

Indicaciones de profilaxis antibiótica en la infección urinaria

C. Pérez Méndez^a, C. Ochoa Sangrador^b y Grupo Investigador del Proyecto

^aServicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias.

^bCoordinador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

Se presenta una revisión de la evidencia científica disponible sobre la profilaxis antibiótica en la infección urinaria en la infancia. La evidencia que apoya el uso prolongado de antibióticos en la prevención de la infección urinaria y el desarrollo de cicatrices renales es escasa y de baja calidad. La mayoría de los estudios han sido realizados en niños con tracto urinario normal, y es sorprendente la escasa información existente respecto a su eficacia en los niños con reflujo vesicoureteral, precisamente el grupo en el que la mayoría de las guías de práctica clínica recomienda esta intervención terapéutica. Considerando la escasa evidencia disponible, parece necesario replantearse el uso de la profilaxis antibiótica en la infancia.

Palabras clave:

Infección del tracto urinario. Niño. Medicina basada en la evidencia. Conferencia de Consenso. Profilaxis. Antibióticos.

INDICATIONS FOR ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN URINARY TRACT INFECTIONS

A review of the scientific evidence available on antibiotic prophylaxis in urinary tract infections in childhood is presented. The evidence supporting prolonged antibiotic use in the prevention of urinary tract infection and the development of renal scars is scarce and of low quality. Most studies have been performed in children with a normal urinary tract; the scarcity of information on the effectiveness of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux is surprising, since it is in this group that most clinical practice guidelines recommend this therapeutic intervention. Given the relative lack of evidence, the use of antibiotic prophylaxis in childhood should be reframed.

Key words:

Urinary tract infections. Child. Evidence-based medicine. Consensus development conference. Prophylaxis. Antibiotics.

INTRODUCCIÓN

En los primeros estudios de infección del tracto urinario (ITU) en la infancia se observó una alta frecuencia de reflujo vesicoureteral (RVU) y cicatrices renales en los niños investigados tras un episodio de ITU. Esto llevó a recomendar la realización de estudios de imagen en todos los niños tras una ITU, con el fin de detectar los casos de alto riesgo y prevenir el daño renal. Esta estrategia se basaba en la asunción de que las cicatrices renales eran adquiridas y prevenibles, que la combinación de RVU e infección era la causa del daño renal y que los niños con alto riesgo de daño renal podían ser claramente identificados¹. Desde la publicación del trabajo de Normand y Smellie² en 1965, en el que observaban una disminución en el número de episodios de ITU tras la administración de quimioprofilaxis (2,5 episodios/año antes del tratamiento y 0,37 episodios/año tras el mismo), la comunidad científica asumió que la administración prolongada de antibióticos en dosis bajas sería útil para evitar nuevos episodios de ITU y la aparición de cicatrices renales, y esta asunción se ha convertido en la práctica habitual.

BASES PARA LA TOMA DE DECISIONES

Contamos con varias revisiones que han analizado los ensayos clínicos en los que se ha valorado la eficacia de la profilaxis antibiótica en población pediátrica³⁻⁷, tanto en niños con ITU como en pacientes con RVU. Otros trabajos, ofrecen información suplementaria sobre la eficacia de la profilaxis y las diferencias existentes en función del antibiótico empleado. Por último, varios estudios han valorado la evolución de los pacientes con RVU tratados con profilaxis antibiótica en comparación con los tratados quirúrgicamente.

Financiado parcialmente por una beca de la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León (año 2006).

Correspondencia: Dr. C. Ochoa Sangrador.
Unidad de Investigación. Hospital Virgen de la Concha.
Avda. Requejo, 35. 49029 Zamora. España.
Correo electrónico: cochoas@meditex.es

Recibido en mayo de 2007.

Aceptado para su publicación en junio de 2007.

Profilaxis antibiótica en pacientes con ITU: antibiótico frente a placebo (o no antibióticos)

Se han identificado dos revisiones sistemáticas que evalúan el beneficio de la profilaxis antimicrobiana en la ITU comparada con placebo o no antibióticos en pacientes pediátricos^{3,5}.

En la revisión de Le Saux³ se analizan cinco estudios que investigan la utilidad de la profilaxis con antibióticos comparada con placebo o no antibióticos para la disminución de la frecuencia de episodios de ITU. Todos los estudios incluyen un número pequeño de niños y su calidad metodológica es baja (intervalo: de 0 a 2 en la escala de Jadad). Tres de los estudios incluyen a niños con tracto urinario normal⁸⁻¹⁰, y dos a niños con vejiga neurógena sometidos a sondaje intermitente^{11,12}. Los resultados se muestran en la tabla 1. A pesar de que en dos de los estudios se encuentra una significativa reducción de ITU durante la profilaxis, los revisores concluyen que la evidencia disponible sobre el uso de profilaxis antimicrobiana para prevenir ITU en niños con tracto urinario normal o vejiga neurógena es de baja calidad. Además, se sorprenden de la ausencia de datos referidos a los niños con RVU³.

En la tabla 2 se presentan los principales resultados de otra revisión sistemática⁵ de la Colaboración Cochrane, que también analiza el uso prolongado de antibióticos para la prevención de la ITU. Ofrece cuatro estudios (uno de ellos ya incluido en la anterior revisión) que examinaron el efecto de antibióticos frente a placebo^{9,13,14} o compararon la profilaxis con dos antibióticos distintos entre

sí¹⁵; la mayoría de los pacientes en estos ensayos eran niños con tracto urinario normal. En general, la calidad de los estudios fue deficiente, estando expuestos a sesgos que tienden a sobrevalorar el efecto en los ensayos clínicos. En comparación con el placebo o ningún tratamiento, los antibióticos redujeron el riesgo de ITU recurrente (riesgo relativo [RR]: 0,36; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,16 a 0,77; diferencia de riesgos [DR]: -46%; IC 95%: -59% a -33%; número de pacientes que será necesario tratar [NNT]: 2). Los mismos autores han publicado otro trabajo con una revisión sistemática que presenta algunas variaciones en la inclusión de estudios y el análisis¹⁶ con respecto a la revisión Cochrane. Este trabajo incluye un estudio¹⁷ no considerado en la revisión Cochrane, que especifica si las ITU eran sintomáticas o no, y encontró que, aunque la frecuencia de ITU sintomática era mayor en el grupo placebo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (RR: 1,93 [IC 95%: 0,63-5,92]). Los autores de estas revisiones concluyen que el escaso número de estudios y su deficiente calidad no proporcionan pruebas fiables que demuestren la efectividad de los antibióticos para prevenir la ITU recurrente sintomática^{5,16}.

Un ensayo clínico reciente¹⁸ analiza la eficacia de la profilaxis con antibióticos en la prevención de las infecciones recurrentes, la recurrencia de pielonefritis y la aparición de nuevas cicatrices renales en niños con y sin RVU. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a la frecuencia de ITU recurrentes, tipo de recurrencia (cistitis frente a pielonefritis) y desarrollo de cicatrices renales; es llamativo el dato de que, entre los pa-

TABLA 1. Ensayos de tratamiento profiláctico de infecciones del tracto urinario incluidos en la revisión de Le Saux³

Estudio	Año	Diseño	EJ	Profilaxis	Casos	Nº ITU	Control	Casos	Nº ITU	RR (IC 95%)
Estudios en niños con VU normales										
Lohr ³⁶	1977	Cruzado	2	Nitrofurantoína	18	0	Placebo	18	14	24,3 (3,2-187,5)
Smellie ⁹	1978	ECAC	2	TSX o nitrofurantoína	25	0	Ninguno	22	11	30,6 (4,0-231,8)
Lettgen ²¹	1996	Cruzado	2	Nitrofurantoína	15	3	OM-89	20	4	1,0 (0,3-4,0)
Estudios en niños con VN										
Johnson ¹¹	1994	Cruzado	2	Nitrofurantoína	56	4	Placebo	56	2	1,9 (0,7-5,3)
Schlager ¹²	1998	Cruzado	2	Nitrofurantoína	7	5	Placebo	8	11	0,5 (0,1-2,3)

ECAC: ensayo clínico aleatorizado y controlado; EJ: calidad según escala de Jadad (máximo 5); IC: intervalo de confianza; ITU: infección del tracto urinario; OM-89: extracto proteínico liofilizado de bacterias (*Escherichia coli*); RR: riesgo relativo control frente a profilaxis; TSX: cotrimoxazol; VN: vejiga neurógena; VU: vías urinarias.

TABLA 2. Ensayos de tratamiento profiláctico frente a placebo o no tratamiento incluidos en la revisión de Williams⁵

Estudio	Año	Casos	EJ	Profilaxis	Control	Riesgo de ITU recurrente RR (IC 95%)
Stansfield ¹⁴	1975	50	2	Cotrimoxazol 0,5 + 5,5 meses	Placebo 6 meses	0,04 (0,00-0,67)
Savage ¹³	1975	63	1	Ampicilina 2 semanas Nitrofurantoína 12 semanas Cotrimoxazol 12 semanas	No antibiótico (o placebo)	0,35 (0,18-0,70)
Smellie ⁹	1978	53	2	TSX o nitrofurantoína	Ninguno	0,49 (0,26-0,95)

EJ: calidad según escala de Jadad (máximo 5); IC: intervalo de confianza; ITU: infección del tracto urinario; RR: riesgo relativo profilaxis frente a control; TSX: cotrimoxazol.

cientes con RVU, presentaron pielonefritis 7 de los 55 que recibieron profilaxis y sólo uno de los 58 que no la recibieron ($p = 0,029$). Nuevamente, los autores concluyen que su estudio no apoya el uso de la profilaxis con antibióticos para prevenir la recurrencia de ITU.

En un ensayo clínico realizado en 150 niños con ITU recurrentes, de entre 4 y 36 meses de edad y sin anomalías anatómicas de las vías urinarias, se compararon tres tipos de tratamiento preventivo: profilaxis antibiótica, oxibutinina y la combinación de ambas¹⁹. La recurrencia de ITU fue mayor con profilaxis antibiótica (44/50) que con oxibutinina (14/50), y la combinación de ambas resultó la pauta más eficaz (3/50). La posible existencia de cuadros de disfunción vesical entre los pacientes estudiados podría explicar estos hallazgos. No obstante, el estudio no aporta suficiente información para poder valorar la validez de los resultados.

Profilaxis antibiótica en pacientes con ITU: comparación entre distintos antibióticos

Un estudio²⁰, incluido en la revisión sistemática de Williams⁵, ha comparado nitrofurantoína con trimetoprim para la disminución del número de ITU (sintomáticas y asintomáticas) y demostró que la nitrofurantoína era superior (RR: 0,48 [IC 95%: 0,25-0,92]; DR: -18% [IC 95%: -34% a -3%]). Sin embargo, la probabilidad de suspender el tratamiento debido a efectos secundarios digestivos fue tres veces mayor en el grupo que recibió nitrofurantoína que en el grupo que recibió trimetoprim. Otro estudio comparó nitrofurantoína con cefixima, y no se apreciaron diferencias significativas entre los dos tratamientos²¹. También se ha comparado cefradoxilo con cefprozil y cotrimoxazol en niños con ITU sin anomalías de las vías urinarias, y se han encontrado pequeñas diferencias a favor del cefradoxilo en la incidencia de ITU sintomática, por más que no eran estadísticamente significativas²².

Un ensayo clínico cruzado ha comparado la eficacia de pivmecillinam frente a nitrofurantoína en 35 niños con RVU o ITU recurrentes²³, sin encontrar diferencias en la tasa de recurrencias, pero sí en su perfil etiológico. En los tratados con pivmecillinam fueron mayoritariamente debidas a *Enterococcus faecalis* (sólo el 20% a *E. coli*). En otro ensayo clínico, a 30 niños con ITU y RVU sometidos a profilaxis antibiótica, con cirugía o sin ella, se les asignó aleatoriamente a recibir nitrofurantoína o cotrimoxazol; la recurrencia de infecciones fue similar con ambos tratamientos²⁴.

La concentración urinaria es un parámetro importante en la eficacia de la profilaxis antibiótica: cuanto más concentración se produce de la orina, es esperable una mayor inhibición del crecimiento bacteriano. Un estudio en pacientes con RVU que recibían profilaxis antibiótica, a quienes se les recogieron muestras de orina a diferentes horas del día, encontró que la concentración urinaria era más alta en las primeras horas del día y en niños mayo-

res²⁵. Las orinas más concentradas mostraban *in vitro* una mayor capacidad de inhibición bacteriana. Comparando la capacidad de inhibición de las orinas de los pacientes tratados con diferentes antibióticos, los tratados con cotrimoxazol o cefixima mostraban un efecto bactericida sostenido mayor que los tratados con ácido nalidixico y cefalexina, llegando incluso a cubrir más del 60% de las horas del día, por su larga semivida.

Profilaxis antibiótica en pacientes con reflujo vesicoureteral

Una revisión sistemática ha valorado la eficacia de distintas intervenciones para el RVU primario⁴, y ha hallado un único estudio que comparaba ningún tratamiento frente a dos regímenes de profilaxis antibiótica¹⁰. No existían diferencias significativas en el riesgo de ITU entre la profilaxis antibiótica diaria y ninguna profilaxis (RR: 0,25 [IC 95%: 0,03-1,83]) o entre la profilaxis intermitente y ninguna profilaxis (RR: 0,46 [IC 95%: 0,10-2,00]). Tampoco existieron diferencias significativas en el riesgo de lesión del parénquima renal entre la profilaxis antibiótica diaria y ninguna profilaxis (RR: 0,40 [IC 95%: 0,02 a 9,18]) o entre la profilaxis intermitente y ninguna profilaxis (RR: 0,38 [IC 95%: 0,02-8,59]). No obstante, este estudio incluía sólo 43 niños y no especificaba la edad de los mismos, como tampoco el grado de RVU ni el antibiótico utilizado.

A la hora de valorar la utilidad de la profilaxis antibiótica, puede tener un interés indirecto considerar la información disponible sobre la evolución de los pacientes con RVU que reciben profilaxis antibiótica. Recientemente, Venhola et al⁷ han publicado una revisión sistemática que incluye tres ensayos clínicos y dos estudios de cohortes que comparaban la eficacia del tratamiento médico del RVU (profilaxis antibiótica) con respecto al quirúrgico (RVU grados III-IV), sin encontrar diferencias en la recurrencia de ITU, desarrollo de cicatrices renales o crecimiento renal. Otra revisión no sistemática⁶ ha analizado cinco ensayos clínicos aleatorizados que contrastaban la eficacia del tratamiento médico frente al quirúrgico, en RVU de grados III a V, para la prevención de nuevas cicatrices renales; tampoco encontraron diferencias entre ambas opciones, y los porcentajes de casos con nuevas cicatrices fueron del 11,3 y el 12,6%, respectivamente. En 2006 se han publicado los resultados finales del International Reflux Study²⁶, en el que 252 niños, con RVU de grado III-IV fueron asignados a recibir tratamiento médico o quirúrgico. El seguimiento a 10 años ha mostrado que aunque la recurrencia de ITU febril era mayor en el grupo con tratamiento médico (25% frente a 14%; $p = 0,03$), no hubo diferencias en la aparición de nuevas cicatrices renales o función renal. Otros ensayos clínicos y estudios de cohortes han encontrado hallazgos similares^{27,28}.

Finalmente, varios estudios retrospectivos^{29,30} han valorado las consecuencias de la retirada de la profilaxis anti-

TABLA 3. Recomendaciones de distintas guías de práctica clínica y protocolos

Guía (año)	Recomendación	Comentario
Royal College of Physicians of London (1991) ³⁷	Tras la ITU, mantener antibiótico profiláctico a dosis bajas (trimetoprim, cotrimoxazol o nitrofurantoína) hasta completar estudios No valoran el tratamiento a largo plazo	No hay jerarquización de la evidencia No se especifican los estudios valorados en cada recomendación
Guía Colombiana (1999) ³³	No especificado	Citan seis niveles de evidencia estándar, aunque no se han empleado en estas recomendaciones. Se usan también otros términos (sistemática poco documentada) Recomendaciones restringidas a menores de 2 años
American Academy of Pediatrics (1999) ³²	Profilaxis hasta completar los estudios de imagen Después: no especificado	Se citan las fuentes de algunas recomendaciones, aunque faltan muchos trabajos incluidos en este documento Se jerarquiza la evidencia en cuatro niveles (I: fuerte; II: buena; III: débil, y IV: consenso) Se excluye de las recomendaciones a los menores de 2 meses y mayores de 2 años
Pediatric Nephrology Group Indian Academy of Pediatrics (2001) ³⁵	Recomiendan profilaxis: – Hasta completar estudios de imagen – RVU – Cicatrices renales aun en ausencia de reflujo – Infecciones frecuentes (> 2 episodios/año)	No hay jerarquización de la evidencia No se especifican los estudios valorados en cada recomendación
Protocolos de la Asociación Española de Pediatría (2002) ³¹	Profilaxis hasta completar los estudios de imagen Después: no especificado	No hay jerarquización de la evidencia No se especifican los estudios valorados en cada recomendación
Guía de la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica (2002) ³⁸	Profilaxis: – Hasta completar estudios de imagen – RVU, hasta al menos los 3 años de edad – Cicatriz renal, hasta al menos los 3 años de edad	No hay jerarquización de la evidencia No se especifican los estudios valorados en cada recomendación
Guía de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (2004) ³⁹ (continúa)	Indicaciones: – En la primera ITU, hasta la realización de la cistografía, en los casos en los que se demore más allá del proceso agudo (grado B) – En la ITU recurrente, definida como la presencia de > 2 episodios en seis meses. Se ha demostrado que la profilaxis previene la ITU recurrente durante el período de tratamiento (grado A) En estos niños se debe mantener la profilaxis durante seis meses y valorar la respuesta (la decisión de parar el tratamiento debe basarse en la valoración de los períodos de prueba, libres de medicación. Si vuelve a presentar una nueva ITU en los tres meses posteriores tras dejar la profilaxis, plantear de nuevo una pauta de seis meses más) – Pacientes con uropatía obstructiva no intervenida – Neonatos diagnosticados prenatalmente de ectasia pélvica, con un diámetro transversal de pelvis renal superior a 7 mm, hasta completar el estudio de imagen – RVU – Cuando se realiza una cistografía de control, en un paciente con RVU, independientemente del grado, y que no sigue tratamiento profiláctico habitual. En este caso es suficiente una dosis única de fosfomicina (1 g/10 kg de peso; máximo 3 g) antes o después del procedimiento	Establecen niveles de evidencia de las recomendaciones, aunque no precisan la sistemática de jerarquización: grado A (niveles Ia, Ib: metaanálisis y ensayos clínicos); grado B (niveles IIa, IIb, y III: estudios controlados no aleatorizados, cohortes, casos y controles); grado C (nivel IV: descriptivos, opinión de expertos)

(Continúa)

TABLA 3. Recomendaciones de distintas guías de práctica clínica y protocolos (Continuación)

Guía (año)	Recomendación	Comentario
Guía de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (2004) ³⁹ (continuación)	<p>No se recomienda en:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pacientes con vejiga neurógena y sondaje intermitente (grado A) – En pacientes con litiasis renal – En pacientes con válvulas uretrales – Tampoco en el contexto de un sondaje puntual diagnóstico. No hay evidencia a favor de la profilaxis después de una ITU, para evitar recurrencia <p>No se aconseja utilizar para la profilaxis los mismos antibióticos que para el tratamiento de la ITU. La profilaxis se administrará en una dosis única nocturna y de forma continuada. En casos de reinfección, tratarla y volver de nuevo a la misma pauta profiláctica previa</p> <p>Se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nitrofurantoína (es el de elección) (grado A) – Fosfomicina (a cualquier edad; dosis diaria o 2 a la semana) – Cotrimoxazol (contraindicado en menores de 2 meses) – En menores de 2 meses, amoxicilina-ácido clavulánico – En casos seleccionados puede usarse ciprofloxacino 	
Guía Prodigy (NHS) (2006) ⁴⁰	Profilaxis si existe RVU grado III-V	Se citan las fuentes de algunas recomendaciones pero no se jerarquiza la evidencia que las sustenta

ITU: infección del tracto urinario; RVU: reflujo vesicoureteral.

biótica en niños con RVU persistente bajo seguimiento prolongado, en su mayoría a partir de los cuatro años de edad, sin encontrar consecuencias de interés en el control evolutivo.

Recomendaciones de las guías de práctica clínica

La tabla 3 recoge las recomendaciones referentes a la profilaxis con antibióticos recogidas en las guías de práctica clínica o protocolos de distintas sociedades científicas o grupos de expertos.

Algunas, como la de la Asociación Española de Pediatría³¹, la de la American Academy of Pediatrics³² y la Colombiana de Urología³³ recomiendan la profilaxis hasta que se completen los estudios de imagen y, aunque dan a entender que en algunos casos estaría indicada su continuación, no especifican cuáles son estos casos, ni durante cuánto tiempo ha de mantenerse.

En general, las guías aconsejan la utilización de profilaxis en niños con RVU (sólo los de mayor grado, como la guía sueca³⁴, o cualquier grado, como la guía india³⁵), cicatrices renales o infecciones frecuentes.

Se ha llegado a la conclusión de que la evidencia que apoya el uso prolongado de antibióticos en la prevención de la ITU y el desarrollo de cicatrices renales es

escasa y de baja calidad. La mayoría de los estudios han sido realizados en niños con tracto urinario normal y es sorprendente la escasa información existente respecto a su eficacia en los niños con RVU, precisamente el grupo de niños en los que la mayoría de las guías de práctica clínica recomienda esta intervención terapéutica. Considerando la escasa evidencia disponible, parece necesario replantearse el uso de la profilaxis antibiótica en la infancia.

PREGUNTAS AL PANEL DE EXPERTOS

1. ¿Está indicada la profilaxis con antibióticos en niños con tracto urinario normal tras un primer episodio de infección urinaria?
2. ¿Está indicada la profilaxis con antibióticos en niños con RVU tras un primer episodio de infección urinaria?
3. ¿Está indicada la profilaxis con antibióticos en niños con cicatrices renales en ausencia de RVU tras un primer episodio de infección urinaria?
4. ¿Está indicada la profilaxis con antibióticos en niños con infecciones recurrentes del tracto urinario?
5. Si está indicada la profilaxis, ¿qué antibiótico hay que utilizar y durante cuánto tiempo? ¿Cuáles serían de primera elección y cuáles alternativos?

Miembros del Grupo Investigador del Proyecto “Estudio de la Variabilidad e Idoneidad del Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”

C. Ochoa Sangrador (Hospital Virgen de la Concha, Zamora); C. Pérez Méndez y G. Solís Sánchez (Hospital de Cabueñas, Gijón, Asturias); J.C. Molina Cabañero y J. Lara Herguedas (Hospital del Niño Jesús, Madrid); F. Conde Redondo, R. Bachiller Luque, J.M.^a Eiros Bouza, V. Matías del Pozo y B. Nogueira González (Hospital Clínico Universitario, Valladolid); M.^aC. Uruña Leal, J.M. Andrés de Llano, P. Rostami y J.F. Sáenz Martín (Complejo Asistencial de Palencia); E. Formigo Rodríguez, M. Cueto Baelo y M.^aC. González Novoa (Hospital Xeral-Cies, Vigo, Pontevedra); N. Silva Higuero y H. González García (Hospital de Medina del Campo, Valladolid); J. González de Dios (Hospital de Torrevieja, Alicante); M. Brezmes Raposo (Hospital La Fe, Valencia); M.^aM. Urán Moreno y J.M. Gea Ros (Hospital Universitario San Juan, Alicante); M.^aV. Barajas Sánchez, M.^aF. Brezmes Valdivieso y M.^aA. Fernández Testa (Hospital Virgen de la Concha, Zamora).

BIBLIOGRAFÍA

- Verrier Jones K. Time to review the value of imaging after urinary tract infection in infants. *Arch Dis Child*. 2005;90:663-4.
- Normand IC, Smellie JM. Prolonged maintenance chemotherapy in the management of urinary infection in childhood. *BMJ* 1965;1:1023-6.
- Le Saux N, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: A systematic review. *CMAJ*. 2000;163:523-9.
- Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith GH, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD001532.
- Williams GJ, Wei L, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001534.
- De la Peña Zarzuelo E. Tratamiento del reflujo vesico-ureteral primario en la infancia: comparación de dos revisiones sistemáticas. *Actas Urol Esp*. 2005;29:138-62.
- Venhola M, Huttunen NP, Uhari M. Meta-analysis of vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40:98-102.
- Lohr JA, Hayden GF, Kesler RW, Gleason CH, Wood JB, Ford RF, et al. Three-day therapy of lower urinary tract infections with nitrofurantoin macrocrystals: A randomized clinical trial. *J Pediatr*. 1981;99:980-3.
- Smellie JM, Katz G, Gruneberg RN. Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection. *Lancet*. 1978;2:175-8.
- Reddy PP, Evans MT, Hughes PA, Dangman B, Cooper J, Lepow ML, et al. Antimicrobial prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: A randomised prospective study of continuous therapy vs intermittent therapy vs surveillance. *Pediatrics*. 1997;100:555-6.
- Johnson HW, Anderson S, Chambers GK, Arnold WJD, Irwin BJ, Brinton JR. A short-term study of nitrofurantoin prophylaxis in children managed with clean intermittent catheterization. *Pediatrics*. 1994;93:752-5.
- Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *J Pediatr*. 1998;132:704-8.
- Savage DC, Howie G, Adler K, Wilson MI. Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. *Lancet*. 1975;1:358-61.
- Stansfield JM. Duration of treatment for urinary tract infections in children. *Br Med J*. 1975;3:65-6.
- Brendstrup L, Hjelt K, Petersen KE, Petersen S, Andersen EA, Daugbjerg PS, et al. Nitrofurantoin versus trimethoprim prophylaxis in recurrent urinary tract infection in children: A randomized, double-blind study. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:1225-34.
- Williams GJ, Wei L, Lee A, Craig JC. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: A systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2001;138:868-74.
- Bergstrom T, Lincoln K, Redin B, Winberg J. Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. X. Short or long-term treatment in girls with first or second-time urinary tract infections uncomplicated by obstructive urological abnormalities. *Acta Paediatr Scand*. 1968;57:186-94.
- Garin EH, Olavarría F, García Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: A multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006;117:626-32.
- Granados EA. ¿Qué tratamiento deben recibir los niños con infecciones de orina recurrentes, sin anomalías anatómicas? *Arch Esp Urol*. 1998;51:354-7.
- Brendstrup L, Hjelt K, Petersen KE, Petersen S, Andersen EA, Daugbjerg PS, et al. Nitrofurantoin versus trimethoprim prophylaxis in recurrent urinary tract infection in children. A randomized, double-blind study. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:1225-34.
- Letgten B. Prevention of recurrent urinary tract infections in female children. *Current Therapeutic Research Clinical and Experimental*. 1996;57:464-75.
- Belet N, Islek I, Belet U, Sunter AT, Kucukoduk S. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, cephadroxil and cefprozil as prophylaxis for recurrent urinary tract infections in children. *J Chemother*. 2004;16:77-81.
- Carlsen NL, Hesselbjerg U, Glenting P. Comparison of long-term, low-dose pivmecillinam and nitrofurantoin in the control of recurrent urinary tract infection in children. An open, randomized, cross-over study. *J Antimicrob Chemother*. 1985;16:509-17.
- Holland NH, Kazee M, Duff D, McRoberts JW. Antimicrobial prophylaxis in children with urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Rev Infect Dis*. 1982;4:467-74.
- Pomeranz A, El-Khayam A, Korzets Z, Kessler OJ, Godfrey L, Katz B, et al. A bioassay evaluation of the urinary antibacterial efficacy of low dose prophylactic antibiotics in children with vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2000;164:1070-3.
- 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;21:785-92.
- Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: A randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1329-33.
- Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Karpinska M, Brzewski M. Odpływy pecherzowo-moczowodowe u dzieci w pierwszych dwóch latach zycia. *Pol Merkur Lekarski*. 2001;10:227-8.

29. Al-Sayyad AJ, Pike JG, Leonard MP. Can prophylactic antibiotics safely be discontinued in children with vesicoureteral reflux? *J Urol.* 2005;174:1587-9; discussion 9.
30. Thompson RH, Chen JJ, Pugach J, Naseer S, Steinhardt GF. Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2001;166:1465-9.
31. Loris C, Carpena R, Escribano J, Málaga S. Infección urinaria. *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría.* Accesible en línea [fecha de consulta: 29-XI-2006]. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/nefro/index.htm>.
32. Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics.* 1999;103:843-52.
33. Malo Rodríguez C, Echeverry Raad J, Iragorri S, Gastelbondo R. Infección urinaria (IU) en niños menores de dos años. *Sociedad Colombiana de Urología.* 1999. Accesible en línea [fecha de consulta: 29-XI-2006]. Disponible en: <http://www.en-colombia.com/medicina/pediatria/pedi36201-infeccioniu.htm>.
34. Jodal U, Lindberg U. Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesico-ureteric reflux. Recommendations from a Swedish state-of-the-art conference. *Swedish Medical Research Council. Acta Paediatr Suppl.* 1999;88: 87-9.
35. Bagga A, Babu K, Kanitkar M, Srivastava RN. Consensus statement on management of urinary tract infections. *Indian Pediatr.* 2001;38:1106-15.
36. Lohr JA, Nunley DH, Howards SS, Ford RF. Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Pediatrics.* 1977;59: 562-5.
37. Guidelines for the management of acute urinary tract infection in childhood. Report of a Working Group of the Research Unit, Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond.* 1991;25:36-42.
38. Baciulis V, Verrier-Jones K. Urinary tract infection. En: *European Society for Paediatric Nephrology, editor. ESPN Handbook.* Lyon: Medcom; 2002. p. 153-7.
39. Carballo Ruano E, Luaces Cubells C, Pou Fernández J, Camacho Díaz JA, Jiménez Llord A. Guía de práctica clínica de la infección urinaria en Pediatría. *Sociedad Española de Urgencias Pediátricas.* Barcelona 2004.
40. Urinary tract infection – children – PRODIGY Knowledge Guidance. Accesible en línea [fecha de consulta: 29-XI-2006] Disponible en: http://www.prodigy.nhs.uk/urinary_tract_infection_children.