

# ¿Influye el reflujo vesicoureteral y la profilaxis antibiótica en la recurrencia de las pielonefritis, infecciones urinarias y en la aparición de cicatrices renales tras un primer episodio de pielonefritis aguda?



E. H. Garín, F. Olavarría, V. García Nieto, B. Valenciano, A. Campos, L. Young

**Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117(3): 626-632**

Análisis crítico: M. Espino / V. Barrio  
Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid.



**Tipo de Diseño y Seguimiento:** Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado con seguimiento de un año, controles trimestrales o a demanda si había síntomas de recurrencia de la infección urinaria.



**Asignación:** Aleatorizada en proporción 1:1, estratificada por la presencia de reflujo vesicoureteral (RVU) y centralizada en uno de los hospitales participantes.



**Enmascaramiento:** No enmascarado.



**Ámbito:** Cuatro hospitales universitarios.



**Pacientes:** Se incluyeron 236 pacientes entre 3 meses y 18 años de edad con pielonefritis aguda (PNA), definida por fiebre (38,5° C), piuria y urocultivo con más de 100.000 colonias de un germen, recogido por método estéril para la edad, junto con gammagrafía renal con hipocaptación focal o difusa sin evidencia de pérdida cortical. Se realizó una ecografía y cistouretrografía miccional seriada (CUMS) y se excluyeron los pacientes con reflujo de alto grado, IV y V de la clasificación internacional del RVU, otro tipo de uropatía, insuficiencia renal y embarazo. Los criterios para la retirada del estudio en el seguimiento fueron dos episodios de PNA, incumplimiento con la profilaxis antibiótica y pérdida de seguimiento. Los pacientes se estratificaron de acuerdo con la presencia de reflujo (sí 113, no 105).



**Intervención:** Reciben profilaxis antibiótica (AB) durante 1 año con cotrimoxazol o nitrofurantoina a elección del centro, 55 pacientes con RVU y 45 sin RVU, no reciben profilaxis 58 con RVU y 60 sin RVU. Se realiza gammagrafía para diagnosticar cicatrices a los 6 meses de la PNA inicial, siempre que presente una infección febril del tracto urinario y 6 meses tras la recurrencia. Se realiza CUMS y ecografía al año de seguimiento.



**Variables de resultado:** Episodios de pielonefritis, infecciones del tracto urinario bajo y cicatrices por gammagrafía.



**Tamaño muestral:** Se calcula para encontrar una diferencia de 20 puntos entre grupos (error alfa 0,05%, potencia 80%), lo que supone 60 pacientes por cada grupo. Se incluyen 236 pacientes (1 menos en cada grupo), se pierden en el seguimiento 18 pacientes (8%): del grupo con profilaxis AB, 4 pacientes con RVU y 14 sin RVU, frente a ninguno del grupo sin profilaxis AB, independientemente de la presencia o no de RVU.

**Promoción:** No consta explícitamente.

## RESULTADOS PRINCIPALES

**Análisis basal de los grupos:** No hay diferencias estadísticamente significativas, pero la edad es un año mayor en el grupo de los pacientes con reflujo que reciben profilaxis.

Variable (n)	Cicatriz AB vs no (7/100; 6/118)	Cicatriz con AB vs no (5/55; 2/58)	Cicatriz sin AB vs no (2/45; 4/60)
RAR (%) IC 95%	-1,9 (-8,3 a 4,5)	-5,6 (-14,6 a 3,3)	2,2 (-6,5 a 10,9)
RRR (%) IC 95%	-38 (-290 a 51)	-164 (-1.077 a 41)	33 (-211 a 86)
NNT IC 95%	NNTH 53 (NNTH 13 a infinito a NNTB 23) <sup>†</sup>	NNTH 18 (NNTH 7 a infinito a NNTB 31) <sup>†</sup>	NNTB 45 (NNTB 10 a infinito a NNTH 16) <sup>†</sup>

Variable (n)	PNA AB vs no (9/100; 3/118)	PNA con RVU AB vs no (7/55; 1/58)	PNA sin RVU AB vs no (2/45; 2/60)
RAR (%) IC 95%	-6,5 (-12,7 a -0,2)	-11 (-20,4 a -1,6)	-1,1 (-8,7 a 6,4)
RRR (%) IC 95%	-154 (-1.109 a -4)	-638 (-4.499 a -18)	-33 (-311 a 80)
NNT IC 95%	NNTH 16 (8 a 587)	NNTH 10 (5 a 64)	NNTH 90 (NNTH 12 a infinito a 16) <sup>†</sup>

Variable (n)	Cistitis AB vs no (7/100; 17/118)	Cistitis con RVU AB vs no (6/55; 9/58)	Cistitis sin RVU AB vs no (1/45; 8/60)
RAR (%) IC 95%	7,4 (-0,7 a 15,5)	4,6 (-7,8 a 17)	11,1 (1,5 a 20,7)
RRR (%) IC 95%	51 (-12 a 79)	30 (-85 a 73)	83 (-3 a 97)
NNT IC 95%	NNTB 14 (NNTB 7 a infinito a NNTH151) <sup>†</sup>	NNTB 22 (NNTB 6 a infinito a NNTH 13) <sup>†</sup>	9 (5 a 68)

\* IC 95% = Intervalo de confianza al 95%.

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

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El diagnóstico de reflujo vesicoureteral leve-moderado (hasta grado III de la Clasificación Internacional), después de un primer episodio de pielonefritis aguda, no confiere mayor riesgo de infecciones urinarias bajas, pielonefritis o cicatrices renales que no tener RVU, en un año de seguimiento. El presente trabajo no apoya el papel de la profilaxis antibiótica para prevenir la recurrencia de las infecciones ni el desarrollo de nuevas cicatrices.

## CLASIFICACIÓN

Cicatrices renales. Profilaxis antibiótica. Reflujo vesicoureteral. Pielonefritis aguda. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## COMENTARIOS

Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado con un diseño correcto, el tamaño muestral se calcula de forma adecuada y el objetivo principal está claramente definido. El diagnóstico de pielonefritis se confirma mediante gammagrafía renal en fase aguda, cuya especificidad es del 100% y las cicatrices renales se diagnostican mediante gammagrafía renal una vez pasados 6 meses del episodio agudo, lo que se considera en la actualidad el *gold standard*. Los criterios de inclusión son correctos para obtener los objetivos descritos, salvo la edad, se incluyen pacientes hasta los 18 años, por lo que a pesar de que la media de edad sea de 3 años, hay que señalar que a partir de los 4 años y, concretamente entre los 5 y los 10 años, la incidencia de nuevas cicatrices renales es prácticamente nula<sup>1,2</sup>.

Por otro lado, las pielonefritis que debutan en niños con edades superiores a los 4, corresponden con frecuencia a trastornos funcionales vesicales, que pueden incrementar la presión en el tracto urinario y ocasionar reflujos vesicoureterales, transitorios o no, que podrían dar lugar a una fisiopatología diferente, siendo esto un factor de confusión<sup>3</sup>.

Si bien es cierto que la asignación aleatoria tiende a equilibrar las diferencias entre los grupos en este aspecto y a pesar de no haber diferencias significativas en las condiciones basales de los dos grupos, nos parece importante que la media de edad sea un año más en los pacientes con profilaxis y reflujo vesicoureteral, porque el trastorno funcional mencionado anteriormente también podría influir para justificar el mayor número de pielonefritis que en los pacientes sin profilaxis y reflujo (diferencia significativa).

El tiempo de seguimiento para analizar la variable pielonefritis es corto, algunos trabajos que siguen a los pacientes 10 años sí encuentran mayor número de pielonefritis en pacientes con reflujo vesicoureteral<sup>2</sup>.

Sería interesante analizar los mismos resultados con los diferentes grados de reflujo porque es evidente que conforme aumenta el grado de reflujo, la incidencia de cicatrices es mayor aunque para ello sería necesaria una muestra mucho mayor por cada grado de reflujo.

Sin embargo, el punto más criticable desde el punto de vista metodológico del presente estudio, es que sólo se realiza y se comunica el análisis de los pacientes que completan el año de seguimiento (218 de los 236 incluidos en el ensayo), aduciendo que el mayor número de retiradas del ensayo ocurre en el grupo de profilaxis antibiótica por incumplimiento del tratamiento, aunque no se comenta que hubiera diferencias en alguna variable importante con respecto al pronóstico entre los que abandonan o son retirados del estudio y los que completan el tiempo de seguimiento. Por tanto, se trata de un análisis por protocolo en lugar de por intención de tratar. Además, se debería haber realizado un análisis multivariante incluyendo como variable independiente la cicatriz renal y como dependientes el reflujo vesicoureteral, la profilaxis antibiótica y las pielonefritis.

## REFERENCIAS

1. Vernon SJ, Coulthard MG, Lambert HJ, et al. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study. *BMJ* 1997; 315: 905-908.
2. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 785-792.
3. Naseer SR, Steinhardt GF. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol* 1997; 158: 566-568.

## CONCLUSIONES de los REVISORES

Este trabajo significa la primera evidencia para suspender la profilaxis antibiótica tras el primer episodio de pielonefritis en los pacientes con reflujo de bajo grado. Puede ser la base para plantear protocolos de estudio del tracto urinario en los que se obvie la cistografía miccional seriada tras un primer episodio de pielonefritis, siempre que no sospechemos por la ecografía (hidronefrosis moderada-severa) reflujo vesicoureteral de alto grado.