

Carmen Luengo Serrano

**PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN NIÑOS CON REFLUJO VESICoureTERAL:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

TRABAJO FIN DE GRADO

Dirigido por el *Dr. Joaquín Escribano Subías*

Grado de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI

**REUS
2024**

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Definición	7
1.2. Incidencia	8
1.3. Fisiopatología	8
1.4. Clínica	8
1.4.1. Complicaciones	8
1.5. Diagnóstico	8
1.6. Tratamiento	9
1.6.1. Tratamiento conservador	9
1.6.1.1. Medidas higiénicas generales	9
1.6.1.2. Profilaxis antibiótica	10
1.6.2. Tratamiento quirúrgico	10
2. OBJETIVOS	10
2.1. Por qué es importante esta revisión sistemática	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS	11
3.1. Métodos de búsqueda	11
3.2. Criterios de selección de estudios	11
3.3. Evaluación riesgo de sesgos	12
3.4. Grados de evidencia y fuerza de las recomendaciones	12
3.5. Resultados evaluados	13
3.6. Método estadístico	14
4. RESULTADOS	14
4.1. Selección de estudios	14
4.2. Síntesis y análisis de los estudios incluidos	15
4.2.1. Hoberman 2014 (véase tabla anexo 2)	15
4.2.1.1. Resumen	15
4.2.1.2. Análisis	17
4.2.2. Roussey Kesler 2008 (véase tabla anexo 3)	17
4.2.2.1. Resumen	17
4.2.2.2. Análisis	18
4.2.3. Pennesi 2008 (véase tabla anexo 4)	18
4.2.3.1. Resumen	18
4.2.3.2. Análisis	19
4.2.4. Craig 2009 (véase tabla anexo 5)	20
4.2.4.1. Resumen	20
4.2.4.2. Análisis	21
4.2.5. Hari 2015 (véase tabla anexo 6)	21
4.2.5.1. Resumen	21
4.2.5.2. Análisis	23
4.2.6. Garin 2006 (véase tabla anexo 7)	23
4.2.6.1. Resumen	23
4.2.6.2. Análisis	24
4.2.7. Morello 2023 (véase tabla anexo 8)	24
4.2.7.1. Resumen	24
4.2.7.2. Análisis	26
4.2.8. Espino 2012 (véase tabla anexo 9)	27

4.2.8.1.	Resumen	27
4.2.8.2.	Análisis	27
4.2.9.	Brandström 2011 (véase tabla anexo 10)	27
4.2.9.1.	Resumen	27
4.2.9.2.	Análisis	29
4.2.10.	Montini 2008 (véase tabla anexo 11)	29
4.2.10.1.	Resumen	29
4.2.10.2.	Análisis	30
4.2.11.	Williams 2019 (véase tabla anexo 12)	31
4.2.11.1.	Resumen	31
4.2.11.2.	Análisis	32
4.3.	Resultado de los metaanálisis	32
4.3.1.	Metaanálisis 1: efecto de la profilaxis en ITUs recurrentes en grados RVU I-II	33
4.3.2.	Metaanálisis 2: efecto de la profilaxis en ITUs recurrentes en grados RVU III-V	34
4.3.3.	Metaanálisis 3: efecto de la profilaxis en el daño renal.	36
5.	DISCUSIÓN	37
5.1.	Limitaciones	38
6.	CONCLUSIÓN	39
	ANEXOS	40
	ANEXO 1: Estudios clínicos excluidos	40
	ANEXO 2: Tabla de síntesis Hoberman 2014	40
	ANEXO 3: Tabla de síntesis Roussey – Kesler 2008	41
	ANEXO 4: Tabla de síntesis Pennesi 2008	42
	ANEXO 5: Tabla de síntesis Craig 2009	44
	ANEXO 6: Tabla de síntesis Hari 2015	46
	ANEXO 7: Tabla de síntesis Garin 2006	47
	ANEXO 8: Tabla de síntesis Morello 2023	49
	ANEXO 9: Tabla de síntesis Espino 2012	51
	ANEXO 10: Tabla de síntesis Brandström 2011	52
	ANEXO 11: Tabla de síntesis Montini 2009	54
	ANEXO 12: Tabla de síntesis Williams 2019	56
	BIBLIOGRAFÍA	58

RESUMEN

Introducción. El reflujo vesicoureteral (RVU) provoca el retroceso de la orina a través del uréter. Las infecciones del tracto urinario (ITU) asociadas con RVU han sido identificadas como una causa potencial de daño parenquimatoso renal permanente en niños con esta patología. Por ello, los enfoques de tratamiento se han centrado en la prevención de las ITUs recurrentes mediante profilaxis antibiótica y/o corrección quirúrgica.

Objetivo. Evaluar la evidencia disponible sobre los beneficios y perjuicios de la profilaxis antibiótica para prevenir las ITUs recurrentes, daño renal y resistencias microbianas en niños con RVU, clasificándolos según grados de dilatación.

Material y métodos. Se realizó la búsqueda en el *Clinical Queries* de Pubmed y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL). Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y una revisión sistemática (RS) que comparaban la profilaxis antibiótica con placebo / no tratamiento en niños con diferentes grados de RVU. El resultado primario analizado fue la disminución de recurrencias de ITU. Por otro lado los resultados secundarios fueron la aparición de nuevas cicatrices renales o daño renal, y la resistencia antibiótica. Estas variables fueron analizadas mediante un metaanálisis siguiendo el modelo de efectos aleatorios (*Mantel-Haenszel*).

Resultados. Siguiendo los criterios de selección que se establecieron, se incluyeron diez ECAs y una RS con un total de 1258 niños.

En cuanto a la disminución de ITUs recurrentes en pacientes con RVU I-II se obtuvo un OR 0,61; IC95% (0,26-1,46); p-value= 0,166. No hubo diferencias significativas entre usar profilaxis o placebo. Respecto a la disminución de ITUs recurrentes en pacientes con RVU III-V, se obtuvo un OR 0,65; IC95% (0,39-1,07); p-value= 0,050. El resultado global no fue estadísticamente significativo; pero cabe destacar que en análisis por subgrupos, el subgrupo con un menor riesgo de sesgo, sí que resultó ser estadísticamente significativo (OR: 0,54; IC95%(0,40-0,74)), por lo que podríamos replantearnos la actuación terapéutica.

En cuanto al daño renal el resultado estadístico fue: OR: 1,05; IC95%(0,81-1,15); p-value= 0,647. Observamos que tampoco fue estadísticamente significativo por lo que no demostró una ventaja de la profilaxis en comparación con placebo / no tratamiento.

Conclusiones: no se ha podido demostrar un beneficio clínico del uso de profilaxis antibiótica en vez de placebo o no tratamiento en pacientes con RVU e ITUs recurrentes, tampoco por grado de dilatación del RVU, ni para disminuir el daño renal. Cabe destacar que en el grupo de RVU III-V, el subgrupo analizado de los ensayos clínicos con mayor evidencia y menor riesgo de sesgo sí obtuvo un resultado estadísticamente significativo, por lo que apoya el uso de profilaxis en pacientes con RVU III-V. Por otro lado, en estos ensayos se demuestra una alta tasa de resistencias bacterianas en el grupo de profilaxis, por lo que el uso de antibiótico sería controvertido.

Palabras clave. Infecciones del tracto urinario recurrentes, reflujo vesicoureteral, profilaxis antibiótica, grados de reflujo vesicoureteral, daño renal, resistencias microbianas.

RESUM

Introducció. El reflux vesicoureteral (RVU) provoca el retrocés de l'orina a través de l'urèter. Les infeccions del tracte urinari (ITU) associades amb RVU han estat identificades com una causa potencial de dany parenquimatos renal permanent en nens amb aquesta patologia. Per això, els enfocaments de tractament s'han centrat en la prevenció de les ITUs recurrents mitjançant profilaxi antibiòtica i/o correcció quirúrgica.

Objectiu. Avaluar l'evidència disponible sobre els beneficis i perjudicis de la profilaxi antibiòtica per prevenir les ITUs recurrents, dany renal i resistències microbianes en nens amb RVU, classificant-los segons graus de dilatació.

Material i mètodes. Es va realitzar la recerca en el *Clinical Queries* de Pubmed i el *Registre Cochrane Central d'Assaigs Controlats* (CENTRAL). Es van incloure assaigs clínics aleatoritzats (ECA) i una revisió sistemàtica (RS) que comparaven la profilaxi antibiòtica amb placebo / no tractament en nens amb diferents graus de RVU. El resultat primari analitzat va ser la disminució de recurrències d'ITU. D'altra banda, els resultats secundaris van ser l'aparició de noves cicatrius renals o dany renal, i la resistència antibiòtica. Aquestes variables van ser analitzades mitjançant una metaanàlisi seguint el model d'efectes aleatoris (*Mantel-Haenszel*).

Resultats. Seguint els criteris de selecció que es van establir, es van incloure deu ECA i una RS amb un total de 1258 nens.

En quant a la disminució d'ITUs recurrents en pacients amb RVU I-II es va obtenir un OR 0,61; IC 95% (0,26-1,46) p-value=0,166. No hi va haver diferències significatives entre usar profilaxi o placebo. Respecte a la disminució d'ITUs recurrents en pacients amb RVU III-V, es va obtenir un OR 0,65; IC95% (0,39-1,07) p-value= 0,050. El resultat global no va ser estadísticament significatiu; però cal destacar que en l'anàlisi per subgrups, el subgrup amb un menor risc de biaix, sí que va resultar ser estadísticament significatiu (OR:0,54; IC95% (0,40-0,74)), per la qual cosa podríem replantejar-nos l'actuació terapèutica.

En quant al dany renal, el resultat estadístic va ser: OR:1,05; IC95% (0,81-1,15); p-value= 0,647. Observem que tampoc va ser estadísticament significatiu per la qual cosa no va demostrar un avantatge de la profilaxi en comparació amb placebo / no tractament.

Conclusions. No s'ha pogut demostrar un benefici clínic de l'ús de profilaxi antibiòtica en comptes de placebo o no tractament en pacients amb RVU i ITUs recurrents, tampoc per grau de dilatació de RVU, ni per disminuir el dany renal. Cal destacar que en el grup de RVU III-V, el subgrup analitzat dels assaigs clínics amb major evidència i menor risc de biaix sí que va obtenir un resultat estadísticament significatiu, per la qual cosa dona suport a l'ús de profilaxi en pacients amb RVU III-V. D'altra banda, en aquests assaigs es demostra una alta taxa de resistències bacterianes en el grup de profilaxi, pel que l'ús d'antibiòtic seria controvertit.

Paraules clau. Infeccions del tracte urinari recurrents, reflux vesicoureteral, profilaxi antibiòtica, graus de reflux vesicoureteral, dany renal, resistències microbianes.

ABSTRACT

Introduction. Vesicoureteral reflux (VUR) causes the backward flow of urine through the ureter. Urinary tract infections (UTIs) associated with VUR have been recognized as a potential cause of permanent renal parenchymal damage in children with this condition. As a result, treatment approaches have focused on preventing recurrent UTIs through antibiotic prophylaxis and/or surgical correction.

Objectives. To assess the available evidence regarding the benefits and damage of antibiotic prophylaxis in preventing recurrent UTIs, renal damage, and microbial resistance in children with VUR, classifying them according to degrees of dilation.

Material and methods. The research was conducted in PubMed's Clinical Queries and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Were included randomized clinical trials (RCTs) and a systematic review (SR) comparing antibiotic prophylaxis with placebo or no treatment in children with different grades of VUR. The primary outcome analyzed was the reduction in UTI recurrences. Additionally, secondary outcomes included the occurrence of new renal scars or renal damage, and antibiotic resistance. This variables were analyzed using a meta-analysis following the random-effects model (Mantel-Haenszel).

Results. Following the established selection criteria, ten RCTs and one SR were included with a total of 1258 children.

Regarding the reduction of recurrent UTIs in children with VUR I-II, was obtained the following results: OR: 0,61; CI95% (0,26-1,46); p-value=0,166. There were no significant differences between using prophylaxis or placebo. As for the reduction of recurrent UTIs in patients with VUR III-V the results were: OR: 0.65; CI95% (0,39-1,07); p-value= 0,050. The overall result was not statistically significant; however, it is noteworthy that in subgroup analysis, the subgroup with a lower risk of bias was statistically significant (OR: 0,54; IC95%(0,40-0,74)), so we could reconsider therapeutic intervention.

About renal damage, the statistical result was: OR: 1,05; IC95%(0,81-1,15); p-value= 0,647. We observe that it was also not statistically significant, indicating no advantage of prophylaxis compared to placebo / no treatment.

Conclusions. A clinical benefit of using antibiotic prophylaxis over placebo or no treatment in patients with VUR and recurrent UTIs has not been demonstrated, regardless of the grade of VUR, nor for reducing renal damage. It is noteworthy that in the VUR III-V group, the subgroup analyzed from trials with higher evidence and lower risk of bias provided a statistically significant result, supporting the use of prophylaxis in patients with VUR III-V. on the other hand, these trials demonstrate a high rate of bacterial resistance in the treatment group, raising controversy over the use of antibiotics.

Key words. Recurrent urinary tract infections, vesicoureteral reflux, antibiotic prophylaxis, grades of vesicoureteral reflux, renal damage, microbial resistance.

LISTADO DE ABREVIATURAS

RVU Reflujo Vesicoureteral

VUR Vesicourethelial Reflux

ITU Infección del tracto urinario

UTI Urinary Tract Infection

STING Subureteral Transurethral Injection

HIT Hydrodistention Implantation Technique

CENTRAL Cochrane Central de Ensayos Controlados

ECA Ensayo clínico aleatorizado

RCT Randomized Clinical Trial

DMSA Gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico

CUMS Cistouretrografía Miccional Seriada

ECO Ecografía

TMP-SMX Trimetoprim Sulfametoxazol

TFG Tasa de filtrado glomerular

RS Revisión sistemática

SR Systematic Review

ICTRP International Clinical Trials Register

IC intervalo de confianza

CI confidence Interval

OR ods ratio

AA Alto riesgo de sesgo

BB bajo riesgo de sesgo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición

El reflujo vesicoureteral (RVU) se define como el retroceso no fisiológico de la orina desde la vejiga hacia el uréter. Puede ser primario o secundario. Se considera primario cuando no hay una causa evidente, y se presume que es debido a un defecto anatómico y/o funcional en la unión vesicoureteral. Por el contrario, el RVU secundario es aquel que sí es causado por una patología subyacente, como una obstrucción uretral anatómica (las válvulas de uretra posterior por ejemplo) o funcional (vejiga neurógena). Para nuestra revisión sistemática nos centraremos en el RVU primario.

El RVU tiene una importante trascendencia clínica ya que se ha asociado con la presencia de infecciones urinarias de repetición, y como consecuencia un establecimiento de daño renal crónico. Con esta revisión pretendemos evaluar la eficacia del tratamiento antibiótico profiláctico en niños con RVU establecido y con infecciones urinarias, para comprobar si así es posible reducir el número de infecciones y sus complicaciones (1).

Podemos clasificar el RVU atendiendo a la magnitud del retroceso de la orina, y su capacidad para alterar la estructura anatómica de la vía urinaria. La clasificación propuesta por el "International Reflux Study Committee" considera los siguientes grados:

- Grado I (leve): el reflujo alcanza el uréter sin dilatarlo.
- Grado II (leve): el reflujo alcanza el uréter, la pelvis y cálices renales sin dilatarlos.
- Grado III (moderado): el reflujo dilata levemente el uréter, la pelvis y los cálices renales, con preservación de los fórnix.
- Grado IV (grave): se produce una dilatación moderada del uréter, pelvis y cálices, con cierto grado de tortuosidad manteniendo la visualización de las impresiones papilares.
- Grado V (grave): gran dilatación ureteropielocaliciar con tortuosidad grave, con pérdida de la morfología calicular y de la visualización de las impresiones papilares.

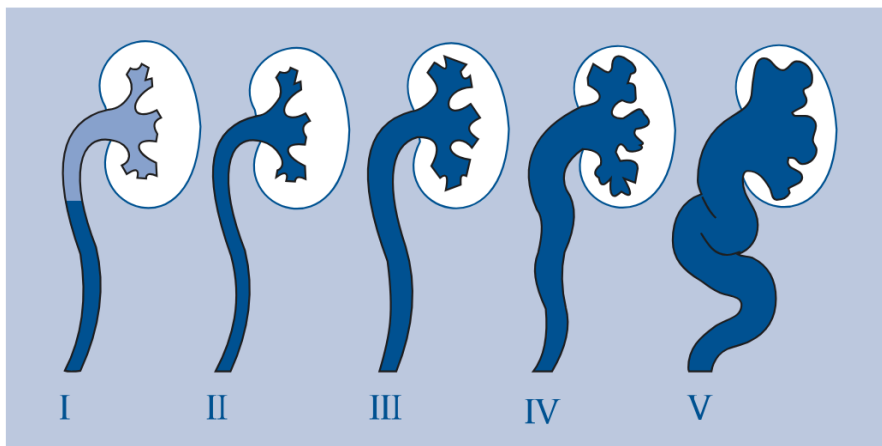


Figura 1: grados de RVU según el International Reflux Study Comité(2)

La resolución espontánea del RVU primario de bajo grado ocurre de forma frecuente con el crecimiento del paciente. A medida que crece la vejiga, el uréter intravesical aumenta de longitud, mejorando la función del mecanismo antirreflujo (2).

1.2.Incidencia

La prevalencia de esta patología en la población pediátrica se estima en un 0,4-1,8%(2). En pacientes diagnosticados de ITU la prevalencia oscila entre un 18-38%.

En cuanto a la incidencia familiar, el RVU se presenta en un 27% de los hermanos y en un 35.7% de los hijos de pacientes con RVU. En gemelos monocigotos la prevalencia es del 80-100% (en los dicigotos 35-50%).

La prevalencia disminuye con la edad, con tasas de resolución espontánea del 10-15% por año (3).

1.3.Fisiopatología

La aparición de esta patología es debida a una anomalía en el desarrollo del mecanismo valvular de la unión uretero-vesical, causada por una maduración anormal. El uréter se desarrolla a partir de la yema ureteral. Si la yema se origina muy cerca de la futura vejiga, el orificio ureteral se encuentra desplazado lateralmente. Esto provoca un túnel submucoso del uréter más corto dentro de la vejiga, lo que facilita la aparición del RVU. Dicho túnel se alarga con la edad, aumentando así la funcionalidad del mecanismo valvular y produciendo la resolución espontánea del RVU en la mayoría de los niños(3).

1.4.Clínica

No existen síntomas clínicos que permitan predecir la presencia de RVU, y como veremos a continuación el diagnóstico se realiza mediante una prueba de imagen, pero sí que vemos que la presentación clínica principal es la ITU.

La presencia de fiebre en niños menores de 3 años, sin foco conocido, y sin signos ni síntomas sugerentes de otro diagnóstico, nos tiene que hacer sospechar de una posible ITU. Los niños mayores de 3 años son capaces de localizar dolor o de expresar las molestias que puedan tener(1).

1.4.1. COMPLICACIONES

La complicación más frecuente del RVU es la infección de orina, que puede ser recurrente, y de este modo derivar en un daño renal crónico con una consecuente insuficiencia renal a largo plazo. Otra complicación sería la pérdida de parénquima renal, que es causada por las cicatrices renales y por un desarrollo anormal del riñón (que resulta en hipodisplasia renal congénita).

1.5.Diagnóstico

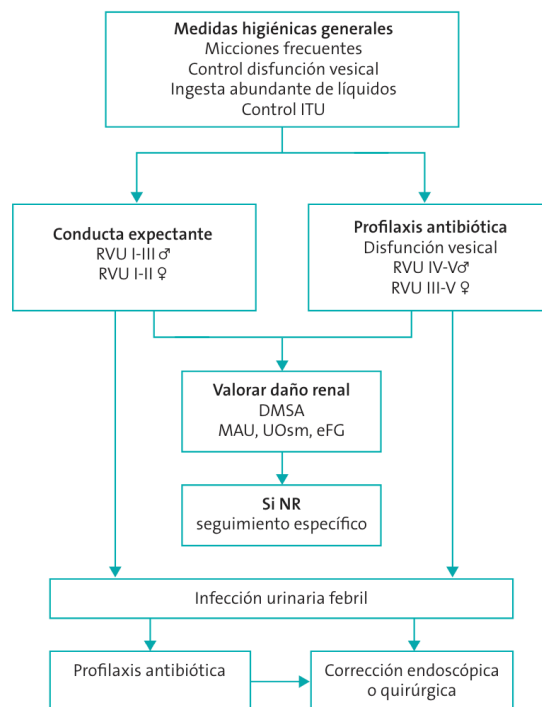
El diagnóstico se realiza mediante una cistouretrografía miccional seriada (CUMS). Esta prueba será realizada según varias indicaciones:

- Niño/a con ITU recurrente.
- Alteraciones en pruebas de imagen previas (ECO renal o DMSA)
- Signos de disfunción del tracto urinario inferior.
- Antecedentes familiares
- Datos de disfunción tubular renal.

Para el diagnóstico esta es la prueba de elección; en cambio para el seguimiento podríamos realizar cistografía isotópica(4).

1.6.Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento del RVU es reducir el número de ITUs, infecciones renales y cicatrices renales. Lo ideal sería realizar un tratamiento precoz para minimizar los procedimientos de evaluación y tratamiento a largo plazo (4).



RVU: reflujo vesicoureteral; UOsm: prueba concentración urinaria; eFG: filtrado glomerular estimado; MAU: microalbuminuria; ITU: infección tracto urinario; NR: nefropatía de reflujo.

Figura 2: esquema general del tratamiento de RVU(3)

1.6.1. TRATAMIENTO CONSERVADOR

1.6.1.1. Medidas higiénicas generales

El objetivo es disminuir el número de infecciones urinarias y mejorar los hábitos de vaciamiento vesical. Estas medidas serían: mantenimiento de la lactancia natural en lactantes, revisión periódica de la fimosis (se puede valorar el tratamiento con corticoides tópicos o corrección quirúrgica si ya se ha diagnosticado de ITUs previas), realizar micciones con frecuencia, medidas que eviten el estreñimiento, promover una ingesta abundante y frecuente de líquidos, y facilitar pautas a los familiares para reconocer precozmente la aparición de nuevas infecciones urinarias(3).

1.6.1.2. Profilaxis antibiótica

Se ha utilizado ampliamente la administración diaria de antibiótico a dosis bajas repetidas, normalmente una única dosis nocturna, con el fin de prevenir la recurrencia de ITUs. Por otra parte, el uso prolongado de antibióticos se ha asociado a la aparición de resistencias bacterianas, y su eficacia ha estado cuestionada en múltiples estudios recientes.

Por esto, actualmente el uso de profilaxis antibiótica ha quedado limitado a pacientes específicos con alto riesgo de daño renal.

Los antibióticos utilizados normalmente son: amoxicilina o amoxicilina-clavulánico; trimetoprima, cotrimoxazol, fosfomicina, cefaclor. Siempre realizando un antibiograma previo para confirmar las sensibilidades / resistencias bacterianas; y del mismo modo se modificaran las pautas antibióticas de forma periódica para evitar las resistencias(4).

1.6.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Consiste en la corrección anatómica del RVU. En la mayoría de ocasiones se realiza un tratamiento conservador combinado con el quirúrgico, por lo que es complicado saber la eficacia real. Parece ser que sí es útil para la disminución del número de ITUs febriles, pero no evita el daño renal a largo plazo. Las dos técnicas quirúrgicas que se realizan son(4):

- Endoscopia con inyección de macro-sustancias bajo el orificio ureteral (STING) o en el túnel ureteral (HIT).
- Técnica quirúrgica estándar de reimplantación ureteral con técnica transtrigonal de Cohen o intra-extravesical de *Plitano-Leadbetter*. Esta es la de elección si hay patología asociada.

2. OBJETIVOS

A través de esta revisión sistemática se pretenden conseguir los siguientes objetivos:

- Evaluar si la profilaxis antibiótica en niños con RVU resulta beneficiosa para disminuir la recurrencia de las ITUs.
- Evaluar si la profilaxis antibiótica en niños con RVU resulta beneficiosa para evitar o disminuir el daño renal y si aumenta la resistencia antibiótica.

La búsqueda se ha llevado a cabo respondiendo a la siguiente pregunta en formato PICO:

¿Es beneficiosa la profilaxis antibiótica frente a placebo o no tratamiento en pacientes pediátricos con RVU para disminuir la prevalencia de ITUs recurrentes?

La **población** incluida en el estudio comprende a pacientes entre 1 mes-18 años con RVU diagnosticado.

La **intervención** sobre el grupo experimental es antibioterapia profiláctica

La **comparación** se realiza sin tratamiento o con placebo.

Los **resultados** medirán la disminución del número de ITUs, el daño renal producido, y la aparición de resistencias antibióticas.

2.1. Por qué es importante esta revisión sistemática

La importancia clínica del RVU se basa en la premisa de que esta patología predispone a infecciones recurrentes, que pueden provocar pielonefritis aguda de repetición. Por lo tanto, esto puede resultar en cicatrices renales y enfermedad renal crónica. Sin embargo, varios aspectos de esta creencia del RVU se han cuestionado cada vez más, por ello, el impacto clínico del RVU y su tratamiento continúan siendo inciertos y controvertidos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura buscando estudios originales que nos permitieran responder al objetivo planteado. Se delimitaron una serie de criterios de selección con el fin de establecer una búsqueda de la literatura en bases de datos bibliográficas especializadas. Los estudios seleccionados se analizaron de manera crítica para valorar su nivel de evidencia y valorar si pueden ser agrupados sus resultados en un metaanálisis.

3.1. Métodos de búsqueda

Búsqueda primaria

Se utilizó *Clinical Queries* de Pubmed. Es un buscador especializado con filtros metodológicos. Además se puede delimitar la búsqueda en: etiología, diagnóstico, terapéutica y pronóstico. Y del mismo modo permite acotar la búsqueda con el filtro amplio (mayor sensibilidad) o filtro estrecho (más específico). Esta búsqueda se ha llevado a cabo con “terapéutica” y con filtro amplio.

- Pubmed: Find → Clinical queries. Filter category: Clinical trial and systematic review. Filter: Therapy. Scope: broad. Search terms: “antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux”. (antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux) AND (Therapy/Broad[filter])”

Tras aplicar estos filtros, se obtuvieron 40 ensayos clínicos y 5 revisiones sistemáticas

Búsqueda secundaria

Se utilizó el registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) que es una fuente muy concentrada de ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios. La mayoría de los registros provienen de Pubmed y Embase, pero también se obtienen de otras fuentes publicadas o no, incluida Clinical Trials.

- CENTRAL: Filter category: clinical trial and systematic review. Custom range: 1990-2021. Source: Embase. Search terms: “prophylaxis” AND “vesicoureteral reflux”.

Tras aplicar estos filtros, se obtuvieron 63 ensayos clínicos.

3.2. Criterios de selección de estudios

En primer lugar, se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión para realizar la elección de artículos.

Los criterios de inclusión establecidos fueron:

- Tipos de publicaciones: ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas.
- Idioma de publicación: inglés.
- Pacientes pediátricos de hasta 18 años con RVU diagnosticado.
- Tratados con profilaxis antibiótica.

Por otro lado los criterios de exclusión utilizados fueron:

- Publicaciones que no cumplan los criterios definidos anteriormente.
- Pacientes con tratamiento quirúrgico.

A continuación se realizó una primera lectura de los títulos y del resumen en caso de ser necesario, para así descartar las publicaciones que no se adaptaban a los criterios establecidos para esta revisión sistemática.

Los artículos elegidos precisaron una lectura completa para determinar cuáles de ellos se ajustaban a los criterios y objetivos de este estudio, y por ello, incluirlos.

3.3. Evaluación riesgo de sesgos

Los sesgos evaluados fueron:

- Selección: diferencias sistemáticas en las características que se comparan de los distintos grupos en estudio. Se evitan mediante la aleatorización y la ocultación de la secuencia de la aleatorización.
- Realización: diferencias en la atención proporcionada a los grupos de estudio/control. Se evita con las técnicas de enmascaramiento.
- Detección diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados. Se resuelven cegando el personal del estudio o con el enmascaramiento.
- Desgaste: diferencias derivadas del tratamiento de las pérdidas tras la aleatorización. Se solventan con la exposición detallada de lo ocurrido con las pérdidas y el análisis de sensibilidad o intención de tratar.
- Notificación: diferencias sistemáticas entre los hallazgos informados y los no informados. Es más probable que se informen aquellos análisis con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención que las diferencias no significativas.

3.4. Grados de evidencia y fuerza de las recomendaciones

Con los artículos ya seleccionados, se procedió al análisis del diseño de estos, así como de su metodología, población de estudio, intervención, comparación, resultados y conclusiones. Por otro lado también se evaluó el proceso de aleatorización, enmascaramiento, pérdidas y el análisis estadístico.

El grado de evidencia se calificó según el sistema SIGN que establece una relación entre la evidencia y el grado de recomendación.

NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 1: niveles de evidencia científica SIGN.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2+.

Tabla 2: grados de recomendación.

3.5. Resultados evaluados

Resultados 1º:

- Disminución de ITUs recurrentes.

Resultados 2º:

- Disminución de daño renal
- Aparición de resistencia antibiótica

3.6. Método estadístico

Para el estudio estadístico de este metaanálisis se ha empleado la herramienta de Excel para metaanálisis del *Erasmus Research Institute of Management*: www.metaessentials.com. Esta herramienta permite la obtención del estimador, el intervalo de confianza (IC), nivel de significación y el peso de cada estudio para poder obtener el resultado grupal.

Tras agrupar los resultados de los estudios incluidos, se ponen en común para realizar el metaanálisis. El análisis del efecto en las variables dicotómicas (ITU y profilaxis en grados I-II y en grados dilatados III-V; y entre daño renal y profilaxis) se llevó a cabo con la medida de asociación *Odds Ratio* (OR).

Para evaluar la heterogeneidad entre los estudios incluidos, se valoran los parámetros de *Q de Cochran* e I^2 . Son herramientas para evaluar la magnitud de la heterogeneidad entre los estudios incluidos. Estos parámetros son estadísticamente muy importantes ya que evalúan la consistencia de los resultados entre los estudios, y por ello, su posible implicación en la interpretación del metaanálisis.

El parámetro Q es una medida estadística que sigue una distribución χ^2 con k-1 grados de libertad (k es el número de estudios incluidos), bajo la hipótesis nula de que la eficacia de la profilaxis es la misma en cada uno de los estudios. Para considerar heterogeneidad de los resultados tomamos como valor de referencia es $Q_p < 0.1$.

A continuación valoramos la sensibilidad con I^2 , cuyo objetivo es determinar qué porcentaje de variabilidad en los resultados se debe a la heterogeneidad y no al azar.

Este parámetro varía entre 0-100%. Un valor por debajo de 25% indica que la heterogeneidad es baja, y la mayor parte de la variabilidad entre estudios se debe al azar. Mientras que un valor que se aproxima al 100% indica que la heterogeneidad es alta y la variabilidad se debe a diferencias reales entre los estudios incluidos.

Por último, como los estudios son comparables entre sí, aplicamos el modelo de efectos aleatorios *Mantel- Haenszel*.

4. RESULTADOS

4.1. Selección de estudios

La búsqueda bibliográfica tuvo lugar en Noviembre de 2023 a través de una búsqueda primaria en PubMed centrándose en ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis que incluyan antibioterapia profiláctica en reflujo vesicoureteral en niños de 1 mes a 18 años. Se realizó a través de la herramienta *Clinical Queries* de PubMed seleccionando la categoría "*Clinical Studies*" y el filtro "*Therapy*". Se estableció un filtro amplio para abarcar un gran número de artículos.

Se obtuvieron 225 artículos los cuales se filtraron por ensayo clínico aleatorizado y revisión sistemática. Con ello, se obtuvieron 45 estudios. Se leyeron por títulos y se descartaron 29, se seleccionaron 15 ensayos y 1 revisión sistemática.

Posteriormente se leyó el *abstract* de las 15 publicaciones seleccionadas por título y 9 fueron descartadas.

De la revisión sistemática se añadieron 3 publicaciones que no estaban en la búsqueda.

Se realizó una búsqueda secundaria a través del Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL). Se introdujeron las palabras “antibiotic prophylaxis VUR” y se filtraron los resultados fuente Embase, y ensayos. Se obtuvieron un total de 63 estudios que fueron revisados por título y finalmente se leyó uno.

Se concluyó la búsqueda bibliográfica con la inclusión de 10 ensayos clínicos aleatorizados: Hoberman 2014, Roussey-Kesler 2008, Pennesi 2008, Craig 2009, Hari 2015, Garin 2006, Morello 2023, Espino 2012, Brandström 2011, Montini 2008 y una revisión sistemática: Williams 2019 con los cuales se construirán este metaanálisis.

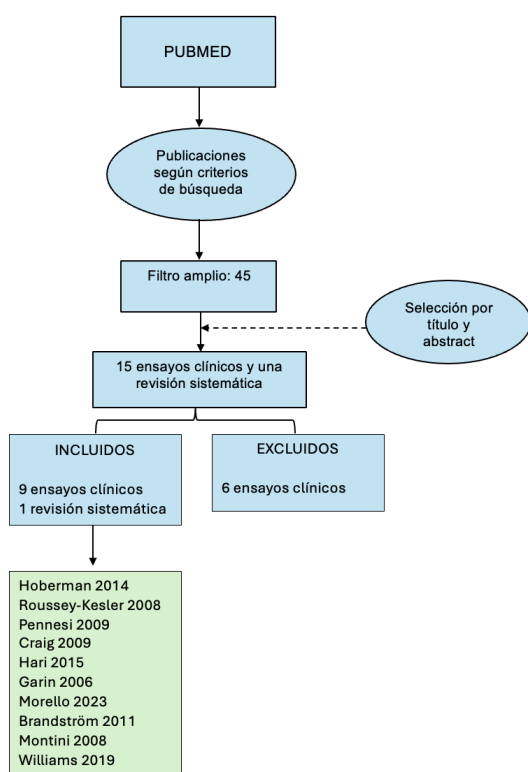


Figura 3: resultados de la búsqueda PubMed

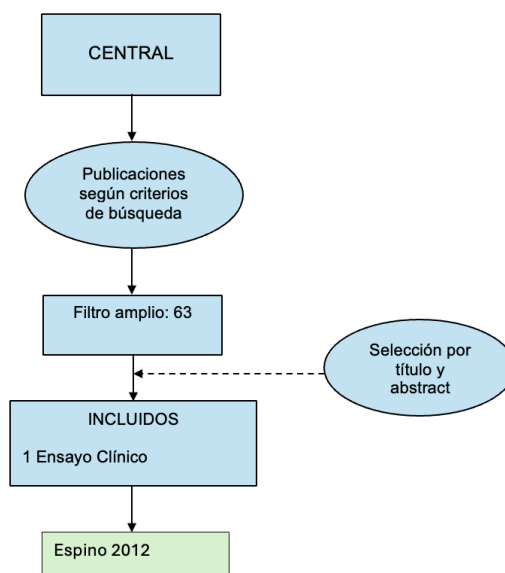


Figura 4: resultados de la búsqueda CENTRAL

4.2. Síntesis y análisis de los estudios incluidos

4.2.1. HOBERTMAN 2014 (véase tabla anexo 2)

4.2.1.1. Resumen

Se trata de un ECA cuyo objetivo es comprobar la eficacia de la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir recurrencias de ITU en niños con RVU. Participaron 19 hospitales de EEUU desde Junio 2007 hasta Mayo de 2011. Este estudio

contó con 607 niños de entre 2 y 71 meses con RVU (de grados I a IV) diagnosticados tras la primera o segunda ITU. Fueron excluidos los pacientes con ITUs de más de doce días antes de la aleatorización, coexistencia de otras anomalías urológicas y con contraindicación de trimetoprim-sulfametoxazol.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos similares. El grupo I (n=302) con tratamiento (trimetoprim-sulfametoxazol 3mg/kg + 15 mg/kg respectivamente al día) y el grupo II (n=305) con placebo. Se realizó un seguimiento de dos años.

En cuanto a las características de los pacientes, la edad media (rango intercuartil, meses) en el grupo I fue de 12.5-31 meses, y en el grupo II fue de 12.6-30 meses. Con relación al género, en el grupo con profilaxis eran 25 hombres y 277 mujeres, y en el grupo control 24 varones y 281 mujeres.

Con respecto al RVU, en el grupo profilaxis había 35/301 RVU I (11.6%), 123/301 RVU II (40.9%), 118/301 RVU III (39.2%), 25/301 RVU IV (8.3%). Mientras que en el grupo placebo constaba de 33/301 RVU I (11%), 131/301 RVU II (43.5%), 112/301 RVU III (37.2%), 25/301 RVU IV (8.3%).

En el grupo I se administró la profilaxis antibiótica a los 302 pacientes con trimetoprim-sulfametoxazol 3mg/kg + 15 mg/kg respectivamente al día. A la entrada del estudio se realizó a todos los pacientes una DMSA que se repitió al año y a los dos años. El fallo del tratamiento se definió como la aparición de dos recurrencias febriles, una recurrencia febril con tres recurrencias sintomáticas, o cuatro recurrencias sintomáticas durante el curso del estudio. También si aparecía un anillo cicatrizal nuevo o empeorado al año. Si ocurría fallo del tratamiento y a los 24 meses de empezar el estudio, se obtuvieron muestras con hisopos rectales que se analizaron para determinar la resistencia de *E. Coli* al trimetoprim-sulfametoxazol. También se analizaron resistencia de otros patógenos identificados en las recurrencias.

Con respecto a los resultados, durante el ensayo se produjeron 171 recurrencias de ITU en 111 niños. De estas 80 (72.1%) fueron febriles. El riesgo de las recurrencias febriles o sintomáticas se redujo casi a la mitad en niños que recibían profilaxis comparados con aquellos que recibían placebo, y la diferencia entre ambos se amplió progresivamente con el tiempo (Hazard ratio 0.50; IC 95% (0.34-0.74)).

Estos episodios de recurrencias se dividieron según si había tenido lugar un evento anterior o no.

- Con evento anterior (p=0.002) en el grupo con profilaxis ocurrió en 77 niños de 302 (25.5%) y en el grupo placebo en 114 pacientes de 305 (37.4%).
- Sin evento anterior (p<0.001) ocurrió en el grupo con profilaxis en 39 niños de 302 (12.8%) y en el grupo placebo en 72 niños de 305 (25.4%).

Con respecto al daño renal general (p=0.55) fue en 27 casos de 227 en el grupo profilaxis (11.9%) y de 24 de 235 en el grupo placebo (10.2%). El daño fue:

- Severo (p=0.37) con profilaxis en 9 casos de 227 (4%) y con placebo en 6 de 235 (2.6%).
- De nueva aparición (0.94) con profilaxis en 18 casos de 220 (8.2%) y con placebo en 19 casos de 227 (8.4%).

Entre los 87 niños con una primera recurrencia con *E.coli*, la proporción de casos resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol fue del 63% con profilaxis y del 19% con placebo ($p < 0.001$).

Se concluyó que entre los niños con RVU tras una ITU, la profilaxis antimicrobiana se asoció con una reducción sustancial del riesgo de recurrencia, pero no de cicatrización renal(5).

4.2.1.2. Análisis

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con grupos de características similares. Se especifica el método de la secuencia de aleatorización, que es correcto y realizado por una entidad externa, por lo que el sesgo de selección es bajo. De igual modo el sesgo de realización y de detección también es de riesgo bajo ya que es un ensayo con enmascaramiento doble ciego. Ni pacientes ni médicos conocen los grupos de asignación. El sesgo de desgaste es bajo. Se especifican las pérdidas (167 niños interrumpieron el tratamiento) pero se tuvieron en cuenta al realizar la estadística. El estudio describe una lista detallada de los resultados y conclusiones obtenidas, por lo que determinamos el sesgo de notificación de bajo riesgo.

4.2.2. ROUSSEY KESLER 2008 (véase tabla anexo 3)

4.2.2.1. Resumen

Se trata de un ECA cuyo objetivo es evaluar si la administración de dosis bajas de antibióticos puede reducir la recurrencia de ITU en niños con bajo grado de RVU. Participaron 17 centros pediátricos de Francia desde Junio 2001 hasta Diciembre de 2004. Este estudio contó con 225 niños de 1 mes a 3 años con bajo grado de RVU diagnosticado (grados I a III) y tras un primer episodio de ITU febril. Fueron excluidos los pacientes con una ECO renal patológica, uropatías obstructivas, alto grado de RVU (IV-V) y alergias a las sulfamidas.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos similares. El grupo I ($n=103$) en tratamiento con cotrimoxazol (10mg/kg de sulfametoxazol y 2mg/kg de trimetoprim una vez al día) y el grupo II ($n=122$) sin tratamiento. Se realizó un seguimiento de 18 meses.

En cuanto a las características de los pacientes, la edad media (meses) en el grupo I fue de 12 ± 8.1 y en el grupo II de 10.6 ± 8.4 meses. Con relación al género, en el grupo con tratamiento eran 73 mujeres y 30 varones; y en el grupo control 83 mujeres y 39 hombres.

Con respecto al RVU, en el grupo profilaxis había 8 RVU I, 70 RVU II, y 24 RVU III, y en el grupo control había 14 RVU I, 77 RVU II y 30 RVU III.

En el grupo I se administró la profilaxis antibiótica a los 103 pacientes con cotrimoxazol (10mg/kg de sulfametoxazol y 2mg/kg de trimetoprim una vez al día).

A los 9 y a los 18 meses del comienzo del estudio se realizó una ECO renal a todos los pacientes, un CUMS al final del estudio a los pacientes que cumplieron todos los meses de seguimiento y análisis de orina en ambos grupos con tiras de orina reactivas todos los meses (y adicionales si algún paciente tenía síntomas de ITU).

Con respecto a los resultados durante el ensayo se produjeron ITUs recurrentes en 18/103 (17%) pacientes del grupo con tratamiento y 32/122 en el grupo control (p=0.15).

En cuanto a las ITUs recurrentes, se obtuvieron distintos resultados según:

- Grados de RVU:
 - o RVU I: en grupo con profilaxis 0% y sin tratamiento 17% (p=0.22)
 - o RVU II: con profilaxis 16% y sin tratamiento 24% (p=0.23)
 - o RVU III: con profilaxis 33% y en el grupo control 31% (p=0.57).

Se concluyó que no se podía confirmar la efectividad de la antibioterapia profiláctica para prevenir la recurrencia de ITUs, pero si se demostró que se pueden prevenir las ITUs en niños con RVU grado III. Por tanto esta estrategia terapéutica puede ser cuestionable según el sexo del paciente(6).

4.2.2.2. Análisis

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con grupos de características similares. Se especifica el método de aleatorización, que es correcto por lo que el sesgo de selección es bajo. El sesgo de realización y de detección es alto ya que no se realizó enmascaramiento. Además el grupo control no tuvo ningún tratamiento. En cuanto al riesgo de desgaste, es bajo ya que se perdió el seguimiento de 13 pacientes (8 en el grupo profilaxis y 5 en el grupo control) pero se tuvieron en cuenta a todos los participantes en los resultados. De igual forma, el sesgo de notificación también es bajo ya que se detallan los resultados y conclusiones obtenidas.

4.2.3. PENNESI 2008 (véase *tabla anexo 4*)

4.2.3.1. Resumen

Se trata de un ECA cuyo objetivo fue evaluar la efectividad de la profilaxis antibiótica para prevenir la recurrencia de pielonefritis y evitar nuevas cicatrices renales en niños con RVU. Participaron 7 hospitales pediátricos del Norte de Italia desde Noviembre de 1999 a Marzo de 2007. Este estudio contó con 100 pacientes con RVU de hasta 30 meses que habían padecido un episodio de pielonefritis aguda. Fueron excluidos los pacientes con varios episodios previos de pielonefritis, RVU de grado I por la alta probabilidad de resolución espontánea y RVU grado V por la gran incidencia de displasia renal asociada.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos similares: el grupo I (n=50) tratados con profilaxis de sulfametoxazol + trimetoprim (5-10 mg/kg/ día + 1-2 mg/kg/día) y el grupo II (n=50) sin tratamiento. Se realizó un seguimiento total de cuatro años.

En cuanto a las características de los pacientes, la edad media (meses) en el grupo I fue de 9 ± 5.9 y en el grupo II de 8.3 ± 5.4 . En cuanto al género, en ambos grupos había 24 varones y 26 mujeres. Con respecto al RVU, según los grados, el grupo profilaxis contaba con 11 pacientes con RVU II, 22 con RVU III y 17 con RVU IV; mientras que en el grupo control había 10 pacientes con RVU II, 24 con RVU III, y 16 con RVU IV.

En el grupo I se administró profilaxis antibiótica con sulfametoxazol + trimetoprim (5-10 mg/kg/ día + 1-2 mg/kg/día). Al inicio del estudio se realizó a cada paciente una CUMS dos meses después del episodio agudo, y una ECO renal.

A los seis meses del episodio agudo también se realizó una DMSA a los pacientes.

De igual forma, tras cada episodio de fiebre o síntomas de ITU se realizaron análisis de sangre y urocultivos para confirmar o no la presencia de pielonefritis. Si se confirmaba, se pautaba otro antibiótico: ceftibuteno, cefaclor o amoxicilina / clavulánico (según antibiograma) durante 10 días.

Se realizó un seguimiento durante 4 años. A los 2 años de seguimiento los pacientes en el grupo de profilaxis interrumpieron el tratamiento y se realizó a los 100 participantes una CUMS y una ECO renal otra vez. Y tras estos dos primeros años, todos los pacientes fueron seguidos durante dos años más. Al final del seguimiento, a los niños con RVU persistente se les realizó una tercera CUMS y ECO renal.

Con respecto a los resultados, al menos 33 niños presentaron al menos una recurrencia de pielonefritis en los dos primeros años de seguimiento, 18/50 (36%) pacientes en el grupo de profilaxis, de los cuales 1 niño tenía RVU II, 9 RVU III (tres de ellos bilateral) y 8 con RVU IV (dos de ellos bilateral); y 15/50 (30%) pacientes en el grupo control, de los cuales 7 con RVU III (cuatro de ellos bilateral) y 8 con RVU IV (cinco de ellos bilateral). El riesgo de recurrencia fue ligeramente mayor en el grupo de intervención pero la diferencia no fue significativa (RR 1.2; IC 95%: 0.68-2.11). No hubo diferencias según los grados de RVU.

Las recurrencias en el grupo profilaxis fueron causadas por bacterias multirresistentes. *E.coli* en 37 casos, *P. aeruginosa* en 3 casos, *E. fecalis* en 2 y *M. morganii* en 1. En el grupo control todas las recurrencias fueron *E.coli* sensibles a todos los antibióticos testados en el antibiograma.

En los dos últimos años de seguimiento (cuando ningún paciente estaba con tratamiento), 3 pacientes desarrollaron pielonefritis, uno en el grupo de intervención y dos del grupo control.

En cuanto a la presencia de cicatrices renales, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Fue parecida en ambos (RR:1.22, IC 95%: 0.75-1.98).

Un total de 6 pacientes en el grupo de profilaxis no tomaron el tratamiento, y 4 pacientes del grupo control tomaron profilaxis antibiótica. Ninguno de estos 10 pacientes tuvo recurrencias. No hubo pérdidas de seguimiento.

Este ensayo concluyó que la profilaxis antibiótica es inefectiva para prevenir las recurrencias de pielonefritis y daño renal en pacientes con RVU(7).

4.2.3.2. Análisis

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con grupos de características similares. Se especifica el método de secuenciación por lo que el riesgo de sesgo de selección es bajo. En cuanto al sesgo de realización y de detección son de riesgo alto ya que el estudio es abierto, no se realizó enmascaramiento. El sesgo de desgaste es bajo riesgo, se tuvieron en cuenta a todos los participantes y resultados. Y en cuanto al sesgo de

notificación también tiene bajo riesgo, se detalló una lista con los resultados y conclusiones obtenidas.

4.2.4. CRAIG 2009 (véase tabla anexo 5)

4.2.4.1. Resumen

Se trata de un ECA cuyo objetivo fue evaluar si dosis bajas de profilaxis antibiótica durante un tiempo prolongado previene infecciones urinarias recurrentes en niños con predisposición. Participaron cuatro hospitales de Australia desde Diciembre de 1998 hasta Marzo de 2007. Este estudio contó con 576 pacientes de hasta 18 años.

Fueron excluidos los pacientes con causas predisponentes neurológicas, esqueléticas o urológicas; o aquellos con contraindicación de trimetoprim-sulfametoxazol.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos similares; el grupo I (n=288) al que se le administró medicación (trimetoprim-sulfametoxazol (2mk/kg/día y 10 mg/kg/día respectivamente)) y el grupo II (n=288) que fue el grupo control con placebo. El seguimiento fue de 12 meses.

En cuanto a las características de los pacientes, la edad media en el grupo I fue de 13.1 meses y en el grupo control de 14.5 meses. Con relación al género, en el grupo de intervención había 183 mujeres y 105 varones, y en el grupo control 186 mujeres y 102 varones. Con respecto al RVU, un 42% de los participantes tenía RVU. En el grupo de intervención un total de 169 pacientes tenía RVU, de los cuales 57 tenían grados I o II y 65 pacientes grados de III a V. En el grupo control tenían RVU 173 pacientes; 57 de ellos con grados I o II, y 64 grados de III a V.

Tras el consentimiento de los participantes pero antes de la aleatorización, todos los niños recibieron trimetoprim-sulfametoxazol dos semanas durante un periodo de simple ciego. Tras las dos semanas, se administró profilaxis solo al grupo de intervención con trimetoprim-sulfametoxazol (2mk/kg/día y 10 mg/kg/día respectivamente).

Después de la aleatorización y cada tres meses se visitaban para el seguimiento y el tratamiento era dispensado al grupo I. En cada visita se medía la altura, peso y presión arterial.

Con respecto a los resultados, la infección del tracto urinario se produjo en 36/288 (13%) de los pacientes en el grupo de intervención, y en 55/288 (19%) en el grupo con placebo (IC 95% (0.40-0.93) p=0.02). El efecto de la profilaxis en la prevención de ITU sintomática no varió significativamente según las variables de estadificación: edad, sexo, estado de reflujo, número de ITUs previas o susceptibilidad del organismo causante de la infección.

Las ITUs por organismos resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol se dieron en 24/36 (67%) en el grupo I y en 13/55 (25%) en el grupo II.

Se evidenció daño renal al año de seguimiento en 71/288 (25%) en el grupo de profilaxis y 83/288 (29%) en el grupo placebo (p=0.87).

Este estudio concluyó que la profilaxis a dosis bajas durante un periodo de tiempo prolongado sí que se asoció con una leve disminución en el número de ITUs

sintomáticas en niños con predisposición, con una reducción del riesgo absoluto de 7 puntos porcentuales e independientemente de la edad, sexo, frecuencia de infecciones urinarias previas y RVU concomitante.

Por otro lado, se evidenció que la administración prolongada de estos antibióticos cambiaba la susceptibilidad de las bacterias patógenas con un incremento de resistencias a trimetoprim-sulfametoxazol.

No se redujo el riesgo de nuevo daño renal causado por pielonefritis (8).

4.2.4.2. Análisis

Se trata de un ECA con grupos de características similares. Se especifica el método de aleatorización que es de buena calidad por lo que el sesgo de selección es bajo. Del mismo modo, los sesgos de realización y detección son de bajo riesgo ya que este estudio tiene un enmascaramiento de doble ciego, por lo que ni participantes ni médicos conocen los grupos de asignación. En cuanto al sesgo de desgaste, es de riesgo bajo. Se detallan las pérdidas del estudio y se tuvieron en cuenta en el análisis estadístico (se perdió el seguimiento de 12 niños, 4 en el grupo I y 8 en el grupo II; 29 niños, 14 en el grupo I y 15 en grupo II, interrumpieron y recomenzaron la toma del antibiótico del estudio; y 14 niños, 4 en grupo I y 10 en grupo II, interrumpieron el fármaco por una reacción adversa leve al fármaco).

Detallan una lista de resultados y conclusiones obtenidas, por lo que el sesgo de notificación es bajo.

4.2.5. HARI 2015 (véase *tabla anexo 6*)

4.2.5.1. Resumen

Se trata de un ECA cuyo objetivo fue comprobar los beneficios de la profilaxis antibiótica a dosis bajas durante un periodo prolongado de tiempo para prevenir ITUs y daño renal en niños con RVU. Participó un solo centro de la India desde Diciembre 2006 hasta Enero de 2012. En el estudio participaron 93 niños de 1 a 12 años con RVU de grados I-IV con una ITU diagnosticada. Fueron excluidos los pacientes menores de un año, grado RVU V o RVU secundario a una obstrucción del tracto urinario incluyendo válvulas uretrales posteriores, vejiga neurógena y megauréter primario. También fueron excluidos los niños con antecedentes de disfunción miccional o sensibilidad a sulfonamidas o con un filtrado glomerular estimado $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos similares: el grupo I (n=47) con profilaxis antibiótica (trimetoprim-sulfametoxazol 2mg/kg/día + 10mg/kg/día respectivamente) y grupo II (n=46) con placebo. El seguimiento fue de 12 meses.

En cuanto a las características de los pacientes, la edad media (años) en el grupo I fue de 5.7 ± 3.2 y en el grupo control de 4.8 ± 3.1 . Con relación al género, 66.7% de los pacientes de ambos grupos eran varones y 33,3% eran mujeres. Con respecto al RVU, 68 pacientes (73.1%) tenía grados entre III-IV. En el grupo profilaxis había 10 niños (21.3%) con RVU grados I-II, y 37 (78.7%) con grados III-IV; mientras que en el grupo placebo había 15 pacientes (32.6%) con grados de RVU I-II y 31 (67.4%) con grados III-IV.

En relación con el daño renal, 74 pacientes (79.6%) de ambos grupos ya tenían una cicatriz renal. En el grupo de profilaxis había 11 pacientes sin daño renal (23.4%), 20 pacientes con cicatrices múltiples (42.6%) y 20 niños con daño generalizado (42.5%). Mientras que en el grupo placebo había 6 niños sin daño renal (13%), 21 pacientes con múltiples cicatrices (45.7%) y 21 pacientes con daño generalizado (47%).

En el grupo I se administró profilaxis antibiótica con trimetoprim-sulfametoxazol (2mg/kg/día + 10mg/kg/día respectivamente). A todos los participantes se les realizó test de función renal, análisis de orina, urocultivo, ECO renal y una DMSA. Cada mes durante los 12 meses de seguimiento se realizaba una visita de control con medida de peso y presión arterial, además de una muestra de orina para cultivar. A los pacientes que presentaban sospecha de ITU se les realizaba urocultivo y examen microscópico de rutina. Y a los pacientes con ITU diagnosticada se les trató con cefixima u ofloxacino a dosis apropiadas durante 10 días. Al finalizar el tratamiento se restablecía la profilaxis o el placebo.

Cualquier paciente que desarrollara más de dos episodios de ITU en 6 meses durante el periodo de tratamiento, fue considerado como fallo de tratamiento y se retiraba del estudio.

Con respecto a los resultados se reportaron un total de 13 ITUs sintomáticas. En el grupo de profilaxis se diagnosticaron 10/47 (21.3%) y en el grupo placebo 3/46 (6.5%) (IC 95% (1-14) $p=0.02$). Comparado con el grupo placebo, el grupo de intervención tuvo un aumento del 14.2% del riesgo absoluto de ITU (IC 95% (1-28) $p=0.03$).

De los pacientes con RVU de grado III-IV, 8 pacientes de 37 del grupo profilaxis (21.6%) y 3 de 31 del grupo placebo (9.7%) desarrollaron ITU sintomática sin ser significativa la diferencia (IC 95% (-29.8-4.9) $p=0.2$).

En el subgrupo de RVU de grado I-II la frecuencia de ITU fue del 20% en profilaxis antibiótica y 0% en el grupo placebo (ningún paciente con ITU).

Siete de los pacientes con ITUs del grupo de profilaxis y un paciente con ITU del grupo de placebo fueron resistentes a trimetoprim sulfametoxazol (IC 95% (-83-6.4) $p=0.3$). Además, dos del grupo del antibiótico eran resistentes a amoxicilina, a tercera generación de cefalosporinas y quinolonas, pero ambos casos respondieron a amoxicilina-clavulánico.

A los doce meses de seguimiento, se realizó una DMSA a 37/47 pacientes del grupo profilaxis y a 43/46 niños del grupo placebo. Aparecieron nuevas cicatrices en 4 casos (10.8%) del grupo I y en 3 pacientes del grupo II ($p=0.6$).

El empeoramiento de una cicatriz ya preexistente o la aparición de una nueva ocurrió en 6/37 niños (16.2%) en el grupo de profilaxis y 7/43 pacientes (16.3%) en el grupo de placebo ($p=0.9$).

El grado de RVU mejoró en 16/42 pacientes en el grupo placebo y en 23/37 niños en el grupo profilaxis ($p=0.2$).

Este estudio concluye que la administración de bajas dosis de profilaxis antibiótica con TMP-SMX se asocia con un riesgo aumentado de ITU sintomática en niños con RVU

comparado con placebo. Es posible que se debiera a la mayor resistencia antibiótica en los tratados con profilaxis (9).

4.2.5.2. Análisis

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con grupos de características similares. Se especifica el método utilizado para la aleatorización y es de buena calidad por lo que el sesgo de selección es bajo. En cuanto al sesgo de realización y detección también es bajo ya que el ensayo es doble ciego. Las pérdidas (se perdió el seguimiento de 8 pacientes en total, 1 del grupo placebo y 7 del grupo antibiótico; y se retiraron dos pacientes de cada grupo por fallo de tratamiento (2 ITUs en 6 meses)) fueron detalladas y se incluyen en el estudio estadístico por lo que el sesgo de desgaste es bajo. El sesgo de notificación es de bajo riesgo ya que detallan la lista de resultados y conclusiones obtenidas.

4.2.6. GARIN 2006 (véase tabla anexo 7)

4.2.6.1. Resumen

Se trata de un ECA cuyo objetivo es evaluar el papel del RVU en el aumento de la frecuencia y severidad de las ITUs, de daño en el parénquima renal y determinar si la profilaxis puede reducir la frecuencia y/o severidad de las ITUs y/o prevenir el daño renal leve/moderado. Participaron 4 centros de Chile, Florida, Tenerife y Gran Canaria desde Diciembre de 1998 a Diciembre de 2003. En el estudio participaron 236 pacientes de 3 meses hasta 18 años con pielonefritis aguda, con o sin RVU. Fueron excluidos los pacientes con RVU de grado IV-V, vejiga neurógena, válvulas uretrales posteriores, desviación urinaria, divertículos vesicales, ureterocele, fallo renal y embarazo.

Los participantes fueron divididos en dos grupos similares: el grupo I (n=100) con profilaxis antibiótica (trimetoprim-sulfametoxazol con 1-2 mg/kg/día y 5-10mg/kg/día respectivamente) y el grupo II (n=118) sin tratamiento. El seguimiento fue de 12 meses.

En cuanto a las características de los pacientes, la edad media (años) en pacientes con RVU fue de 3 años en el grupo profilaxis y 2 años en el grupo control; y en pacientes sin RVU fue de 2 años en ambos grupos. Con relación al género, en el grupo profilaxis había 82 mujeres (46 con RVU) y 18 hombres (9 con RVU); y en el grupo sin tratamiento 96 mujeres (45 con RVU) y 22 varones (13 con RVU). En cuanto al grado de RVU, comenzamos con el grupo profilaxis, dentro del cual había 9 participantes con grado I, 28 con grado II y 18 con grado III; y en el grupo sin tratamiento 10 grado I, 29 grado II y 19 grado III.

En el grupo I se administró trimetoprim-sulfametoxazol (1-2 mg/kg/día y 5-10mg/kg/día respectivamente). Al entrar al estudio, a cada paciente se le realizó: análisis de orina, urocultivo y pruebas de imagen (CUMS, ecografía y DMSA). La DMSA se realizaba seis meses después del episodio de pielonefritis inicial o cuando el paciente experimentaba una ITU febril. Al finalizar el año de seguimiento se repitieron la CUMS y la ECO renal. Las visitas fueron cada 3 meses y se realizaban análisis de orina y urocultivos.

Los criterios de salida del estudio fueron: dos o más pielonefritis durante el año de seguimiento, la no correcta adherencia a la profilaxis antibiótica y la pérdida de seguimiento.

Con respecto a los resultados la incidencia de ITUs entre todos los participantes fue del 20.1%. En el grupo control la incidencia fue del 22.4% en pacientes con RVU, que no fue significativamente diferente a la incidencia de los participantes sin RVU (23.3%) ($p=0.99999$). En el grupo de profilaxis antibiótica, fue de 8.8% para los pacientes sin RVU y del 23.6% con RVU ($p=0.063$, tampoco fue significativa la diferencia).

Se diagnosticó pielonefritis aguda recurrente (en niños con RVU) en siete pacientes con profilaxis antibiótica y una en el grupo sin tratamiento ($p=0.0291$). En los siete casos de la profilaxis todos fueron resistentes a la bacteria causante.

De las ocho pielonefritis con RVU, seis tenían grado III. Los otros dos eran grado II. En el caso de las cistitis con RVU, 46% de los pacientes tenían grado III, 40% grado II y 14% grado I.

En cuanto a cicatrices renales, solo trece de los 218 participantes (5.9%) desarrollaron cicatrices renales identificadas con la DMSA. De estos trece pacientes, siete tenían RVU (6.2%). La incidencia fue similar para los dos grupos de estudios.

Los defectos parenquimatosos con cicatrices renales fueron observados en un paciente de los diecinueve con grado RVU I (5.3%), en 3/57 (5.2%) niños con RVU II y en 5/37 (13.5%) con RVU III. No hubo una evidencia significativa de que el RVU aumentara la probabilidad de desarrollar cicatrices renales tras la pielonefritis ($p=0.9999$).

El estudio concluyó que tras un año de seguimiento monitorizado, se consideró que el RVU leve/moderado no aumenta la incidencia de ITUs, pielonefritis o daño renal tras un episodio agudo de pielonefritis. Además, este estudio no respalda el papel de la profilaxis antibiótica en la prevención de la recurrencia de la infección y desarrollo de cicatrices renales (10).

4.2.6.2. Análisis

Se trata de un ECA con grupos de características similares. Se especifica el método de aleatorización y es de buena calidad, por lo que el sesgo de selección es bajo. El riesgo de realización y de detección es indefinido, el estudio no determina el tipo de enmascaramiento. El sesgo de desgaste es indefinido. De los 236 participantes iniciales, completaron el año de seguimiento 218 pacientes. Las 18 pérdidas estaban en el grupo de profilaxis antibiótica. Los pacientes que salieron del estudio no se tuvieron en cuenta en el análisis final. No se tuvieron en cuenta las pérdidas en el análisis final. El sesgo de notificación es de bajo riesgo, se detallaron los resultados y conclusiones obtenidas.

4.2.7. MORELLO 2023 (véase *tabla anexo 8*)

4.2.7.1. Resumen

Se trata de un ECA cuyo objetivo es determinar si la profilaxis antibiótica en pacientes sin ITUs previas disminuye la incidencia de una primera ITU, de daño renal, y de la tasa de filtrado glomerular. Participaron 39 centros de Europa (Italia, Turquía, Polonia, Lituania, Bélgica y otros países europeos) desde Octubre de 2013 hasta Enero de 2020.

En el estudio participaron 292 pacientes de 1 a 5 meses con RVU de grados III-V, sin ningún episodio de ITUs previas. Además, la edad gestacional debía ser de más de 35 semanas, y debían tener una TFG $>15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

Fueron excluidos los niños con ITUs previas, válvulas uretrales posteriores, vejiga neurógena u obstrucción de la unión uretero-pélvica o uretero-vesical.

Los participantes fueron divididos en dos grupos similares: el grupo I (n=146) con profilaxis antibiótica que podía ser: nitrofurantoina (usado en 24 pacientes a dosis de $1.5\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$), amoxicilina-clavulánico (fue el antibiótico más usado (72 participantes), a dosis de $15\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$), cefixima (utilizado en 15 pacientes con dosis de $2\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$) o trimetoprim-sulfametoxazol (segundo antibiótico más usado (35 participantes) a dosis de $2.5\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$). Y el grupo II (n=146) sin tratamiento. El seguimiento fue de 24 meses. Se perdió el seguimiento de 49 pacientes (16.8%); 29 de ellos en el grupo profilaxis y 20 en el grupo control. Trece de los 49 (27%) había tenido una primera ITU antes de perder el seguimiento (5 en el grupo con tratamiento y 8 en el grupo control).

En cuanto a las características de los pacientes, la edad media (meses) fue de 3.4 meses en ambos grupos. Con relación al género; en el grupo profilaxis había 110 varones (75.3%) y 36 mujeres (24.7%) y en el grupo control 117 varones (80.1%) y 29 mujeres (19.9%).

Un 80.5% de los participantes (235) tenían grado IV o V de RVU. El grupo de profilaxis contaba con 29 pacientes RVU III, 60 con grado RVU IV, y 57 con RVU V; además, 65 tenían RVU bilateral. Por otro lado, en el grupo control había 28 pacientes con RVU III, 59 con RVU IV y 59 con RVU V; y 76 tenían RVU bilateral.

En el grupo I se administraron diferentes antibióticos comentados anteriormente: nitrofurantoina (usado en 24 pacientes a dosis de $1.5\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$), amoxicilina-clavulánico (fue el antibiótico más usado (72 participantes), a dosis de $15\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$), cefixima (utilizado en 15 pacientes con dosis de $2\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$) o trimetoprim-sulfametoxazol (segundo antibiótico más usado (35 participantes) a dosis de $2.5\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$).

Al entrar al estudio, se realizó a todos una ECO renal y vesical, una DMSA, análisis de orina y medición de la creatinina sérica. Al finalizar el estudio a los 24 meses, se repitieron las ECO, DMSA y se realizó una CUMS.

Tras la aleatorización, se realizaron visitas de control a los 4, 8, 12, 18 y 24 meses. Con algún episodio de ITU sintomática o efectos adversos, se realizaban visitas adicionales. La adherencia al tratamiento fue evaluada en cada visita mediante diarios completados por los familiares.

Las pruebas de imagen se cargaron en una base de datos central, y 3 de los autores reevaluaron a ciegas las DMSAs con imágenes disponibles para evaluar posibles defectos de captación y posible asimetría renal. En caso de desacuerdo, las imágenes fueron reevaluadas y discutidas para tomar una decisión conjunta.

Con respecto a los resultados, una primera ITU sintomática se produjo en 31 pacientes (21.2%) en el grupo de profilaxis y 52 (35.6%) en el grupo control (IC95%(0.35-0.86) $p=0.008$).

En el análisis de subgrupos del efecto del tratamiento en las seis combinaciones de sexo-grado de RVU, la profilaxis se asoció con el resultado en las participantes

femeninas con RVU grado IV o V. En los participantes masculinos, se observó una asociación débil solo en aquellos con grado RVU V.

En cuanto a las ITUs totales, 139 infecciones sintomáticas se produjeron durante los 24 meses del ensayo, 60 en el grupo con tratamiento y 79 en el control (rate ratio 0.76; IC95% (0.59-0.97)). El número de ITUs se diferenció levemente entre ambos grupos; en el grupo control lo más común fueron una o dos ITUs, mientras que en el grupo de profilaxis lo más prevalente fueron tres o más infecciones. El porcentaje de ITUs sintomáticas que resultaron en hospitalización fue similar también entre los dos grupos, 16 de 60 (27%) en el grupo de profilaxis, y 24 de 79 (30%) en el grupo control (rate ratio 0.88, IC95%(0.51-1.50)).

Con respecto al daño renal, se pudo obtener información de 201 participantes (83.7%) de las DMSA del comienzo y final del estudio. Al empezar el ensayo, algún defecto renal congénito estaba presente en 83 niños, 43 del grupo con tratamiento y 40 en el grupo control. A los 24 meses, nuevos defectos renales se identificaron en 21 pacientes del grupo de intervención, y 17 en el grupo de control (rate ratio 1.22; IC95% (0.69-2.18)). El número de nuevas lesiones fue independiente de las ITUs ocurridas durante el ensayo. En 144 pacientes sin ITUs se evidenciaron nuevos defectos en 27 (18.8%) y en 57 participantes que tuvieron al menos una ITU se vieron nuevos defectos en 11 (19%) (rate ratio 0.97, IC95% (0.52-1.83)). Los pacientes con daño renal al comienzo no tuvieron más riesgo de ITU durante el ensayo.

Los microorganismos causantes de las ITUs variaron según los grupos. *E.coli*, *Klebsiella spp* y *Proteus* fueron los más comunes del grupo control; mientras que en el grupo con tratamiento se evidenció un gran porcentaje de infecciones por *Pseudomonas* y de infecciones no *E.coli*. Las resistencias en al menos a las dos primeras líneas de antibióticos (amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y segunda o tercera generación de cefalosporinas) ocurrió en 16 de 31 pacientes (52%) en el grupo profilaxis y en 9 de 52 participantes (17%) en el grupo control (rate ratio 2.98, IC95% (1.50-5.92)).

El estudio concluyó que en los niños con grado de RVU III,IV o V y sin ITUs previas, la administración continuada de profilaxis antibiótica proporciono un leve beneficio pero significativo en la prevención de una primera ITU, a pesar de una mayor aparición de infecciones no *E.coli* y resistencia a los antibióticos (11).

4.2.7.2. Análisis

Se trata de un ECA con grupos de características similares. Se especifica el método de aleatorización y es de buena calidad, por lo que el sesgo de selección es bajo. El sesgo de realización es alto ya que es un estudio abierto; por el contrario el de detección es bajo ya que las pruebas de imagen fueron evaluadas por tres profesionales de forma ciega, no sabían a qué grupo pertenecían los pacientes. En cuanto al sesgo de desgaste, es bajo. Las pérdidas fueron de 49 participantes (29 en el grupo de profilaxis y 20 en el grupo control) pero se incluyeron en el análisis. El sesgo de notificación es bajo, detallan una lista con los resultados y conclusiones obtenidas.

4.2.8. ESPINO 2012 (*véase tabla anexo 9*)

4.2.8.1. **Resumen**

Se trata de un ECA cuyo objetivo fue demostrar que en el RVU de alto grado (III-V) la incidencia de nuevas cicatrices renales y pielonefritis con profilaxis no es menor que con el seguimiento y tratamiento precoz de cada episodio de ITU. Participaron 4 centros españoles (Hospital Fundación Alcorcón; Hospital Donosti; Hospital Infantil La Paz; Hospital Infanta Sofía). Este estudio contó con 28 pacientes, 13 de los cuales tenía RVU III y 8 RVU IV o V (se perdió seguimiento en 7). No se determinaron criterios de exclusión.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos, grupo I (n=9) con tratamiento profiláctico (no especifican dosis ni antibiótico), y grupo II (n=12) sin tratamiento. Los pacientes fueron seguidos durante 29 meses de media.

En cuanto a las características de los pacientes, no se reportaron datos de la edad media de los participantes, ni género. Sí se indicó qué grados de RVU tenían los participantes, comentados anteriormente (13 RVU III y 8 RVU IV/V), pero no sabemos en qué grupos fueron aleatorizados.

No se detallaron métodos de visita ni pruebas complementarias o de imágenes realizadas a los participantes para el seguimiento.

Respecto a los resultados, 10 pacientes fueron diagnosticados de pielonefritis (ITU sintomática). 7 de ellos eran del grupo II y 3 del grupo profilaxis. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

No se evidenciaron nuevas cicatrices renales durante los meses de seguimiento, pero la longitud de las cicatrices previas a comenzar el estudio aumentaron de longitud.

Este estudio concluye que no hay evidencia de la efectividad del tratamiento profiláctico para evitar la pielonefritis; además no se detectaron nuevas cicatrices renales. Algunos pacientes tenían predisposición de realizar pielonefritis recurrentes independientemente del tratamiento elegido (12).

4.2.8.2. **Análisis**

En este estudio clínico aleatorizado, no se detalla la secuencia de aleatorización, por lo que el sesgo de selección es indefinido. De igual modo, no se determina el tipo de enmascaramiento, por lo que el sesgo de realización y detección también son indefinidos. En cuanto a las pérdidas del estudio (7), no se tuvieron en cuenta en el análisis estadístico final, por lo que el sesgo de desgaste es indefinido. Y por último, el sesgo de notificación es de alto riesgo, ya que los resultados no fueron detallados.

4.2.9. BRANDSTRÖM 2011 (*véase tabla anexo 10*)

4.2.9.1. **Resumen**

Se trata de un ECA cuyo objetivo fue evaluar la tasa de infección del tracto urinario en niños con RVU divididos en tres alternativas de manejo: profilaxis antibiótica, tratamiento endoscópico y vigilancia. Participaron 23 centros de Suecia desde el año 2000 al año

2006. Este estudio contó con 203 pacientes de entre 1 y 2 años con grado III-IV de RVU. Fueron excluidos los pacientes con cirugías urogenitales previas, malformaciones (excepto duplicación), enfermedades neurológicas conocidas, cálculos, filtración glomerular $<70\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, función renal dividida menor del 15% o sospecha de incumplimiento (definido como no entendimiento de sueño o incumplimiento previo).

Los pacientes fueron divididos en tres grupos: grupo I con profilaxis antibiótica ($n=69$) con trimetoprim ($0.5\text{-}1\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$) en 58 pacientes de los 69; nitrofurantoina ($1\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$) en 6 pacientes y cefadroxil ($5\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$) en 5 pacientes. El grupo II con tratamiento endoscópico ($n=66$) y grupo III de vigilancia ($n=68$). El seguimiento fue de 24 meses en total.

En cuanto a las características de los pacientes, la edad media (meses; hombres / mujeres) fue en el grupo I ($1.66\pm 0.27 / 1.75\pm 0.28$), en el grupo II ($1.67\pm 0.32 / 1.71\pm 0.35$) y en el grupo control ($1.69\pm 0.31 / 1.80\pm 0.29$). En cuanto al género, en el estudio participaron 75 varones y 128 mujeres. En el grupo de tratamiento I había 26 hombres y 43 mujeres, en el grupo II de tratamiento 23 hombres y 43 mujeres y en el grupo de vigilancia 26 y 42 respectivamente.

En el grupo I con profilaxis antibiótica, de 69 participantes, 58 se trataron con trimetoprim ($0.5\text{-}1\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$); 6 pacientes fueron tratados con nitrofurantoina ($1\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$) y cefadroxil ($5\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$) en 5 pacientes. El grupo II, con tratamiento endoscópico, constaba de 66 participantes. Se les inyectaba endoscópicamente Deflux®. Cada inyección era seguida por una CUMS a los tres meses. Se administró profilaxis antibiótica concomitante hasta que la nueva CUMS mostrase ausencia de RVU o mejoría a grado I o II.

Antes de la aleatorización se les realizó a todos los participantes una ECO renal, CUMS y DMSA. A los dos años del seguimiento, se realizó de nuevo otra CUMS y DMSA. Durante el estudio, el seguimiento se realizó cada tres meses vía telefónica o con visita si en el contacto anterior había sucedido fiebre, otras enfermedades intercurrentes y/o consumo de antibióticos.

Con respecto a los resultados, 53 de los 203 pacientes (45 mujeres y 8 varones) experimentaron un total de 91 nuevas ITUs sintomáticas. La diferencia entre sexos fue significativa ($p=0.0002$).

La profilaxis se asoció con mayor resistencia comparada al grupo de vigilancia ($p=0.038$). La recurrencia febril durante el seguimiento no se relacionó con el grado de RVU al comenzar el estudio. Un 32% fueron mujeres con RVU III y 35% fueron RVU IV ($p=0.38$).

En cuanto al daño renal diagnosticado por DMSA al comienzo del estudio, no se correlacionó con recurrencias. Se constataron 25% de recurrencias en pacientes sin daño renal previo y en 39% con daño renal previo ($p=0.44$).

Por otro lado, sí que se realizó una asociación entre el grado de RVU a los dos años y la tasa de recurrencia en mujeres, con más ITUs en aquellas con grados de RVU

mayores ($p=0.0095$). La misma asociación se vio cuando las mujeres en el grupo de vigilancia se analizaban separadamente ($p=0.048$).

Se concluyó que la profilaxis antibiótica y el tratamiento endoscópico disminuían la tasa de recurrencia de ITUs febriles en comparación con los controles en el grupo de vigilancia en las mujeres. Los varones con RVU dilatado mayores de un año no se beneficiaron de ningún tratamiento (13).

4.2.9.2. Análisis

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con grupos de características similares. El sesgo de selección es bajo ya que se utilizó un buen método de aleatorización. El sesgo de realización es de alto riesgo ya que fue un ensayo abierto, sin enmascaramiento. Por otro lado, las pruebas de imagen fueron evaluadas por el mismo especialista desconocedor del grupo del tratamiento, por lo que el sesgo de detección es bajo. En cuanto al sesgo de desgaste es indefinido, ya que no se tuvieron en cuenta las pérdidas en el análisis final. Por último, se detallaron los resultados y conclusiones obtenidas por lo que el sesgo de notificación es bajo.

4.2.10. MONTINI 2008 (véase tabla anexo 11)

4.2.10.1. Resumen

Se trata de un ECA cuyo objetivo fue comparar si evitar la profilaxis antibiótica frente a pautarla disminuía el riesgo de ITUs recurrentes y daño renal. Participaron 22 unidades pediátricas del norte de Italia coordinadas por la Unidad de Nefrología, Diálisis y Transplante del Departamento Pediátrico de Génova desde Mayo del 2000 hasta Agosto de 2006 y contó con 338 participantes de entre 2 meses y 7 años. Fueron excluidos los pacientes con malformaciones urológicas complejas y/o daño renal severo (DMSA con función relativa renal $<30\%$). Había pacientes con o sin RVU, en caso de tener RVU, este fue de los grados I-III.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos similares; el grupo I ($n=127$) sin tratamiento, y el grupo II ($n=211$) con profilaxis antibiótica con cotrimoxazol (98/211) o amoxicilina-clavulánico (113/211). El seguimiento de los pacientes fue de 12 meses.

En cuanto a las características de los pacientes, la edad media (meses) en el grupo I fue de 14.7 ± 15.5 y en el grupo II 14.7 ± 15.5 . Con relación al género, en el grupo sin tratamiento eran 37 varones y 90 mujeres y en el grupo con profilaxis 67 varones y 144 mujeres. Con respecto al RVU, en el grupo I había 49/127 con RVU y en el grupo II 83/211 tenían RVU.

En el grupo II se administró profilaxis antibiótica con cotrimoxazol a 98 pacientes (46%) o con amoxicilina clavulánico a 113 pacientes (54%). Ambos antibióticos a dosis de 15 mg/kg/día. Al inicio del estudio se realizó una ultrasonografía, DMSA y CUMS y a los doce meses se volvió a repetir la DMSA. Se realizaron urocultivos ambulatorios mensualmente durante los primeros seis meses y luego cada dos meses. Las visitas a la clínica fueron a los seis y doce meses. El seguimiento total fue durante doce meses.

Los niños que experimentaron dos o más ITUs febriles recurrentes fueron cambiados al grupo profilaxis si se encontraban en el grupo sin tratamiento; o se les pautó otro antibiótico o cirugía de RVU si estos ya estaban colocados en el grupo con profilaxis.

Con respecto a los resultados las ITUs febriles recurrentes no fueron diferentes significativamente entre los dos grupos durante el seguimiento: 12/127 (9.45%) en el grupo sin tratamiento y 15/211 (7.11%) en el grupo con profilaxis (IC 95% (-3.8%-8.4%)).

Todas menos una de las 9 recurrencias que se atribuyeron a bacterias resistentes se produjeron en el grupo de profilaxis; y la que ocurrió en el grupo sin tratamiento fue en un niño que fue cambiado a profilaxis.

En pacientes sin RVU la tasa de recurrencia fue 8/210 (3.8%); mientras que con pacientes con RVU fue:

- RVU I: 2/30 (6.7%)
- RVU II: 5/58 (8.6%)
- RVU III: 12/40 (30%). (p<0.01)

La no profilaxis no fue un factor de riesgo en las recurrencias de ITUs febriles. Y se confirmó que una edad mayor era factor protector.

Nuevas cicatrices renales se confirmaron en 4/295 (1.4%) de los pacientes con cicatrices previas. Estas se produjeron en: un riñón sin RVU, un riñón con RVU II y dos riñones con RVU III. No se encontraron diferencias entre sin profilaxis (2/108 (1.9%)) y profilaxis (2/187 (1.1%)) (IC 95% (-2.1% - 3.7%)).

Se concluyó que la profilaxis no reduce la tasa de ITUs febriles recurrentes durante los primeros 12 meses tras un primer episodio de ITU febril en niños con o sin RVU. Excepto los pacientes con RVU III que sí que tienen resultados significativamente concluyentes comparados con aquellos con grados menores de RVU o sin RVU (14).

4.2.10.2. Análisis

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con grupos de características similares. Si que especifica el método utilizado para generar la secuencia, ya que fue realizada por ordenador en el centro coordinador. Por ello el sesgo de selección es bajo, pero el de realización y detección es alto porque es un estudio abierto, no hubo enmascaramiento. El sesgo de desgaste es indefinido, ya que se describen unas pérdidas (26 pacientes en total, 10 del grupo I sin tratamiento, y 16 en el grupo con profilaxis) que fueron incluidas en el análisis, pero no queda claro el porcentaje de pacientes con RVU con nuevas cicatrices renales. Por último, sí que se detalla una lista con los resultados y conclusiones obtenidas, por lo que el sesgo de notificación es bajo.

4.2.11. WILLIAMS 2019 (véase tabla anexo 12)

4.2.11.1. Resumen

Se trata de una RS publicada en 2019, con el objetivo de evaluar la evidencia disponible en cuanto a beneficios y daños de las opciones de tratamiento actuales disponibles para el RVU primario: quirúrgico, no quirúrgico o no intervención.

Se realizaron búsquedas en el Registro Especializado Cochrane de Riñón y Trasplantes (hasta el 3 de mayo de 2018). Los estudios se identificaron mediante estrategias de búsquedas de CENTRAL, MEDLINE Y EMBASE, búsqueda manual en actas de congresos; y búsquedas en el portal de búsqueda del Registro Internacional de Ensayos Clínicos (ICTRP: *International Clinical Trials Register*) y en ClinicalTrials.gov.

Dos autores independientemente determinaron la elegibilidad de los estudios, evaluaron su calidad y extrajeron los datos.

Se incluyeron siete estudios que informaron sobre 1088 niños. Estos seis estudios investigaron la intervención de antibiótico versus placebo o no tratamiento en niños con infecciones del tracto urinario recurrente.

En cuatro estudios se reportó información sobre niños con y sin RVU. El resultado final estimó para los niños sin RVU un RR de 0.60; IC95%(0,13-2,174), sugiriendo esto un riesgo reducido de ITUs recurrentes en los pacientes que reciben profilaxis en comparación con aquellos que reciben placebo o ningún tratamiento, pero con una considerable imprecisión y con un bajo nivel de certeza.

Se concluyó que la profilaxis antibiótica en dosis bajas en comparación con ningún tratamiento / placebo, puede lograr poca o ninguna diferencia en el riesgo de repetición de ITUs sintomáticas al año o a los dos años (RR de 0.75; IC95% 0.28-1.98; con una evidencia de certeza baja).

De uno a tres años, la profilaxis antibiótica produjo poca o ninguna diferencia en el riesgo de daño renal nuevo o progresivo en la gammagrafía con DMSA (concluido de ocho estudios, n=1503, RR de 0.83; IC95% 0.54-1.09, evidencia de certeza baja). Se informaron efectos adversos en cuatro estudios con poca o ninguna diferencia significativa entre los grupos de tratamiento (n=1056; RR 0.94; IC95% 0-81-1.08), pero los antibióticos triplicaron la probabilidad de resistencia bacteriana a los medicamentos (187 ITUs; RR 2.97; IC95% 1.54-5.74; evidencia de certeza moderada).

Se concluyó que la utilización de antibióticos a dosis bajas durante un periodo de tiempo prolongado en comparación con ningún tratamiento, puede lograr poca o ninguna diferencia en el número de ITUs febriles y sintomáticas recurrentes en niños con RVU (con una evidencia de certeza baja). La importante variación entre los diseños de los estudios y los hallazgos posteriores impidieron sacar conclusiones firmes sobre la eficacia del tratamiento antibiótico (15).

4.2.11.2. Análisis

Esta publicación es de gran relevancia estadística, ya que se trata de una RS en la que se detallan los criterios de inclusión para la selección de artículos. Tanto la elegibilidad de los estudios, como la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo fueron llevadas a cabo de manera independiente por dos autores, con el objetivo de minimizar posibles errores. Por otro lado, se destaca que 4 de los 34 estudios analizados poseen una calidad variable, y muchos estudios omitieron información metodológica importante para evaluar el riesgo de sesgo.

En consecuencia con lo expuesto, esta publicación se clasifica como 1+ según el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN). Esto indica que se trata de una RS de alta calidad con poco riesgo de sesgos.

ECA incluidos en la revisión sistemática		
Profilaxis antibiótica vs no tratamiento	Espino 2012	Garin 2006
	Montini 2008	Pennesi 2008
	Swedish Reflux Trial 2010	Roussey-Kesler 2008
Profilaxis antibiótica versus placebo	RIVUR 2008	Hari 2015
	Craig 2009	

Tabla 3: ECAs seleccionados en la revisión sistemática.

4.3. Resultado de los metaanálisis

A la hora de realizar el metaanálisis de los datos obtenidos, se elaboran tres análisis distintos. El primero comparando la eficacia de la profilaxis o placebo en el tratamiento de infecciones de orina en grados de reflujo vesicoureteral I-II. En el segundo metaanálisis se compara de igual forma la profilaxis o placebo en pacientes con reflujo vesicoureteral dilatado, grados III-V; y por último se compara la eficacia de la profilaxis o placebo en la aparición de daño renal.

Además, los tres se dividen a su vez en subgrupos según el alto (AA) o bajo (BB) riesgo de sesgo.

No todos los estudios seleccionados se han podido incluir en los tres metaanálisis, ya que *Morello 2023*, *Espino 2012* y *Brandström 2010* solo valoran grados de reflujo III-V. Y de igual modo, los estudios que valoran como resultado el daño renal son: *Hoberman 2014*, *Craig 2009*, *Hari 2015*, *Garin 2006*, *Morello 2023* y *Montini 2008*.

Respecto a los datos del primer metaanálisis, se incluyó información de 7 de los 10 artículos comprendidos en la revisión sistemática: *Hoberman 2014*, *Roussey-Kesler 2008*, *Pennesi 2008*, *Craig 2009*, *Hari 2015*, *Garin 2016* y *Montini 2008*. Se seleccionaron estos artículos ya que todos compartían la característica de pacientes con grados de RVU I-II a los que se iniciaba placebo o profilaxis y se estudiaron las recurrencias de ITU. Se plantea como hipótesis nula la ausencia de diferencia en la eficacia de profilaxis vs. placebo.

En cuanto a los datos del segundo metaanálisis se incluyeron los 10 artículos seleccionados en esta revisión sistemática: *Hoberman 2014, Roussey-Kesler 2008, Pennesi 2008, Craig 2009, Hari 2015, Garin 2016, Morello 2023, Espino 2012, Brandström 2010 y Montini 2008*. Todos ellos valoraban las ITUs comparando profilaxis vs placebo en grados de RVU III-V. Del mismo modo, se plantea como hipótesis nula la ausencia de diferencia entre profilaxis y placebo.

Por último, en el tercer metaanálisis se determinaba el daño renal en pacientes con profilaxis o con placebo. Para ello se incluyeron seis artículos: *Hoberman 2014, Craig 2009, Hari 2015, Garin 2006, Morello 2023 y Montini 2008*. Todos valoraban el daño renal como resultado secundario de su estudio. La hipótesis nula en este caso fue la no diferencia en eficacia entre profilaxis y placebo para evitar daño renal.

4.3.1. METAANÁLISIS 1: EFECTO DE LA PROFILAXIS EN ITUS RECURRENTES EN GRADOS RVU I-II

Como se ha dicho previamente, se incluyeron 7 de los 10 ensayos incluidos en esta revisión sistemática. Podemos observar el OR de cada estudio, con su intervalo de confianza (IC) (*figura 5*).

Tras analizar los datos de los ensayos clínicos incluidos, comprobamos que el OR es de 0,61 con un IC (0,26-1,46) y un p-value de 0,166 (*véase figura 6*).

Por lo tanto, podemos determinar que no es un resultado estadísticamente significativo ya que el intervalo contiene el valor de 1, y la p es >0.05 .

Los resultados se exponen mediante el *forest plot*. En este se representa visualmente los hallazgos de los ensayos. La línea central simboliza la línea de “no efecto”, es decir, no diferencias significativas entre las variables. Como se trata de variables dicotómicas dicha línea es proyectada desde el 1. El tamaño del área circular está directamente relacionado con el peso del estudio, y un segmento horizontal cuyos extremos son los límites del intervalo de confianza representado (*véase figura 8*).

En el área inferior, de color verde, aparece la estimación global del metaanálisis. Vemos que el área circular se encuentra por debajo del 1, por lo que no rechazamos la hipótesis nula, y vemos que el resultado global final es que no hay diferencias significativas entre la profilaxis y el placebo para evitar ITUs recurrentes en pacientes con RVU I-II.

En el análisis por subgrupos comentado anteriormente, divididos por bajo riesgo de sesgo (BB) (*Hoberman 2014 y Craig 2009*) y alto riesgo de sesgo (AA) (el resto) tampoco obtenemos en ninguno de ellos un resultado estadísticamente significativo (*véase figura 7*). Pero si podemos observar que Hoberman no incluye el valor 1 en su IC, por lo que este estudio sí es estadísticamente significativo

Respecto a la heterogeneidad (I^2) en el resultado global es del 39,32%, lo que indica una heterogeneidad media. En el grupo con alto riesgo de sesgo es del 0.00%, lo que indica nula heterogeneidad (es decir la variabilidad entre los ensayos se debe 100% al azar); y en el grupo de bajo riesgo de sesgo del 41,51%, que indica una heterogeneidad media.

#	Study name	Odds Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight
1	Hoberman 2014	0,28	0,13	0,57	30,60%
2	Roussey-Kesler 2008	0,58	0,26	1,32	27,69%
3	Pennesi 2008	3,00	0,09	103,18	3,41%
4	Craig 2009	0,59	0,18	1,95	18,26%
5	Hari 2015	9,12	0,33	253,25	3,74%
6	Garin 2006	5,56	0,25	126,12	3,92%
7	Montini 2008	0,74	0,15	3,63	12,37%

Figura 5: ECAs incluidos en el primer metaanálisis

Combined Effect Size	
Odds Ratio	0,61
CI Lower limit	0,26
CI Upper limit	1,46
PI Lower limit	0,15
PI Upper limit	2,51
Z-value	-1,38
One-tailed p-va	0,083
Two-tailed p-va	0,166

Figura 6: resultados estadísticos

#	Study name / Subgroup name	Odds Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight	Q	p _Q	I ²	T ²	T	PI Lower limit	PI Upper limit
1	Roussey-Kesler 2008	0,58	0,26	1,32	68,43%							
2	Pennesi 2008	3,00	0,09	101,96	4,07%							
3	Hari 2015	9,12	0,33	251,32	4,50%							
4	Garin 2006	5,56	0,25	126,03	4,74%							
5	Montini 2008	0,74	0,15	3,63	18,25%							
6	AA	0,82	0,28	2,37	48,81%	2,77	0,597	0,00%	0,00	0,00	0,28	2,37
7	Hoberman 2014	0,28	0,13	0,57	65,63%							
8	Craig 2009	0,59	0,18	1,95	34,37%							
9	BB	0,36	0,00	34,84	51,19%	1,71	0,191	41,51%	0,12	0,35	0,00	203,70
10	Combined effect size	0,54	0,19	1,48		8,56	0,200	29,92%	0,14	0,37	0,12	2,41

Figura 7: resultados estadísticos análisis por subgrupos.

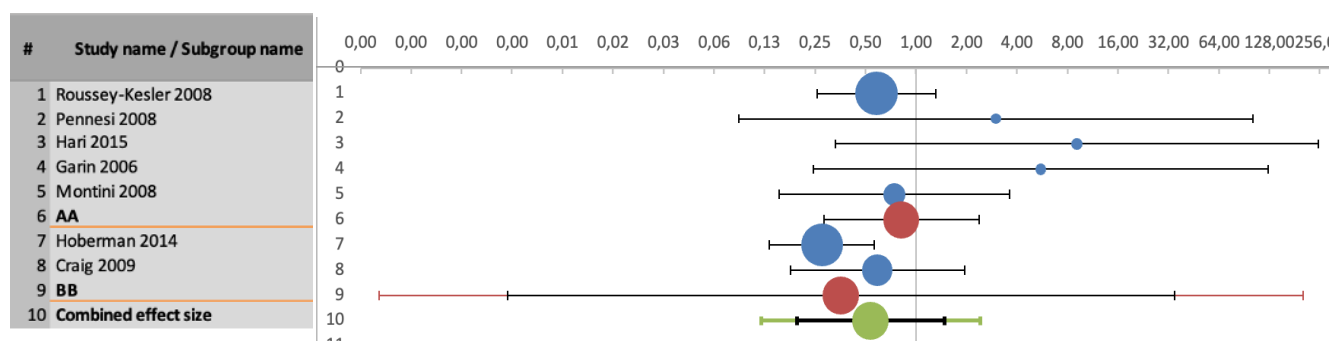


Figura 8: Forest plot profilaxis grados I-II RVU.

4.3.2. METAANÁLISIS 2: EFECTO DE LA PROFILAXIS EN ITUS RECURRENTES EN GRADOS RVU III-V

Incluimos en este metaanálisis todos los ensayos de la revisión sistemática. Podemos ver en la *figura 10* el OR de cada estudio y el intervalo de confianza.

Tras analizar los datos, podemos observar que el OR es de 0,65; el IC (0,39-1,07) y p-value 0,050 (véase *figura 9*). Por lo tanto, comprobamos que no es un resultado estadísticamente significativo ya que el IC contiene el número uno, y la p value es igual a 0.05.

En cuanto el análisis por subgrupos (AA y BB) encontramos los resultados estadísticos que se contemplan en la *figura 11* con su correspondiente *forest plot* (véase *figura 12*).

Observamos que los ensayos que no comprenden el número uno son *Morello 2023* y *Brandström 2010*, por lo que son los únicos estadísticamente significativos. Además se encuentran por debajo del uno, lo que indica que no se rechaza la hipótesis nula.

De igual forma que en el anterior metaanálisis, vemos el área de color verde, con la esfera situada por debajo del uno, por lo que podemos decir que el resultado global es que no hay diferencias significativas entre profilaxis y placebo para evitar ITUs recurrentes en pacientes con RVU III-V.

Podemos observar en el análisis por grupos, que globalmente con todos los ensayos incluidos, el resultado del metaanálisis es estadísticamente no significativo, pero el grupo de bajo riesgo de sesgo (BB) sí que estadísticamente significativo (IC 95% (0,40-0,74)).

En cuanto a la heterogeneidad, el metaanálisis global tiene una I^2 del 42,38%, por lo que indica una heterogeneidad media. En cuanto a los subgrupos, el grupo AA tiene una heterogeneidad del 55,99% (media); y el grupo BB tiene 0,00% (no tiene heterogeneidad).

#	Study name	Odds Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight
1	Hoberman 2014	0,58	0,33	1,02	18,49%
2	Roussey-Kesler 2008	0,75	0,24	2,36	8,47%
3	Pennesi 2008	1,29	0,52	3,21	11,41%
4	Craig 2009	0,63	0,25	1,61	10,93%
5	Hari 2015	2,57	0,60	10,99	5,84%
6	Garin 2006	6,92	0,66	72,12	2,61%
7	Morello 2023	0,49	0,29	0,82	19,70%
8	Espino 2012	0,36	0,05	2,44	3,94%
9	Brandström 2010	0,29	0,13	0,67	12,57%
10	Montini 2008	0,40	0,09	1,69	6,03%

Combined Effect Size	
Odds Ratio	0,65
CI Lower limit	0,39
CI Upper limit	1,07
PI Lower limit	0,25
PI Upper limit	1,65
Z-value	-1,96
One-tailed p-value	0,025
Two-tailed p-value	0,050

Figura 9: ECA incluidos en el segundo metaanálisis.

Figura 10: resultados estadísticos

#	Study name / Subgroup name	Odds Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight	Q	P _Q	I ²	T ²	T	PI Lower limit	PI Upper limit
1	Roussey-Kesler 2008	0,75	0,24	2,36	16,59%							
2	Pennesi 2008	1,29	0,52	3,21	19,68%							
3	Hari 2015	2,57	0,60	10,99	13,00%							
4	Garin 2006	6,92	0,67	71,95	7,00%							
5	Espino 2012	0,36	0,05	2,42	9,73%							
6	Brandström 2010	0,29	0,13	0,67	20,71%							
7	Montini 2008	0,40	0,09	1,69	13,29%							
8	AA	0,81	0,31	2,06	4,72%	13,63	0,034	55,99%	0,41	0,64	0,13	4,99
9	Hoberman 2014	0,58	0,33	1,02	39,25%							
10	Craig 2009	0,63	0,25	1,61	14,52%							
11	Morello 2023	0,49	0,29	0,82	46,23%							
12	BB	0,54	0,40	0,74	95,28%	0,43	0,807	0,00%	0,00	0,00	0,40	0,74
13	Combined effect size	0,55	0,46	0,67		14,07	0,120	36,03%	0,09	0,31	0,44	0,69

Figura 11: resultados análisis por grupos

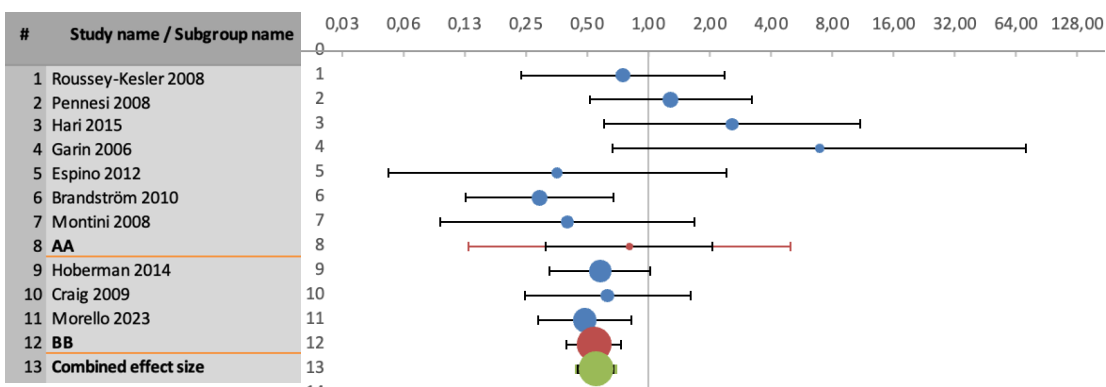


Figura 12: Forest plot profilaxis grado III-V.

4.3.3. METAANÁLISIS 3: EFECTO DE LA PROFILAXIS EN EL DAÑO RENAL.

En este metaanálisis incluimos 6 de los 10 ensayos de la revisión sistemática (véase figura 13). Podemos ver además en la figura el OR correspondiente a cada estudio y su IC.

Tras del análisis de los datos, determinamos que el OR es de 1,05; el IC (0,81-1,35) y el p-value de 0,647 (véase figura 14).

Comprobamos de esta forma que el resultado no es estadísticamente significativo, ya que el IC contiene el número uno y la p-value es >0.05.

Realizamos también el análisis por subgrupos según riesgo de sesgo y obtenemos los siguientes datos estadísticos con su representación *forest plot* (véase figura 15 y 16) determinando el valor de cada ensayo clínico.

Vemos que no hay ningún subgrupo estadísticamente significativo, ni tampoco ningún estudio clínico.

En cuanto a la heterogeneidad, el resultado global es $I^2 = 0.00\%$, al igual que los dos subgrupos analizados por separado; lo cual indica una heterogeneidad muy baja.

#	Study name	Odds Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight
1	Hoberman 2014	0,98	0,50	1,92	25,37%
2	Craig 2009	0,87	0,49	1,57	33,42%
3	Hari 2015	1,62	0,33	7,93	4,69%
4	Garin 2006	1,41	0,45	4,35	9,09%
5	Morello 2023	1,27	0,64	2,54	24,49%
6	Montini 2008	0,57	0,08	4,16	2,95%

Combined Effect Size	
Odds Ratio	1,05
CI Lower limit	0,81
CI Upper limit	1,35
PI Lower limit	0,81
PI Upper limit	1,35
Z-value	0,46
One-tailed p-value	0,323
Two-tailed p-value	0,647

Figura 13: ECAs incluidos en este metaanálisis.

Figura 14: datos estadísticos

#	Study name / Subgroup name	Odds Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight	Q	p _Q	I ²	T ²	T	PI Lower limit	PI Upper limit
1	Hari 2015	1,62	0,33	7,93	28,02%							
2	Garin 2006	1,41	0,45	4,35	54,35%							
3	Montini 2008	0,57	0,08	4,16	17,63%							
4	AA	1,25	0,41	3,79	15,60%	0,85	0,652	0,00%	0,00	0,00	0,41	3,79
5	Hoberman 2014	0,98	0,50	1,92	30,46%							
6	Craig 2009	0,87	0,49	1,57	40,13%							
7	Morello 2023	1,27	0,64	2,54	29,40%							
8	BB	1,01	0,63	1,63	84,40%	0,65	0,723	0,00%	0,00	0,00	0,63	1,63
9	Combined effect size	1,04	0,86	1,27		1,60	0,901	0,00%	0,00	0,00	0,86	1,27

Figura 15: resultados análisis por grupos

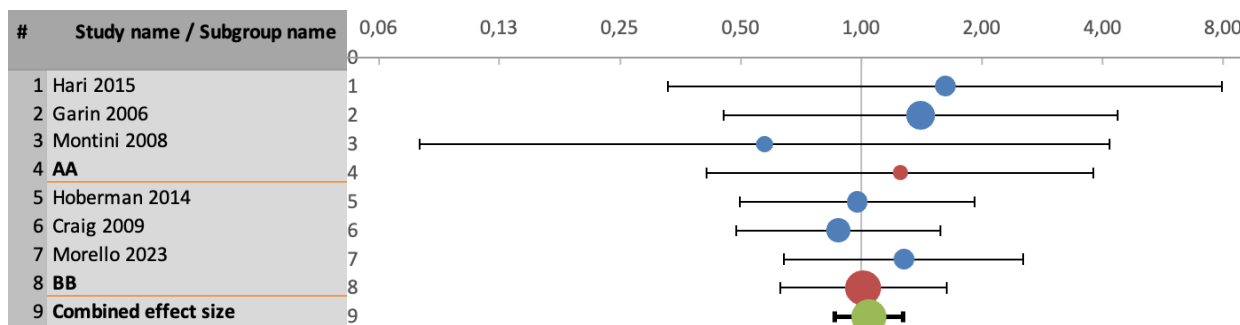


Figura 16: forest plot profilaxis en daño renal.

5. DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra la evidencia actual de la utilización o no de la profilaxis en pacientes pediátricos con reflujo vesicoureteral para evitar las infecciones de orina recurrentes.

Para ello, se dividieron los pacientes en grados I-II y III-V de reflujo vesicoureteral, y hemos realizado tres metaanálisis, uno para cada grupo según el grado de reflujo, y el último para comprobar el beneficio o no de la utilización de profilaxis en cuánto al daño renal en estos pacientes.

En referencia al primer grupo, a los pacientes con grado de RVU I-II (no dilatado), se realizó el primer metaanálisis, en el que se incluyeron los ensayos con pacientes de estas características, y también se analizaron por subgrupos aquellos estudios con alto riesgo de sesgo por un lado, y por otro los de bajo riesgo de sesgo.

Observamos en el metaanálisis que no es estadísticamente significativo, por lo que no podemos confirmar que la profilaxis sea el tratamiento adecuado para estos pacientes, ya que no se demuestra un beneficio con respecto al no tratamiento o placebo.

Tampoco el resultado es significativo analizando los estudios por los subgrupos según el riesgo de sesgo, ambos subgrupos siguen siendo no estadísticamente significativos.

Individualmente, sí que vemos que el ensayo *Hoberman 2014* sí es estadísticamente significativo. Esto puede conllevar una importancia clínica, ya que es un estudio con bajo riesgo de sesgo y tiene una mejor evidencia científica por ello, por lo que podría respaldar el uso de profilaxis en pacientes con RVU I-II. Por otro lado, este estudio determinó que en el grupo profilaxis hubo 26/38 pacientes (68,4%) con ITUs recurrentes causadas por bacterias resistentes, en comparación con el placebo que fueron 17/69 pacientes (24.6%).

Por lo que aun teniendo una mejor evidencia del uso de la profilaxis, no podemos decir que haya un mayor beneficio que riesgo a la hora de tratar a los pacientes, ya que el número de resistencias es bastante alto comparado con el placebo y esto contraindicaría el uso de profilaxis antibiótica.

Con respecto al segundo grupo, pacientes con RVU grados III-V (dilatado), en el metaanálisis se incluyeron todos los ensayos clínicos descritos en esta revisión sistemática. Igualmente, se analizó también el resultado por subgrupos según el riesgo de sesgo.

En cuanto al resultado global, observamos que no es estadísticamente significativo, por lo que, al igual que en el caso anterior, no podemos demostrar ninguna ventaja clínica en la utilización de profilaxis versus placebo.

En este caso, en el análisis por subgrupos, el grupo de estudios con alto riesgo de sesgo sigue sin ser estadísticamente significativo; pero el grupo con bajo riesgo de sesgo (*Hoberman 2014*, *Morello 2023*, *Craig 2009*) sí que es estadísticamente significativo. Por lo que es importante recalcar que los estudios con una mejor evidencia, sí que demuestran un beneficio de la profilaxis para tratar las ITUs recurrentes en los pacientes con las características comentadas. Dicho esto, puede generar controversia, ya que el resultado global sigue sin demostrar una ventaja de la profilaxis, pero deberíamos

replantearnos o prestar atención a que los ensayos más relevantes sí que demuestran una clara ventaja.

Por el contrario, como hemos comentado antes, el ensayo de *Hoberman* obtuvo unas tasas altas de resistencias microbianas.

Respecto a *Morello*, vieron que los causantes de las ITUs en el grupo profilaxis y placebo variaban. En el grupo control los microorganismos causantes más comunes fueron *E.coli*, *Klebsiella spp.* y *proteus*; en cambio en el grupo con tratamiento hubo un gran porcentaje con infecciones por *Pseudomonas* y no *E.coli* (normalmente causantes de infecciones más graves y con una mayor dificultad de tratamiento).

Del mismo modo, resistencias en al menos dos líneas de antibióticos ocurrieron en 16/31 (52%) pacientes del profilaxis, y en 9/52 (17%) participantes del grupo control. Esto indica que también este estudio demostró que la profilaxis contribuyó a la aparición de resistencias, hecho que ha de hacer que nos replanteemos el uso del antibiótico aun habiendo demostrado beneficios.

En el ensayo de Craig, determinaron que en el grupo profilaxis hubo 24 pacientes (67%) resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol, mientras que en el grupo control 13 pacientes (25%) presentaron resistencias a este antibiótico. Por lo que determinamos también que existe un alto número de resistencias en el grupo de tratamiento en comparación con el placebo.

Por último, el tercer grupo en el que estudiamos si el daño renal disminuye en pacientes con profilaxis. Como vemos explicado arriba, el metaanálisis indica que el resultado no es estadísticamente significativo. Por lo tanto esto no va en favor de la utilización de profilaxis.

En el análisis por subgrupos, también podemos determinar que no hay ninguno con resultado estadísticamente significativo. Por lo tanto en el daño renal, según esta revisión sistemática, no estaría indicada la profilaxis para evitar o disminuir daño renal en pacientes con RVU e infecciones urinarias recurrentes.

5.1.Limitaciones

En el proceso de elaboración de esta revisión se han presentado diversas limitaciones que han podido afectar sobre los resultados obtenidos.

En primer lugar, en algunos de los ensayos incluidos, la población muestral es reducida, y esto puede derivar a una mayor variabilidad y sesgo en los resultados finales.

Del mismo modo, en el proceso de selección de ensayos, se descartaron aquellos con muy alto riesgo de sesgos, pero incluso así, varios de los artículos incluidos en esta revisión tienen un riesgo de sesgo considerable, conllevando esto una dificultad añadida a la hora de realizar el análisis.

Cabe decir que es un tema muy estudiado, y hay multitud de ensayos que estudian el tratamiento del RVU en niños con ITUs de repetición, pero son pocos los estudios con muy buena evidencia, y con un bajo riesgo de sesgo. Por esto, aún después de haber

realizado el metaanálisis con todos los ensayos, es conveniente que nos fijemos en el resultado individual de estos, ya que la información que nos brindan puede ser mucho más útil que el resto como hemos visto en esta revisión.

6. CONCLUSIÓN

No existe evidencia significativa sobre la eficacia de la profilaxis para evitar o disminuir las infecciones de orina recurrentes en niños con reflujo de grados I-II y grados III-V. Así como en el daño renal, que tampoco podemos afirmar una mejora o disminución de este gracias a la utilización de la profilaxis en comparación con el placebo.

EVIDENCIA	NIVEL DE EVIDENCIA
Respecto al uso de profilaxis para evitar o reducir las ITUs recurrentes en grados de RVU I-II no se encuentran diferencias significativas que demuestren la ventaja de la profilaxis vs. placebo	1+

Tabla 4: evidencia y nivel de evidencia del metaanálisis 1.

EVIDENCIA	NIVEL DE EVIDENCIA
Respecto al uso de profilaxis para evitar o reducir las ITUs recurrentes en grados de RVU III-V no se encuentran diferencias significativas que demuestren la ventaja de la profilaxis vs. placebo	1+

Tabla 5: evidencia y nivel de evidencia del metaanálisis 2.

EVIDENCIA	NIVEL DE EVIDENCIA
Respecto al uso de profilaxis para evitar o disminuir el daño renal en pacientes con RVU no se encuentran diferencias significativas que demuestren la ventaja de la profilaxis vs. placebo	1+

Tabla 6: evidencia y nivel de evidencia del metaanálisis 3.

RECOMENDACIÓN	GRADO DE RECOMENDACIÓN
No recomendamos el uso de profilaxis para evitar o disminuir las ITUs en pacientes con RVU, ni para reducir el daño renal.	A

Tabla 7: recomendación y grado de recomendación.

ANEXOS

ANEXO 1: Estudios clínicos excluidos

Autor y año	Motivo
Nordesntröm. 2017	Compara profilaxis con tratamiento endoscópico.
Jodal U 2006	Compara profilaxis con tratamiento quirúrgico.
Hori C 1997 Kaneko K 2003 Penido JM 2006	No comparan antibioterapia profiláctica con nada. A todos los participantes les dan antibiótico.
Birsg 1983	Comparan tratamiento quirúrgico versus no quirúrgico
Holland 1982	Compara antibioterapia profiláctica con cirugía más antibioterapia.
Reddy 1997	Compara tratamiento profiláctico continuo versus intermitente versus sin tratamiento.
Gücük A 2012	Compara la antibioterapia profiláctica con la circuncisión en pacientes varones.

ANEXO 2: Tabla de síntesis Hoberman 2014

Estudio	<ul style="list-style-type: none">- Ensayo aleatorizado, multicéntrico y placebo-controlado.- Junio 2007 a Mayo 2011.- Objetivos: comprobar la eficacia de la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir recurrencias de ITU en niños con VUR.- Método enmascaramiento: doble ciego.
Población	<ul style="list-style-type: none">- 19 hospitales de EEUU.- 607 niños de 2 a 71 meses con RVU (I a IV) diagnosticado tras primera o segunda ITU. Divididos en dos grupos de 302 pacientes con profilaxis y 305 con placebo.- Excluidos si ITU más de 12 días antes de la aleatorización, coexistencia de otras anomalías urológicas, contraindicación de trimetoprim-sulfametoxazol.
Intervención Comparación	<ul style="list-style-type: none">- Grupo experimental (n=302): trimetoprim-sulfametoxazol (3mg + 15mg / kg / día)- Grupo control (n=305): placebo.- Seguimiento dos años.
Resultados	<ul style="list-style-type: none">- ITU recurrente febril o sintomática<ul style="list-style-type: none">• Con evento anterior (p=0.002) con profilaxis 77/302 (25.5%), con placebo 114/305 (37.4%).• Sin evento anterior (p<0.001) con profilaxis 39/302 (12.8%), con placebo 72/305 (25.4%).

	<ul style="list-style-type: none"> - Daño renal. General (p=0.55) con profilaxis 27/227 (11.9%), con placebo 24/235 (10.2%). Daño severo (p=0.37) con profilaxis 9/227 (4%), con placebo 6/235 (2.6%). Nuevo (p=0.94) con profilaxis 18/220 (8.2%), con placebo 19/227 (8.4%) - Defectos corticales. Con profilaxis 29/227 (12.8%) y con placebo 19/227 (10.6%). - Resistencia antimicrobiana: <ul style="list-style-type: none"> • 1ª ITU febril/sintomática con <i>E.Coli</i> resistente (p<0.001) con profilaxis 19/30 (63.3%), con placebo 11/57 (19,3%) • 1ª ITU febril/sintomática con cualquier resistencia patógena (p<0.001) con profilaxis 26/38 (68.4%), con placebo 17/69 (24.6%).
Conclusiones	Entre los niños con RVU después de una infección del tracto urinario, la profilaxis antimicrobiana se asoció con una reducción sustancial del riesgo de recurrencia, pero no de cicatrización renal.
Comentarios Sesgos	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de selección: bajo riesgo por método de buena calidad de aleatorización y realizado por una entidad externa. - Sesgo de realización: bajo. Ensayo doble ciego. Ni participantes ni médicos conocen grupos de asignación. - Sesgo de detección: bajo riesgo. La interpretación fue cegada. - Sesgo de desgaste: bajo. 167 participantes dejaron el estudio, pero se tuvieron en cuenta al realizar la estadística. - Sesgo de notificación: bajo riesgo. Lista detallada de los resultados y conclusiones obtenidas.
Calidad de la evidencia	1++

ANEXO 3: Tabla de síntesis Roussey – Kesler 2008

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y multicéntrico. - Junio 2001 a Diciembre 2004. - Objetivo: evaluar si la administración de dosis bajas de antibióticos puede reducir la recurrencia de ITU en niños con bajo grado de RVU.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - 17 centros pediátricos de Francia - 225 pacientes de 1 mes a 3 años con bajo grado de RVU (I-III) diagnosticado y tras un episodio de ITU febril. 103 en grupo experimental y 122 en grupo control. - Excluidos los pacientes con una ecografía renal patológica, uropatías obstructivas, alto grado de RVU y alergias a las sulfamidas.
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo experimental (n=103): cotrimoxazol (10mg/kg sulfametoxazol y 2 mg/kg trimetoprim una vez al día). - Grupo control (n=122): sin tratamiento. - Seguimiento durante 18 meses.

Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - ITU recurrente ($p=0.15$) con profilaxis 18/103 (17%), sin profilaxis 32/122 (26%). - ITU recurrente SEGÚN RVU <ul style="list-style-type: none"> • RVU I: en grupo con profilaxis 0% y sin profilaxis 17% ($p=0.22$) • RVU II: con profilaxis 16%, sin profilaxis 24% ($p=0.23$) • RVU III: con profilaxis 33%, sin profilaxis 41% ($p=0.57$)
Conclusiones	No se confirma la efectividad de la antibioterapia profiláctica para prevenir la recurrencia de ITU, pero si se demuestra que se pueden prevenir ITU en niños con RVU grado III. Por tanto, esta estrategia terapéutica puede ser cuestionable según sexo del paciente.
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de selección: es de bajo riesgo ya que describe el método de secuenciación. - Sesgo de realización: alto ya que no se realizó enmascaramiento. - Sesgo de detección: indefinido. No se realizó enmascaramiento y el grupo control no tuvo tampoco placebo. Para intentar superar este problema se realizó una monitorización con tiras reactivas en ambos grupos. - Sesgo de desgaste: bajo. Se tuvieron en cuenta a todos los participantes y resultados. - Sesgo de notificación: bajo riesgo. Lista detallada de los resultados y conclusiones obtenidas.
Calidad de la evidencia	1+

ANEXO 4: Tabla de síntesis Pennesi 2008

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico abierto, aleatorizado y multicéntrico. - Noviembre 1999 a Marzo 2007. - Objetivo: evaluar la efectividad de la profilaxis antibiótica para prevenir la recurrencia de pielonefritis y evitar nuevas cicatrices renales en niños con RVU.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - 7 hospitales pediátricos del norte de Italia: Trieste, Pordenone, Monfalcone, San Daniele, Tolmezzo, Cesena y Bolonia. - 100 pacientes con RVU (grados II, III, IV) de hasta 30 meses que habían padecido un episodio de pielonefritis aguda. Se dividieron en el grupo con profilaxis ($n=50$) y el grupo control sin tratamiento ($n=50$). - Excluidos los pacientes con varios episodios previos de pielonefritis, RVU grado I (por la probabilidad de resolución espontánea), RVU grado V (por la gran incidencia de displasia renal asociada).

<p>Intervención comparación</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo experimental (n=50): sulfametoxazol / trimetoprim (5-10 mg/kg y 1-2mg/kg una vez al día). - Grupo control (n=50): sin tratamiento. - Al inicio del estudio a cada paciente se le realizó una cistouretrografía 2 meses después del episodio agudo y una ecografía renal. - A los seis meses después del episodio agudo de pielonefritis también se le realizó a los pacientes una DMSA con ácido dimercaptosuccínico. - Tras cada episodio de fiebre o con síntomas de ITU se realizaron análisis de sangre y urocultivo para confirmar la presencia de pielonefritis. Si se confirmaba se prescribió tratamiento antibiótico: ceftibuteno, cefaclor o amoxicilina/clavulánico (según antibiograma) durante 10 días a los niños con pielonefritis recurrente. - Seguimiento durante 4 años. A los 24 meses los pacientes en el grupo de profilaxis dejaron de tomarse los antibióticos y se les realizó a los 100 participantes una cistouretrografía y una ecografía renal otra vez. Tras los dos primeros años, todos los pacientes fueron seguidos durante dos años más. Con un seguimiento total de 4 años. Al final de este periodo, a los niños con RVU persistente se les realizó una tercera cistouretrografía y ecografía renal.
<p>Resultados</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Un total 6 pacientes asignados al grupo de intervención no tomaron el tratamiento, y 4 pacientes en el grupo control tomaron la profilaxis antibiótica. Ninguno de estos 10 pacientes tuvo recurrencias. No hubo pérdidas de seguimiento. <p><u>Recurrencia de pielonefritis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 33 niños presentaron al menos una recurrencia de pielonefritis en los primeros 2 años de seguimiento, 18/50 (36%) en el grupo de intervención (de los cuales 1 paciente tenía RVU II, 9 RVU III (tres de ellos bilateral); y 8 con RVU IV (dos bilateral)) y 15/50 (30%) en el grupo control (de los cuales 7 tenían RVU III (cuatro de ellos bilateral); y 8 RVU IV (cinco bilateral)). - El número total de recurrencias fueron 42 en el grupo profilaxis, y 35 en el control. - El riesgo de recurrencia fue ligeramente mayor en el grupo de intervención pero no fue estadísticamente significativa la diferencia (RR: 1.2, IC 95%: 0,68-2.11). No hubo diferencias según los grados de RVU. - La recurrencia en el grupo profilaxis fue causada por bacterias multirresistentes. <i>E.coli</i> en 37 casos, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en 3, <i>E. fecalis</i> en 2, <i>Morganella morganii</i> en 1. En el grupo control todas las recurrencias fueron <i>E.coli</i> sensibles.

	<p><u>Presencia de cicatrices renales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No hubo diferencias significativas entre grupos. La presencia de cicatrices renales fue parecida en los pacientes de ambos grupos (RR:1.22 IC 95% 0.75-1.98).
Conclusiones	Este ensayo concluyó que la profilaxis antibiótica es inefectiva para prevenir las recurrencias de pielonefritis y daño renal.
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de selección: es de bajo riesgo ya que describe el método de secuenciación. - Sesgo de realización: alto ya que no se realizó enmascaramiento. Es un estudio abierto y sin cegar. - Sesgo de detección: indefinido. No se realizó enmascaramiento y el grupo control no tuvo tampoco placebo. Fue limitado por el uso de criterios objetivos (urocultivo y DMSA). - Sesgo de desgaste: bajo. Se tuvieron en cuenta a todos los participantes y resultados. - Sesgo de notificación: bajo riesgo. Lista detallada de los resultados y conclusiones obtenidas.
Calidad de la evidencia	1+

ANEXO 5: Tabla de síntesis Craig 2009

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico. - Diciembre 1998 a Marzo 2007. - Objetivo: evaluar si dosis bajas de profilaxis antibiótica durante un tiempo prolongado previene de infecciones urinarias recurrentes en niños con predisposición. - Método de enmascaramiento: doble ciego.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - 4 centros en Australia. - 576 pacientes de hasta 18 años que han tenido al menos una infección de orina sintomática confirmada. 42% de los pacientes tenían RVU (al menos grado III en el 53% de estos pacientes), 288 en grupo experimental y 288 en grupo control. - Excluidos los pacientes con causas predisponentes neurológicas, esqueléticas o urológicas; o aquellos con contraindicación a trimetoprim-sulfametoxazol. - Pérdidas: se perdió el seguimiento de 12 niños (4 en el grupo intervención y 8 en el grupo placebo) y 13 niños (6 en el grupo antibiótico y 7 en el grupo placebo) no completaron los criterios de selección pero fueron aleatorizados y se tuvieron en cuenta. - 29 niños (14 en el grupo profilaxis y 15 en el placebo interrumpieron y recomenzaron la toma del antibiótico del estudio) y 14 niños (4 en el grupo profilaxis y 10 en el grupo placebo) interrumpió el fármaco por una reacción adversa leve al fármaco.

Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo experimental (n=288): trimetoprim (2mg/kg) - sulfametoxazol (10mg/kg) al día. - Grupo control (n=122): placebo. - Seguimiento durante 12 meses. - Tras los consentimientos pero antes a la aleatorización, todos los niños recibieron trimetoprim-sulfametoxazol 2 semanas durante un periodo de simple ciego. - Después de la aleatorización y cada 3 meses se visitaban para el seguimiento y el antibiótico era dispensado al grupo de intervención. En cada visita se medía la altura, peso y presión arterial
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - El resultado principal fue la infección del tracto urinario 36/288 (13%) en el grupo de intervención y 55/288 (19%) en el grupo placebo (IC 95% (0.40-0.93) p=0.02). El efecto de la profilaxis en la prevención de ITU sintomática no varió significativamente según ninguna variable de estratificación: edad, sexo, estado de reflujo, número de ITUs previas o susceptibilidad del organismo causante de la infección. - Infecciones de orina por organismos resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol. 24/36 (67%) en el grupo profilaxis y 13/55 (25%) en el grupo placebo (p<0.001). - Daño renal al año. 23/288 en el grupo de antibiótico y 26/288 en el grupo placebo (p=0.87).
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> - Trimetoprim-sulfametoxazol a dosis bajas durante un periodo de tiempo prolongado fue asociado con una leve disminución en el número de infecciones del tracto urinario sintomáticas en niños con predisposición, con una reducción del riesgo absoluto de 7 puntos porcentuales. Independientemente de la edad, sexo, frecuencia de infecciones urinarias previas y reflujo vesicoureteral concomitante. - Por otro lado se evidenció que la administración prolongada de estos antibióticos cambiaba la susceptibilidad de las bacterias patógenas con un incremento de resistencias a trimetoprim-sulfametoxazol. - No se redujo el riesgo de nuevo daño renal causado por pielonefritis.
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de selección: bajo riesgo por método de buena calidad de aleatorización. - Sesgo de realización: bajo. Ensayo doble ciego. Ni participantes ni médicos conocen grupos de asignación . - Sesgo de detección: bajo riesgo. La interpretación fue cegada. - Sesgo de desgaste: bajo. Se tuvieron en cuenta las pérdidas. - Sesgo de notificación: bajo riesgo. Lista detallada de los resultados y conclusiones obtenidas.
Calidad de la evidencia	1++

ANEXO 6: Tabla de síntesis Hari 2015

Estudio	<ul style="list-style-type: none">- Ensayo aleatorizado y placebo-controlado.- Diciembre 2006 a Enero 2012.- Objetivos: comprobar los beneficios de la profilaxis antibiótica a dosis bajas durante un periodo prolongado de tiempo para prevenir ITUs y daño renal en niños con RVU.- Método enmascaramiento: doble ciego.
Población	<ul style="list-style-type: none">- Reclutados de un solo centro- 93 niños de 1 a 12 años con RVU de grados I-IV (73,1% con grados entre III-IV) con una ITU diagnosticada. Divididos en dos grupos de profilaxis antibiótica (47 niños) y placebo (46).- Excluidos si menores de un año, grado RVU V o RVU secundario a una obstrucción del tracto urinario (incluyendo válvulas uretrales posteriores, vejiga neurógena y megauréter primario). También excluidos los niños con antecedentes de disfunción miccional o sensibilidad a sulfonamidas o con un filtrado glomerular estimado <30ml/min/1.73m².
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none">- Grupo experimental (n=47): trimetoprim-sulfametoxazol (2mg + 10mg / kg / día)- Grupo control (n=46): placebo.- Seguimiento 12 meses.- Pérdidas: 8 pacientes se perdieron durante el seguimiento (1 en el grupo placebo, y 7 en el grupo antibiótico). Y dos pacientes de cada grupo fueron retirados por fallo de tratamiento (2 ITUs en 6 meses).- A todos los niños se les realizó: test de función renal, examinación de la orina, cultivo, ecografía renal y DMSA.- Cada mes se realizó una visita de control con medida de peso y presión arterial, además de una muestra de orina para cultivo.- Además, se realizó un cultivo de orina y un examen microscópico de rutina a los pacientes con sospecha de ITU.- A los pacientes con ITU diagnosticada se les trató con cefixima o ofloxacino a dosis apropiadas durante 10 días. Al finalizar los días de tratamiento se restablecía la profilaxis o el placebo.
Resultados	<ul style="list-style-type: none">- El resultado primario: ITU sintomática. Ocurrió en 10/47 (21.3%) en el grupo profilaxis y en 3/46 (6.5%) del grupo placebo (IC 95% (1-14) p= 0.02).- Comparado con el grupo placebo, el grupo de profilaxis antibiótica tuvo un aumento absoluto del 14.2% del riesgo de ITU (IC 95% (1-28) p=0.03).- De los pacientes con RVU de grado III-IV, 8/37 (21.6%) en el grupo de antibióticos y 3/31 (9.7%) en el grupo de placebo desarrollaron ITU sintomática sin ser significativa la diferencia (IC 95% (-28.8 – 4.9) p=0.2).

	<ul style="list-style-type: none"> - En el subgrupo de RVU de grado I-II la frecuencia de ITU fue del 20% en profilaxis antibiótica y 0% en el grupo placebo (ningún niño con ITU). - 7/12 casos de ITU del grupo antibiótico y 1/5 en el grupo placebo fueron resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol. (IC 95%(-83 – 6.4) p=0.3). 2/12 en el grupo antibiótico eran resistentes a amoxicilina, tercera generación de cefalosporinas y quinolonas. Pero ambos respondieron a amoxicilina-clavulánico. - Se llevó a cabo en 37/47 niños del grupo profilaxis y 43/46 del grupo placebo una DMSA al año. Nuevas cicatrices aparecieron en 4/37 (10.8%) en el grupo profilaxis y en 3/43 (7%) en el grupo placebo (p=0.6). - El empeoramiento de una cicatriz preexistente o la aparición de una nueva cicatriz ocurrió en 6/37 (16.2%) en el grupo de profilaxis y en 7/43 (16.3%) en el grupo placebo (p=0.9). - El grado de RVU mejoró en 16/42 pacientes en el grupo placebo y en 23/37 niños en el grupo profilaxis (p=0.2).
Conclusiones	Este estudio concluye que la administración de bajas dosis de profilaxis antibiótica con TMP-SMX se asocia con un riesgo aumentado de ITU sintomática en niños con RVU comparado con placebo. Es posible que se debiera a la mayor resistencia antibiótica en los tratados con profilaxis.
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de selección: bajo riesgo por método de buena calidad de aleatorización. - Sesgo de realización: bajo. Ensayo doble ciego. Ni participantes ni médicos conocen grupos de asignación. - Sesgo de detección: bajo riesgo. La interpretación fue cegada. - Sesgo de desgaste: bajo. Se detallan las pérdidas del estudio. - Sesgo de notificación: bajo riesgo. Lista detallada de los resultados y conclusiones obtenidas.
Calidad de la evidencia	1++

ANEXO 7: Tabla de síntesis Garin 2006

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y controlado. - Diciembre 1998 a Diciembre 2003. - Objetivo: evaluar el papel del RVU en el aumento de la frecuencia y severidad de las ITUs, de daño del parénquima renal y determinar si la profilaxis puede reducir la frecuencia y/o severidad de las ITUs y/o prevenir el daño renal leve/moderado.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - 4 centros (Universidad de Florida del Sur, Universidad Austral de Chile, Hospital de Nuestra Señora de la candelaria de Tenerife, y Hospital Materno Infantil de Gran Canaria). - 236 pacientes de 3 meses hasta 18 años con pielonefritis aguda, con o sin RVU. Fueron divididos en dos grupos, el grupo de

	<p>intervención con profilaxis antibiótica y el grupo control sin tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Excluidos los pacientes con RVU de grado IV o V, vejiga neurógena, válvulas uretrales posteriores, desviación urinaria, divertículos vesicales, ureterocele, fallo renal y embarazo. Los criterios de salida del estudio fueron: dos episodios de pielonefritis durante el año de seguimiento, la no correcta adherencia a la profilaxis antibiótica, y la pérdida de seguimiento. - Pérdidas: de los 236 participantes iniciales, completaron el año de seguimiento 218 pacientes. Las 18 pérdidas estaban en el grupo de profilaxis antibiótica. Los pacientes que salieron del estudio no se tuvieron en cuenta en el análisis final.
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo experimental (n=100): trimetoprim (1-2mg/kg) - sulfametoxazol (5-10mg/kg) al día o nitrofurantoina (1.5 mg/kg/día). - Grupo control (n=118): sin tratamiento. - Seguimiento durante 12 meses. - Al entrar al estudio, a los pacientes se les realizó: análisis de orina, urocultivo, pruebas de imagen (CUMS, ecografía y DMSA). - La CUMS y la ecografía renal se repitieron tras el año de seguimiento. La DMSA se realizó a los 6 meses del episodio inicial de pielonefritis o siempre que el paciente experimentó una ITU febril. - El seguimiento de las visitas fue cada 3 meses. Se realizaban análisis de orina y urocultivos.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - Recurrencia de ITUs: la incidencia de todos los pacientes fue del 20.1%. En el grupo control la incidencia fue del 22.4% en pacientes con RVU, que no fue significativamente diferente a la de los pacientes sin RVU que fue del 23.3% (p=0.9999). En el grupo de profilaxis antibiótica fue de 8.8% para los pacientes sin RVU y 23.6% para los pacientes con RVU (p=0.063, tampoco fue significativa la diferencia). - Recurrencia de pielonefritis y profilaxis antibiótica: <ul style="list-style-type: none"> • En los pacientes con RVU no se demostró una ventaja clínica del uso de la profilaxis antibiótica para prevenir pielonefritis. Se diagnosticó pielonefritis aguda recurrente en 7 pacientes con profilaxis antibiótica y 1 en el grupo sin tratamiento (p=0.0291). En los 7 casos de la profilaxis todos fueron resistentes a la bacteria causante. - Recurrencia de pielonefritis y grado de RVU <ul style="list-style-type: none"> • 6/8 de los pacientes con pielonefritis recurrente y RVU eran grado III de RVU. Los otros dos eran RVU II. • En el caso de cistitis con RVU, 46% de los pacientes tenían grado III, 40% grado II, y 14% grado I.

	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrices renales: solo 13/218 (5.9%) desarrollaron cicatrices renales identificadas con DMSA. Incluidos 7 pacientes con RVU (6.2%) y 6 pacientes sin RVU (5.7%). La incidencia fue similar para los dos grupos del estudio. <ul style="list-style-type: none"> • 1/19 (5.3%) pacientes con RVU I; 3/57 (5.2%) con RVU II y 5/37 (13.5%) con RVU III mostraron defectos parenquimatosos con cicatrices renales. No hubo una evidencia significativa de que el RVU aumentara la probabilidad de desarrollar cicatrices renales tras las pielonefritis ($p=0.9999$).
Conclusiones	Tras un año de seguimiento monitorizado, este estudio sugirió que el RVU leve/moderado no aumenta la incidencia de ITU, pielonefritis, o daño renal tras un episodio agudo de pielonefritis. Además, este estudio no respalda el papel de la profilaxis antibiótica en la prevención de la recurrencia de la infección y el desarrollo de cicatrices renales.
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de selección: bajo riesgo por método de buena calidad de aleatorización. - Sesgo de realización: indefinido. No determina si fue ciego o sin enmascaramiento. - Sesgo de detección: indefinido. No explica cómo fue la interpretación. - Sesgo de desgaste: indefinido. No se tuvieron en cuenta las pérdidas en el análisis final. - Sesgo de notificación: bajo riesgo. Lista detallada de los resultados y conclusiones obtenidas.
Calidad de la evidencia	1+

ANEXO 8: Tabla de síntesis Morello 2023

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico. - Octubre 2013 hasta Enero 2020. - Objetivo: determinar si la profilaxis antibiótica en pacientes sin ITUs previas disminuye la incidencia de realizar una primera ITU, de daño renal y la disminución del filtrado glomerular. - Método de enmascaramiento: abierto.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - 39 centros europeo de Italia, Turquía, Polonia, Lituania, Bélgica y otros países europeos. - Un total de 292 participantes de entre 1 y 5 meses, con RVU de grados III, IV o V que no hayan tenido episodios previos de ITU. Además la edad gestacional debía ser de 35 semanas o más y una tasa de filtración glomerular >15 ml/min/1.73m². Un 75% de los pacientes eran varones (227); la edad media de 3 meses y 80.5% de los participantes (235) tenían grado IV o V. El grupo de profilaxis contaba con 29 pacientes RVU III, 60 con grado RVU IV, y 57 con RVU V; además, 65 tenían RVU bilateral. Por otro lado,

	<p>en el grupo control había 28 pacientes con RVU III, 59 con RVU IV y 59 con RVU V; y 76 tenían RVU bilateral.</p> <p>Fueron divididos en dos grupos: con tratamiento, y sin tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Excluidos los niños con previas ITUs, válvulas uretrales posteriores, vejiga neurógena u obstrucción de la unión uretero-pélvica o de la unión uretero-vesical. - Pérdidas: se perdió el seguimiento en 49 participantes (16.8%). 29 de ellos en el grupo profilaxis y 20 en el grupo control. 13/49 (27%) había tenido una primera ITU antes de perder el seguimiento, 5 en el grupo profilaxis y 8 en el grupo control.
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo experimental (n=146): nitrofurantoina (usado en 24 pacientes a dosis de 1.5mg/kg/día), amoxicilina-clavulánico (fue el antibiótico más usado (72 participantes), a dosis de 15mg/kg/día), cefixima (utilizado en 15 pacientes con dosis de 2mg/kg/día) o trimetoprim-sulfametoxazol (segundo antibiótico más usado (35 participantes) a dosis de 2.5mg/kg/día). - Grupo control (n=146) sin tratamiento. - Seguimiento durante 24 meses. - Al entrar al estudio, a todos los participantes se les realizó una ECO renal y vesical, una DMSA, análisis de orina y medición de la creatinina sérica. Al finalizar el estudio a los 24 meses, se repitieron las ECO, DMSA y se realizó una CUMS. - Tras la aleatorización, se realizaron visitas de control a los 4, 8, 12, 18 y 24 meses. Con algún episodio de ITU sintomática o efectos adversos, se realizaban visitas adicionales. La adherencia al tratamiento fue evaluada en cada visita mediante diarios completados por los familiares. - Las pruebas de imagen se cargaron en una base de datos central, y 3 de los autores reevaluaron a ciegas las DMSAs con imágenes disponibles centralmente para evaluar posibles defectos de captación y posible asimetría renal. En caso de desacuerdo, las imágenes fueron reevaluadas y discutidas para tomar una decisión final conjunta.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - Se produjo una <u>primera ITU sintomática</u> en 31 pacientes (21.2%) en el grupo de profilaxis y en 52 (35.6%) en el grupo control (IC95% (0.35-0.86) p=0.008). - En el análisis de subgrupos del efecto del tratamiento en las seis combinaciones de sexo-grado de RVU, la profilaxis se asoció con el resultado en las participantes femeninas con RVU de grado IV o V. En los participantes masculinos se observó una asociación débil solo en aquellos con grado de RVU IV. - En cuanto a <u>las ITUs totales</u>, un total de 139 ITUs sintomáticas se produjeron durante los 24 meses del ensayo, 60 en el grupo profilaxis y 79 en el control (RR 0.76; IC95% (0.59-0.97)). El número de ITUs se diferenció levemente entre ambos grupos; en el grupo control lo más común eran 1 o 2 ITUs, mientras que en el grupo de profilaxis lo más prevalente eran 3 o más ITUs.

	<ul style="list-style-type: none"> - Respecto al <u>daño renal</u>, se pudo obtener la información de las DMSA del comienzo y final del estudio de 201 participantes (83.7%). Al empezar el estudio, algún defecto renal congénito estaba presente en 83 niños, 43 en el grupo profilaxis y 40 en el grupo control. A los 24 meses, nuevos defectos renales se identificaron en 21 participantes del grupo de intervención y 17 en el grupo de control (RR 1.22; IC95%(0.69-2.18)). - La resistencia en al menos a las dos primeras líneas de antibióticos (amoxicilina, amoxicilina-clavulánica y segunda o tercera generación de cefalosporinas) ocurrió en 16/31 pacientes (52%) en el grupo profilaxis y en 9/52 participantes (17%) en el grupo control (RR 2.98; IC95% (1.50-5.92)).
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> - Este estudio concluyó que en los niños con grado de RVU III,IV o V y sin ITUs previas, la administración continuada de profilaxis antibiótica proporcionó un leve beneficio pero significativo en la prevención de una primera ITU a pesar de una mayor aparición de infecciones no <i>E.coli</i> y resistencia a los antibióticos.
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de selección: bajo riesgo por método de buena calidad de aleatorización. - Sesgo de realización: alto. Es un estudio abierto. - Sesgo de detección: bajo. Las pruebas de imagen fueron evaluadas por tres profesionales de forma ciega, no sabían a qué grupo pertenecían los pacientes. - Sesgo de desgaste: bajo. Las pérdidas fueron de 49 participantes pero se incluyeron en el análisis. - Sesgo de notificación: bajo riesgo. Lista detallada de los resultados y conclusiones obtenidas.
Calidad de la evidencia	1+

ANEXO 9: Tabla de síntesis Espino 2012

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico. - Duración de 9 meses. - Objetivo: demostración que en el RVU de alto grado (III-V) la incidencia de nuevas cicatrices renales y pielonefritis con profilaxis no es menor que con el seguimiento y tratamiento precoz de cada episodio de ITU. - Método de enmascaramiento: no determinado.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - 4 centros españoles (Hospital Fundación Alcorcón; Hospital Donostia; Hospital Infantil La Paz; Hospital Infanta Sofía). - 28 pacientes (en 7 se perdió el seguimiento), 13 con RVU III y 8 RVU IV o V. De los 21 pacientes 9 recibieron profilaxis y 12 sin tratamiento. - No se determinan criterios de exclusión. - Pérdidas: 7 pacientes a los cuales se les perdió el seguimiento.

Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo experimental (n=9): no detalles de dosis. - Grupo control (n=12): sin tratamiento. - Seguimiento durante 29 meses de promedio.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - Pielonefritis (ITU sintomática). 10 pacientes tuvieron pielonefritis. 7/12 sin tratamiento y 3/9 con profilaxis. Sin diferencias significativas. - Nuevas cicatrices: no se evidenciaron nuevas cicatrices durante el seguimiento, pero la longitud de las cicatrices previas aumentaron. - Función renal disminuyó en 3 pacientes. - Tras un nuevo episodio de pielonefritis, al menos 3 pacientes solicitaron abandonar el estudio. Los pacientes retirados del estudio por 2 episodios de pielonefritis presentaron más episodios.
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> - En este estudio no hay evidencia de efectividad del tratamiento profiláctico para evitar la pielonefritis y no se detectaron nuevas cicatrices renales. Algunos pacientes tuvieron más probabilidades de tener pielonefritis recurrente independientemente del tratamiento elegido.
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de selección: indefinido. No se conoce la secuencia de aleatorización. - Sesgo de realización: indefinido. No determina si fue ciego o sin enmascaramiento. - Sesgo de detección: indefinido. No explica cómo fue la interpretación. - Sesgo de desgaste: indefinido. No se tuvieron en cuenta las pérdidas en el análisis final. - Sesgo de notificación: alto riesgo. Los resultados no fueron detallados.
Calidad de la evidencia	1-

ANEXO 10: Tabla de síntesis Brandström 2011

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico. - Del 2000 a 2006 - Objetivo: evaluar la tasa de infección del tracto urinario en niños con RVU divididos en 3 alternativas de manejo: profilaxis antibiótica, tratamiento endoscópico y vigilancia. - Método de enmascaramiento: abierto.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - 23 centros de Suecia - 203 pacientes (128 chicas y 75 chicos) de 1 a 2 años con grado III-IV de RVU. Divididos en tres grupos experimentales: profilaxis antibiótica (69), tratamiento endoscópico (66) y vigilancia (68). - Excluidos los pacientes con cirugías urogenitales previas, malformaciones (excepto duplicación), enfermedades neurológicas conocidas, cálculos, filtración glomerular

	<p><70ml/min/1.73m², función renal dividida menor del 15% o sospecha de incumplimiento (no entendimiento de sueño o incumplimiento previo).</p>
<p>Intervención comparación</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo con profilaxis antibiótica (n=69). <ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprim (0.5-1mg/kg/día) en 58 pacientes • Nitrofurantoina (1 mg/kg/día) en 6 pacientes • Cefadroxil (5mg/kg/día) en 5 pacientes. - Grupo con tratamiento endoscópico (n=66). Inyección endoscópica con Deflux®. Tras cada inyección se realizaba una CUMS a los 3 meses. Se administró profilaxis antibiótica concomitante hasta que la nueva CUMS mostrase ausencia de RVU o mejoría a grado I o II. - Grupo de vigilancia (n=68) - Seguimiento durante 24 meses. - Antes de la aleatorización se les realizó una ecografía renal, CUMS y DMSA. A los dos años del seguimiento se realizó CUMS y DMSA. - Seguimiento cada 3 meses vía telefónica o con visita si en el contacto anterior había sucedido: fiebre, otras enfermedades intercurrentes y consumo de antibióticos.
<p>Resultados</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 53/203 pacientes (45 niñas y 8 niños) experimentaron un total de 91 nuevas ITUs sintomáticas, de estas, 16 fueron afebriles. Por ello, solo fueron consideradas las febriles. - Se notificaron un total de 67 recurrencias febriles en 42 mujeres, y 8 recurrencias en 7 hombres. <ul style="list-style-type: none"> • En el grupo de vigilancia 24/42 (57%) mujeres tuvieron recurrencias con resistencia al trimetoprim en 9 casos. - En mujeres hubo una diferencia en el número de recurrencia entre los grupos de tratamiento ($p<0.0001$). Las recurrencias fueron más frecuentes en el grupo de vigilancia que en el de profilaxis ($p=0.0002$) o el endoscópico ($p=0.0014$). No hubo diferencias entre el grupo de profilaxis y el endoscópico ($p=0.53$). - En varones hubo pocas recurrencias sin diferencias entre los grupos de tratamiento ($p=0.28$). - Se vio una diferencia en el número de niñas con recurrencias causadas por bacterias resistentes a trimetoprim entre los grupos de tratamiento ($p=0.0489$). La profilaxis se asoció con mayor resistencia comparada al grupo de vigilancia ($p=0.038$). - La recurrencia febril durante el seguimiento no se relacionó con el grado de RVU al comienzo. Fueron un 32% chicas con grado III y 35% en grado IV ($p=0.38$). - El daño renal visto en DMSA al comienzo del estudio, no se correlacionó con recurrencias. Ocurrieron recurrencias en el 25%

	<p>de los pacientes sin daño renal previo y 39% de los participantes con daño previo (p=0.44).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si que se realizó una asociación entre el grado de RVU a los 2 años y la tasa de recurrencia en chicas, con más ITUs en aquellas con grados de RVU mayores (p=0.0095). La misma asociación se vio cuando las chicas en el grupo de vigilancia se analizaban separadamente (p=0.048).
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> - En este estudio de niños con grados III-IV de RVU, la profilaxis antibiótica y el tratamiento endoscópico disminuyeron la tasa de recurrencia de ITUs febriles en comparación con los controles en el grupo de vigilancia en niñas. Niños con RVU dilatado mayores de un año no se beneficiaron de ningún tratamiento.
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de selección: bajo riesgo por método de buena calidad de generación de secuencia de aleatorización. - Sesgo de realización: alto, ensayo abierto. - Sesgo de detección: bajo. Las pruebas de imagen fueron evaluadas por el mismo especialista desconocedor del grupo del tratamiento. - Sesgo de desgaste: indefinido. No se tuvieron en cuenta las pérdidas en el análisis final. - Sesgo de notificación: bajo riesgo. Lista detallada de los resultados y conclusiones obtenidas.
Calidad de la evidencia	1+

ANEXO 11: Tabla de síntesis Montini 2009

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado y de no inferioridad. - Mayo 2000 a Agosto 2006 - Objetivo: determinar si la no profilaxis es similar a la profilaxis antibiótica durante 12 meses para así reducir la recurrencia de ITUs en niños tras una primera ITU. - Método de enmascaramiento: abierto.
----------------	---

Población	<ul style="list-style-type: none"> - 22 unidades pediátricas en el norte de Italia, coordinadas por la Unidad de Nefrología, Diálisis y Transplante del Departamento Pediátrico de Génova. - Un total de 338 niños de entre 2 meses y menos de 7 años que han tenido un primer episodio de ITU. 309 niños tenían una pielonefritis confirmada con DMSA con/sin RVU y 27 niños tenían una pielonefritis clínica con reflujo. El RVU en ambos casos de grados I-III. Fueron divididos en dos grupos, sin tratamiento (127 pacientes, de los cuales 35 fueron diagnosticados por DMSA y tenían RVU I-III; 77 fueron diagnosticados con MSA y no tenían RVU; y 14 fueron diagnosticados por pielonefritis clínica y tenían RVU I-III) y con profilaxis antibiótica (211 pacientes, de los cuales 70 fueron diagnosticados por DMSA con RVU I-III; 127 fueron diagnosticados por DMSA y no tenían RVU; y 13 tuvieron pielonefritis clínica y con RVU I-III). - Excluidos los pacientes con malformaciones urológicas complejas y/o daño renal severo (DMSA con función relativa del riñón <30%). - Pérdidas: 3 pacientes fueron incluidos erróneamente (2 no completaron el cribado y 1 era mayor de 7 años). En 26 pacientes se perdió el seguimiento, que se distribuyeron uniformemente entre los dos grupos, 10/127 (7.9%) en el grupo sin tratamiento y 16/211 (7.6%) en el grupo con profilaxis.
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo experimental (n=211): cotrimoxazol (98 pacientes, 46%) o amoxicilina-clavulánico (113 pacientes, 54%) (ambos a dosis de 15 mg/kg/día). - Grupo control (n=127) sin tratamiento. - Seguimiento durante 12 meses. - Al entrar al estudio, previo a la aleatorización a los pacientes se les realizó una ultrasonografía y DMSA renal 10 días después del comienzo del antibiótico tras la ITU febril. También se les realizó un CUMS tras los dos meses de la ITU. - Después de la aleatorización, DMSA se les realizó al terminar los 12 meses de seguimiento o cuando ocurría un nuevo episodio de ITU febril, al menos 6 meses después de la infección. - Se realizaron urocultivos ambulatorios mensualmente durante los primeros 6 meses, y luego cada 2 meses; las visitas a la clínica fueron a los 6 y a los 12 meses. - Los niños que experimentaron 2 ITUs febriles recurrentes se cambiaron al grupo profilaxis si estaban en el grupo sin tratamiento, o se les pautó otro antibiótico o cirugía de RVU cuando ya estaban colocados desde un principio en el grupo profilaxis.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - ITUs febriles no fueron diferentes significativamente entre los dos grupos durante el seguimiento. 12/127 (9.45%) en el grupo sin tratamiento y 15/211 (7.11%) en el grupo con profilaxis (IC 95% (3.8%-8.4%)).

	<ul style="list-style-type: none"> • La tasa de recurrencias aumentó con el grado de RVU de 8/210 (3.8%) en pacientes sin RVU a 2/30 (6.7%) en pacientes con RVU I; 5/58 (8.6%) en RVU II; y 12/40 (30%) en RVU III ($p < 0.01$). • Se confirmó que una edad mayor era factor protector y RVU III era factor de riesgo. <ul style="list-style-type: none"> - Nuevas cicatrices renales se encontraron en 4/295 (1.4%) de los pacientes con cicatrices previas. Ocurrieron en un riñón sin RVU, un riñón con RVU II, y dos riñones con RVU III. No se encontraron diferencias entre sin profilaxis (2/108 (1.9%)) y profilaxis (2/187 (1.1%)) (IC 95% (-2.1% - 3.7%)). - Todas menos una de las 9 recurrencias que se atribuyeron a bacterias resistentes se produjeron en el grupo de profilaxis; y la que ocurrió en el grupo sin tratamiento fue en un niño que fue cambiado a profilaxis.
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> - Este estudio mostró que la profilaxis no reduce la tasa de ITUs febriles recurrentes durante los primeros 12 meses tras un primer episodio de ITU febril en niños con o sin RVU. Pacientes con RVU III sí que parecen tener resultados significativamente distintos comparado con aquellos con grados menores de RVU o sin RVU.
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de selección: bajo riesgo por método de buena calidad de aleatorización. - Sesgo de realización: alto. Es un estudio abierto. - Sesgo de detección: alto. Estudio abierto. - Sesgo de desgaste: alto. No queda claro el número y % de pacientes con RVU con nuevas cicatrices renales. Las pérdidas fueron de 26/338 (8%) pero se incluyeron en el análisis. - Sesgo de notificación: bajo riesgo. Lista detallada de los resultados y conclusiones obtenidas.
Calidad de la evidencia	1+

ANEXO 12: Tabla de síntesis Williams 2019

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Revisión sistemática - Publicada 2019 - Objetivo: evaluar la evidencia disponible en cuanto a beneficios y daños de las opciones de tratamiento actuales disponibles para el RVU primario. - Búsqueda: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, búsqueda manual en actas de congresos y búsquedas en el portal de búsqueda del Registro Internacional de Ensayos Clínicos.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - Se incluyeron 9 ECAs con 2388 niños. - Pacientes de hasta 18 años con RVU primario.
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> - Antibioterapia profiláctica frente a nada - Antibioterapia profiláctica frente placebo

Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - La profilaxis antibiótica en dosis bajas en comparación con ningún tratamiento / placebo, puede lograr poca o ninguna diferencia en el riesgo de repetición de ITUs sintomáticas <ul style="list-style-type: none"> • Al año o a los dos años fueron nueve estudios, n=1667, con un RR de 0.77; IC95% 0.54-1.09; con una evidencia de certeza baja. • De uno a tres años, la profilaxis antibiótica produjo poca o ninguna diferencia en el riesgo de daño renal nuevo o progresivo en la gammagrafía con DMSA (concluido de ocho estudios, n=1503, RR de 0.83; IC95% 0.54-1.09, evidencia de certeza baja. - Los antibióticos triplicaron la probabilidad de resistencia bacteriana a los medicamentos (187 ITUs; RR 2.97; IC95% 1.54-5.74; evidencia de certeza moderada)
Conclusiones	<p>La utilización de antibióticos a dosis bajas durante un periodo de tiempo prolongado en comparación con ningún tratamiento, puede lograr poca o ninguna diferencia en el número de ITUs febriles y sintomáticas recurrentes en niños con RVU (con una evidencia de certeza baja). La importante variación entre los diseños de los estudios y los hallazgos posteriores impidieron sacar conclusiones firmes sobre la eficacia del tratamiento antibiótico</p>
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> - Publicación de elevada potencia estadística - Se detallan los criterios de inclusión - Dos autores de manera independiente llevaron a cabo la elegibilidad de los estudios, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo. - Algunos estudios con calidad variable ya que omitieron información metodológica importante para evaluar el riesgo de sesgo.
Calidad de la evidencia	1+

BIBLIOGRAFÍA

1. Mattoo TK. RVU 1rio Clinical presentation, diagnosis, and course - UpToDate. UptoDate. 2023; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-course-of-primary-vesicoureteral-reflux?search=vesicoureteral%20reflux&source=search_result&selectedTitle=1%7E108&usage_type=default&display_rank=1
2. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Guía de práctica clínica manejo del paciente con reflujo vesicoureteral primario o esencial. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud como Secretaría de GuíaSalud; 2008.
3. Escribano J, Valenciano B. Reflujo vesicoureteral. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
4. Läckgren G, Cooper CS, Neveus T, Kirsch AJ. Management of Vesicoureteral Reflux: What Have We Learned Over the Last 20 Years? *Front Pediatr.* 2021;9:650326. Doi: 10.3389/fped.2021.650325.
5. RIVUR TRIAL INVESTIGATIONS. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(25):2367-76. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1401811>
6. 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. *Journal of Urology.* 2008. 179(2):674-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082208/>
7. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A; 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(6): e1489-94. doi:10.1542/peds.2007-2652.
8. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, Hodson EM, Carapetis JR, Cranswick NE, Smith G, Irwing LM, Caldwell PH, Hamilton S, Roy LP; Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) Investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med.* 2009; 361(18):1748-59. Doi: 10.1056/NEJMoa0902295.
9. Hari P, Hari S, Sinha A, Kumar R, Kapil A, Pandey RM, et al. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatric Nephrology.* 2015;30(3):479-86.

10. Garin EH, Olavarria F, 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(3):626-32.
11. Morello W, Baskin E, Jankauskiene A, Yalcinkaya F, Zurowska A, Puccio G, et al. Antibiotic Prophylaxis in Infants with Grade III, IV, or V Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med*. 2023; 389(11):987-97.
12. Espino M, Areses R, Meseguer CG, Pena A, Melgosa M, Ruperez M, et al. Antibiotic prophylaxis in high degree vesicoureteral reflux. Prospective, randomized and multicentric study. Preliminary results. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(9):1648-1649.
13. Brandstrom P, Esbiörner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol*. 2010; 184(1):286-91. Doi: 10.1016/j.juro.2010.01.061.
14. 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(5):1064-71.
15. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(4).

Artículos descartados

1. Hiraoka M, Tsuchida S, Sudo M, Tsukahara H, Hori C. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(3):328–30.
2. Kaneko K, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamataka A, Miyano T. Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(5):468–70.
3. Nordenström J, Holmdahl G, Brandström P, Sixt R, Stokland E, Sillén U, et al. The Swedish infant high-grade reflux trial: Study presentation and vesicoureteral reflux outcome. *J Pediatr Urol*. 2016;13(2).
4. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(6):785–92.
5. Gücük A, Burgu B, Gökçe İ, Mermerkaya M, Soygür T. Do antibiotic prophylaxis and/or circumcision change periurethral uropathogen colonization and urinary tract infection rates in boys with VUR? *J Pediatr Urol*. 2013;9(6):1131–6.

6. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. Birmingham Reflux Study Group. *BMJ*.1987; 295(6592):237–41.
7. Holland NH, Kazee M, Duff D, McRoberts JW. Antimicrobial prophylaxis in children with urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Clin Infect Dis*. 1982;4(2):467–74.
8. Silva JMP, Santos Diniz JS, Marino VSP, Lima EM, Cardoso LSB, Vasconcelos MA, et al. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(7):981–8.



PRISMA 2009 Checklist (Spanish version - versión española)

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	4
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	11
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	10
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	11
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	11
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	11
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	11
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	12
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	No
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	No
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	12
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	12-13
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	12-13



PRISMA 2009 Checklist (Spanish version) | - versión española)

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	No
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	No
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	14-15
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	15-32
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	15-32
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	15-32
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	32-36
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	No
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	No
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	37-38
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	38-39
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	39
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	No

Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Para más información, visite: www.prisma-statement.org.

