

Profilaxis antibiótica continua en pacientes con reflujo vesicoureteral: menos es más

Alejandro Balestracci^{ja,b} , Laura Beaudoin^a 

El objetivo de la administración de profilaxis antibiótica continua (PAC) en pacientes con reflujo vesicoureteral (RVU) es disminuir la recurrencia de pielonefritis y el desarrollo de cicatrices renales. Si bien se han llevado a cabo varios ensayos clínicos sobre el tema, sus resultados son dispares debido a la heterogeneidad de sus diseños y a diferencias en las características de los pacientes incluidos (sexo, grado de RVU, edad, etc.). Entre los más relevantes, el estudio RIVUR fue un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo que evaluó 607 pacientes (solo el 8 % de sexo masculino) entre 2 y 71 meses con RVU grado I-IV diagnosticado luego de haber presentado un episodio de infección del tracto urinario (ITU). En el grupo de intervención la PAC redujo un 50 % el riesgo de recurrencia, con un mayor beneficio en los casos cuya ITU índice fue febril y en aquellos con disfunción vesicointestinal.¹ El estudio PRIVENT, otro ensayo clínico controlado con placebo doble ciego que incluyó 576 pacientes (no todos con RVU), demostró una reducción modesta (6 %) de recurrencia en el grupo de intervención, independientemente de la presencia de RVU.² Debe destacarse que ambos estudios tenían predominio de mujeres y de RVU de bajo grado (I-III), por lo que se trataba de poblaciones

de bajo riesgo, dificultando generalizar estos resultados a pacientes con mayor gravedad.^{1,2} Por el contrario, otros estudios no mostraron beneficio o, como ocurrió en el Swedish Reflux Study que incluyó 203 pacientes entre 1 y 2 años con RVU grado III-IV, el beneficio solo se observó en niñas. Asimismo, una revisión de Cochrane que incluyó los estudios mencionados anteriormente demostró ausencia de beneficio de la PAC para prevenir la recurrencia.³ Recientemente, se publicaron los resultados del estudio PREDICT, un nuevo ensayo clínico abierto (antibiótico vs. no tratamiento) que involucró 292 pacientes (el 77 % varones) de 1 a 5 meses de edad con RVU grado III-V que no habían presentado ITU.⁴ Por consiguiente, se trató de una cohorte que difería de las anteriores, en las cuales predominaban pacientes de sexo femenino, de mayor edad, que ya habían presentado al menos una ITU y que tenían RVU de bajo grado. Como resultado, se observó que la PAC redujo significativamente el riesgo de ITU (*hazard ratio* 0,55; IC95 % 0,35-0,86); este beneficio fue mayor en las niñas con RVU grado IV o V. Notoriamente, el 64,4 % de los pacientes sin tratamiento no desarrollaron ITU, por lo que el número necesario a tratar fue de 7 pacientes durante 2 años para prevenir un episodio de ITU; finalmente los autores

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10242>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10242.eng>

Cómo citar: Balestracci A, Beaudoin L. Profilaxis antibiótica continua en pacientes con reflujo vesicoureteral: menos es más. *Arch Argent Pediatr* 2024;122(3):e202310242.

^a Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

^b Subcomisión de Investigación, Sociedad Argentina de Pediatría. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Alejandro Balestracci: abalestracci@yahoo.com.ar



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

concluyeron que si bien los resultados fueron numéricamente significativos, su beneficio clínico fue dudoso.

A su vez, para el otro objetivo fundamental de la PAC, que consiste en prevenir el daño renal, ninguno de estos estudios ha demostrado ser útil. Sin embargo, esta medida de resultado fue un objetivo secundario de los mismos, por lo que carecieron de adecuado poder para obtener conclusiones sólidas. Un metaanálisis que incluyó 1076 niños confirmó lo encontrado en los estudios individuales, sin embargo el tamaño muestral analizado también resultó insuficiente ya que se hubieran necesitado 8000 pacientes para alcanzar una potencia adecuada.⁵

No menos importante en la evaluación de riesgo-beneficio de esta estrategia es la posibilidad de inducir resistencia bacteriana y de modificar la microbiota intestinal. En este sentido, un metaanálisis publicado en el año 2018 demostró que la PAC aumentó 6,4 veces el riesgo de multirresistencia antibiótica. En la misma línea, en el reciente estudio PREDICT, los pacientes del grupo intervención que presentaron ITU tuvieron un mayor rescate de bacterias no-*Escherichia coli* y con mayor resistencia antibiótica.⁴ Por último, otros factores que deben considerarse antes de iniciar PAC, son el estado de control de esfínteres, la adherencia percibida a la medicación, la elección de los cuidadores, la duración del tratamiento y el costo de la medicación.⁶ En relación a esto último, un análisis de costo-efectividad basado en los datos del estudio RIVUR concluyó que el tratamiento en los niños con RVU de bajo grado (I-III) no resultó ser costo-efectivo.

Deberíamos preguntarnos si los resultados de estas investigaciones son extrapolables al medio en el que desempañamos nuestra práctica clínica habitual. La mayoría de estos estudios se basaron en la administración de trimetoprima-sulfametoxazol, que podría no ser la mejor opción si la resistencia antibiótica local al mismo es alta. Por otro lado, se han incluido pacientes en quienes el diagnóstico de RVU se realizó a partir de hallazgos ecográficos prenatales sin que hubieran presentado una ITU índice; en nuestra experiencia muchas veces no contamos con un estudio ecográfico prenatal confiable y la gran mayoría de los pacientes que recibimos tiene el antecedente de ya haber presentado

una o varias infecciones. Otro punto a tener en cuenta es la celeridad con la que probablemente hayan sido tratadas las nuevas infecciones en los pacientes enrolados. Es esperable que ante el desarrollo de una ITU, los pacientes en protocolo hayan sido tratados rápidamente, tanto porque sus cuidadores fueron alertados para el reconocimiento precoz de los síntomas de infección como a que presumiblemente contaron con alta accesibilidad a la atención médica. Dado que es sabido que la demora en la iniciación del tratamiento favorece al desarrollo de daño parenquimatoso,⁶ es probable que esta situación haya influenciado en el desarrollo de nuevas escaras renales en los participantes. De manera similar, la posibilidad de tratamiento precoz también pudo haber disminuido la posibilidad de hospitalización. Finalmente, debe considerarse que la tasa de adherencia al tratamiento en el contexto de una investigación suele ser mayor a la del mundo real, siendo este otro aspecto que puede incidir en los resultados que se obtengan en la práctica clínica usual.

En conclusión, la evidencia disponible nos ha hecho pasar de la indicación universal de la PAC en los pacientes con RVU a un uso selectivo en pacientes de riesgo.⁷ Estudios que permitan una mejor estratificación de los grupos de riesgo permitirá reducir aún más sus indicaciones, las cuales podrían ser considerablemente más precisas con el aporte de investigaciones locales. ■

REFERENCIAS

1. RIVUR Trial Investigators; Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2367-76.
2. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1748-59.
3. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD001534.
4. Morello W, Baskin E, Jankauskiene A, Yalcinkaya F, et al. Antibiotic Prophylaxis in Infants with Grade III, IV, or V Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med.* 2023;389(11):987-97.
5. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, Ronfani L, Montini G. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017;139(5):e20163145.
6. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics.* 2021;147(2):e2020012138.
7. Ramírez F, Exeni A, Alconcher L, Coccia P, et al. Guía para el diagnóstico, estudio y tratamiento de la infección urinaria: actualización 2022. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(5):S69-87.