

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Editorial

Profilaxis antimicrobiana en el reflujo vesicoureteral esencial en la población pediátrica: ¿una historia interminable?

Loris Pablo C

Pediatra. Nefrología Pediátrica. Zaragoza (España).

Correspondencia: César Loris Pablo, cloris@telefonica.net

Fecha de recepción: 25 de agosto de 2014 • Fecha de aceptación: 28 de agosto de 2014
Fecha de publicación del artículo: 3 de septiembre de 2014

Evid Pediatr.2014;10:39.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Loris Pablo C. Profilaxis antimicrobiana en el reflujo vesicoureteral esencial en la población pediátrica: ¿una historia interminable? Evid Pediatr. 2014;10:39.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2014;10:39>
©2005-14 • ISSN: 1885-7388

Profilaxis antimicrobiana en el reflujo vesicoureteral esencial en la población pediátrica: ¿una historia interminable?

Loris Pablo C

Pediatra. Nefrología Pediátrica. Zaragoza (España).

Correspondencia: César Loris Pablo, cloris@telefonica.net

El reflujo vesicoureteral (RVU) esencial consiste en el flujo retrógrado de la orina desde la vejiga hacia el uréter; se denomina esencial porque no va asociado a malformaciones del tracto urinario u obstrucción del mismo. Es frecuente en niños con infección del tracto urinario (ITU) y puede ir asociado con daño renal o cicatrices renales.

Esta era la forma de diagnosticar un RVU antes de la sistematización del diagnóstico prenatal mediante ecografía. Desde entonces, la mayoría de los diagnósticos de RVU dilatado se hacen tras tener constancia de dilatación del tracto urinario en el feto y realizar un estudio cistográfico en el periodo postnatal. Así pues, el diagnóstico se realiza antes de que los pacientes hayan tenido una ITU. Una gran parte de estos riñones tienen ya daño renal congénito o displasia renal, no achacables por lo tanto a la ITU. Por lo tanto, nos vamos a encontrar niños con daño renal (congénito) y RVU sin haber tenido ITU; niños con RVU, ITU y daño renal congénito o adquirido asociado a ITU, y niños que tendrán RVU e ITU, pero sin daño renal. Aquí habría que añadir que también hay una proporción de niños, no desdeñable, que tienen RVU y no han tenido nunca una ITU.

Tras el estudio cistográfico podemos encontrar RVU de grado I a grado V, en función de la dilatación del uréter y las alteraciones de la morfología pielocalicial, y ser uni- o bilaterales. De forma general, hay un mayor riesgo de daño renal asociado a mayor grado de RVU. Asimismo, la resolución espontánea es más frecuente conforme menor sea el grado de RVU. Además, hay otras circunstancias que debemos tener en cuenta, como que el RVU diagnosticado tras estudio postnatal es más frecuente en el sexo masculino, mientras que el RVU tras ITU es mucho más frecuente en el femenino. Otro factor que también va asociado al RVU y la ITU es el posible trastorno funcional del tracto urinario inferior. También hay un factor hereditario y, por último, en el futuro habrá que tener en cuenta trastornos genéticos en los factores que condicionan la respuesta antibacteriana por parte del tracto urinario y que con-

dicionan que ante una ITU haya pacientes que tengan daño renal y otros no.

Este puede ser, a modo de introducción somera, el escenario en que nos movemos tras un diagnóstico de RVU, y que hay que tener en cuenta a la hora de planificar el tratamiento o de interpretar los distintos estudios que han ido apareciendo a lo largo de la historia del RVU, ya centenaria, desde que se realizó el primer diagnóstico a principios del siglo XX.

En las décadas de los 60-70 del pasado siglo, se inició el tratamiento del RVU esencial con profilaxis antimicrobiana administrada en dosis única nocturna¹. Esto se basó en estudios observacionales de baja evidencia. Pero sí se vio que había una mejoría y resolución espontánea del RVU con el paso del tiempo². Esto propició que se impusiese la modalidad del tratamiento profiláctico con antimicrobianos (TPA) como primera medida en la mayoría de los RVU esenciales, pasando a cirugía si no se corregía o el RVU era de alto grado. Posteriormente aparecen trabajos comparando el tratamiento quirúrgico frente al TPA, trabajos que demostraron que no había diferencias en emplear uno u otro tratamiento en cuanto a las variables de daño renal, el deterioro de la función renal y la aparición de hipertensión arterial. La única diferencia encontrada fue que el grupo de TPA tuvo más recurrencia de ITU³. Esto motivó aún más que el tratamiento de elección inicial fuera el TPA, dejando el tratamiento quirúrgico para fracasos del mismo o altos grado de RVU. Sin embargo, la aparición de resistencias bacterianas, así como la evolución espontánea hacia la mejoría o la curación del RVU y el tratamiento endoscópico menos agresivo, motivó estudios nuevos comparando la eficacia del TPA frente a la observación y el tratamiento de cada brote de ITU en caso de recurrencia o frente a tratamiento endoscópico.

En la primera década del siglo actual, aparecen ensayos clínicos (EC) controlados comparando las intervenciones citadas en el párrafo anterior⁴⁻⁸. Los estudios fueron heterogéneos, por lo tanto era lógico esperar que

hubiese diferencias entre los resultados, pero la mayoría de ellos mostraban que no existían diferencias globales entre ambas intervenciones, tanto en lo referente a recurrencias de ITU como en la aparición de daño renal. Si bien en alguno de ellos se encuentran diferencias en el grupo de niñas con RVU grado III-IV: el TPA ejerce un efecto beneficioso en cuanto a la disminución de la recurrencias de ITU y el daño renal⁸. Sin embargo, cuando se agrupan resultados y se hace un metanálisis de los mismos, estas diferencias no aparecen y se cuestiona el valor del TPA⁹⁻¹⁰. Una consecuencia de esto fue el cambio en las recomendaciones sobre TPA en las guías de práctica clínica (GPC) tanto de RVU como de ITU¹⁰⁻¹¹.

Sin embargo, la crítica a todos estos estudios citados fue que no hubo un grupo controlado con placebo. Por este motivo, en el año 2008 se inicia el EC RIVUR¹², con el fin de investigar si existían diferencias entre el TPA frente al placebo en un grupo de niños con RVU grados I a IV diagnosticados tras haber presentado una ITU. Cuando se publicó el proyecto, originó una extraordinaria expectativa en el mundo de la Pediatría y de la Nefrología y Urología pediátricas, esperando que de una forma clara se demostrara la bondad de una de las dos intervenciones y desapareciesen muchas incertidumbres.

La publicación del citado trabajo, y la revisión del mismo por Ortega y Aparicio en *Evidencias en Pediatría*¹³, nos ha hecho volver a poner los pies en la tierra. El EC parece bien realizado y los resultados demuestran un efecto beneficioso sobre la aparición de recurrencias de ITU en los pacientes tratados. Sin embargo, no se demuestra ningún efecto sobre la aparición o empeoramiento de cicatrices o daño renal a lo largo de la duración del estudio. Como contrapartida, aparece un notable incremento de las resistencias bacterianas. También hay que destacar el elevado número de niñas en el estudio (el 92% del total de participantes), así como que no se incluyen RVU diagnosticados tras un diagnóstico prenatal.

Llama la atención en el estudio el pequeño porcentaje de daño renal en los participantes, tanto en el diagnóstico inicial de ITU como a lo largo de la evolución. En el protocolo del estudio, se indica que a todos los participantes se les instruyó para que fueran capaces de reconocer signos y síntomas de ITU, con objeto de favorecer un diagnóstico y tratamiento precoz de cualquier tipo de ITU. Es posible que esta medida haya favorecido a ambos grupos en el sentido de no encontrar diferencias en la aparición de daño renal, ya que pudieron ser tratados eficazmente. Este hecho no ha sido valorado, a mi juicio, suficientemente en el trabajo, pero indica que un buen control clínico, sin necesidad de pruebas complementarias si los pacientes están asintomáticos, forma parte del buen hacer en el seguimiento de los pacientes. Esto lleva a varias cuestiones:

¿Hubieran sido distintos los resultados del EC en cuanto a aparición de daño renal sin ese control clínico?

¿Por qué tratar durante dos años con profilaxis si un diagnóstico y un tratamiento precoces y rápidos de una ITU consiguen lo mismo?

¿Cómo explicar a los pacientes que para evitar una posible ITU tenemos que dar profilaxis durante dos años (730 días), frente a 8-10 días de tratamiento de una ITU?

¿Qué problemas de fiabilidad y angustia nos puede dar mantener una profilaxis durante 730 días?

En la reciente actualización de la GPC sobre RVU esencial, se consideró que el EC RIVUR es de un nivel de evidencia bueno (I++), pero debíamos ser conscientes de que tiene cierta inconsistencia con otros trabajos citados¹⁴. De este estudio podemos decir que, evidentemente, hay una diferencia estadísticamente significativa a favor de la profilaxis antibiótica continuada, pero de dudosa significación clínica, ya que no demuestra ningún riesgo de incremento de cicatrices y, por otra parte, se corre el peligro de incrementar notablemente las resistencias bacterianas. Por lo tanto, se debe adoptar una postura prudente en su interpretación.

Por otra parte, no hay que olvidar el beneficio de la profilaxis en pacientes con RVU e ITU recurrente y, por supuesto, en aquellos pacientes que además presentan disfunción vesical. Por consiguiente, a la hora de establecer una recomendación de tratamiento deberíamos personalizarla tras informar minuciosamente a los padres o cuidadores de los riesgos y beneficios de la medida. Asimismo, se mantuvo la recomendación de TPA en niñas con RVU grado III o superior, dados los resultados del estudio sueco⁸, en el que sí demostraba un efecto beneficioso sobre el daño renal.

Dada la escasa evidencia sobre el efecto de la profilaxis antibiótica en varones con RVU grados IV-V, el grupo elaborador de la citada GPC consideró adecuado ofrecer una recomendación dirigida a favorecer la profilaxis en este grupo de pacientes que, siendo poco numeroso, se trata de un grupo con un posible riesgo de recurrencias de ITU y de daño renal mayor que el resto de pacientes con menor grado de RVU.

Hay otro asunto en el trabajo del RIVUR que no me resisto a comentar. La última consideración que hace en la discusión es difícil de interpretar y digerir, ya que trata de aplicar los resultados del EC a la posibilidad de cambiar las recomendaciones de los estudios cistográficos. Sabido es que, en los últimos años, la mayoría de las GPC recomiendan limitar los estudios por imagen en niños con una primera ITU y que tienen un estudio ecográfico prenatal normal o una gammagrafía normal.

Esto ha supuesto un descenso considerable del número de estudios cistográficos. Los autores afirman que, al confirmar el efecto beneficioso del TPA reduciendo el riesgo de recurrencias de ITU en niños con RVU, se podría requerir la reconsideración de las recomendaciones de estudios por imagen en las GPC¹². La propuesta es una vuelta atrás y volver a la década de los 70, donde se hacían estudios por imagen de forma universal a todo niño con ITU. En definitiva, una historia interminable.

A este respecto, recordemos un editorial publicado en esta misma revista en el año 2006 escrito por Fernández y Málaga, donde se proponía un cambio en el llamado “paradigma reflujo-céntrico”. El RVU dejaría de ser el centro de atención y pasaría a una órbita excéntrica donde giran otros muchos factores que debemos conocer a la hora de tomar decisiones¹⁵. El verdadero centro sería el daño renal, que condicionaría el pronóstico. Recomendando su relectura para no olvidar la historia y no tener que repetirla y ser por ello interminable.

¿Qué debemos hacer? En primer lugar, estar satisfechos por que haya trabajos bien realizados que aporten la mejor evidencia. Pero hay que saber utilizar los resultados que nos ofrecen. Tenemos un arma más, pero no quiere decir que debamos utilizarla de forma global. Este tipo de trabajos nos aportan evidencia para nuestras guías, pero tenemos que seleccionar-individualizar a aquellos pacientes a los que podemos aplicar estos resultados; en definitiva, volver a la verdadera Medicina basada en la Evidencia: ¿cuál es el mejor curso de acción para este paciente, en estas circunstancias y en este momento de su enfermedad o proceso?¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Normand IC, Smellie JM. Prolonged maintenance chemotherapy in the management of urinary infection in childhood. *BMJ*. 1965;1:1023-6.
2. Edwards D, Normand IC, Prescod N, Smellie JM. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J*. 1977;2:285-8.
3. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). *The International Reflux Study in Children*. *J Urol*. 1992;148:1667-73.
4. Garin EH, Olavarria F, García Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006;117:626-32.
5. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol*. 2008;179:674-9.
6. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al.; IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122:1064-71.
7. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, et al.; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;121:1489-94.
8. Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol*. 2010;184:286-91.
9. Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD001532.
10. American Academy of Pediatrics: Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128:595-610.
11. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS No 2009/01 [en línea] [actualizado en marzo de 2012]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/egpc/ITU/completa/index.html#>
12. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014;370:2367-76.
13. Ortega Páez E, Aparicio Rodrigo M. ¿Ha cambiado algo en la profilaxis antimicrobiana del reflujo vesicoureteral en la edad pediátrica? *Evid Pediatr*. 2014;10:47.
14. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Guía de práctica clínica manejo del paciente con reflujo vesicoureteral primario o esencial. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2008. Actualización 2014. (en prensa)
15. Fernández JM, Málaga S. ¿Es posible cambiar el paradigma reflujo-céntrico? *Evid Pediatr*. 2006;2:17.
16. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*. 2014; 348:g3725.