

Vol.35 N° 3 - septiembre 2015

ARTÍCULO ORIGINAL

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN URINARIA EN PACIENTES CON HIDRONEFROSIS ANTENATAL DE ALTO GRADO

RISK FACTORS ASSOCIATED TO URINARY INFECTION IN PATIENTS WITH HIGH GRADE ANTENATAL HYDRONEPHROSIS

Laura F. Alconcher, María M. Tombesi, Lucas I. Lucarelli
Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. José Penna", Bahía Blanca, Buenos Aires

RESUMEN

Introducción: La elevada incidencia de infección urinaria en pacientes con hidronefrosis antenatal de alto grado ha llevado a la recomendación de profilaxis antibiótica. **Objetivos:** Determinar la incidencia de infección urinaria en pacientes con hidronefrosis antenatal aislada de alto grado y posibles factores de riesgo asociados. **Material y métodos:** Diseño observacional, analítico, retrospectivo. Criterios de inclusión: recién nacidos con hidronefrosis antenatal de alto grado aislada (moderadas y severas, diámetro anterior-posterior de la pelvis >15 mm) con más de 12 meses de seguimiento en aquellos tratados conservadoramente y hasta la cirugía en los que la requirieron. No se incluyeron recién nacidos con hidronefrosis de alto grado debida a reflujo vesicoureteral, mega uréteres, válvula de uretra posterior, ureteroceles. Se realizó análisis de regresión logística múltiple, variables independientes: género, grado de hidronefrosis y profilaxis antibiótica. Se aplicó prueba exacta de Fisher, $p \leq 0,05$ fue considerada significativa. **Resultados:** Se evaluaron 68 pacientes, 51 con hidronefrosis antenatal moderada (parénquima normal) y 17 con severa (parénquima afinado). Dieciséis pacientes (23,5%) tuvieron infección urinaria. Ni el género, ni el grado de hidronefrosis fueron factores de riesgo para infección urinaria. El 57% (12/21) de los pacientes con profilaxis presentaron IU, contra el 8,5% (4/47) sin profilaxis. La profilaxis incrementó el riesgo de IU (OR crudo 14,3; IC 95% 3,7-54,7; y ajustado por género y grado de hidronefrosis 25; IC 95% 5-125; $p < 0,001$). **Conclusiones:** La incidencia de infección urinaria fue 23,5%. Nuestro estudio muestra un mayor riesgo de infección urinaria en pacientes con profilaxis antibiótica.

PALABRAS CLAVE: infección urinaria, hidronefrosis congénita, profilaxis antibiótica

ABSTRACT

Introduction: The high incidence of urinary infection in patients with high-grade antenatal hydronephrosis has led us to recommend antibiotic prophylaxis. **Objectives:** To determine the incidence of urinary infection in patients with high grade isolated antenatal hydronephrosis and its possible associated risk factors. **Materials:** Observational retrospective analytic design. Inclusion criteria: new born with isolated high grade antenatal hydronephrosis (moderate and severe, anterior-posterior pelvis diameter >15mm) monitored for more than 12 months, conservatively treated until surgical intervention on those that required it. New born with high-grade hydronephrosis due to vesicoureteral reflux, megaureters, posterior urethral valve, ureterocele, were not included. Multiple logistic regression analyses were performed, independent variables: gender, grade of hydronephrosis and antibiotic prophylaxis. Fisher's exact test was used, $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** 68 patients were evaluated, 51 with moderate antenatal hydronephrosis (normal parenchyma) and 17 with severe antenatal hydronephrosis (thin parenchyma). Sixteen patients (23.5%) had urinary infection. Neither gender nor hydronephrosis grade were risk factors for urinary infection. 57% (12/21) of the patients with prophylaxis presented UI, compared to 8.5% (4/47) in those without prophylaxis. Prophylaxis increased risk of IU: OR crude 14.3 (CI 95% 3.7-54.7) and adjusted by gender and hydronephrosis grade OR 25 (CI 95% 5-125; $p < 0.001$). **Conclusions:** Urinary infection incidence was 23.5%. Our study shows a major risk of urinary infection in patients with antibiotic prophylaxis.

KEY WORDS: urinary tract infection, congenital hydronephrosis, antibiotic prophylaxis

INTRODUCCIÓN

El uso rutinario de la ecografía en el control obstétrico y la mejor resolución de los nuevos equipos ecográficos han incrementado la detección de la hidronefrosis antenatal (HNA) (1). La HNA es un hallazgo inespecífico, cuya causa puede ser un reflujo vesicoureteral, megauréter, válvula de uretra posterior, doble sistema y estenosis pieloureteral o HNA aislada (no asociada a otras malformaciones del tracto urinario), siendo esta última la causa más frecuente. Estos son diagnósticos con diferente riesgo de infección urinaria (IU), distinto tratamiento y evolución postnatal.

La incidencia de IU en pacientes HNA es mayor a la comunicada en niños estudiados por fiebre sin causa aparente (2-4). Por esta razón, la profilaxis antibiótica (PA) ha sido sistemáticamente recomendada. En los últimos años la utilidad de la PA en la prevención de la IU aún en pacientes con reflujo vesicoureteral ha sido ampliamente cuestionada. Existen evidencias de que la PA no disminuye el riesgo de recurrencias y podría incrementar el desarrollo de organismos resistentes (5). Los factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de IU son el género femenino y los altos grados de hidronefrosis (3,4,6,7).

La decisión de indicar PA en un paciente asintomático con HNA aislada es controvertida. En un estudio previo en pacientes con HNA aislada leve con y sin PA no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de IU y a partir de ese momento no se indicó más PA a ese grupo de pacientes (8). En base a estos hallazgos y a la controversia bibliográfica también nos cuestionamos la utilidad de la PA en pacientes con HNA de alto grado aislada y a partir del 2005 decidimos observar a estos pacientes sin PA.

OBJETIVOS

Determinar la incidencia de IU en pacientes con HNA de alto grado, aislados debido a anomalías de la unión pieloureteral, e identificar posibles factores de riesgo asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño observacional, analítico, retrospectivo. Criterios de inclusión: Recién nacidos con HNA de alto grado aisladas debidas a anomalías de la unión pieloureteral con más de 12 meses de seguimiento en los manejados conservadoramente y hasta la cirugía en los que la requirieron. Se realizó cistoureterografía miccional a todos los pacientes. No se incluyeron pacientes con HNA de alto grado debida a reflujo vesicoureteral, megauréteres, válvula de uretra posterior, ureteroceles y aquellos con alguna anomalía significativa contralateral. Se consideró HNA de alto grado a las moderadas y severas. Siguiendo a Homys (9) y en base a la primera ecografía postnatal, se definieron como moderadas a aquellas con diámetro anteroposterior de la pelvis (DAPP) en un corte transversal >15 mm, dilatación calicial y grosor parenquimatoso normal y severas a aquellas con un DAPP >15 mm, dilatación calicial y parénquima afinado-Grados 3 y 4 de la Sociedad de Urología Fetal (SUF) respectivamente (7, 9).

Se realizó seguimiento clínico y ecográfico por el mismo nefrólogo y radiólogo pediatra al mes, 3, 6 y 12 meses y luego según evolución. Los datos se cargaron en una base de datos access luego de cada control. Se informó a los padres cuando sospechar IU y la importancia de realizar urocultivo frente a signos o síntomas sugestivos de infección- fiebre, asociada o no a vómitos, detención del crecimiento, letargia y/o inapetencia. Las muestras de orina se obtuvieron con técnica de "chorro medio", considerando significativo más de 5 leucocitos por campo de gran aumento y recuentos de colonias superiores a 105 UFC/ml de un único germen. Se analizó la incidencia de IU en pacientes con y sin PA antibiótica evaluados en dos períodos consecutivos: 1989-2004, 2005-2013. No hubo selección de pacientes, solo correspondió a un cambio de conducta en el tiempo. La PA indicada fue cefalexina 20 mg/kg/día durante los dos primeros meses de vida y luego nitrofurantoína o trimetoprimasulfametoxazol 1-2 mg/kg/día. Ningún varón fue circuncidado.

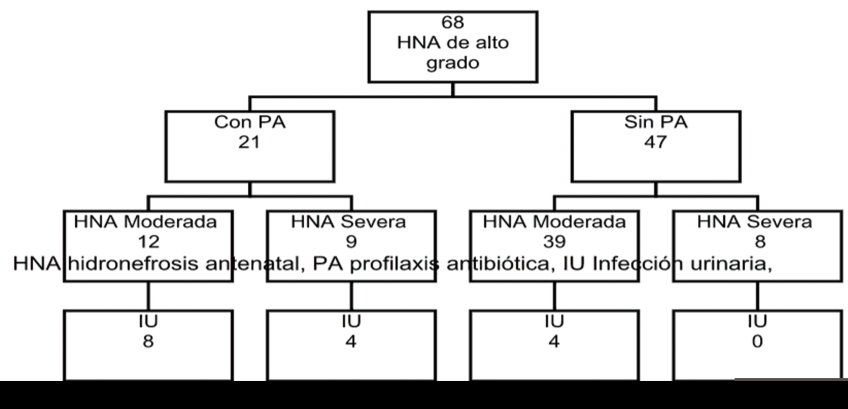
Las indicaciones de cirugía fueron progresión de la hidronefrosis, compromiso funcional inicial y/o deterioro funcional en el tiempo. Se determinó y comparó la incidencia de IU entre géneros, HNA moderada vs. severa, tratamiento conservador vs. cirugía, y pacientes con y sin PA. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética.

Para el análisis estadístico se usó SPSS Windows versión 17. La incidencia de IU entre los grupos se comparó con el test exacto de Fisher y un análisis de regresión logística múltiple fue utilizado para determinar la contribución de las variables independientes (género, grado de HNA, PA) en el desarrollo de IU. Una $p \leq 0,05$ fue considerada significativa.

RESULTADOS

Ochenta y cuatro pacientes tuvieron diagnóstico de HNA de alto grado aislada debida a anomalías de la unión pieloureteral, 10 fueron excluidos por una anomalía contralateral significativa, y 6 por no tener seguimiento suficiente. Sesenta y ocho pacientes (51 con HNA moderada y 17 con severa) cumplieron criterios de inclusión, 53 (78%) fueron varones. Veintiún pacientes (12 con moderada y 9 con severa) recibieron PA y 47 no (39 con moderada y 8 con severa) (**gráfico 1**). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 26 meses (rango 12 a 204 meses) para los tratados conservadoramente y de 12 meses (rango 3 a 55 meses) para los quirúrgicos.

Gráfico 1: Infección urinaria en pacientes con hidronefrosis moderada y severa, con y sin profilaxis antibiótica.



HNA (Hidronefrosis Antenatal), PA (Profilaxis Antibiótica), IU (Infección Urinaria)

Dieciséis pacientes (23,5%) tuvieron IU, 87,5 % ocurrieron antes de los 6 meses de vida (rango 1-36 m). Doce de los 16 pacientes (75%) que tuvieron IU estaban recibiendo PA (**Tabla 1**). Treinta y cinco pacientes (51%) requirieron cirugía, 7 de ellos tuvieron IU vs. 9 de 33 que recibieron tratamiento conservador ($p=0,67$). El 57% (12/21) de los pacientes que recibieron profilaxis presentaron IU contra 8,5% (4/47) de aquellos que no la recibieron. El OR sin ajustar fue de 14,3 (IC 95% 3.7 - 54.7, $P<0,001$), indicando un significativo aumento de riesgo en el grupo que recibe antibiótico, el cual persiste al ajustar por género y grado de hidronefrosis (OR= 25; IC 95% 5- 125; $P<0,001$) (**tabla 1**). El incremento observado en el OR de IU ajustado (>10%) en el análisis multivariado, es atribuible a la presencia de confundidores a investigar.

Tabla 1. Análisis multivariable para predecir el desarrollo de IU

			Crudo	Multivariable*
		UTI % UTI	OR CI 95% p	OR CI 95% p
Género	Varón	13/53 (24.5)	1.3 (0.33 – 4.91) 0.51	0.52 (0.09 – 3.06) 0.47
	Mujer	3/15 (20.0)	Referente	Referente
Grado de Hidronefrosis	Severa	4/17 (23.5)	1.0 (0.29 – 3.50) 0.62	0.31 (0.06 – 1.65) 0.17
	Moderada	12/51 (23.5)	Referente	Referente
Profilaxis antibiótica	SI	12/21 (57.1)	14.3 (3.7;54.7) <0.001	25 (5;125) <0.001
	NO	4/47 (8.5)	Referente	Referente

* Ajustado por género, grado de hidronefrosis y profilaxis antibiótica

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes con HNA moderadas y severas reciben inicialmente tratamiento conservador. El riesgo de IU en estos pacientes es mayor que en niños con HNA leve (3,4,6,7). La prevención de la IU durante este período de observación ha preocupado a nefrólogos y urólogos pediatras. Por esta razón, la mayoría recomiendan PA. Sin embargo, el beneficio de esta práctica aún no se ha demostrado.

Lee y col. publicaron una incidencia de IU en pacientes con HNA grado 4 sin PA del 40% y recomendaron su uso. Este alto porcentaje de IU podría explicarse porque se incluyeron niños con megauréteres y ureteroceles (4). Hallazgos similares fueron comunicados por Song (10). En un meta-análisis, la incidencia de IU en 507 lactantes con HNA de alto grado fue del 25% y a diferencia de nuestros resultados, demostró que aquellos pacientes que recibieron PA tenían una tasa significativamente menor de IU. Quizás la PA fue útil porque las series analizadas incluyeron a pacientes con reflujo vesicoureteral y megauréteres (7), siendo conocido el mayor riesgo de IU en estas anomalías. La SUF recomendó el uso rutinario de la PA en los niños con HNA moderadas y severas (11). Contrariamente Madden (14) no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de IU comparando pacientes con y sin PA (12). Roth y col. (13) demostraron una incidencia de IU en niños con HNA grados 3 y 4 sin PA del 1,8%, resultados similares publicaron Islek (14).

La incidencia de IU en este grupo de pacientes con HNA aislada de alto grado seguidos en nuestro servicio fue del 23,5%. En concordancia con otras publicaciones, la mayoría de los casos ocurrieron antes de los 6 meses de vida (10,13). Al comparar pacientes con y sin PA, sorprendentemente encontramos que la incidencia de IU fue significativamente mayor en aquellos que la recibieron. Resultados similares comunicados por Coelho y col., muestran que el 14% de 192 pacientes con HNA tuvo IU y el 74% estaba en PA (3).

En la serie de de Kort y col., 9 pacientes presentaron IU y 8 (88%) estaban en PA (6). Zareba y col. encontraron que los pacientes en PA tenían más IU, aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística (15).

Es difícil explicar por qué los pacientes con PA podrían tener más riesgo de desarrollar IU. Podría deberse a que la PA tiene el potencial de alterar la flora bacteriana normal del intestino y el equilibrio ecológico, con aumento de la colonización por uropatógenos.

El sexo femenino y la no circuncisión son factores asociados a un mayor riesgo de IU(15). La no diferencia en la incidencia de IU entre varones y mujeres de nuestra serie podría deberse a que la circuncisión no es una práctica habitual en nuestro país.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de IU entre HNA moderadas y severas. Más aun, la incidencia de IU en pacientes sin PA fue similar a la de una cohorte publicada anteriormente de 236 pacientes con HNA leve que no recibieron PA(16). El análisis multivariado mostró que la PA fue la única variable independiente significativa para el desarrollo de IU. La probabilidad de IU ajustada fue 25 veces mayor en los pacientes con PA, con un IC amplio que reduce la precisión de esta estimación. La amplitud del IC puede atribuirse al reducido tamaño muestral con pocos eventos. El tamaño muestral reducido se debe al hecho de que las HNA aisladas de alto grado representan sólo el 10-15 % de todas las anomalías del tracto urinario detectadas por ecografía prenatal. Otros trabajos publicados tienen tamaños muestrales semejantes pero a diferencia del nuestro mezclan distintos diagnósticos por ejemplo HNA de alto grado secundaria a reflujo o megauréter.

Las limitaciones de nuestro trabajo están relacionadas fundamentalmente al diseño retrospectivo del mismo, sumado al reducido tamaño muestral. Las fortalezas son la inclusión de un

grupo homogéneo de pacientes con HNA de alto grado, aislados debido a anomalías de unión pieloureteral; el seguimiento fue uniforme y se fue realizado por los mismos médicos; nuestros resultados fueron similares a otras publicaciones recientes. En función de estos resultados consideramos importante tener presente que la PA no debería indicarse sistemáticamente en este grupo de pacientes a menos que en el futuro algún estudio prospectivo, con mayor tamaño muestral demuestre lo contrario.

En nuestra práctica diaria informamos a los padres sobre el riesgo de desarrollar IU y la importancia del tratamiento precoz, factor más importante para prevenir el daño renal post-pielonefritis. Consideramos que la prescripción debería basarse en cada caso particular, evaluando los riesgos y beneficios y compartiendo la decisión con los padres.

CONCLUSIONES

La incidencia de IU en pacientes con HNA aislada de alto grado fue del 23,5%, siendo significativamente menor en quienes no recibieron PA. La PA se asoció a mayor riesgo de IU.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(2):218-24.
- 2) Coelho GM, Bouzada MC, Lemos GS, Pereira AK, Lima BP, Oliveira EA. Risk factors for urinary tract infection in children with prenatal renal pelvic dilatation. *J Urol.* 2008;179(1):284-9.
- 3) Lee JH, Choi HS, Kim JK, Won HS, Kim KS, Moon DH, et al. Nonrefluxing neonatal hydronephrosis and the risk of urinary tract infection. *J Urol.* 2008;179(4):1524-8.
- 4) Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, et al. 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.
- 5) De Kort EH, Bambang Oetomo S, Zegers SH. The long-term outcome of antenatal hydronephrosis up to 15 millimetres justifies a noninvasive postnatal follow-up. *Acta Paediatr.* 2008;97(6):708-13.
- 6) Braga LH, Mijovic H, Farokhyar F, Pemberton J, DeMaria J, Lorenzo AJ. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydronephrosis. *Pediatrics.* 2013;131(1):e251-61.
- 7) Alconcher L, Tombesi M. Mild antenatal hydronephrosis: management controversies. *Pediatr Nephrol.* 2004 Jul;19(7):819-20.
- 8) Homsy YL, Saad F, Laberge I, Williot P, Pison C. Transitional hydronephrosis of the newborn and infant. *J Urol.* 1990;144(2 Pt 2):579-83; discussion 593-4.
- 9) Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol.* 1993;23(6):478-80.
- 10) Song SH, Lee SB, Park YS, Kim KS. Is antibiotic prophylaxis necessary in infants with obstructive hydronephrosis? *J Urol.* 2007;177(3):1098-101; discussion 1101.
- 11) Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2010;6(3):212-31.
- 12) Madden NP, Thomas DF, Gordon AC, Arthur RJ, Irving HC, Smith SE. Antenatally detected pelviureteric junction obstruction. Is non-operation safe? *Br J Urol.* 1991;68(3):305-10.
- 13) Roth CC, Hubanks JM, Bright BC, Heinlen JE, Donovan BO, Kropp BP, et al. Occurrence of urinary tract infection in children with significant upper urinary tract obstruction. *Urology.* 2009;73(1):74-8.
- 14) Islek A, Güven AG, Koyun M, Akman S, Alimoglu E. Probability of urinary tract infection in infants with ureteropelvic junction obstruction: is antibacterial prophylaxis really needed? *Pediatr Nephrol.* 2011;26(10):1837-41.
- 15) Zareba P, Lorenzo AJ, Braga LH3. Risk factors for febrile urinary tract infection in infants with prenatal hydronephrosis: comprehensive single center analysis. *J Urol.* 2014;191(5 Suppl):1614-8.
- 16) Alconcher LF, Tombesi MM. Natural history of bilateral mild isolated antenatal hydronephrosis conservatively managed. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1119-23.

Recibido en su forma original: 30 de agosto de 2015

En su forma corregida: 19 de octubre de 2015

Aceptación final: 2 de noviembre de 2015

Dra. Laura F. Alconcher

Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. José Penna", Bahía Blanca, Buenos Aires

E-mail: laura.alconcher.la@gmail.com