



Artículo Valorado Críticamente

La profilaxis antibiótica con trimetoprima-sulfametoxazol podría disminuir discretamente la recurrencia de infección urinaria, aunque no está claro si nuestros pacientes se beneficiarían de ella

Carlos Ochoa Sangrador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correo electrónico: cochoas@meditex.es

José Cristobal Buñuel Álvarez. Pediatra. ABS Girona-4 (Institut Catalá de la Salut). Girona (España).

Correo electrónico: jcbunuel@gmail.com

Términos clave en inglés: urinary tract infection; trimethoprim-sulfamethoxazole; antibiotic prophylaxis

Términos clave en español: infección del tracto urinario; trimetoprima-sulfametoxazol; profilaxis antibiótica

Fecha de recepción: 3 de noviembre de 2009

Fecha de aceptación: 15 de noviembre de 2009

Fecha de publicación en Internet: 10 de diciembre de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 84 doi: vol5/2009_numero_4/2009_vol5_numero4.9.htm

Cómo citar este artículo

Ochoa Sangrador C, Buñuel Álvarez JC. La profilaxis antibiótica podría disminuir discretamente la recurrencia de infección urinaria, aunque no está claro si nuestros pacientes se beneficiarían de ella. Evid Pediatr. 2009; 5: 84

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_4/2009_vol5_numero4.9.htm

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

La profilaxis antibiótica con trimetoprima-sulfametoxazol podría disminuir discretamente la recurrencia de infección urinaria, aunque no está claro si nuestros pacientes se beneficiarían de ella

Carlos Ochoa Sangrador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correo electrónico: cochoas@meditex.es

José Cristóbal Buñuel Álvarez. Pediatra. ABS Girona-4 (Institut Catalá de la Salut). Girona (España).

Correo electrónico: jcbunuel@gmail.com

Referencia bibliográfica: 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; 361:1748-59.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: la profilaxis antibiótica con T-S se asocia a un descenso de la recurrencia en niños con ITU en niños predispuestos. Se recomienda el uso selectivo de profilaxis con T-S en niños con alto riesgo de recurrencia por tener antecedentes de ITU previa grave o factores predisponentes conocidos.

Comentario de los revisores: existen dudas sobre el impacto clínico del tratamiento: escasa reducción de la recurrencia de ITU, ausencia de efecto sobre el daño renal y aumento del riesgo de ITU por microorganismos resistentes. Para establecer recomendaciones en nuestro medio serían necesarios estudios que valoraran la eficacia en grupos homogéneos de riesgo.

Palabras clave: infección del tracto urinario; trimetoprima-sulfametoxazol; profilaxis antibiótica

Antibiotic prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole may decrease slightly the recurrence of urinary infection, although it is unclear whether our patients would benefit from it

ABSTRACT

Authors' conclusions: antibiotic prophylaxis with TS is associated with a decrease of recurrence in children with UTIs in predisposed children. The selective use of TS prophylaxis in children at high risk of recurrence is recommended.

Reviewers' commentary: there are doubts about the clinical impact of treatment: minimal reduction in the recurrence of UTI, no effect on renal damage and increased risk of UTI with resistant organisms. Studies are needed to determine the effectiveness of risk in homogeneous groups in order to establish recommendations in our geographical area.

Keywords: urinary tract infection; trimethoprim-sulfamethoxazole; antibiotic prophylaxis

Resumen estructurado:

Objetivo: evaluar la eficacia de la profilaxis antibiótica con trimetoprima-sulfametoxazol (T-S) durante 12 meses para evitar la recurrencia de infecciones del tracto urinario (ITU) en la infancia.

Diseño: ensayo clínico aleatorio cuadruple ciego, grupos paralelos, controlado con placebo.

Emplazamiento: cuatro centros hospitalarios de Australia.

Población de estudio: niños menores de 18 años que han tenido al menos una ITU sintomática. Se incluyeron pacientes con o sin reflujo vésico ureteral (RVU) de cualquier grado y con o sin ITU recurrentes. Se excluyeron niños con factores predisponentes neurológicos, esqueléticos o urológicos conocidos o con contraindicaciones al tratamiento con T-S. La realización de pruebas de imagen previas a la inclusión se realizó según protocolo y práctica habitual de cada centro; el 89% de las pruebas fueron evaluadas de forma centralizada. El 71,5% de los casos eran primeras ITU, el 87,5% por *Escherichia coli*, el 83% por microorganismos sensibles a T-S y 42,5% presentaban RVU (22,5% de grados III o IV).

Intervención: una vez que los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico completo, se les había realizado pruebas de imagen y se encontraban asintomáticos,

fueron asignados aleatoriamente (secuencia de aleatorización generada por ordenador estratificada por centros, edad, sexo, presencia de RVU y recurrencia de ITU, y notificada telefónicamente) a recibir durante 12 meses T-S (dosis única diaria de 2 mg de trimetoprima y 10 mg de sulfametoxazol por kilogramo de peso) o placebo (solución con el mismo color, sabor y textura). Antes del inicio de la intervención asignada, todos los participantes recibieron S-T durante 2 semanas en régimen de ciego simple. La intervención fue enmascarada para los pacientes, investigadores, personal de farmacia, asesores y bioestadísticos responsables del análisis.

Medición del resultado: los pacientes fueron revisados cada 3 meses hasta los 12 meses, valorando el peso, la talla, la presión arterial, la adhesión al tratamiento y las medidas de resultado, recurriendo al diario de los pacientes y a los registros médicos. La medida primaria de resultado fue la aparición de ITU sintomática en el periodo de seguimiento. Fueron medidas secundarias ITU febriles (>38,0°C o historia de fiebre), ingreso por ITU, ingreso por otras causas, tratamiento antibiótico por otra enfermedad concomitante, ITU por microorganismo resistente a T-S y deterioro de la gammagrafía renal a los 12 meses (se sugirió su realización si recaída o alteraciones previas). Para el cálculo del tamaño muestral se consideró una diferencia del 10% en el riesgo de ITU (riesgo esperado en el grupo

control 29%). Para el análisis se estimó la diferencia de riesgos, el tiempo hasta la recaída, empleando un test log-rank y ajuste multivariante mediante regresión de Cox. Se programó un análisis de subgrupos a priori en función de la presencia de RVU y a posteriori en función de que el microorganismo implicado en la ITU inicial fuera o no sensible a T-S. Se realizó un análisis por intención de tratar.

Resultados principales: se incluyeron 645 pacientes en el periodo de reclutamiento, de los que finalmente 576 fueron aleatorizados para recibir T-S (n=288) o placebo (n=288). Doce pacientes se perdieron en el seguimiento y 151 (31%) abandonaron la intervención asignada antes de los 12 meses por diversas razones ajenas a recaídas de la ITU. El 13% del grupo de T-S y el 19% del grupo placebo presentaron recurrencia de la ITU (reducción absoluta del riesgo [RAR] 6%; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1 a 13%; razón de riesgos [RR] 0,61; IC95%: 0,40 a 0,93; p=0,02), lo que suponía un número necesario a tratar (NNT) para evitar la recurrencia de 14 (IC95%: 9 a 86). También se redujo el riesgo de ITU febril, 7% en el grupo de T-S y 13% en el grupo placebo (RAR: 6%; IC95%: 1 a 11; RR: 0,49; IC95%: 0,28 a 0,86; p=0,01). No se encontraron diferencias en el riesgo de ingreso, efectos adversos, deterioro en la gammagrafía renal a los 12 meses o uso de antibióticos por otras enfermedades infecciosas. En el grupo de T-S el riesgo de ITU por microorganismo resistente fue del 8,3% (67% de las recaídas) en comparación con el 4,5% en el grupo placebo (25% de las recaídas; p<0,001). El efecto del tratamiento no varió significativamente tras ajustar por otras covariables, sin embargo en un análisis de subgrupos el efecto sólo resultó significativo entre los <4 años, entre los que sólo habían tenido una primera ITU y entre los que el microorganismo de la ITU previa era sensible a T-S.

Conclusión: la profilaxis antibiótica con T-S se asocia a un descenso de la recurrencia en niños con ITU en niños predispuestos. Se recomienda el uso selectivo de profilaxis con T-S en niños con alto riesgo de recurrencia por tener antecedentes de ITU previa grave o factores predisponentes conocidos.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: estudio financiado por 2 instituciones australianas públicas y una donación privada.

Comentario crítico:

Justificación: durante muchos años se ha considerado que en niños con ITU existía un alto riesgo de RVU y daño renal crónico infección, por lo que se recurría a la administración de profilaxis antibiótica prolongada para evitar ITU recurrentes y evitar el daño renal. Sin embargo, la evidencia científica disponible cuestiona la utilidad y justificación de la profilaxis antibiótica sistemática, fundamentalmente, por no prevenir el desarrollo de daño renal, tener un escaso impacto en la recurrencia y por favorecer la aparición de ITU por microorganismos resistentes a antibióticos¹⁻³. No obstante, son necesarios más

ensayos clínicos con muestras amplias y sin limitaciones metodológicas para establecer la eficacia de la profilaxis antibiótica.

Validez o rigor científico: el ensayo clínico presenta una alta calidad metodológica: población, intervención y medidas de resultados bien definidas, control con placebo, adecuado enmascaramiento y apropiada aleatorización. No obstante, existe un alto porcentaje de pacientes que no completan el tratamiento (31%), por razones no relacionadas con la recaída de ITU, y aunque las pérdidas son equilibradas entre los grupos y se realiza un análisis por intención de tratar, esta limitación podría haber influido en la magnitud del efecto observado. Asimismo el tamaño muestral proyectado no se alcanzó por problemas de reclutamiento de pacientes, lo que ha restado potencia al estudio. Se hecha en falta información sobre el conjunto de procesos febriles que tuvieron los pacientes, para contrastar si la diferencia en el uso de antibióticos correspondía a una mayor o menor comorbilidad o si la profilaxis pudo interferir en el crecimiento de los urocultivos y por lo tanto en el diagnóstico de ITU. Asimismo sorprende la relativa heterogeneidad de la muestra de estudio, en la que probablemente existan grupos identificables de edad, ITU o recurrentes o RVU, variables que podrían asociarse a una mayor o menor magnitud del efecto.

Importancia clínica: la profilaxis antibiótica con S-T durante 12 meses se asocia a una reducción del 6% en la recurrencia tanto de ITU sintomática, como de ITU febril. Esta reducción equivale a que deben tratarse 14 pacientes para evitar una recurrencia. La magnitud del efecto parece discreta, de hecho, es menor que la estimación considerada por los autores en el cálculo del tamaño muestral (10%). Por otra parte, no se encontró efecto sobre prevención del daño renal, principal objetivo invocado en el planteamiento de la profilaxis, o la hospitalización. Como contrapunto, la profilaxis se asocia a un aumento del 3,8% en las ITU con microorganismos resistentes a T-S.

Aplicabilidad en la práctica clínica: existen diversos factores que pueden condicionar la aplicación de los resultados de este estudio a nuestro medio. En nuestro medio existe una alta prevalencia de resistencia de E. coli a T-S, variable que parece influir en la eficacia del tratamiento. Asimismo, existen dudas sobre el impacto clínico del tratamiento: escasa reducción de la recurrencia de ITU, ausencia de efecto sobre el daño renal y aumento del riesgo de ITU por microorganismos resistentes. Finalmente, los resultados del estudio contrastan con las recomendaciones de los autores, en el sentido de que aunque ellos aconsejan un empleo selectivo en pacientes con alto riesgo de recurrencia, los análisis de subgrupos no encuentran en ellos efecto significativo. De cara a poder establecer recomendaciones en nuestro medio, serían necesarios estudios que valoraran la eficacia en grupos homogéneos de riesgo.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

Bibliografía:

- 1.- Williams G, Wei L, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD001534. DOI: 10.1002/14651858.CD001534.pub2.
- 2.- Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122:1064-71.
- 3.- Garin EH, Olavarria F, Garcia 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.