

¿El uso de profilaxis antibiótica a bajas dosis previene las infecciones urinarias recurrentes en los niños?

Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361(18):1748-59.

Análisis crítico: **Mar Espino Hernández**

Área de Pediatría y Neonatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico de dos grupos paralelos, controlado con placebo, con seguimiento a un año.

■ Ética y registro

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres de todos los participantes. Registrado en Australian New Zealand Clinical Trials Registry con el número ACTRN12608000470392.

■ Asignación

- Aleatorizado con asignación mediante llamada telefónica.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Cuatro centros australianos.

■ Pacientes

- Niños desde el nacimiento hasta la edad de 18 años que hubieran tenido, al menos, una infección urinaria sintomática con confirmación microbiológica, incluyendo aquellos aquejados de infecciones urinarias de repetición o con cualquier grado de reflujo vesicoureteral.

Se define la infección urinaria por síntomas compatibles y cultivo de orina positivo, definido este último por cualquier recuento en la punción suprapúbica, recuento superior a 10^7 UFC/ml en orina recogida por sondado o más de 10^8 UFC/ml por micción media. Se excluyeron los pacientes con alteraciones esqueléticas, urológicas o neurológicas que predispongan a presentar una infección urinaria y a los pacientes alérgicos a trimetoprima-sulfametoxazol. Una vez que el niño hubo completado un ciclo corto de tratamiento de su infección urinaria, se realizó el estudio de imagen del tracto urinario que estuviera protocolizado en cada centro de referencia (ecografía, cistouretrografía miccional seriada y gammagrafía) sin que hubiera una prueba requerida para la inclusión de los pacientes en el estudio. Las pruebas se revisaron de forma centralizada y, si no fue posible, se utilizó el

informe emitido por el radiólogo del centro de referencia.

Intervenciones



Una vez diagnosticados, todos los niños recibieron tratamiento antibiótico durante 15 días y posteriormente fueron aleatorizados a uno de los grupos: placebo o profilaxis con suspensión de trimetoprim-sulfametoxazol (2/10 mg/kg/día) durante un año. El grupo en el que se incluyeron no lo conocían ni los clínicos, ni los padres, ni los farmacéuticos, ni los investigadores que recogieron los datos. Si los niños presentaban una infección urinaria, se interrumpía la administración del fármaco y finalizaba el estudio. Si el paciente tenía un primer estudio gammagráfico patológico, o no se realizaba el estudio, se recomendaba realizar un estudio al año del seguimiento.

■ Variables de resultado

Variable principal: confirmación microbiológica de infección urinaria de acuerdo con la definición inicial con síntomas compatibles.

Variables secundarias: infecciones urinarias febriles, hospitalización por infección urinaria, infección por germen resistente, progresión de las cicatrices en el estudio gammagráfico realizado al año, reacciones adversas al fármaco y tratamiento antibiótico por otras infecciones.

■ Tamaño de la muestra



Se calculó el tamaño de la muestra considerando una diferencia máxima de un 10% con una incidencia de infecciones de 29% en el grupo de placebo, con un poder estadístico del 80% y un error alfa del 5%, con una estimación de no cumplimiento del tratamiento del 10%. El número resultante es 780 (390 en cada grupo), aunque finalmente sólo se incluyeron 526 pacientes (288 en cada grupo) por la lenta inclusión en algunos centros y ésta se interrumpió sin conocer los resultados finales.

■ Promoción

Financiado con becas de National Health and Medical Research Council of Australia y Financial Markets Foundation for Children of Australia. Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

Los grupos son similares en cuanto a características basales. Se preespecifica un análisis de subgrupos de acuerdo con el grado de reflujo.

Variable principal	Grupo 1 (n = 288) Profilaxis antibiótica	Grupo 2 (n = 288) Placebo
Infección urinaria (%)	36/288 (12,5)	55/288 (19,1)
RR (IC 95%)	0,65 (0,44 a 0,96)	
RRR (%) (IC 95%)	35% (4 a 56%)	
NNT (IC 95%)	16 (8 a 151)	

El efecto del tratamiento antibiótico profiláctico no se modificó de forma sustancial (beneficio entre el 6 y el 8%) en el análisis de subgrupos predefinidos (edad, sexo, grado de reflujo, antecedentes de más de una infección urinaria), excepto para aquellos pacientes con una infección del tracto urinario inicial con un germen resistente a cotrimoxazol.

VARIABLES SECUNDARIAS

Infección con fiebre (%)	19/288 (6,6)	36/288 (12,5)
RR (IC 95%)	0,53 (0,30 a 0,91)	
NNT (IC 95%)	17 (10 a 89)	
Hospitalización por ITU (%)	23/288 (8,0)	29/288 (10,1)
RR (IC 95%)	0,79 (0,46 a 1,36)	
NNT (IC 95%)	NNTB 48 (NNTH 39 a ∞ a NNTB 15) ^a	
Infección por germen resistente (%)	24/288 (8,3)	13/288 (4,5)
RR (IC 95%)	1,85 (0,95 a 3,58)	
NNT (IC 95%)	NNTH 27 (NNTB 13 a ∞ a NNTH 579) ^a	
Progresión de cicatrices (%)	5/71 (7,0)	7/83 (8,4)
RR (IC 95%)	0,84 (0,28 a 2,49)	
NNT (IC 95%)	NNTB 72 (NNTH 15 a ∞ a NNTB 11) ^a	
Reacción adversa al fármaco	4/288 (1,4)	10/288 (3,5)
RR (IC 95%)	0,40 (0,13 a 1,21)	
NNT (IC 95%)	NNTB 48 (NNTH 235 a ∞ a NNTB 22) ^a	
Tratamiento antibiótico por otras infecciones (%)	123/288 (42,7)	141/288 (49,0)
RR (IC 95%)	0,87 (0,73 a 1,04)	
NNT (IC 95%)	NNTB 16 (NNTH 54 a ∞ a NNTB 7) ^a	

^aNNTB: número necesario para tratar para obtener un beneficio; NNTH: número necesario para tratar para ocasionar un daño. Véase García López F. «Nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar». Nefrología 2006;26(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

Efectos secundarios

Se describen efectos secundarios en 14 niños que se catalogan como moderados, sin dar más detalles, aunque estos pacientes abandonaron el estudio (cuatro en el grupo tratado con antibiótico y 10 en el grupo placebo).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los resultados del estudio muestran que el tratamiento antibiótico profiláctico a dosis bajas a largo plazo se asocia con una reducción modesta (7%) en el riesgo absoluto de infecciones urinarias en niños predispuestos, independientemente de la edad, sexo, frecuencia de infecciones previas, y reflujo vesicoureteral, además de reducir la necesidad de tratamiento antibiótico para otras infecciones.

■ COMENTARIOS

Cuando se diseñó el ensayo, hace 12 años, se empleaba la profilaxis antibiótica sin que hubiera habido ningún ensayo que demostrara claramente la reducción en el número de infecciones. Hoy día que ya se han realizado hay ensayos controlados y aleatorizados en población de riesgo (con reflujo vesicoureteral o cicatrices renales) que demuestran que no existe beneficio en los pacientes con reflujo de bajo grado o con cicatrices renales, se analizará el trabajo en dos partes: el diseño por un lado y, por otro, su aplicación con los conocimientos actuales.

El diseño es correcto: prospectivo, aleatorizado y enmascarado. La variable principal está bien definida: reducción en el número de infecciones, definidas por síntomas y cultivo positivo con técnicas válidas en el momento actual. Si nos centramos en esta variable, el resultado es concluyente, demuestra que existe una reducción en el número de infecciones con la profilaxis, por cada 17 pacientes que son tratados con profilaxis se evita un episodio de infección urinaria; el resultado obtenido con la variable secundaria, infecciones urinarias con fiebre, tiene más relevancia clínica y, de igual manera, demuestra el factor protector de la profilaxis. Sin embargo, estos resultados se aplican al conjunto de una población en sí bastante dispar, ya que no es lo mismo una infección urinaria en un paciente con reflujo vesicoureteral y cicatrices renales que en un paciente con infecciones urinarias de repetición, con trastorno miccional funcional que no tiene cicatrices ni reflujo vesicoureteral; a la hora de aplicar los resultados, queda la duda de qué hubiera pasado si sólo se hubieran incluido pacientes de riesgo, ya que en la literatura hay trabajos que demuestran que no existen diferencias entre los tratados con profilaxis y los no tratados¹. Se puede llegar a la conclusión de que se consigue una reducción en el número de infecciones urinarias con la profilaxis antibiótica, pero no puede sugerirse que los pacientes que no han tenido ninguna infección urinaria sintomática y, por otro lado, son de riesgo, como los pacientes con diagnóstico prenatal de hidronefrosis congénita, en los que puede subyacer un reflujo vesicoureteral, no se vayan a beneficiar del uso de la profilaxis antibiótica, al menos, basándonos en este estudio. Otra variable secundaria relevante es el mayor índice de resistencias antibióticas que se detecta en el grupo tratado con profilaxis. Este dato apoyaría no emplear la profilaxis para evitar las resistencias.

A pesar de que, como señalan los autores, no se pueden extraer conclusiones en relación con la progresión del daño renal porque no se ha realizado un estudio gammagráfico inicial y final a todos los pacientes, dada la dificultad que tiene demostrar la progresión de las cicatrices, es interesante destacar que no existen diferencias en la progresión entre los pacientes con profilaxis y sin ella. El valor del presente ensayo está en demostrar que se produce una reducción en el número de infecciones sintomáticas de forma global y un mayor porcentaje de infecciones por gérmenes resistentes con el empleo de la profilaxis, pero no se pueden efectuar recomendaciones para grupos de riesgo ni para pacientes sin infecciones sintomáticas, ya que estas variables no se han analizado de forma individual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121(6):e1489-e1494.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La profilaxis antibiótica reduce el número de infecciones urinarias sintomáticas definidas por clínica indicativa y cultivo positivo. Sin embargo, a partir del presente ensayo no se puede llegar a la conclusión de que estos resultados puedan extrapolarse a pacientes con factores de riesgo, como niños con reflujo vesicoureteral o hidronefrosis congénita. El número de infecciones por gérmenes resistentes es mayor en los pacientes con profilaxis antibiótica.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología pediátrica.

Subtema: Profilaxis antibiótica en las infecciones urinarias.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Ensayo clínico doble ciego. Niños. Infecciones urinarias de repetición. Profilaxis antibiótica nocturna. Trimetoprima-sulfametoxazol. Reflujo vesicoureteral. Eficacia. Seguridad.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org)
