

COMENTARIOS

Reflujo vesicoureteral: papel de la profilaxis antibiótica

La infección de las vías urinarias (IVU) es, en la actualidad, la más común de las infecciones bacterianas graves de los lactantes y la primera infancia en Estados Unidos¹. La preeminencia de la IVU es consecuencia, en gran medida, de la espectacular disminución de las antes habituales manifestaciones de la infección causada por *Haemophilus influenzae* tipo b y por *Streptococcus pneumoniae*, conseguida tras la introducción y la administración casi universal de vacunas conjugadas eficaces durante la infancia.

La actual norma de asistencia en el tratamiento de la IVU (especialmente en los lactantes y los niños pequeños) incluye la realización de procedimientos de imagen². Pese a la controversia circundante a la selección de los procedimientos de imagen, la carta de posibles elecciones incluye la ecografía renal, la cistouretrografía miccional (CUMS) y la gammagrafía renal. La pielografía intravenosa, anteriormente incluida en las posibles elecciones, ha sido sustituida, en la mayoría de las ocasiones, por la ecografía renal.

La ecografía renal se utiliza para evaluar la anatomía macroscópica de las vías urinarias y, por lo tanto, para detectar uropatías obstructivas. Es una prueba incruenta que describe adecuadamente el tamaño renal y detecta la dilatación y la duplicación del sistema colector, así como anomalías anatómicas groseras como el riñón en herradura². Pese a que la ecografía se ha convertido en norma en la evaluación de los niños con IVU, vale la pena replantear su contribución al tratamiento. En esta época de empleo rutinario de la ecografía durante el embarazo (a veces en numerosas ocasiones) puede ser superflua en la evaluación de un niño con IVU³. La mayoría de los niños con obstrucción congénita de las vías urinarias son diagnosticados *in utero*. Si la ecografía fue realizada al final del embarazo (pasadas las 30-32 semanas de gestación) en una institución experimentada y fue calificada de normal, repetirla cuando un niño pequeño presenta una IVU tiene una mínima repercusión sobre el tratamiento. En un estudio reciente que evaluó el tratamiento intravenoso frente al oral de 306 niños de 1 a 24 meses de edad y que presentaban su primera IVU, la ecografía renal fue normal en el 88%. En el 12% restante los hallazgos tuvieron un significado modesto y no provocaron cambios en el tratamiento⁴.

La gammagrafía renal, introducida hace más de 20 años, puede ser utilizada para confirmar el diagnóstico de sospecha de pielonefritis aguda (PNA) y para definir el grado de lesión parenquimatosa. El DMSA es el ácido dimercaptosuccínico, un aminoácido que captan las células tubulares renales. Cuando esta sustancia, o el glucoheptonato, se marca con tecnecio aparece en los tú-

bulos proximales tras su inyección intravenosa. Si se toma una imagen al cabo de 3 a 6 horas, observaremos el flujo vascular al riñón y reflejará la función tubular. En los pacientes con PNA, tiene una sensibilidad cercana al 90% para demostrar una anomalía compatible con la PNA⁵. Los estudios falsamente negativos pueden atribuirse a una infección incipiente, en la que la inflamación y la disfunción se limitan a la porción medular del riñón y no pueden reflejarse en la imagen con DMSA, un agente de imagen principalmente cortical⁶. La imagen con DMSA también puede ser utilizada para evaluar la cicatriz renal si se realiza transcurridos al menos 6 meses después de la infección. Aunque la gammagrafía renal puede ser utilizada para demostrar la presencia de PNA y de cicatriz renal, no es necesaria para el tratamiento de la mayoría de las IVU agudas, y no se recomienda como evaluación rutinaria².

Muchos, pero no todos los expertos, consideran importante realizar la CUMS con contraste para detectar el reflujo. Se basa en el conocimiento de que una de las principales causas de la cicatriz renal es la nefropatía por reflujo. La lesión renal tiene lugar cuando la orina infectada refluye hasta el riñón. Se puede evitar la cicatriz si la orina se mantiene no infectada. El reflujo representa el fracaso de la función de la unión ureterovesical y, a menudo, se resuelve de forma espontánea a los 4 o 5 años de edad. La razón para realizar la CUMS es diagnosticar la existencia del reflujo y administrar profilaxis antibiótica hasta la resolución espontánea del reflujo o, cuando el reflujo es de grado elevado, hasta su reparación quirúrgica⁷.

El reflujo se clasifica según su gravedad, y la International Study Classification la denomina de I a V (International Reflux Study Committee, 1981)². El grado I es el del reflujo hasta la porción distal del uréter, el grado II hasta la porción proximal del uréter (sin dilatación) y los grados III, IV y V corresponden al reflujo hasta el riñón con dilatación leve, moderada e intensa, respectivamente, de los uréteres y la pelvis. En general, se recomienda la profilaxis para cualquier grado de reflujo. Para repetir rutinariamente la evaluación de la persistencia del reflujo se recomienda realizar un estudio isotópico del reflujo cada 6-12 meses. Se prefiere la cistografía isotópica a la de contraste por la sustancial reducción de la exposición a la radiación y por la adecuada sensibilidad para determinar la presencia o la ausencia de reflujo².

Cuando una cistografía demuestra la existencia de reflujo se prescribe una profilaxis antibiótica con la suposición de que es beneficiosa para la prevención de la IVU recurrente y de la cicatrización que puede conducir a una nefropatía terminal. Sin embargo, casi todos los

estudios publicados realizados en niños con reflujo han comparado la profilaxis antibiótica con la combinación de profilaxis antibiótica y cirugía o la profilaxis antibiótica con la cirugía aislada^{8,9}. Sólo una pequeña investigación (citada en una revisión sistemática de ensayos aleatorizados controlados del efecto de distintas intervenciones en los pacientes con reflujo) comparó la profilaxis intermitente con la profilaxis continua y con la ausencia de tratamiento, y demostró la ausencia de diferencia en el riesgo de IVU o de lesión renal⁸. No se han publicado informes de grandes ensayos prospectivos aleatorizados que comparasen el empleo de la profilaxis antibiótica urinaria continua con la observación y recurriesen al rápido tratamiento de los episodios recurrentes agudos de IVU, en caso de producirse.

Los objetivos del estudio publicado por Garin et al fueron: 1) evaluar el papel del reflujo vesicoureteral para aumentar la frecuencia y la gravedad de la IVU y la lesión del parénquima renal en los pacientes tras un episodio de PNA y 2) determinar si la profilaxis antibiótica disminuye la frecuencia, la gravedad, o ambos aspectos, de la IVU y/o previene la lesión del parénquima renal en los pacientes con reflujo leve o moderado¹⁰.

Estudiaron a pacientes con PNA de edad comprendida entre 3 meses y 18 años. El hallazgo de leucocituria (> 10 leucocitos/campo en el sedimento centrifugado) y bacteriuria (> 10⁵ colonias/ml) significativas en niños febriles con rasgos típicos de PNA en la gammagrafía con DMSA confirmó el diagnóstico de PNA. Se realizó una CUMS poco después del diagnóstico, aunque en el estudio no se indica su cronología exacta. Tras el tratamiento de los pacientes con un antibiótico seleccionado por su médico, los niños con reflujo grado I, II o III fueron asignados aleatoriamente a recibir o no profilaxis antibiótica con trimetoprim/sulfametoxazol o nitrofurantoina. El grupo de control no recibió placebo. La normalización de la elección del tratamiento antibiótico y de la profilaxis antibiótica hubiera reforzado el diseño del estudio, así como la inclusión de un placebo para los niños que no recibieron profilaxis. Las variables principales fueron las tasas y los tipos de recurrencia de la IVU y el desarrollo de cicatrices renales. Desgraciadamente, el análisis primario sólo se realizó en los pacientes que completaron 1 año de seguimiento y no se efectuó un análisis por intención de tratar.

Los pacientes incluidos fueron 236. Se confirmó un reflujo de grado escaso (I a III) en 113 (48%) pacientes, y no se da información de la frecuencia de los reflujos de grado IV y V. La tasa de resolución del reflujo durante el año de estudio fue similar a la publicada por otras investigaciones y mostró mayor probabilidad de resolución cuando el reflujo fue mínimo y unilateral. La tasa de resolución no difirió significativamente en los grupos que utilizaron o no la profilaxis antibiótica urinaria.

La tasa global de recurrencia de la IVU, entre todos los grupos, fue del 20,1%. Aunque las tasas de recurrencia (en los pacientes con o sin reflujo vesicoureteral) fueron similares en los que no recibieron profilaxis, en los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica la tasa de recurrencia del 8,8% en los pacientes sin reflujo, comparada con el 23,6% en los que presentaron reflujo, se acercó a la significación estadística ($p = 0,063$). La mayoría de las infecciones recurrentes ocurrió entre 9 y 12 meses

después de la infección inicial y parecieron ser episodios de cistitis en vez de PNA, a juzgar por la normalidad de la imagen con DMSA realizada en cada recurrencia (es posible que estos acontecimientos representasen episodios de PNA detectados antes de lo habitual por la mayor atención de los padres de niños con una IVU previa). La tasa global de recurrencia de PNA fue del 5,5%; la recurrencia en los pacientes con RVU fue el doble que la de los pacientes sin reflujo ($p = 0,378$). Seis de los 8 pacientes con RVU que desarrollaron PNA recurrente tenían un reflujo grado III. Se demostró PNA recurrente en 7 pacientes que recibían profilaxis antibiótica urinaria, frente a sólo 1 de los pacientes sin profilaxis ($p = 0,029$). En los 7 casos, la bacteria agresora mostró resistencia al antibiótico utilizado en la profilaxis. Trece de 218 pacientes (5,9%) desarrollaron cicatrices renales identificadas mediante DMSA, de ellos 7 con RVU (6,2%) y 6 sin reflujo (5,7%).

Los autores concluyen que, un año después de un episodio agudo de PNA, el reflujo vesicoureteral leve a moderado no parece aumentar la incidencia global de IVU recurrente, PNA o cicatrices renales. Además, sus datos no apoyan el empleo de la profilaxis antibiótica para prevenir la recurrencia de la infección ni el desarrollo de cicatrices renales (en realidad, la profilaxis incrementó, en este estudio, la probabilidad de desarrollar una PNA!).

Otros investigadores apoyan firmemente la primera conclusión¹¹⁻¹⁴. Linshaw señala que, como las IVU comienzan cuando los receptores celulares permiten la fijación bacteriana, no existe una poderosa razón para esperar que el reflujo predisponga a los pacientes a la IVU¹¹. Pese a la falta de evidencia de que el reflujo predisponga a una mayor incidencia de IVU, es concebible que, de producirse la infección, tenga más probabilidades de ser una PNA que una cistitis. Algunos datos de este estudio apoyan, pese a no ser estadísticamente significativos, esta posibilidad¹⁰. Aunque el reflujo es, evidentemente, un factor de riesgo de cicatrización renal en presencia de una IVU, no existe una clara relación causal entre el reflujo y la cicatriz en ausencia de infección^{11,15}. Numerosos estudios han demostrado la cicatrización en los niños con reflujo de bajo grado o sin reflujo^{15,16}, mientras que en los niños con grados elevados de reflujo estéril no se ha observado cicatrización^{9,15}.

¿Por qué la profilaxis antibiótica no previene la infección recurrente? La fuente de las bacterias que causan IVU es el tracto gastrointestinal. La flora rectal coloniza el área periuretral y finalmente llegan a la uretra y la vejiga. La micción frecuente y completa son los mecanismos principalmente responsables de mantener la vejiga y las vías urinarias altas libres de infección. Cuando fracasan estos mecanismos se desarrolla una IVU. Contar con una concentración eficaz de antibiótico en la vejiga prevendría, teóricamente, el desarrollo de una IVU. De nuevo nos enfrentamos con la escasez de datos para abordar este tema. Una revisión de la bibliografía publicada en 2001 sólo encontró dos pequeños estudios, realizados hace más de 25 años, que abordasen este tema en los niños sin reflujo¹⁷⁻¹⁹.

Existen dos posibles barreras para el éxito de la profilaxis antibiótica de las IVU. La primera es el seguimiento del régimen a largo plazo (complicado por la falta de cumplimiento y los posibles efectos adversos de los fármacos) y la segunda la aparición de resistencia antibiótica.

Sólo se suelen recomendar dos antibióticos para la profilaxis de la IVU: trimetoprim-sulfametoxazol y nitrofurantoína. Es previsible que otros antibióticos satisfactorios para el tratamiento (amoxicilina, cefalexina, cefuroxima, ciprofloxacina, etc.) no basten para la profilaxis por su perfil farmacocinético (características de la absorción) que permite la exposición de bacilos gramnegativos a las escasas concentraciones de antibiótico presentes en el colon tras su administración oral. Invariablemente, la población de conformes que persiste unas semanas después de instaurar estos antibióticos corresponde a los intrínsecamente resistentes o a los que se han hecho resistentes al fármaco prescrito. La gran absorción de nitrofurantoína y trimetoprim-sulfametoxazol en el tracto gastrointestinal protege, hasta cierto punto, a estos antibióticos durante períodos prolongados, dada la ausencia de exposición de la flora natural del colon¹⁹. No obstante, la observación de que la mayoría de las reinfecciones de esta serie ocurriera a los 9-12 meses obliga tanto al cumplimiento a largo plazo como a la persistencia a largo plazo de la potencia del antibiótico en cuestión. Desgraciadamente, trimetoprim-sulfametoxazol ya no es un agente ideal en algunas áreas geográficas, dada la prevalencia de la resistencia endémica de la flora gramnegativa; otros estudios han demostrado la aparición de resistencia tras breves períodos de utilización²⁰. Pese a la buena tolerancia general, tanto nitrofurantoína como trimetoprim-sulfametoxazol pueden asociarse con efectos secundarios gastrointestinales y problemas dermatológicos, respectivamente²¹.

Otra consideración es si la profilaxis (si fuera posible mantener la actividad frente a los probables patógenos) es sustancialmente más eficaz en la prevención de las cicatrices renales que el tratamiento muy temprano de las infecciones agudas. Teóricamente, el inicio del tratamiento eficaz a la mínima indicación de infección podría abortar, o reducir al mínimo, la respuesta inflamatoria, previniendo así la cicatrización (aunque no pudiera evitarse la morbilidad menor asociada con las infecciones agudas leves). No podemos responder a esta pregunta hasta contar con una estrategia profiláctica que mantenga realmente la actividad frente a los patógenos sospechosos.

La solución a este problema podría residir en la alternancia sistemática de los antibióticos (cada dos a cuatro semanas) profilácticos, como se ha recomendado para la prevención de las infecciones respiratorias en los niños con inmunodeficiencia variable común²². Aunque esta estrategia no tuvo éxito en un reciente estudio de profilaxis en la IVU, otros han sugerido su posible eficacia^{20,21}. Una alternativa atractiva consistiría en el empleo de un agente antiinfeccioso no antibiótico, como el mandelato de metenamina. Esta sustancia química consigue una orina vesical farmacológicamente estéril al convertir la mandelamina en ácido fórmico si se puede acidificar la orina a un pH inferior a 6. Esta acidificación podría ser difícil de conseguir en la práctica, pero una estrategia similar sería muy atractiva porque no expone al huésped a antibióticos.

Garin et al¹⁰ han realizado un estudio muy importante y ofrecen datos convincentes de que la profilaxis del tracto urinario con los agentes actualmente disponibles en los niños con grados escasos de reflujo (I, II y III) no parece ser beneficiosa. Esta investigación seguramente

estimulará la realización de nuevos estudios para seguir aclarando este tema. Sin embargo, debemos recordar que estas conclusiones pueden no aplicarse a niños con grados elevados de reflujo. Hasta el momento en que existan datos para abordar la utilidad de la profilaxis debemos seguir recomendando la realización de la cistografía para determinar la presencia de reflujo y buscar estrategias para mantener la orina sin infección en los niños con grados elevados de reflujo.

ELLEN R. WALD, MD
Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA,
Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wald E. Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16:85-8.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 1999;103:843-52.
3. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*. 2003;348:195-202.
4. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999;104:79-86.
5. Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol*. 1992;148(5 Pt 2):1726-32.
6. Winberg J. Commentary: progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol*. 1992;148(5 Pt 2):1733-34.
7. Wald ER. Cystitis and pyelonephritis. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editores. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Filadelfia, PA: Saunders; 2004. p. 541-55.
8. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2003;88:688-94.
9. Smellie JM, Tamminen-Mobius T, Olbing H, et al. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe reflux: radiological renal findings. *The International Reflux Study in Children*. *Pediatr Nephrol*. 1992;6:223-30.
10. Garin EH, Olavarria E, Nieto VG, 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.
11. Linshaw MA. Controversies in childhood urinary tract infections. *World J Urol*. 1999;17:383-95.
12. Elo J, Tallgren LG, Sarna S, Alfthan O, Stenstrom R. The role of vesicoureteral reflux in paediatric urinary-tract infection. *Scand J Urol Nephrol*. 1981;15:243-48.
13. Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD, et al. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. *The International Reflux Study in Children*. *J Urol*. 1992;148(5 Pt 2):1662-6.
14. Kunin CM, Deutscher R, Paquin A Jr. Urinary tract infection in school children: an epidemiologic, clinical and laboratory study. *Medicine (Baltimore)*. 1964;43:91-130.
15. Holland NH, Jackson EC, Kazee M, Conrad GR, Ryo UY. Relation of urinary tract infection and vesicoureteral reflux to scars: follow-up of thirty-eight patients. *J Pediatr*. 1990;116:S65-S71.
16. Winberg J, Bollgren I, Kallenius G, Mollby R, Svenson SB. Clinical pyelonephritis and focal renal scarring: a selected review of pathogenesis, prevention, and prognosis. *Pediatr Clin North Am*. 1982;29:801-14.

17. Smellie JM, Katz G, Gruneberg RN. Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection. *Lancet*. 1978;2(8082):175-8.
18. Williams G, Lee A, Craig J. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2001;138: 868-74.
19. Lohr JA, Nunley DH, Howards SS, Ford RF. Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Pediatrics*. 1977; 59:562-5.
20. Allen UD, MacDonald N, Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to "first-line" antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *CMAJ*. 1999;160:1436-40.
21. Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J. Adverse reactions in children during long-term antimicrobial therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:404-8.
22. Ochs HD, Winkelstein JA. Disorders of B-cell system. En: Steihm ER, editor. *Immunologic disorders in infants and children*. Philadelphia, PA: Saunders; 1996. p. 296-38.