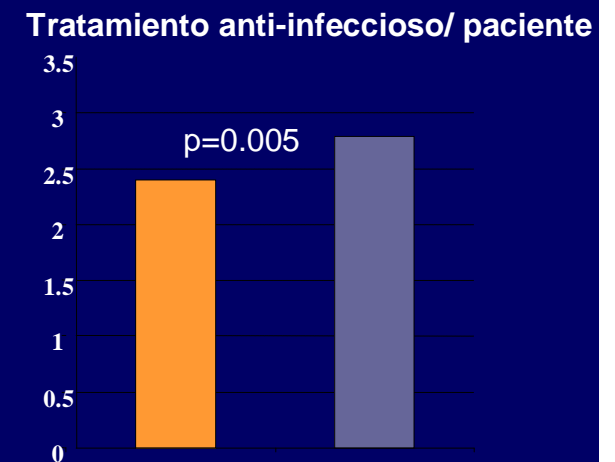
- **Más pacientes con varias recurrencias en el grupo Placebo**

OM-89 – Eficacia clínica

Bauer - 2005



- **Mejoría de todos los síntomas de ITU**
 - Duración total menor de ITU con OM-89 / placebo hasta un 50%
- **Reducción en el uso de anti-infecciosos**
Quinolonas (67%) – b lactámicos (26.4%)



OM-89 – Eficacia clínica

Bauer - 2005

Resumen de Eventos adversos (EA)

Uro-Vaxom
(n=231)

Placebo
(n=222)

Número total de E.A.

161

192

Número de pacientes, por lo menos 1 EA

75 (32.5%)

74 (32%)

Número total de Eas serios

11 (0 relacionados)

4 (0 relacionados)

Trastornos digestivos

29 (16 relacionados)

36 (29 relacionados)

Alteración del SNC & periférico

29 (11 relacionados)

32 (14 relacionados)

Trastorno del sistema respiratorio

31 (1 relacionado)

28 (4 relacionados)

Cuerpo en su totalidad, trastornos graves

17 (5 relacionados)

29 (2 relacionados)

Trastornos reproductivos

14 (2 relacionados)

29 (relacionados)

Otros EAs

28 (13 relacionados)

38 (16 relacionados)

OM-89 – Eficacia clínica

Bauer - 2005

OM-89 es un medicamento valioso para el tratamiento de la ITU recurrente con un cociente riesgo / beneficio favorable

- Significativa reducción del 34 % de las recurrencias de ITU durante el período de estudio (12 meses)
- Los refuerzos contribuyen al efecto del tratamiento con reducción del 43% de las recurrencias de ITU durante los últimos 6 meses
- Duración total de la ITU es 49% más corta con Uro-Vaxom[®]
- Mejoría de todos los síntomas
- Significativa disminución del uso de drogas anti-infecciosas
- Buen perfil de seguridad

Cistitis recurrente

esquema de tratamiento

- ITU aguda

- 1 cáp / día hasta la desaparición de los síntomas (mínimo de 10 días)
- Para adultos y niños > 4 años de edad
- Ingerir en ayunas antes del desayuno

- Profilaxis de ITUs recurrentes

- 1 cáp / día por 3 meses

M1	M2	M3	M4	M5	M6

Cistitis recurrente

esquema de tratamiento

- **Profilaxis de ITUs recurrentes**

- Inmunización básica 1 cáp / día por 3 meses
- Para adultos y niños > 4 años de edad
- Ingerir en ayunas antes del desayuno

M	M	M	M	M	M	M	M	M	M1	M1	M1
1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2

Tratamiento de refuerzo : 1 cáp / día, 10 días / mes por 3 meses

OM-89 es útil para la prevención de las recurrencias de ITU con un cociente riesgo / beneficio favorable

- La recurrencia de ITUs son reducidas a la mitad con OM-89 / placebo al final del período de estudio de 6 meses *ie* 3 meses de tratamiento - 3 meses sin tratamiento
- OM-89
 - acorta a la mitad la duración total de las ITUs agudas.
 - Reduce intensidad de los síntomas de ITU y la incidencia de bacteriuria y piuria.
 - Reduce la necesidad de drogas anti-infecciosas (antibióticos, antisépticos)
- Los refuerzos contribuyen a prolongar el efecto preventivo de OM-89 con reducción de 43% de las ITUs recurrentes durante los últimos 6 meses del período total de estudio de 12 meses
ie 3 meses de tratamiento - 3 meses sin tratamiento - 10 días refuerzo / mes por 3 meses - 3 meses sin tratamiento
- **Buen perfil de seguridad**

Comentarios de los Especialistas



Uro-Today.

«... Se ha incrementado el interés sobre el uso de vacunas e ***inmunoestimulantes para el tratamiento y prevención de las infecciones de las vías urinarias recurrentes***. En la edición de abril del 2005 del *European Urology*, Bauer and colleagues, representando al *Multicenter UTI Group*, publicaron sus resultados sobre el uso de OM-89 en el tratamiento de las ITUR's... ».

<http://www.urotoday.com/prod/contents/femaleUro/article.asp>

-Environment-

-Visit-

-Physicians-

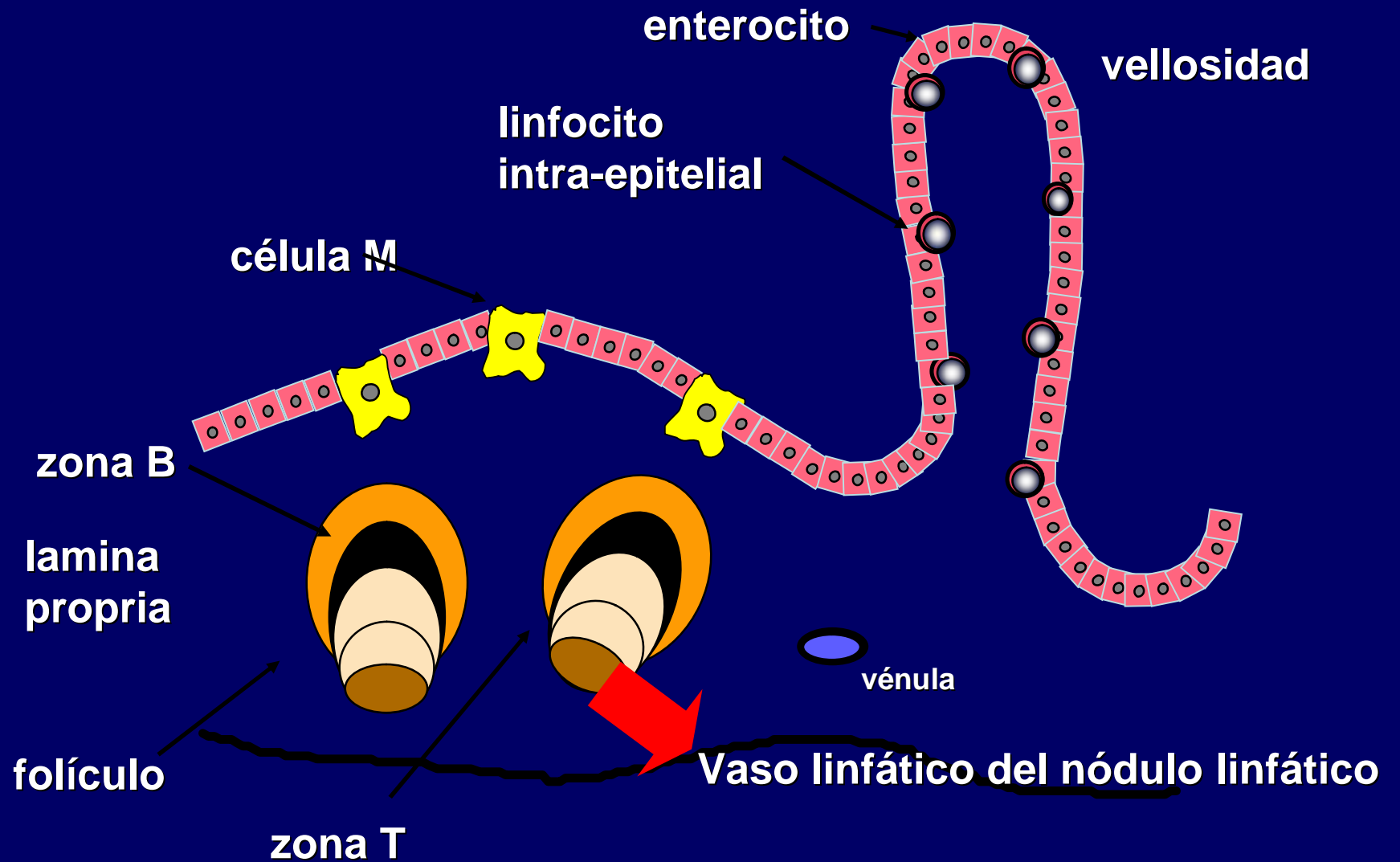
-Patients

- **OM-89** es la completa solución para el **hoy y el mañana** por 3 razones principales:
 - OM-89 reduce la **FRECUENCIA.**
 - OM-89 reduce la **DURACION.**
 - OM-89 reduce la **SEVERIDAD.....**

.....De las Infecciones del Tracto Urinario.

Muchas Gracias por su
atención.....

Tejido Linfoide Asociado al Intestino



TRATAMIENTO

- Prevención.
- Tratamiento con antibióticos cuándo está indicado.

ETIOLOGIA

Viral 70-90%%.

Rinovirus

Virus sincitial respiratorio

Parainfluenza

Adenovirus

Bacteriana y otras 10%

Immunostimulation with OM85 in Children with Recurrent Infectiosn of the Upper Respiratory Tract. Schaad et al. Chest 2002;122 (6):2042-2049
Immunoestimulantes para la prevención de la IRA en niños. Del Río-Navarro et al. La Biblioteca Cochrane Plus, 2007, número 1

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO,

Considerado por largos períodos de tiempo, única opción terapéutica disponible.

PROBLEMATICA:

1. Patógenos resistentes
2. Prescripción y uso indiscriminado de antibióticos de mayor especificidad.
3. Emergencia de bacterias resistentes a múltiples antibióticos
4. Tratamiento de alto costo.
5. Efectos adversos: alteración del crecimiento, inmunodepresión secundaria.
6. Frecuentemente sólo es tratamiento paliativo, en el período agudo y sólo en etiología bacteriana.