

¿Es igual de eficaz el tratamiento con antibiótico oral que parenteral en el primer episodio de pielonefritis aguda en niños?



G. Montini, A. Toffolo, P. Zucchetta, R. Dall'Amico, D. Gobber, A. Calderan, F. Maschio, L. Pavanello, P. P. Molinari, D. Scorrano, S. Zanchetta, W. Cassar, P. Brisotto, A. Corsini, S. Sartori, D. L. Da, L. Murer, G. Zacchello

Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007; 335: 386-doi:10.1136/bmj.39244.692442.55

Análisis crítico: M. Espino¹ y V. Barrio²

¹Área de Pediatría. Fundación Hospital de Alorcón. ²Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. Madrid.

Tipo de Diseño y Seguimiento: Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, con dos grupos paralelos y de no inferioridad.

Ética y registro: Los padres de los niños participantes otorgaron consentimiento por escrito antes de la inclusión en el estudio. Registrado en Clinical Trials NCT00161330.

Asignación: Aleatorizada en bloques de 10 y estratificada por sexo y edad (< 2 ó ≥ 2 años). Códigos de aleatorización en sobres opacos numerados secuencialmente en cada centro participante.

Enmascaramiento: No para el tratamiento, aunque la evaluación de las gammagrafías se realizó de forma enmascarada por dos especialistas en medicina nuclear.

Ámbito: 28 unidades pediátricas de hospitalización en el noreste de Italia.

Pacientes: 502 pacientes de 1 mes a < 7 años de edad (edad media 12,3 ± 14 meses, 64% niñas, 21,6% con reflujo vesicoureteral) con diagnóstico clínico de pielonefritis aguda (PNA), definida por análisis de orina (x 2 consecutivos y concordantes) con > 25 leucocitos/μl y urocultivo (x 2 consecutivos y concordantes) con crecimiento de un único microorganismo > 100.000 colonias/ml y al menos 2 de los siguientes criterios en las primeras 48 horas: fiebre ≥ 38° C, VSG > 30 mm en la 1ª hora, proteína C reactiva > 3 veces el límite superior de valores de referencia o recuento de neutrófilos por encima del límite superior para la edad. Se excluyeron los pacientes con ecografía prenatal patológica, episodios previos de PNA, sepsis, deshidratación, vómitos, tratamiento antibiótico previo, alergia a los antibióticos utilizados en el ensayo o Ccr < 70 ml/min/1,73 m² (fórmula de Schwartz).

Intervención: Tras la inclusión, los niños fueron aleatorizados a tratamiento oral con amoxicilina/clavulánico (50 mg/kg/día) en 3 dosis x 10 días o a tratamiento parenteral con ceftriaxona (50 mg/kg/día) en dosis única x 3 días, seguido de tratamiento oral con amoxicilina/clavulánico (50 mg/kg/día) en 3 dosis x 7 días. Se planificó la realización de ecografía y gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) en un periodo de 10 días tras el inicio del tratamiento antibiótico. Se mantuvo profilaxis antibiótica de la infección urinaria hasta la realización de una cistouretrografía miccional seriada (< 2 meses). A los pacientes con gammagrafía positiva para PNA se les repitió el estudio al año para detectar la presencia de cicatrices renales. Sin embargo, no se repitió a los pacientes con resultado inicial negativo, al considerar que las gammagrafías en el seguimiento siempre son normales.

Variables de resultado: *Primaria:* tasa de cicatrices renales en la gammagrafía DMSA a los 12 meses. *Secundaria:* eficacia del tratamiento antibiótico a corto plazo, definido como tiempo de desaparición de la fiebre (temperatura axilar < 37° C), reducción de índices inflamatorios y porcentaje con urocultivos negativos a las 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

Tamaño muestral: Como hasta en 15% de niños con PNA tratados con antibióticos por vía parenteral se detectan cicatrices renales por gammagrafía al año, se consideró que un límite superior de 25% en el intervalo de confianza de la diferencia para el nuevo tratamiento oral indicaría no inferioridad. Con estos supuestos, un poder del 90% y un error alfa de 5% de una cola, el tamaño muestral se estimó en 220 pacientes por grupo.

Estadística: Análisis por intención de tratar. Se utilizaron la prueba de ji cuadrado y la prueba exacta de Fisher para variables binarias y la t de Student o la prueba de Mann-Whitney para variables continuas. Se calcularon las diferencias entre los tratamientos con sus intervalos de confianza de 95%. Se consideró significativo un valor de p < 0,05.

Promoción: Proyecto de investigación de la Región de Veneto; los autores declararon no tener conflictos de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No hay diferencias significativas en las características basales, incluyendo índices inflamatorios o grado de reflujo entre los dos grupos. Después de completar el tratamiento antibiótico, 102 pacientes (20,3%) fueron perdidos en el seguimiento, sin diferencias entre los grupos.

Variable principal	Tratamiento AB oral (n = 244)	Tratamiento AB parenteral (n = 258)
Cicatriz a los 12 meses (%)	27/197 (13,7%)	36/203 (17,7%)
RAR (%) (IC 95%)	4% (-3,1% a 11,1%)	
RRR (%) (IC 95%)	23% (-22% a 51%)	
NNT (IC 95%)	NNTB 25 (NNTB 9 a infinito a NNTH 33)*	
Cicatriz a los 12 meses en pacientes con gammagrafía diagnóstica de PNA en la fase aguda (%)	26/96 (27,1%)	33/100 (33,0%)
RAR (%) (IC 95%)	5,9% (-6,9% a 18,7%)	
RRR (%) (IC 95%)	18% (-26% a 47%)	
NNT (IC 95%)	NNTB 17 (NNTB 6 a infinito a NNTH15)*	

Se obtuvieron resultados similares al incluir a todos los pacientes perdidos de seguimiento en ambos grupos y considerando que presentaban cicatriz renal a los 12 meses (RAR, IC 95%) 4,9% (-3,5% a 13,1%).

Variables secundarias	Tratamiento AB oral	Tratamiento AB parenteral	Δ media (IC 95%)
Tiempo hasta desaparición de fiebre en horas (DE)	36,9 (19,7)	34,3 (20)	2,6 (-0,9 a 6,0)
Leucocitos (10⁹/L)	9,3 (3,5)	9,5 (3,1)	0,3 (-0,3 a 0,9)
VSG mm/h	50,8 (32)	52,6 (27,9)	-1,8 (-8,2 a 4,7)
Proteína C reactiva mg/l (DE)	9,3 (20,9)	8,2 (15,4)	1,1 (-2,6 a 4,7)
Urocultivo estéril a las 72 h	185/186 (99,45%)	203/204 (99,5%)	-0,05% (-1,5 a 1,4%)

* Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología* 2006; 26(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

Efectos Secundarios

El tratamiento antibiótico oral desde el inicio presentó en 15 casos efectos secundarios menores, 13 vómitos o diarrea, 1 leucopenia y 1 eritema. En 3 casos se pasó a tratamiento parenteral con ceftriaxona, en 2 a tratamiento oral con cefaclor y cefixima y 3 de ellos no requirieron cambio de tratamiento. En el grupo de tratamiento AB parenteral, 3 pacientes presentaron efectos adversos leves, 1 diarrea, 1 eritema leve y 1 candidiasis, que no obligaron a modificación del tratamiento.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento del primer episodio de infección urinaria febril en niños sin anomalías urológicas se puede realizar con antibióticos por vía oral, lo que facilitará el manejo ambulatorio y permitirá reducir costes y molestias a los niños y sus familias.

CLASIFICACIÓN

Niños. Pielonefritis aguda. Cicatriz renal. Gammagrafía. DSMA. Tratamiento antibiótico oral. Tratamiento antibiótico parenteral. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Ensayo clínico abierto de no inferioridad en niños con infección del tracto urinario o pielonefritis aguda, con diseño, ejecución y análisis metodológicamente correctos, que demuestra que el tratamiento antibiótico oral con amoxicilina/clavulánico durante 10 días es al menos tan efectivo como el tratamiento parenteral inicial con ceftriaxona x 3 días seguido de tratamiento oral con amoxicilina/clavulánico durante 7 días en la tasa de cicatrices renales visualizadas por gammagrafía con DSMA al año y en la esterilización de la orina y normalización de índices inflamatorios en < 72 horas.

Sólo hay dos comentarios que pueden matizar la interpretación de los resultados de este estudio:

- En los niños con una gammagrafía con DSMA inicial negativa, el diagnóstico debería ser el de una infección del tracto urinario febril en ausencia de pielonefritis. Este grupo representa nada menos que un 44,6% (n = 224) de los niños aleatorizados, lo que cuestionaría la potencia del ensayo. Los autores reconocen que desde el punto de vista clínico existe una diferencia entre pielonefritis aguda, definida por fiebre, sedimento activo y urocultivo positivo (que fueron los criterios utilizados para la inclusión en el ensayo) y la definida mediante confirmación con gammagrafía con DSMA. Sin embargo por pragmatismo y ética, para no demorar el inicio del tratamiento antibiótico, no se consideró necesario tener una gammagrafía inicial positiva para ser inclui-

do en el estudio. Además los resultados exploratorios en el subgrupo pacientes con gammagrafía inicial positiva confirman tanto en dirección como en magnitud los obtenidos de forma global.

- Una tasa muy alta (20,3%, n = 102) de pérdidas de seguimiento (*drop-outs*) tras completar el tratamiento antibiótico, aunque sin diferencias entre los grupos. De nuevo, un análisis de sensibilidad imaginando el peor escenario posible, mantiene invariables los resultados de la variable principal de valoración.

Como comentario final, reseñar la reciente publicación de unas guías NICE sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección del tracto urinario en niños¹ que, además de subrayar la necesidad de un diagnóstico y un tratamiento antibiótico precoz, hacen referencia a la posibilidad de utilizar tratamiento antibiótico oral, cuestionan el tratamiento antibiótico profiláctico en todos los casos y matizan la necesidad de realizar en todos los casos estudios de imagen para detectar reflujo vesicoureteral.

REFERENCIAS

1. Mori R, Lakhapaul M, Verrier-Jones K, on behalf of the Guideline Development Group. Guidelines: diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007; 335: 395-7 (<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11819>).

CONCLUSIONES de los REVISORES

Coincidente con las de los autores.