

Significado clínico del reflujo vesicoureteral y profilaxis antibiótica urinaria después de una pielonefritis aguda. Estudio multicéntrico controlado de distribución aleatoria

Eduardo H. Garin, MD^a, Fernando Olavarría, MD^b, Víctor García-Nieto, MD^c, Blanca Valenciano, MD^d, Alfonso Campos, MD^a y Linda Young, PhD^e

OBJETIVO: Valorar el papel del reflujo vesicoureteral (RVU) primario en el aumento de la frecuencia y gravedad de las infecciones de las vías urinarias (IVU) y del daño en el parénquima renal en los pacientes con pielonefritis aguda y determinar si la profilaxis antibiótica urinaria reduce la frecuencia o la gravedad de las IVU o previene el daño del parénquima renal en pacientes con RVU leve o moderado.

DISEÑO: Pacientes con pielonefritis aguda de 3 meses a 18 años de edad, con o sin RVU, se distribuyeron aleatoriamente para recibir o no profilaxis antibiótica urinaria. Se controló a los pacientes cada 3 meses durante 1 año. La gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) se repitió a los 6 meses o cuando se producía una recurrencia de IVU febril. En cada visita clínica se practicaron análisis de orina y urocultivo. La ecografía renal y la cistouretrografía miccional seriada (CUMS) se repitieron al finalizar el año de seguimiento.

RESULTADOS: De los 236 pacientes que iniciaron el estudio, 218 completaron el año de seguimiento. Los grupos eran similares en cuanto a su edad, sexo y distribución del grado de reflujo en quienes presentaban RVU. No se hallaron diferencias estadísticas entre los grupos con respecto a la tasa de IVU recurrentes, el tipo de recurrencia, la tasa de pielonefritis subsiguiente y el desarrollo de cicatrices parenquimatosas renales.

CONCLUSIONES: Después de 1 año de seguimiento, el RVU leve o moderado no aumenta la incidencia de IVU, pielonefritis o cicatrices renales después de la pielonefritis aguda. Además, el presente estudio no apoya que la profilaxis antibiótica urinaria desempeñe un papel en cuanto a prevenir la recurrencia de las infecciones y el desarrollo de cicatrices renales.

INTRODUCCIÓN

El reflujo vesicoureteral (RVU) primario, definido como un flujo retrógrado de orina desde la vejiga al uréter, es un hallazgo común en los pacientes con infecciones de las vías urinarias (IVU), en comparación con la incidencia inferior al 1% que se observa en la población sana^{1,2}. Esta asociación ha llevado al concepto de que el RVU desempeña un papel en la patogenia de las IVU, al predisponer a las IVU recurrentes, a la pielonefritis y a las cicatrices renales.

En la actualidad, las opciones terapéuticas que se consideran para el RVU son la cirugía para corregir el reflujo o la profilaxis antibiótica urinaria. El objetivo de la administración prolongada de antibióticos en los pacientes con RVU consiste en mantener estéril el tracto urinario y, por lo tanto, prevenir el desarrollo de pielonefritis aguda y la formación de cicatrices renales. Sin embargo, la revisión sistemática de los datos disponibles sobre el uso de la profilaxis antibiótica urinaria o de la cirugía para corregir el RVU muestra que “no está claro si cualquier intervención” en estos niños “causa más beneficios que perjuicios”³.

Recientemente se ha cuestionado el significado clínico del RVU, dado que no se han realizado estudios controlados en niños para apoyar el papel patogénico del RVU en la recurrencia de las IVU, en la pielonefritis y en la formación de cicatrices renales^{4,5}. No existen ensayos prospectivos de distribución aleatoria sobre el uso de la profilaxis antibiótica urinaria en comparación con la observación y el tratamiento precoz de las IVU cuando éstas ocurren.

Los objetivos del estudio consistieron en valorar el papel del RVU en el aumento de la frecuencia y gravedad de las IVU y del daño parenquimatoso renal tras un episodio de pielonefritis aguda, así como en determinar si la profilaxis antibiótica urinaria reduce la frecuencia o la gravedad de las IVU o previene el daño parenquimatoso renal en los pacientes con RVU de grado leve o moderado.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio de investigación, controlado y de distribución aleatoria, se llevó a cabo en 4 centros (University of South Florida, Tampa, Florida; Universidad Austral, Valdivia, Chile; Hospital de Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España, y Hospital Materno Infantil, Gran Canaria, España). El estudio

^aUniversity of South Florida, Tampa, FL, Estados Unidos. ^bUniversidad Austral, Valdivia, Chile. ^cHospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España. ^dHospital Las Palmas, Gran Canaria, España. ^eUniversity of Florida, Gainesville, FL, Estados Unidos.

Correspondencia y separatas: Eduardo H. Garin, MD, Pediatric Department, University of Florida, P.O. Box 100296, Gainesville, FL 32610, Estados Unidos.

Correo electrónico: garineh@peds.ufl.edu

fue aprobado por el comité de ética local en todos los centros participantes y se obtuvo por escrito el consentimiento informado antes de la participación de los pacientes. La incorporación al estudio se inició en fechas distintas en todos los centros; comenzó en diciembre de 1998 y finalizó en diciembre de 2003.

El criterio de inclusión fue la existencia de un episodio documentado de pielonefritis aguda en un paciente de 3 meses a 18 años de edad. En los pacientes con fiebre ($38,5^{\circ}\text{C}$), piuria (> 10 leucocitos/campo a gran aumento en sedimento centrifugado) y bacteriuria significativa (> 100.000 colonias/ml) se practicó una gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA). Se obtuvo una muestra de orina mediante cateterismo vesical en los niños incapaces de orinar a voluntad; en todos los demás se empleó la técnica de recogida limpia a mitad de la micción.

Se incluyó en el estudio a los pacientes con los hallazgos típicos de pielonefritis aguda en la gammagrafía con DMSA, que se practicó mediante un colimador "pinhole" de alta resolución, 2 a 7 días después del diagnóstico de la IVU. La interpretación se efectuó en cada centro participante y fue el resultado de un consenso entre el especialista de medicina nuclear y el nefrólogo pediátrico.

La pielonefritis aguda se definió por la presencia de áreas focales o difusas de menor captación de $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -DMSA, sin signos de pérdida cortical. La cicatriz renal se definió por una menor captación asociada con pérdida de los contornos renales o adelgazamiento cortical con disminución del volumen⁶. Se ha mostrado que la gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico tiene una alta sensibilidad (87%) y especificidad (100%) como prueba diagnóstica para la pielonefritis aguda⁷, y también que existe un alto grado de reproducibilidad inter-observadores⁸.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: RVU de grados IV o V, según la International Classification of VUR⁹; vejiga neurógena, válvulas de la uretra posterior, derivación urinaria, divertículos vesicales, ureteroceles, insuficiencia renal y embarazo. Los criterios de cese de la participación fueron: dos episodios de pielonefritis durante el año de seguimiento, incumplimiento de la profilaxis antibiótica urinaria por propia decisión o incumplimiento del seguimiento.

Distribución aleatoria

En los pacientes con pielonefritis aguda se practicó una cistouretrografía miccional seriada (CUMS), tras la cual se dividió a los pacientes entre quienes presentaban RVU y quienes no lo presentaban. Los pacientes de ambos grupos, por distribución aleatoria simple (realizada en el centro de Tampa), se asignaron a recibir o no profilaxis antibiótica urinaria, en proporción de 1:1. Para categorizar a un paciente con RVU bilateral, se empleó el grado mayor de reflujo existente.

Tratamiento antibiótico

El tratamiento de la pielonefritis aguda fue a criterio del médico encargado. Los pacientes recibieron gentamicina, cefadroxilo, cefuroxima, ceftriaxona o cefotaxima endovenosas durante 5 a 7 días, a las dosis estándar. Posteriormente se administraron antibióticos orales (según el antibiograma) para completar una tanda antibiótica total de 14 días. A los pacientes asignados a recibir profilaxis antibiótica urinaria se les administró trimetoprim-sulfametoxazol (1-2 mg de trimetoprim y 5-10 mg de sulfametoxazol/kg 1 vez al día) o nitrofurantoína (1,5 mg/kg 1 vez

al día). La elección del antibiótico quedó a cargo de cada centro participante. La duración total de la profilaxis antibiótica urinaria fue de 1 año.

Diseño

Al ingresar en el estudio se realizaron análisis de orina, urocultivo y pruebas de imágenes, con CUMS, ecografía renal (ER) y gammagrafía renal con DMSA. La CUMS y la ER se repitieron al cabo de 1 año de seguimiento. Se practicó una gammagrafía renal con DMSA 6 meses después del episodio inicial de pielonefritis aguda o en cualquier momento si el paciente presentaba una IVU con fiebre. Si el paciente presentaba una recurrencia de la pielonefritis aguda (nuevo defecto fotopénico en la gammagrafía renal con DMSA), se repetía la gammagrafía renal con DMSA 6 meses después de la recurrencia.

Se controló a los pacientes cada 3 meses en las consultas externas durante 1 año, o en cualquier momento si aparecían síntomas de IVU. En cada visita clínica se realizaron análisis de orina y urocultivos. Los objetivos principales a investigar fueron las tasas y los tipos de recurrencias de las IVU y el desarrollo de cicatrices renales.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis primario en los pacientes que habían completado el año de seguimiento (análisis bajo tratamiento). Los pacientes que se apartaron del ensayo no se contabilizaron en el análisis final. No se trató de incorporar a nuevos pacientes para compensar los que no completaron el estudio.

Tamaño de la muestra

El estudio se diseñó para detectar una posible diferencia de 20 puntos entre los grupos en cuanto a la aparición de IVU, pielonefritis y cicatrices renales, con un intervalo de confianza del 95% y una potencia del 80% con la presunción de una tasa basal del 10% en la aparición de los objetivos a investigar en la población del estudio. El cálculo mostró que eran necesarios para ello 60 pacientes por grupo, 240 en total. Para el análisis de los datos se empleó el método exacto de Fisher.

RESULTADOS

Datos demográficos

Se muestran en la tabla 1. Aunque iniciaron el estudio 236 pacientes, sólo se incluyó en los grupos a los que completaron el año de seguimiento. Los grupos que recibieron profilaxis antibiótica urinaria fueron más reducidos, lo que, aparte de reflejar los casos que no completaron el seguimiento, refleja además una tasa más elevada de abandonos por un defectuoso cumplimiento de la profilaxis con antibióticos.

Las características basales fueron similares entre los distintos grupos. No se hallaron diferencias estadísticas entre los grupos en la mediana de edades o en la propor-

TABLA 1. Distribución de las características demográficas en los diferentes grupos

Característica	Pacientes con RVU		Pacientes sin RVU	
	Con profilaxis	Sin profilaxis	Con profilaxis	Sin profilaxis
Número	55	58	45	60
Sexo femenino/masculino	46/9	45/13	36/9	51/9
Edad mediana	3 años	2 años	2 años	2 años
Límites	3 meses-12 años	3 meses-9 años	3 meses-15 años	6 meses-17 años
Grado de RVU ^a : n(%)				
I	9 (16,2)	10 (17,2)		
II	28 (51,1)	29 (50,0)		
III	18 (32,5)	19 (32,7)		

^an: número de pacientes. El número entre paréntesis corresponde al porcentaje.

TABLA 2. Tasa y tipo de recurrencia de las IVU en los diferentes grupos

Tipo: n(%)	Pacientes con RVU		Pacientes sin RVU	
	Con profilaxis	Sin profilaxis	Con profilaxis	Sin profilaxis
Asintomático	0 (0,0)	3 (5,1)	1 (2,2)	4 (6,6)
Cistitis	6 (9,2)	9 (15,5)	1 (2,2)	8 (13,8)
Pielonefritis aguda	7 (12,9)	1 (1,7)	2 (4,5)	2 (3,3)
Ninguna	42 (79,6)	45 (75,6)	41 (91,1)	46 (76,7)

*n: número de pacientes. El número entre paréntesis corresponde al porcentaje.

ción de sexos de los pacientes. El grupo con RVU que recibió profilaxis antibiótica urinaria tenía una edad mediana 1 año mayor que los otros grupos, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En los pacientes con RVU, no hubo diferencias significativas en el grado de reflujo entre el grupo que recibió profilaxis antibiótica urinaria y el que no la recibió.

La tasa de resolución del RVU al cabo de 1 año de seguimiento fue de 37,5% (reflujo de grado I), 12,5% (reflujo de grado II) y 10% (reflujo de grado III). La tasa de resolución no difirió significativamente entre los grupos con o sin profilaxis antibiótica urinaria.

Recurrencia de las IVU

En la mayoría de los pacientes no hubo recurrencias de las IVU. La incidencia global de las IVU después de la pielonefritis, incluidos todos los grupos, fue del 20,1%. En los pacientes que no recibieron profilaxis antibiótica urinaria, la incidencia del 22,4% en los casos con RVU no fue significativamente diferente del 23,3% registrado en los casos sin RVU ($p = 0,9999$). En los niños que recibieron profilaxis antibiótica urinaria, la incidencia del 8,8% en los casos sin RVU no fue significativamente diferente del 23,6% registrado en los casos con RVU ($p = 0,0633$).

Cronología de las recurrencias

El 17,5% de las recurrencias ocurrió en los 3 primeros meses tras el episodio inicial de pielonefritis aguda; el 17,5%, entre 3 y 6 meses; el 12,0%, entre 6-9 meses, y el 53,0%, entre 9-12 meses.

Tipos de recurrencia (tabla 2)

La mayoría de las IVU recurrentes se diagnosticaron de cistitis: 9 en pacientes sin RVU (8,6%) y 15 en pacientes con RVU (13,3%). La recurrencia global de la pielonefritis fue escasa (12/218 pacientes, o 5,5%). Aunque el número de pacientes con pielonefritis repetida fue mayor en los casos con RVU que en los casos sin RVU (8 frente a 4, respectivamente), no hubo pruebas significativas de que el RVU aumentara las probabilidades de recurrencia de la pielonefritis aguda ($p = 0,3781$).

Recurrencia de la pielonefritis y profilaxis antibiótica urinaria (tabla 2)

En los pacientes con RVU no se observaron beneficios clínicos por el uso de la profilaxis antibiótica urinaria para prevenir la pielonefritis aguda. Se observó la

TABLA 3. Tasa de cicatrices renales después de la pielonefritis aguda en los diferentes grupos

	Pacientes con RVU		Pacientes sin RVU	
	Con profilaxis	Sin profilaxis	Con profilaxis	Sin profilaxis
Cicatrices renales	5/55 (9,0)	2/58 (3,4)	2/45 (4,5)	4/60 (6,6)

presencia de pielonefritis aguda recurrente en 7 pacientes que recibieron profilaxis antibiótica urinaria, en comparación con tan sólo 1 de los pacientes que no recibieron dicha profilaxis ($p = 0,0291$). En los 7 casos, los microorganismos causales eran resistentes al antibiótico empleado en la profilaxis.

Pielonefritis recurrente y grado de reflujo

Seis de los 8 pacientes con pielonefritis recurrente y RVU presentaban un reflujo de grado III. En los otros 2 pacientes el reflujo era de grado II. Cuatro de los pacientes sin reflujo presentaron un episodio recurrente de pielonefritis. En los casos con cistitis y RVU, el 46% de los pacientes presentaba un reflujo de grado III; el 40%, de grado II y el 14%, de grado I.

Cicatrices renales (tabla 3)

Sólo 13 de los 218 pacientes (5,9%) desarrollaron cicatrices renales identificadas por DMSA durante el año de seguimiento: 7 casos con RVU (6,2%) y 6 sin RVU (5,7%). Se hallaron unas tasas similares de cicatrices renales entre los pacientes que recibieron profilaxis y los que no la recibieron. Uno de los 19 pacientes con RVU de grado I (5,3%), 3 de los 57 con RVU de grado II (5,2%) y 5 de los 37 con RVU de grado III (13,5%) mostraron defectos parenquimatosos compatibles con cicatrices renales en la gammagrafía renal con DMSA subsiguiente. No hubo pruebas significativas de que el RVU aumentara las probabilidades de desarrollar cicatrices renales postpielonefriticas ($p = 0,9999$).

No se describieron efectos secundarios en relación con el uso de la profilaxis antibiótica urinaria.

DISCUSIÓN

La asociación bien conocida entre el RVU y la IVU ha llevado al concepto de que el RVU desempeña un papel patogénico en el desarrollo de las IVU, la pielonefritis aguda y las cicatrices renales. Este papel patogénico ha motivado las modalidades terapéuticas actuales diseñadas para evitar el daño parenquimatoso renal³. A pesar de la gran cantidad de trabajos publicados sobre el tema, ninguna de las consideraciones patogénicas o de las modalidades terapéuticas se ha validado rigurosamente. Las recomendaciones terapéuticas recientes se han basado en las opiniones de los expertos, más que en datos objetivos¹⁰.

En el presente estudio, los grupos de pacientes eran similares en cuanto a su distribución por sexos, edades y, en el caso del RVU, por grados. La distribución de los diferentes grados de RVU fue también similar a la descrita en trabajos anteriores, lo cual sugiere que los resultados no están sesgados por un número despropor-

cionado de pacientes con un determinado grado de reflujo^{6,11}. Además, la tasa de resolución del reflujo en nuestros pacientes es similar a las observadas en otras publicaciones¹².

Resulta difícil comparar la tasa de recurrencia de las IVU, el tipo de infección tras la recurrencia y la formación de cicatrices renales observados en este estudio y los hallados con anterioridad, y ello por diversos motivos: *a)* En los estudios anteriores se han incluido pacientes con cistitis y pielonefritis¹³⁻¹⁵. En los mismos trabajos, los diagnósticos de cistitis y pielonefritis aguda se han realizado basándose en datos clínicos y de laboratorio; sin embargo, se ha demostrado que ambas clases de datos no son fiables para el diagnóstico de la pielonefritis en los pacientes menores de 2 años¹⁶⁻¹⁸. Debido a que el curso natural de la cistitis y el de la pielonefritis pueden diferir, la inclusión de estos dos tipos de IVU en la selección inicial podría influir en la tasa y el tipo de recurrencias observadas en el seguimiento. *b)* En el International Reflux Study sólo se incluyó a pacientes con reflujo de grados III y IV^{13,14}. Hoberman et al incluyeron a pacientes con RVU de grado IV, así como a los que presentaban reflujo de grados I a III⁶. *c)* La duración del tratamiento intravenoso fue mayor en nuestro estudio que en la mayoría de los trabajos publicados. Aunque no se ha investigado sistemáticamente, la duración del tratamiento podría ser un factor que influyera en la formación de cicatrices renales.

La tasa global de recurrencias de las IVU es similar a la de Hoberman⁶ (al cabo de 6 meses, 6,3% en nuestro grupo y 8,5% en el de dicho autor) y a la del International Study Group¹³. En el South West Pediatric Nephrology Study Group (en el que también se incluyó sólo a pacientes con RVU de grados I a III) se observó que, en conjunto, el 17,6% de los pacientes presentaban una infección nueva¹⁵.

La tasa de recurrencias observada en nuestros pacientes con RVU que no recibieron profilaxis fue similar a la de los pacientes sin RVU. Este hallazgo será clínicamente significativo si se confirma en otros estudios, ya que el objetivo de la profilaxis antibiótica urinaria ha sido el de evitar el mayor riesgo postulado de recurrencia de las IVU en los pacientes con RVU. En los estudios anteriores a la época en que se comenzó a administrar sistemáticamente la profilaxis antibiótica urinaria a los pacientes con reflujo, se demostró que la tasa de recurrencias de la IVU en los pacientes con reflujo no difería significativamente de la tasa observada en los pacientes con IVU sin RVU^{19,20}.

Al menos el 80% de nuestros pacientes no presentó recurrencias de la IVU durante el período de 1 año de observación. En los que presentaron una IVU, la cistitis fue el tipo más común de infección. Además, no se observaron diferencias en el patrón de recurrencias entre los pacientes con y sin RVU. Después de 1 año de seguimiento, la tasa de recurrencias de la pielonefritis aguda fue escasa. Antes de que se dispusiera de la gammagrafía renal con DMSA, Govan et al²¹, al definir el lugar de la infección mediante una valoración bacteriológica, señalaron que después de la pielonefritis aguda la mayoría de las recurrencias consistían en cistitis. Estos datos difieren de los hallados por Jodal et al quienes, en representación de la rama europea del estudio sobre el reflujo, observaron que, en la mayoría de los pacien-

tes sometidos a profilaxis que presentaron recurrencias, éstas consistían en pielonefritis¹³. Sin embargo, no todos sus pacientes presentaron inicialmente una pielonefritis aguda y en la población del estudio se incluyeron pacientes con reflujo de grado IV. Además, la mayor tasa de recurrencias se observó en los pacientes menores de 1 año, y el diagnóstico se basó en datos clínicos. Como hemos mencionado anteriormente, en los niños menores de 2 años resulta difícil realizar el diagnóstico de pielonefritis basándose exclusivamente en la clínica.

Se cree actualmente que el RVU de grado \geq II aumenta la incidencia de la pielonefritis aguda, al permitir que la orina infectada llegue al riñón, lo que tendría una particular importancia en los casos de reflujo intrarrenal²². En estudios realizados en cerditos y cerdos adultos se ha demostrado que sólo los animales infectados con RVU desarrollan infección del parénquima renal^{23,24}. Nosotros no hemos observado un efecto global del RVU sobre el desarrollo de pielonefritis aguda. Sin embargo, al analizar el papel del RVU como factor predisponente para desarrollar una pielonefritis aguda, el valor observado de *p* (0,3781) podría indicar una relación que simplemente no se detectó en este estudio, por lo cual estaría justificado emprender nuevos estudios con un mayor número de pacientes.

Al revisar los trabajos donde se ha empleado la gammagrafía renal con DMSA para definir el papel patogénico del reflujo en la pielonefritis aguda, se obtienen datos contradictorios. Algunos estudios apoyan el papel del RVU en el desarrollo de la pielonefritis aguda, mientras que otros no lo apoyan²⁵⁻³⁰. Además, la selección de los pacientes está sesgada hacia la asociación entre el reflujo y la pielonefritis, debido a que en muchos casos se practicó la CUMS únicamente por el resultado anormal de la gammagrafía renal con DMSA²⁸.

En sus estudios en cerditos con pielonefritis bilateral, Ransley et al observaron la aparición de cicatrices sólo en los riñones cuyos uréteres presentaban reflujo²³. Nosotros no observamos que el RVU leve o moderado fuera un factor predisponente para el desarrollo de cicatrices renales. La incidencia de cicatrices renales tras la pielonefritis aguda fue escasa y se observó con la misma frecuencia en los pacientes sin reflujo.

La menor tasa de cicatrices renales en este estudio no puede explicarse por la edad de nuestra población, dado que la mayoría de los pacientes eran menores de 5 años y, por lo tanto, el efecto de la pielonefritis aguda sobre las cicatrices renales habría sido más manifiesto. Se ha sugerido que los niños mayores presentan una tasa igual o mayor de cicatrices renales después de la pielonefritis aguda^{11,31}. Sin embargo, en ambos estudios la repetición de la gammagrafía renal con DMSA se realizó 3 meses después del episodio agudo, intervalo que sería demasiado breve para diferenciar entre los cambios inflamatorios parenquimatosos y las cicatrices renales, como han mostrado otros autores³².

En estudios anteriores en los que se empleó la gammagrafía renal con DMSA para valorar las cicatrices renales, no se apoya el concepto de que el RVU predispone a las cicatrices renales en los pacientes con pielonefritis aguda³³⁻³⁵. En una revisión y un meta-análisis recientes se observó que el RVU primario tenía escaso valor para predecir el daño renal en los pacientes hospitalizados por IVU. Los autores también subrayaron que

el daño renal ocurre a menudo en pacientes con IVU pero sin RVU demostrable³⁶.

Se ha postulado la existencia de una relación entre el grado del RVU y las cicatrices renales después de la pielonefritis aguda. Mediante la gammagrafía renal con DMSA se ha observado que las cicatrices renales después de la pielonefritis aguda son más frecuentes en los casos con mayor grado de reflujo³⁷. Este hallazgo concuerda con los resultados de la experimentación animal, donde el reflujo intrarrenal, aunque teóricamente podría ocurrir incluso en los casos con un bajo grado de reflujo, sólo se ha demostrado en los reflujo de mayor grado. En este estudio, la mayoría de los pacientes con recurrencia de la pielonefritis presentaban RVU de grado III.

En cambio, la relación entre el grado de reflujo y las cicatrices renales después de una pielonefritis aguda ha sido cuestionada por Winberg et al³⁸. Estos autores, con empleo de la pielografía IV para detectar las cicatrices renales durante el seguimiento de los niños con IVU "habIVUalmente febriles", hallaron que de los 23 riñones que desarrollaron cicatrices, éstas no se observaron en ningún caso de RVU de grado IV, mientras que existían en 15 casos con reflujo de grados 0 a II³⁸.

La incidencia de cicatrices renales es baja en este estudio, en comparación con otras publicaciones anteriores^{10,11,31}. En el presente estudio, la gammagrafía renal con DMSA para valorar las cicatrices renales se repitió 6 meses después del episodio agudo. La incidencia más elevada de cicatrices renales aparece en las series en las que se ha repetido la gammagrafía renal con DMSA 3 meses después del episodio agudo^{11,31}. Hoberman⁶, al estudiar de nuevo a los pacientes 6 meses después de la IVU inicial, observó una tasa de cicatrices renales entre el 16,9% y el 13,6% (tratamiento oral e IV).

Se ha demostrado en cerditos que el tratamiento antibiótico disminuye la incidencia de cicatrices renales en los animales con RVU²³. Nuestros pacientes recibieron tratamiento antibiótico IV durante 5 a 7 días, a diferencia de otros estudios anteriores en los que se emplearon plazos más cortos. Sin embargo, se desconoce si la mayor duración del tratamiento intravenoso puede disminuir la incidencia de las cicatrices renales después de la pielonefritis aguda.

El objetivo del uso prolongado de la profilaxis antibiótica urinaria en los pacientes con RVU es mantener estéril el tracto urinario y evitar así el desarrollo de pielonefritis aguda y la formación de cicatrices renales.

Nuestros datos indican que la profilaxis antibiótica urinaria en los pacientes con RVU de grados I a III no disminuye la incidencia global de las IVU recurrentes, la tasa de pielonefritis o la formación de cicatrices renales. En nuestros pacientes, la profilaxis aumentó las probabilidades de desarrollar pielonefritis. Además, debido a que la mayoría de los pacientes presentaban cistitis en el seguimiento y a que la tasa de pielonefritis y cistitis no es diferente entre los grupos con y sin profilaxis, no parece que esté indicado el uso prolongado de los antibióticos.

El uso de la profilaxis antibiótica urinaria en los pacientes con RVU no se ha investigado previamente mediante ensayos de distribución aleatoria donde se incluyera un grupo no tratado. A diferencia de los estudios iniciales donde los pacientes con RVU que recibieron profilaxis no presentaron apenas recurrencias de las infecciones³⁹, los estudios posteriores de pacientes que re-

cibieron profilaxis antibiótica urinaria han demostrado que la tasa de nuevas infecciones en los pacientes con RVU es tan alta como la observada en nuestro grupo de pacientes sin profilaxis^{12,40}. Además, la revisión sistemática de los ensayos controlados de distribución aleatoria sobre el uso de antibióticos para prevenir las IVU en la infancia demuestra que existen dudas considerables sobre si la administración prolongada de dosis bajas de antibióticos sirve para evitar las IVU en los niños^{41,42}, especialmente teniendo en cuenta que no se ha incluido un grupo sin tratamiento³⁹.

El objetivo de la profilaxis antibiótica urinaria consiste en reducir la incidencia de las cicatrices renales al disminuir los episodios de pielonefritis aguda. Nuestros datos muestran que la tasa de recurrencias de la pielonefritis aguda es más bien baja y que, al final del período de seguimiento de 1 año, no existen diferencias significativas en la tasa de cicatrices renales, independientemente del uso de la profilaxis antibiótica. Finalmente, la tasa de cicatrices renales es similar en los pacientes que reciben la profilaxis antibiótica urinaria y en los que no la reciben y se tratan en cada episodio de infección aguda del tracto urinario^{13,43,44}.

El presente trabajo es el primero que aborda estos debatidos temas mediante un ensayo controlado de distribución aleatoria. El tamaño de la muestra se potenció para detectar una diferencia clínicamente significativa del 20% en cuanto al efecto del RVU sobre la recurrencia de la infección, la pielonefritis aguda, las cicatrices renales y el uso de la profilaxis antibiótica urinaria. El tamaño de la muestra se calculó de 60 pacientes por grupo. Desde el comienzo del ensayo quedó claro que la tasa de abandonos en el grupo de la profilaxis era mayor de la prevista. El análisis basado en el tratamiento está sesgado hacia el hallazgo de una diferencia significativa entre los grupos. El hecho de que no halláramos tal diferencia significativa, unido a que los resultados de los objetivos a analizar fueran muy similares entre los grupos, sugiere que el uso de un método de intención de tratar o la incorporación específica de pacientes en los grupos de profilaxis con el fin de completar el número de pacientes no hubieran modificado las conclusiones de este estudio.

En resumen, después de 1 año de seguimiento, nuestro estudio sugiere que el RVU leve o moderado no aumenta la incidencia de IVU, pielonefritis o cicatrices renales después de un episodio agudo de pielonefritis. Además, el estudio no apoya que la profilaxis antibiótica urinaria desempeñe algún papel para evitar la recurrencia de la infección y el desarrollo de cicatrices renales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baker R, Maxted W, Maylath J, Shuman I. Relation of age, sex and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol.* 1966;95:27-32.
2. Arant BS Jr. Vesicoureteral reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis.* 1991;17:491-511.
3. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteral reflux. *Arch Dis Child.* 2003;88:688-94.
4. Garin EH, Campos A, Homsey Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12:249-56.
5. Linshaw MA. Controversies in childhood urinary tract infections. *World J Urol.* 1999;17:383-95.

6. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus intravenous therapy for urinary tract infection in young febrile children. *Pediatrics*. 1999;104:79-86.
7. 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;148:1726-32.
8. De Sadeleer C, Tondeur M, Melis K, et al. A multicenter trial on interobserver reproducibility in reporting on 99mTc-DMSA planar scintigraphy: a Belgian survey. *J Nucl Med*. 2000;41:23-6.
9. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius T. International Reflux Study in Children writing committee: international system of radiographic grading of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol*. 1985;15:105-9.
10. Elders JS, Peters CA, Arant BS Jr, et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines: panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*. 1997;157:1846-51.
11. Gonzalez E, Papazyan JP, Girardin E. Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesion after an episode of acute pyelonephritis. *J Urol*. 2005;173:571-4.
12. Schwab CW Jr, Wu HY, Selman H, Smith GH, Snyder HM III, Canning DA. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15 year perspective. *J Urol*. 2002;168:2594-9.
13. Jodal U, Koskimies O, Hanson E, et al. Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operation or long-term antibacterial prophylaxis: the International Reflux Study in Children. *J Urol*. 1992;148:1650-2.
14. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grade III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). *J Urol*. 1992;148:1667-73.
15. Arant BS Jr. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: follow up studies of infants and young children: a preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol*. 1992;148:1683-7.
16. Ilyas M, Mastin ST, Richard GA. Age-related radiological imaging in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:30-4.
17. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:11-7.
18. Campos A, Chedda H, Garin EH. Dimercaptosuccinic acid scintigraphy (DMSA) evaluation of febrile urinary tract infection (UTI) in children: prospective study and correlations. *J Invest Med*. 1996;44:19A.
19. Kunin CM, Deutscher R, Paquin A Jr. Urinary tract infection in school children: an epidemiological, clinical, and laboratory study. *Medicine (Baltimore)*. 1964;43:91-130.
20. Fair WR, Govan DE. Influence of vesico-ureteral reflux on the response to treatment of urinary tract infection in female children. *Br J Urol*. 1976;48:111-7.
21. Govan DE, Palmer JM. Urinary tract infection in children: the influence of successful antireflux operation in morbidity from infection. *Pediatrics*. 1969;44:677-84.
22. Rolleston GL, Mailing TMJ, Hodson CJ. Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch Dis Child*. 1974;49:531-9.
23. Ransley PG, Risdon RA. Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy in the evaluation of the early pyelonephritis scar. *Kidney Int*. 1981;20:733-42.
24. Coulthard MG, Flecknell P, Orr H, Manas D, O'Donnell M. Renal scarring caused by vesicoureteral reflux and urinary infection: a study in pigs. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:481-4.
25. Jantausch BA, Wiedermann B, Hull SI, et al. *Escherichia coli* virulence factors and 99mTc-dimercaptosuccinic acid renal scan in children with febrile urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:343-9.
26. Tappin DM, Murphy AV, Mocan H, et al. A prospective study of children with first acute symptomatic *E coli* urinary tract infection: early 99mTechnetium dimercaptosuccinic acid scan appearance. *Acta Paediatr Scand*. 1989;78:923-9.
27. Ditchfield MR, De Campo JF, Cook DJ, et al. Vesicoureteral reflux: an accurate predictor of acute pyelonephritis in childhood urinary tract infection? *Radiology*. 1994;190:413-5.
28. Verber IG, Stradley MR, Meller ST. 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan as first investigation of urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1988;63:1320-5.
29. Bjorgvinsson E, Majd M, Egli KD. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and 99mTc-DMSA scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157:539-43.
30. Melis K, Vandevivere J, Hoskens C, Vervaeke A, Sand A, Van Acker KJ. Involvement of the renal parenchyma in acute urinary tract infection: the contribution of 99mTc dimercaptosuccinic acid scan. *Eur J Pediatr*. 1992;151:536-9.
31. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet*. 1997;349:17-9.
32. Jakobsson B, Svensson L. Transient pyelonephritic changes on 99mTechnetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. *Acta Paediatr*. 1997;86:803-7.
33. Jakobson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child*. 1994;70:111-5.
34. Ditchfield MR, Grimwood K, Cook DJ, et al. Persistent renal cortical scintigram defects in children 2 years after urinary tract infection. *Pediatr Radiol*. 2004;34:465-71.
35. Rushton G, Majd M, Jantausch B, Wiedermann BL, Belman AB. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol*. 1992;147:1327-32.
36. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteral reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:739-44.
37. Scherz HC, Downs TM, Caesar R. The selective use of dimercaptosuccinic acid renal scans in children with vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1994;152:628-31.
38. Winberg J, Bollgreen I, Kallenius G, Molby R, Svenson SB. Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. *Pediatr Clin North Am*. 1982;29:801-12.
39. Smellie JM, Katz G, Gruneberg RN. Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary tract infection. *Lancet*. 1978;2:175-8.
40. Hellerstein S, Nickell E. Prophylactic antibiotics in children at risk for urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:506-10.
41. Le Saux N, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *CMAJ*. 2000;165:523-9.
42. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2001;138:868-74.
43. Olbing H, Claesson I, Ebel KD, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European Branch). *J Urol*. 1992;148:1653-6.
44. Lenaghan D, Whitaker JG, Jensen F, Stephens FD. The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney. *J Urol*. 1976;115:728-30.