

Cefalosporinas de primera generación para el tratamiento de la infección urinaria alta complicada en adultos: Revisión sistemática de la literatura

Investigadora:

Dra. Cándida Díaz

Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia

Director:

Dr. Jorge Alberto Cortés

Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia

Colaboradoras:

Dra. Carolina Valderrama

Dra. Laura Nocua

Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina

Bogotá D. C, Colombia

2021

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO.....	8
MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS.....	22
TABLAS Y FIGURAS.....	25
MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	31
CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES.....	38
DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	39
FUENTES DE FINANCIAMIENTO.....	39

Cefalosporinas de primera generación para el tratamiento de la infección urinaria alta complicada en adultos: Revisión sistemática de la literatura

RESUMEN

Introducción: La infección de vías urinarias (IVU) alta complicada es una causa importante de morbilidad infecciosa con requerimiento de hospitalización. Las cefalosporinas de primera generación son recomendadas para el manejo de pielonefritis por diferentes sociedades, sin embargo, el rol de estos medicamentos en las infecciones complicadas persiste sin explorarse completamente. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con cefalosporinas de primera generación en adultos con IVU alta complicada adquirida en la comunidad que requieran manejo hospitalario. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura. La búsqueda de evidencia se realizó en las bases de datos MEDLINE vía Ovid, EMBASE, y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) en enero de 2021. Dos revisores de forma independiente realizaron la selección de referencias elegibles por título, resumen y posteriormente texto completo; extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgos. Se presentaron los resultados como odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95%. **Resultados:** Se identificaron seis ensayos clínicos aleatorizados para ser incluidos, con un total de 542 pacientes. No se identificaron diferencias con el uso de cefalosporinas de primera generación en comparación con otros antimicrobianos para los desenlaces de cura clínica, duración de la estancia hospitalaria y reinfección. En cuanto al desenlace de cura microbiológica, se evidenció un mayor chance de ocurrencia con el uso de otros grupos de antimicrobianos en 3 de los 6 estudios. Para el desenlace de recaída se identificó un mayor chance de recaída con el uso de cefalosporinas de primera generación en 2 de 4 estudios que evaluaron este desenlace. No se reportaron efectos adversos serios con el uso de cefalosporinas de primera generación en ninguno de los 3 estudios incluidos para este desenlace. El riesgo de sesgos de los estudios se valoró como moderado y alto, lo que condicionó la baja calidad de la evidencia para todos los desenlaces. **Conclusiones:** Las cefalosporinas de primera generación son antibióticos con una eficacia clínica similar a los comparadores. Podría existir una mayor riesgo de falla microbiológica con el uso de estos medicamentos. Los estudios incluidos son de hace más de 30 años por lo que su utilidad en las condiciones actuales de uso y

resistencia podría ser limitada. Sería importante realizar estudios comparativos en los que se evalúe la real utilidad de estos medicamentos en este escenario.

Palabras clave: pielonefritis aguda, infección de vías urinarias complicada, cefalosporinas de primera generación.

Effectiveness and safety of first-generation cephalosporins for treatment of upper complicated urinary tract infection in adults: a systematic review

ABSTRACT

Introduction: Complicated upper urinary tract infection (UTI) is an important cause of infectious morbidity requiring hospitalization. First-generation cephalosporins are recommended for the management of pyelonephritis by different societies, however, the role of these drugs in complicated infections remains unexplored. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of treatment with first generation cephalosporins in adults with complicated discharge acquired in the community that require hospital management. **Methods:** A systematic review of the literature was carried out. The search for evidence was performed in the databases MEDLINE via Ovid, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in January 2021. Two reviewers independently screened eligible references by title, abstract and subsequently text complete; data extraction and assessment of risk of bias. The results were presented as odds ratio (OR) with their 95% confidence intervals. **Results:** Six randomized clinical trials were identified for inclusion, with a total of 542 patients. No differences were identified with the use of first-generation cephalosporins compared to other antimicrobials for clinical cure outcomes, length of hospital stay, and reinfection. Regarding the outcome of microbiological cure, a greater chance of occurrence was evidenced with the use of other groups of antimicrobials in 3 of the 6 studies. For the relapse outcome, a greater chance of relapse was identified with the use of first-generation cephalosporins in 2 of 4 studies that evaluated this outcome. No serious adverse effects were reported with the use of first generation cephalosporins in any of the 3 studies included for this outcome. The risk of bias of the studies was assessed as moderate and high, which conditioned the low quality of the evidence for all outcomes. **Conclusions:** First-generation cephalosporins are antibiotics with similar clinical efficacy to comparators. There could be an increased risk of microbiological failure with the use of these drugs. The included studies are from more

than 30 years ago, so their usefulness in the current conditions of use and resistance could be limited. It would be important to carry out comparative studies in which the real usefulness of these drugs in this scenario is evaluated.

Key words: acute pyelonephritis, complicated urinary tract infection, first generation cephalosporins.

INTRODUCCIÓN

Descripción de la condición

La IVU adquirida en la comunidad sigue siendo una de las principales causas de morbilidad de origen infeccioso en todo el mundo, con una prevalencia estimada del 0,7% (1), siendo las mujeres en edad reproductiva el grupo principalmente afectado (2). Se estima que entre el 50% y el 60% de las mujeres han tenido una infección urinaria en algún momento de su vida (3). En una encuesta, el 10,8% de las mujeres informaron haber tenido una infección del tracto urinario en los últimos 12 meses (4). En cuanto a la población masculina, la presencia de la enfermedad prostática se configura como un factor de riesgo en los mayores de 60 años.

Las IVUs se clasifican según el sitio anatómico en altas o bajas. Las IVU altas son producidas por la invasión del parénquima renal por bacterias que ascienden a partir del tracto urinario inferior. Las enterobacterias responsables (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, etc) suelen invadir la vejiga y a partir de dicha localización, ascienden a través de los uréteres hasta alcanzar la pelvis renal. Clínicamente se manifiestan con síntomas inespecíficos como dolor lumbar, dolor en flancos, náuseas, emesis o fiebre (5).

Otra forma de clasificar las IVUs se fundamenta en la presencia o ausencia factores de riesgo y condiciones clínicas asociadas, dividiéndolas en complicadas y no complicadas, respectivamente. Las infecciones urinarias no complicadas ocurren en mujeres con vida

sexual activa, pre menopáusicas, en las que no se identifica ninguna otra comorbilidad o causa predisponente a las infecciones. Las IVUs complicadas son aquellas en las que alguna comorbilidad favorece la aparición de la enfermedad y dificulta su tratamiento; aquí se incluyen condiciones clínicas como la diabetes, la urolitiasis, la incontinencia urinaria, la vejiga neurogénica, el efecto de la menopausia en las mujeres y algunas alteraciones anatómicas(6). Las infecciones en niños y en hombres se consideran como complicadas ya que se asocian frecuentemente a alguna alteración funcional o anatómica que favorece la infección (7).

El agente etiológico más frecuente de la IVU alta es *E. coli*(56%-85%), seguido de otros microorganismos como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*. En el caso de las infecciones complicadas se favorece la colonización por otro tipo de enterobacteriales (*Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, etc.) y *Pseudomonas aeruginosa*. Se aísla *E. coli* como agente causal de las infecciones en aproximadamente el 90% de las infecciones no complicadas y entre 60%- 70% de las infecciones complicadas(8) (9).

Descripción de la intervención y comparadores

Las decisiones terapéuticas están enfocadas en la localización anatómica y la presencia o no de factores de riesgo. Estos factores determinan el esquema de tratamiento y la duración, siendo esta última más prolongada para las infecciones urinarias altas o complicadas (10). Dependiendo del escenario clínico, las opciones disponibles son: Fluroquinolonas, trimetoprim sulfametoxazol (TMP/SMX), nitrofurantoína, fosfomicina y beta-lactámicos como las cefalosporinas (1).

El tratamiento antibiótico con cefalosporinas genera una reducción considerable en el número de colonias bacterianas. Un estudio experimental modeló las curvas de letalidad para determinar la actividad in vitro de diferentes concentraciones de cefalexina frente a *E. coli*, demostrando una reducción de 3 logaritmos en base 10 (Log₁₀) de las UFC/ml viables en un período de 2.5 horas (11). Así mismo, la reducción de la carga bacteriana se correlaciona con una disminución de la respuesta inflamatoria y con la resolución de los síntomas (5).

Las cefalosporinas de primera generación son medicamentos de primera línea para el tratamiento de IVU baja no complicada en varios consensos internacionales (12)(13) (14), las cuales han demostrado un adecuado perfil de efectividad con tasas de cura clínica del 93.6% y cura microbiológica del 80.6% (15). Para el tratamiento de pielonefritis aguda no complicada, este grupo farmacológico es recomendado por algunas sociedades como manejo de primera línea, como es el caso de SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (16), eISKRA (Intersectoral Coordination Mechanism for the Control of Antimicrobial Resistance) (17), o como alternativa en el caso de IDSA (Infectious Diseases Society of America) (14). En la literatura se reporta una experiencia clínica favorable con el uso de cefalosporinas de primera generación en este escenario. Un ensayo clínico que comparó ceftriaxona con cefazolina en 178 pacientes con pielonefritis aguda en el embarazo, encontró que las tasas de curación clínica fueron de 94.3% para cefazolina versus 96.7% para ceftriaxona sin diferencias estadísticamente significativas(18). Para el caso de las IVU alta complicadas, la evidencia disponible del uso clínico de cefalosporinas de primera generación es escasa y limitada a unos pocos estudios realizados en su mayoría antes de la década de 1990, previo a la aparición de nuevas moléculas con un espectro antimicrobiano más amplio. Las guías de práctica clínica internacionales (12), favorecen en este escenario la administración empírica de antibióticos como fluroquinolonas, combinaciones de beta lactámicos con inhibidores de betalactamasas, aminoglucósidos y cefalosporinas de amplio espectro, sin embargo, con un nivel de evidencia bajo.

¿De qué manera podría funcionar la intervención?

Es de conocimiento que las cefalosporinas se encuentran entre las clases antimicrobianas más prescritas, debido a su amplio espectro de actividad, baja toxicidad, facilidad de administración y perfil farmacocinético favorable. Se ha mencionado que en las IVU altas al igual que las bajas, los microorganismos implicados en el desarrollo de la infección no difieren entre ambas condiciones clínicas. A pesar de que las infecciones complicadas pueden cursar con otro tipo de gérmenes más virulentos como *Citrobacter spp* o *Enterobacter spp*, el principal agente etiológico implicado sigue siendo la *E. coli* uropatogénica (60%- 70%)(1) (6).

Aunque todas las cefalosporinas se consideran activas frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, la potencia de los fármacos de tercera y cuarta generación es 10-100 veces mayor que la de las cefalosporinas de primera y segunda generación, lo que se traduce en mayor daño colateral, colonización y selección de cepas resistentes (19) (20). Teniendo en cuenta lo anterior, una opción terapéutica de utilidad en este escenario podrían ser las cefalosporinas de primera generación, las cuales cuentan con adecuada actividad bactericida contra los microorganismos gram positivos y gram negativos más frecuentemente aislados en IVU, con la ventaja de generar una menor inducción de resistencia antimicrobiana versus otros medicamentos de mayor espectro.

Como grupo farmacológico, las cefalosporinas son muy bien toleradas, y en comparación con otros antimicrobianos, tienen un perfil de eficacia/toxicidad favorable(21). Sus principales eventos adversos están relacionados con reacciones de hipersensibilidad, sin embargo éstos se reportan en tan sólo 1%-3% de los pacientes, siendo reacciones menores en su gran mayoría (19).

¿Por qué es importante realizar esta revisión?

En la actualidad las cefalosporinas de primera generación no se encuentran como esquema terapéutico de primera línea en el escenario de IVU alta y complicada, de acuerdo con los consensos y guías internacionales publicadas en el área. Esto se debe principalmente a la limitada evidencia científica disponible actualmente en la literatura, lo que dificulta establecer una recomendación a favor o en contra de este grupo farmacológico.

Como se ha mencionado previamente, el uso generalizado de antibióticos en la práctica clínica ha contribuido al desarrollo de daño colateral, generando efectos adversos ecológicos como lo son la selección, colonización o infección por microorganismos multidrogorresistentes(22). A nivel poblacional, éste es un problema importante de salud pública, ya que puede conllevar a un aumento de la morbilidad y mortalidad asociada a estas infecciones (23). Por estas razones cobra relevancia la identificación y análisis de estudios clínicos en los cuales se haya implementado la terapia con cefalosporinas de primera generación para el tratamiento de la IVU alta complicada, con el propósito de delimitar el uso de medicamentos con mayor espectro antimicrobiano.

OBJETIVO

Determinar a partir de la mejor evidencia disponible la eficacia y la seguridad del tratamiento con cefalosporinas de primera generación en comparación con otros regímenes de antibióticos en adultos inmunocompetentes con IVU alta complicada adquirida en la comunidad que requieran manejo hospitalario.

MÉTODOS

Tipos de estudios

Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

Tipos de participantes

Criterios de inclusión: Hombres o mujeres adultos (edad \geq 18 años) con diagnóstico de IVU alta complicada adquirida en la comunidad que requieran manejo hospitalario.

Criterios de exclusión: Edad menor de 18 años, IVU baja, gestación, inmunosupresión.

Tipos de intervenciones

Tratamiento antibiótico empírico con cefalosporinas de primera generación (independiente de la dosis, frecuencia, vía de administración y duración del tratamiento). Dentro de los antibióticos incluidos en este grupo se encuentran:

- Cefazolina
- Cefalotina
- Cefapirina
- Cefradina
- Cefalexina
- Cefadroxil
- Cefaglicina

Tipos de comparadores

Tratamiento antibiótico empírico con un antimicrobiano diferente a las cefalosporinas de primera generación (independiente de la dosis, frecuencia, vía de administración y duración del tratamiento). Dentro de los antibióticos incluidos en este grupo se encuentran:

- Quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina, etc)
- Aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, etc)
- Cefalosporinas de segunda generación (cefuroxime, cefaclor, cefotetán, cefoxitin, etc)
- Cefalosporinas de tercera generación (Ceftriaxona, cefuroxime, ceftazidime, cefoperazona, etc)
- Cefalosporinas de cuarta generación (Cefepime)
- Inhibidores de betalactamasas (ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam, etc)

- Carbapenémicos (meropenem, ertapenem, imipenem, etc)

Tipos de medidas de desenlace

Desenlaces primarios

- Cura clínica: Definida como la mejoría de los síntomas urinarios y modulación de los marcadores de respuesta inflamatoria después de 72 horas de instaurado el tratamiento antimicrobiano.
- Cura microbiológica: Definida como un urocultivo tomado al finalizar el tratamiento antimicrobiano con reporte negativo.

Desenlaces secundarios:

- Recidiva: Definida como la recurrencia de la infección que ocurre dentro de las dos semanas posteriores a la finalización del tratamiento antimicrobiano para la infección inicial y en la que se aísla el mismo microorganismo con igual perfil de susceptibilidad antimicrobiana (3) (6)
- Re infección: Definida como la recurrencia de la infección que ocurre después de las dos semanas de finalizado el tratamiento antimicrobiano, con aislamiento de un microorganismo diferente al identificado en la infección inicial. (3) (6)
- Días de estancia hospitalaria
- Efectos adversos serios.
- Mortalidad a 30 días.
- Reingreso hospitalario a 30 días.

Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Se elaboró una estrategia de búsqueda que permitiera identificar tantos ECAs como fuera posible, incluyendo vocabulario controlado (Medical Subject Headings [MeSH], Emtree [EMB]) y términos en texto libre (considerando variantes ortográficas, sinónimos, acrónimos y truncadores), empleando etiquetas de campo, operadores booleanos y de proximidad adaptados para cada motor de búsqueda, sin restricciones de idioma, ni otro tipo de filtros.

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), plataforma Ovid (inicio hasta Enero 2021).
- MEDLINE, plataforma Ovid (inicio hasta Enero 2021).
- EMBASE (inicio hasta Enero 2021).

Búsqueda en otras fuentes

La búsqueda en bases de datos se complementó con:

- Búsqueda de registros de ensayos clínicos en:
 - Portal de la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP) de la OMS (<http://apps.who.int/trialsearch/>)
 - ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>).
- Revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados (“bola de nieve”).

Recolección y análisis de los datos

Selección de estudios

Dos autores (CDB y LNB) realizaron de forma independiente la revisión de los estudios identificados con la estrategia de búsqueda, inicialmente mediante la revisión por título y resumen y posteriormente por texto completo. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o mediante la participación de un tercer autor de la revisión (JAC).

Extracción y manejo de los datos

Se diseñó un formulario de extracción de datos y se probó su adecuada usabilidad, dos autores (CDB y LNB) de forma independiente realizaron la extracción de los siguientes datos de cada uno de los estudios incluidos. País donde se realizó el estudio, diseño del estudio, fecha de desarrollo del estudio, criterios de inclusión y exclusión de los participantes del estudio, Información de referencia de los participantes (número total y número en cada uno de los grupos, edad, sexo, presencia de comorbilidades como

diabetes mellitus, uso de sonda vesical, alteraciones anatómicas y/o funcionales de las vías urinarias, postmenopausia, incontinencia urinaria), características de la intervención, características del comparador (antimicrobiano, dosis, frecuencia vía de administración) y características de los desenlaces evaluados.

Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos

Dos autores (CDB y CVR) realizaron de forma independiente la evaluación del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios incluidos utilizando la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane para revisiones sistemáticas de intervención (RoB 1.0). Los dominios evaluados fueron los siguientes:

- Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de desempeño).
- Cegamiento del evaluador del desenlace (sesgo de detección).
- Datos de desenlace incompletos (Sesgo de desempeño).
- Reporte selectivo (sesgo de reporte).
- Otros sesgos.

Para la evaluación del riesgo de sesgo global se aplicaron los criterios definidos por Tramacere 2015, se consideró el ocultamiento de la asignación, el cegamiento del evaluador del desenlace y los datos de desenlace incompletos para clasificar cada estudio en:

- Bajo riesgo de sesgo, cuando en los tres criterios se consideró un bajo riesgo de sesgo
- Alto riesgo de sesgo, cuando en al menos un criterio se consideró un alto riesgo de sesgo
- Riesgo de sesgo incierto, cuando en los tres criterios se consideró un riesgo de sesgo incierto
- Riesgo moderado de sesgo, en el resto de casos.

Los desacuerdos se resolvieron por consenso o mediante la participación de un tercer autor de la revisión (JAC).

Medidas del efecto del tratamiento

- Datos dicotómicos:

Para datos dicotómicos se presentan los resultados como odds ratio (OR) resumidos con sus intervalos de confianza del 95%.

- Datos continuos:

Para desenlaces continuos, se utilizaron la diferencia de medias (MD) si los desenlaces fueron medidos de la misma forma entre los ensayos. Se utilizó la diferencia de medias estandarizadas (SMD) para combinar los ensayos cuya medida del mismo desenlace se hizo utilizando formas diferentes.

Temas de la unidad de análisis

La unidad de análisis fue el individuo con IVU alta complicada adquirida en la comunidad con manejo hospitalario, y que había sido asignado a uno de los grupos de tratamiento.

Todos los grupos incluidos en cada uno de los ensayos fueron incluidos en la tabla de “Características de los estudios incluidos”, con una descripción detallada de los grupos de intervención relevantes para esta revisión, y solo se utilizaron estos grupos para el análisis.

Manejo de datos faltantes

Cuando fue necesario se contactó a los investigadores para solicitar los datos faltantes.

Evaluación de la heterogeneidad

La heterogeneidad clínica se evaluó mediante el análisis de la variabilidad entre los estudios dada por diferencias en las características de los participantes, las intervenciones, los comparadores y la forma de medición de los resultados evaluados. No se abordó la heterogeneidad estadística en esta revisión, ya que no se combinaron los datos de los estudios en un metanálisis.

Evaluación del sesgo de reporte

Se planificó evaluar el sesgo de reporte mediante el análisis visual de la asimetría en el gráfico de embudo y mediante los test específicos para datos continuos y datos dicotómicos (Egger 1997, Harbord 2006), pero teniendo en cuenta la inclusión de menos de 10 ensayos clínicos, no se realizaron estos análisis.

Síntesis de datos

No se realizó un metanálisis en esta revisión, ya que los participantes de los estudios, las intervenciones y la forma de medición de los resultados evaluados no fueron lo suficientemente homogéneas para un análisis agrupado. En cambio, presentamos una descripción narrativa de los hallazgos de cada estudio para cada uno de los desenlaces.

Análisis de subgrupos

Se planificó explorar el impacto en la estimación del efecto de la intervención en función de factores como el uso de sonda vesical, el sexo de los pacientes y el punto de corte para definir resistencia o sensibilidad de los microorganismos aislados, pero el número de ensayos clínicos incluidos y el número de participantes en cada uno de los estudios, limitaron este enfoque.

Análisis de sensibilidad

Se planificó explorar el impacto del nivel de sesgo en la estabilidad de los hallazgos mediante la realización de un análisis de sensibilidad (ensayos de riesgo bajo versus alto o incierto), pero ninguno de los ensayos incluidos en el análisis se clasificó como de bajo riesgo.

Calificación de la calidad de la evidencia:

El enfoque GRADE especifica cuatro niveles de calidad (alta, moderada, baja y muy baja) a partir de alta para el caso de los ECAs (24). La calidad de la evidencia de graduó teniendo en cuenta:

- Riesgo de sesgos
- Inconsistencia de los resultados
- Evidencia indirecta
- Imprecisión de los resultados
- Sesgo de publicación

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

Se identificaron un total de 2301 referencias a partir de la búsqueda electrónica en bases de datos y otras fuentes mencionadas. Después de la eliminación de los duplicados y la tamización inicial por título y resumen, 74 referencias fueron elegibles para la evaluación de texto completo. De estos, se excluyeron en total 68 estudios: 31 por no encontrar disponible el texto completo, 16 por estar en idiomas japonés, eslovaco o alemán, 11 por no corresponder a ECAs, y 10 por no incluir la población, intervención o comparadores de interés. Se identificaron un total de 6 estudios que fueron incluidos en la presente revisión sistemática (18) (19) (20) (21) (22) (23) como se muestra en el diagrama de flujo de PRISMA (figura 1). En la tabla 1 se observan las características de los estudios incluidos. Las características de los estudios excluidos se encuentran en la tabla 1 suplementaria.

Estudios incluidos

Se incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), para un total de 673 participantes (con sólo 542 participantes con IVU alta complicada). Los estudios se llevaron a cabo en diferentes países: Un estudio en Canadá (18), tres estudios en Estados Unidos (19) (20) (21) un estudio en Japón (22) y un estudio en Suiza (23). Dos de los estudios incluyeron únicamente población masculina para un total de 108 participantes (19) (21). En el resto de estudios se incluyeron tanto hombres como mujeres (18) (20) (22) (23).

La cefazolina fue la intervención de elección en cinco de los estudios, aunque la dosis, frecuencia y vía de administración fue diferente en cada uno de los casos. Los antimicrobianos empleados como comparadores fueron diferentes en cada estudio, y aunque cefotaxime fue el antimicrobiano de elección en dos de los estudios, igualmente la dosis, frecuencia y vía de administración fue diferente (Ver tabla 1).

Desenlaces primarios y secundarios

Cura clínica: Fue evaluada únicamente en dos de los estudios incluidos (18) (23). En el estudio de Gurwith et al (18), se evidenció una cura clínica del 100% en el grupo de la intervención (cefazolina) y en el grupo del comparador (cefoxitin), aunque no se especifica la definición empleada para la medición de este desenlace. Igualmente, el estudio de Sandberg et al (23), demostró un 38% de cura clínica para el grupo de la intervención (cefadroxil) y en el grupo del comparador (norfloxacina), la cual fue evaluada dentro de 3 a 5 días posterior a finalizar la terapia antimicrobiana, sin especificar la definición empleada para la medición de este desenlace. La calidad de la evidencia fue baja debido a las limitaciones del riesgo de sesgo e imprecisión.

Cura microbiológica: Para este desenlace, obtuvimos información de los seis estudios incluidos en el análisis (18) (19) (20) (21) (22) (23). El estudio de Hoyme et al (19) demostró un 57% de cura microbiológica en los pacientes tratados con cefazolina versus un 79% en el grupo tratado con cefamandol, evidenciando un efecto a favor de la cefalosporina de segunda generación. El estudio de Gurwith et al (18) reportó una cura microbiológica del 100% en ambos grupos (cefazolina y cefoxitin). De igual manera, los estudios de Lea et al (20) y Madsen et al (21) no reportaron diferencias significativas entre los participantes expuestos a la intervención (cefazolina) y al comparador (moxalactam o cefotaxime) con un OR estimado de 1.05 (IC 95%, 0.16, 6.92) y de 0.60 (IC 95%, 0.16, 2.24), respectivamente. Por otra parte, el estudio de Ohkawa et al (22) demostró un menor chance de cura microbiológica con el uso de cefazolina comparada con el uso de cefotaxime OR 0.51 (IC 95%, 0.28, 0.94). Al igual que el estudio de Sandberg et al (23) en el cual se compara norfloxacina con cefadroxil, OR 0.21 (IC 95%, 0.07, 0.61). (Figura 2). Para todos los estudios, la forma de medir el desenlace fue un urocultivo con reporte negativo, sin embargo, el momento de la medición es diferente entre los estudios o es un

dato no reportado (ver tabla 1). La calidad de la evidencia fue baja debido a las limitaciones del riesgo de sesgo e imprecisión.

Recidiva: Fue evaluada en cuatro de los estudios incluidos en el análisis (24) (25) (26) (28) En el estudio de Hoyme et al (19) se evidenció un 34% de recidiva en el grupo de cefazolina comparado con un 12% en el grupo de cefamandol, evidenciando un efecto a favor de la cefalosporina de segunda generación. De manera similar, el estudio de Sandberget al (23) evidenció un mayor chance de recidiva con el uso de norfloxacina comparado con cefadroxil con un OR de 19.76 (IC 95%, 1.12, 349.44). En los estudios de Lea et al (20) y Madsen et al (21) no hubo diferencias significativas entre la intervención y el comparador con un OR de 0.95 (IC 95%, 0.14, 6.28) y de 0.46 (IC 95%, 0.08, 2.57) respectivamente (Figura 3). Para todos los estudios, la definición del desenlace fue la misma, coincidiendo en la temporalidad de la toma del urocultivo, excepto en el estudio de Sandberget al (23) en el cual no se reporta el momento de medición de este desenlace. La calidad de la evidencia fue baja debido a las limitaciones del riesgo de sesgo e imprecisión.

Reinfección: Fue evaluada en cuatro de los estudios incluidos en el análisis (19) (20) (21) (23). El estudio de Hoyme et al (24) reportó un 9% de reinfección para ambos grupos (cefazolina comparado con cefamandol). Igualmente, en los estudios de Madsen et al (21) y Sandberget al (23) no se presentaron diferencias significativas para este desenlace con un OR estimado de 9.82 (IC 95%, 0.98, 98.00) y de 3.13 (IC 95%, 0.13, 78.19), respectivamente. Finalmente, en el estudio de Lea et al (20) no se reportaron eventos de reinfección en ninguno de los dos grupos (cefazolina y moxalactam) (Figura 4). Para todos los estudios, la definición del desenlace fue la misma, coincidiendo en la temporalidad de la toma del urocultivo, excepto en el estudio de Sandberg et al (23) en el cual no se reporta el momento de medición de este desenlace. La calidad de la evidencia fue baja debido a las limitaciones del riesgo de sesgo e imprecisión.

Eventos adversos y eventos adversos serios: Este desenlace fue evaluado en tres de los estudios incluidos en el análisis, sin reporte de eventos adversos serios en ninguno de ellos. Los reportes de eventos adversos leves y moderados no se realizaron exclusivamente para los participantes con IVU complicada, incluyendo pacientes con IVU no complicada. Los estudios de Lea et al (20) y de Ohkawa et al (22) no evidenciaron

diferencias significativas entre los grupos de intervención (cefazolina) y comparadores (moxalactam o cefotaxime) en la ocurrencia de eventos adversos con un OR estimado de 0.50 (IC 95%, 0.21, 1.21) y de 0.98 (IC 95%, 0.31, 3.13) respectivamente. Por su lado, el estudio de Sandberg et al (23) evidenció un mayor chance de eventos adversos con el uso de cefadroxil comparado con norfloxacin con un OR estimado de 2.27 (IC 95%, 1.20, 4.28). (Figura 4). La calidad de la evidencia fue baja debido a las limitaciones del riesgo de sesgo y evidencia indirecta

Días de estancia hospitalaria: Este desenlace fue reportado únicamente en el estudio de Lea et al (20) con un promedio de 5.7 días de estancia hospitalaria para ambos grupos de tratamiento (cefazolina y moxalactam). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a las limitaciones del riesgo de sesgo e imprecisión.

La mortalidad a 30 días no evaluada en ninguno de los estudios incluidos en el análisis, así como el reingreso hospitalario a 30 días.

Riesgo de sesgos de los estudios incluidos

Se clasificaron cinco estudios de moderado riesgo de sesgo (18) (19) (21) (22) (23) y un estudio de alto riesgo de sesgo (20). Ninguno de los estudios incluidos se consideró de bajo riesgo de sesgo (Figura 6 y Figura 7). Los detalles de esta evaluación para cada uno de los estudios se proporcionan en la tabla 2 suplementaria.

DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática se identificaron seis ensayos clínicos que evaluaron diferentes aspectos de la eficacia y la seguridad del uso de cefalosporinas de primera generación para el tratamiento de pacientes adultos con infección urinaria complicada. En los estudios identificados no se encontró que la cura clínica, la duración de la estancia hospitalaria y la reinfección presentaran diferencias con el uso de cefalosporinas de primera generación en comparación con otros grupos de antimicrobianos. En cuanto a la cura microbiológica, se evidenció un mayor chance de ocurrencia de este desenlace con el uso del comparador en 3 de los 6 estudios incluidos en el análisis (19) (22) (23). Por otra parte, el uso de cefalosporinas de primera generación tuvo un mayor chance de

recaída en 2 de 4 estudios que reportaron este desenlace (19) (23). No se reportaron efectos adversos serios con el uso de cefalosporinas de primera generación en los 3 estudios que incluyeron esta información, (20) (22) (23) demostrando un adecuado perfil de seguridad.

Hasta donde tenemos conocimiento, esta es la primera revisión sistemática que evalúa la efectividad y seguridad de las cefalosporinas de primera generación para el tratamiento de adultos con IVU alta complicada adquirida en la comunidad. Respecto al desenlace de cura clínica nuestros resultados se encuentran en línea con la evidencia aportada por estudios observacionales en pacientes con pielonefritis no complicada, como el estudio de cohorte retrospectiva realizado por Hobbs et al. (24) en el cual se reporta la no inferioridad de cefazolina comparada con ceftriaxona. Se contrastan estos resultados con la evidencia reportada por otro estudio de cohorte retrospectiva el cual encontró un mayor riesgo de falla terapéutica con el uso de TMP/SMX o de fluroquinolonas en comparación con cefalosporinas (25). La evidencia aportada por estudios experimentales ha demostrado un efecto favorecedor del uso de cefalosporinas de primera generación en pacientes con pielonefritis no complicada; un ensayo clínico que comparó el uso de loracarbef con cefaclor demostró efectividad y seguridad comparables entre ambos grupos (26), al igual que otro ensayo clínico más reciente (27) en el que no se encontró una diferencia significativa entre el uso de cefazolina en comparación con ceftriaxona. Lo anterior está en relación con la recomendación incluida en guías de práctica clínica a favor del uso de cefalosporinas de primera generación para los pacientes con pielonefritis aguda que toleren la vía oral y no se encuentren gravemente enfermos (9) (10) (11) (12).

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática aportan información de interés acerca del uso de las cefalosporinas de primera generación para el tratamiento de pacientes con pielonefritis complicada adquirida en la comunidad, sin embargo, no es posible generar una conclusión respecto a su efectividad y seguridad, debido a varios factores: Primero, la importante heterogeneidad clínica entre los estudios dada por diferencias en las características de los participantes, las intervenciones y los comparadores (tipo de antimicrobiano, dosis, frecuencia y vía de administración) así como la forma de medición de los resultados evaluados, lo cual limitó la realización de un meta-análisis de los resultados. Segundo, la escasa evidencia encontrada que sólo permitió la inclusión de seis ensayos clínicos, para un total de 542 participantes. Tercero, el riesgo de

sesgo de los estudios incluidos, que fue clasificado como incierto para la mayoría de los estudios y moderado para uno de ellos.

Los estudios incluidos en el análisis se realizaron dentro del periodo comprendido entre los años 1978 a 1990, época en la que los puntos de corte de susceptibilidad de los enterobacteriales a las cefalosporinas de primera generación eran superiores a los recomendados actualmente por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en su última modificación del 2011 (28) así como por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) en el 2019 (29). Adicionalmente, debido a la fecha de su realización, estudios como el de Gurwith et al (18) y el de Hoyme et al. (19) -ambos realizados en 1978, utilizaron como medición de la susceptibilidad antimicrobiana el diámetro de la zona de inhibición en mm mediante la técnica de difusión en disco, lo cual limita la comparabilidad entre los diversos estudios. Debido a las razones mencionadas, no es posible extrapolar totalmente dichos resultados a la práctica clínica actual, lo cual denota la necesidad de reevaluar el beneficio del uso de estos medicamentos en el escenario actual de resistencia. Un beneficio potencial del uso de las cefalosporinas de primera generación sería la limitación del uso de moléculas de más amplio espectro como las cefalosporinas de tercera generación en escenarios específicos potenciales, como por ejemplo en pielonefritis complicada. Adicionalmente, se podría reducir la selección ocasionada por el uso de medicamentos con mayor espectro antimicrobiano. No es esperable que los desarrolladores estén interesados en patrocinar dichos estudios clínicos, pero dado su potencial impacto para la sociedad y la disponibilidad limitada de moléculas antimicrobianas nuevas, los institutos nacionales de salud o los sistemas de salud estatales podrían estar interesados en su realización.

El estudio presenta algunas limitaciones; a pesar de realizar una búsqueda exhaustiva, no fue posible revisar el texto completo de un número no despreciable de estudios seleccionados inicialmente por título y resumen. Esto se debió principalmente a la fecha de publicación de dichos estudios -entre 1978 y 1990- cuyas revistas no se encuentran disponibles en la actualidad; desconocemos si esto pudo haber llevado a no incluir estudios relevantes en el área. Otra limitación radica en el hecho de evaluar una condición clínica tan específica como lo es la pielonefritis complicada adquirida en la comunidad en adultos, lo que conlleva a criterios de inclusión estrictos y limitados a un número reducido

de pacientes dentro del espectro de la IVU, contribuyendo a la obtención de un número bajo de estudios para el análisis de los desenlaces evaluados.

CONCLUSIONES

Implicaciones para la práctica clínica

En síntesis, debido al riesgo de sesgos e imprecisión para varios de los desenlaces analizados, los beneficios y/o daños del uso de las cefalosporinas de primera generación para el tratamiento de IVU alta complicada comparado con otras opciones antimicrobianas, deben ser analizados con precaución. Teniendo en cuenta que no se encontraron diferencias en los desenlaces de cura clínica, reinfección y días de estancia hospitalaria con el uso de cefalosporinas de primera generación comparado con otras alternativas de mayor espectro antimicrobiano, y dado su perfil de seguridad en general adecuado, podría postularse este grupo farmacológico como una terapia a considerar en este escenario clínico, sin embargo, con una muy baja calidad de la evidencia.

Implicaciones para la investigación

Por el momento, el rol de las cefalosporinas de primera generación para el tratamiento de pacientes con IVU alta complicada persiste sin explorarse completamente. En la presente revisión, el estudio más reciente incluido en el análisis fue llevado a cabo hace más de 30 años, dentro de un periodo similar a los otros estudios incluidos, los cuales fueron realizados con una calidad metodológica muy baja, con un riesgo moderado y alto de sesgos e imprecisión entre algunos de los desenlaces descritos. Lo anterior sustenta la necesidad de llevar a cabo estudios comparativos en los que se analice la eficacia y seguridad de las cefalosporinas de primera generación como terapia empírica de primera línea en pacientes con pielonefritis complicada para poder establecer una recomendación acerca de su uso en este contexto.

REFERENCIAS

1. Tandogdu Z, Wagenlehner F. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(1):73-9. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000228>.
2. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000; 10:509–515.
3. Johansen, T. E., Botto, H., Cek, M., Grabe, M., Tenke, P., Wagenlehner, F. M., & Naber, K. G. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38 *Suppl*, 64-70. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.009
4. Neal, D. E., Jr. Complicated urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 2008; 35(1), 13-22; v. doi:10.1016/j.ucl.2007.09.010
5. Klein, R.D., Hultgren, S.J. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host–pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol* 18, 211–226 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0324-0>
6. Kang, C.I., Kim J., Won Park D., Kim B., Ha U., (2018) Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections *Infect Chemother* 2018;50:67-100
7. Kalpana Gupta, Thomas M. Hooton, Kurt G. Naber, Bjorn Wullt, Richard Colgan, Loren G. Miller.. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 52, Issue 5, 1 March 2011, Pages e103–e120, <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>
8. Menday AP. Comparison of pivmecillinam and cephalexin in acute uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;13(3):183-7. <http://doi.org/dqknmz>.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (SIGN). Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. Edinburgh: SIGN; 2012.
10. Skerk V, Andrasevic AT, Andrasevic S, Susic E, Dzepina AM, Madaric V, et al. ISKRA guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections-Croatian national guidelines. *Lijec Vjesn.* 2009;131(5-6):105-18.
11. National Institute for Health and Care Excellence (2018). Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng111>

12. Consenso Argentino Intersociedades de Infección Urinaria 2018-2019 - Parte I. *Medicina (B Aires)* 2020;80(3):229-240
13. Higgins_JP, Sterne_JA, Savovic_J, Page_MJ, Hróbjartsson_A, Boutron_I, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V, editor(s). *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;(10 (Suppl 1)). (DOI: 10.1002/14651858.CD201601)
14. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network metaanalysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2
15. Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315(7109), 629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629
16. Harbord, R. M., Egger, M., & Sterne, J. A. (2006). A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat Med*, 25(20), 3443-3457. doi:10.1002/sim.2380
17. Guyatt, G., Oxman, A. D., Akl, E. A., Kunz, R., Vist, G., Brozek, J., . . . Schunemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*, 64(4), 383-394. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
18. M Gurwith, W Albritton, B Lank, G Harding, A Ronald. Prospective comparison of cefoxitin and cefazolin in infections caused by aerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1978 Feb;13(2):255-60. doi: 10.1128/AAC.13.2.255.
19. U Hoyme, P O Madsen. Cefamandole and cefazolin in the therapy of complicated urinary tract infections. *J Infect Dis* 1978 May;137 Suppl:S100-S102. doi: 10.1093/infdis/137.supplement.s100.
20. A. Scott Lea, Arthur W. Sudan, Bruce A. Wood, Layne O. Gentry. Randomized Comparative Study of Moxalactam and Cefazolin in the Treatment of Acute Urinary Tract Infections in Adults. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, July 1982, p. 32-35 Vol. 22, No. 1
21. P O Madsen, P Iversen. Cefotaxime and cefazolin in the treatment of complicated urinary tract infections: a comparative study. *Clin Ther* 1981;4(1):7-11.

22. M Ohkawa, K Kuroda. A double-blind clinical trial of cefotaxime and cefazolin in complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1980 Sep;6 Suppl A:231-3. doi: 10.1093/jac/6.suppl_a.231.
23. T Sandberg, G Englund, K Lincoln, L G Nilsson. Randomised double-blind study of norfloxacin and cefadroxil in the treatment of acute pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990 May;9(5):317-23. doi: 10.1007/BF01973737.
24. Athena L. V. Hobbs, Katherine M. Shea, Mitchell J. Daley, R. Gordon Huth, Theresa C. Jaso. Are first-generation cephalosporins obsolete? A retrospective, non-inferiority, cohort study comparing empirical therapy with cefazolin versus ceftriaxone for acute pyelonephritis in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* doi:10.1093/jac/dkw035
25. Shaylyn Vogler, Emily Pavich. Pyelonephritis treatment in the community emergency department: Cephalosporins vs. first-line agents. *Am J EmergMed* 2018 Nov;36(11):2054-2057. doi: 10.1016/j.ajem.2018.08.016. Epub 2018 Aug 8.
26. D L Hyslop, W Bischoff. Loracarbef (LY163892) versus cefaclor and norfloxacin in the treatment of uncomplicated pyelonephritis. *Am J Med* 1992 Jun 22;92(6A):86S-94S. DOI: 10.1016/0002-9343(92)90614-h.
27. Azadeh Ebrahimzadeh, Seyed Alireza Saadatjoo, Azadeh Alipoor Tabrizi. Comparing ceftriaxone and cefazolin for treatment of adult acute pyelonephritis; A clinical trial. *Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases* 2010;5(2):75-79 ©2010 IDTMRC, Infectious Disease and Tropical Medicine Research Center
28. Clinical and Laboratory Standards Institutes. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentyfirst informational supplement. M100eS21. Wayne, PA: CLSI; 2011.
29. EUCAST General Consultation on Enterobacterales breakpoints for Cefazolin Consultation closed 8 November 2019.

Figura 1: Diagrama de flujo de PRISMA

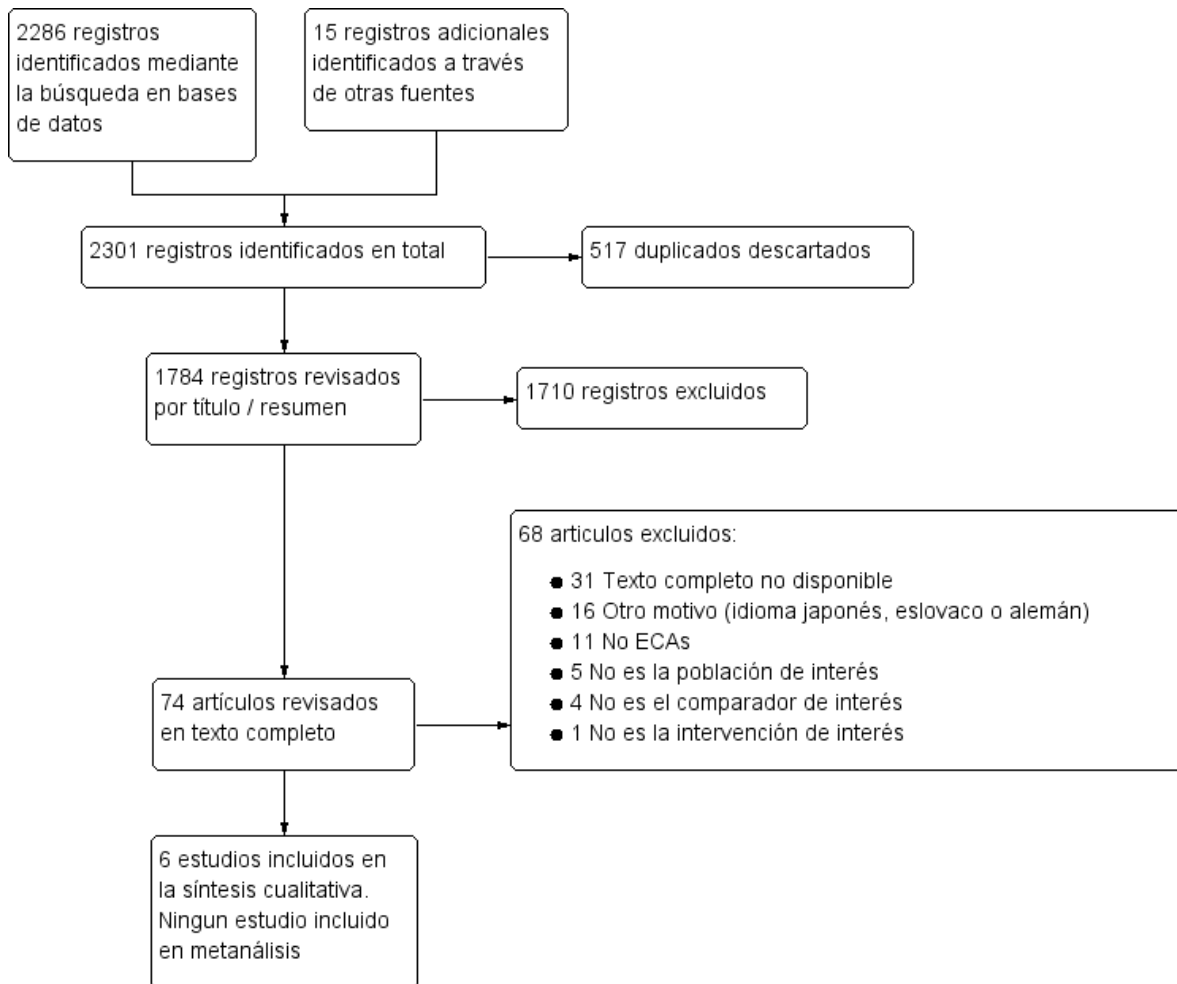


Tabla 1: Características de los estudios incluidos en el análisis

Estudio	Diseño del estudio	País	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Comparador	Desenlaces evaluados
Gurwith 1978	Ensayo clínico aleatorizado	Canadá	Sospecha de infección con patógeno susceptible a cefoxitin y cefazolina. Total (n = 22) Pacientes con IVU alta complicada (n = 3)	No definidos por los autores	Cefalosporina de primera generación: Cefazolina 1 g IV cada 12 horas (n = 12) Pacientes de la intervención con IVU alta complicada (n = 1)	Cefalosporina de segunda generación tipo cefamicina: Cefoxitin 2 g IV cada 8 horas (n = 10) Pacientes con IVU alta complicada (n = 2)	Cura clínica a Cura microbiológica b
Hoyme 1978	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Estados Unidos	Hombres con infección de vías urinarias complicada Total (n = 65)	No definidos por los autores	Cefalosporina de primera generación: Cefazolina 500 mg IM cada 8 horas (n = 32)	Cefalosporina de segunda generación: Cefamandol 500 mg IM cada 8 horas (n = 33)	Cura microbiológica b Recaída c Reinfección d
Lea 1982	Ensayo clínico controlado aleatorizado comparativo	Estados Unidos	Diagnóstico clínico de pielonefritis aguda Total (n = 82) Pacientes con IVU alta complicada (n = 27)	Pacientes con función renal anormal (creatinina en suero > 2.0 mg/100 ml), presencia de catéter de Foley permanente, obstrucción completa del tracto urinario, abscesos perinéfricos, cálculos coraliformes y sitios distantes de infección	Cefalosporina de primera generación: Cefazolina 1 g IV cada 12 horas (n = 41) Pacientes de la intervención con IVU alta complicada (n = 15)	Cefalosporina de tercera generación: Moxalactam 500 mg IV cada 12 horas (n = 41) Pacientes del comparador con IVU alta complicada (n = 12)	Cura microbiológica b Recaída c Reinfección d Eventos adversos e
Madsen 1981	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Estados Unidos	Hombres con infección de vías urinarias complicada Total (n = 43)	No definidos por los autores	Cefalosporina de primera generación: Cefazolina 1000 mg IM cada 8 horas (n = 15)	Cefalosporina de tercera generación: Cefotaxime 500 mg IM cada 8 horas (n = 28)	Cura microbiológica b Recaída c Reinfección d
Ohkawa 1980	Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego	Japón	Hombres y mujeres con edad mayor o igual a 16 años, con diagnóstico de infección de vías urinarias alta complicada con condiciones clínicas subyacentes. Total (n = 264)	Edad menor de 16 años.	Cefalosporina de primera generación: Cefazolina 4 g IV cada día (n = 133)	Cefalosporina de tercera generación: Cefotaxime 2 g IV cada día (n = 131)	Cura microbiológica b Eventos adversos f
Sandberg 1990	Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego	Suiza	Hombres y mujeres de 15 años o más con un diagnóstico presuntivo de pielonefritis aguda	Embarazo, sonda urinaria a permanencia, hipersensibilidad conocida a	Cefalosporina de primera generación: Cefadroxil 1 g VO dos veces al	Fluroquinolona: Norfloxacin 400 mg VO dos veces al día (n = 97)	Cura clínica g Cura microbiológica b Recaída c Reinfección d

multicéntrico coordinado

(flanco dolor y / o dolor a la palpación del ángulo costo-vertebral y fiebre de 38° C o escalofríos) que no requirieran tratamiento antibiótico parenteral. Total (n = 197) Pacientes con IVU alta complicada (n = 140)

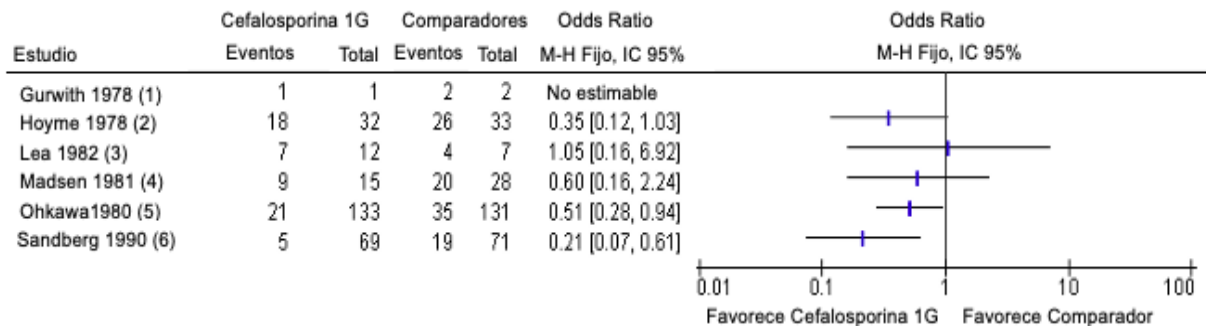
quinolonas, cefalosporinas o penicilinas, alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min), enfermedad hepática

día (n = 98) Pacientes de la intervención con IVU alta complicada (n = 69)

Pacientes con IVU alta complicada (n = 71) Eventos adversos h

a: No definido por los autores. b: Urocultivo negativo después de finalizar el tratamiento. c: Urocultivo positivo con aislamiento del mismo microorganismo de la infección inicial tomado de 3-10 días después de finalizar el tratamiento. d: Urocultivo positivo con aislamiento de un microorganismo diferente al de la infección inicial tomado de 3-10 días después de finalizar el tratamiento. e: Leucopenia menor de 4000 mm³, eosinofilia mayor del 5%, elevación de transaminasas y/o fosfatasa alcalina al menos 2 veces más alta que el valor basal, prurito y tromboflebitis. f: Diarrea, sensación anormal en la boca, anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevación de TGO, TGP, Fosfatasa alcalina, creatinina sérica, BUN sérico. g: Sin definición dada por los autores. Evaluada dentro de los 3 a 5 días después de instaurado el tratamiento antimicrobiano. h: Desórdenes gastrointestinales, vulvo-vaginitis, exantema, desórdenes del sistema nervioso central y otros.

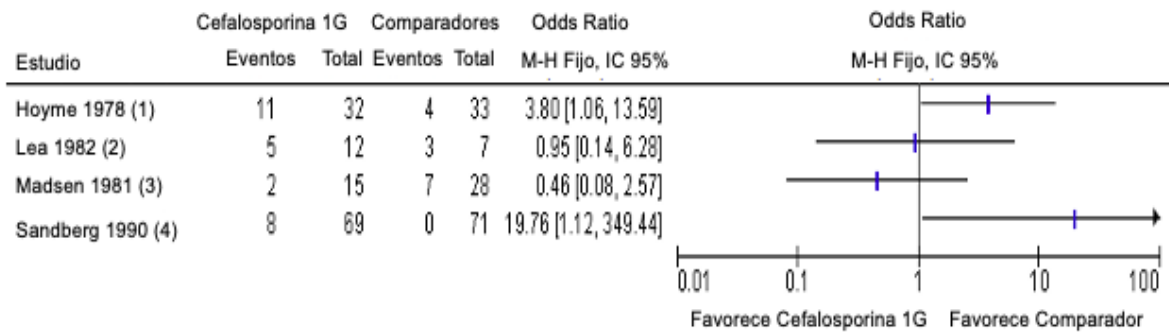
Figura 2: Resultados de la cura microbiológica



Notas

- (1) Cefazolina vs. Cefoxitin
- (2) Cefazolina vs. Cefamandol
- (3) Cefazolina vs. Moxalactam
- (4) Cefazolina vs. Cefofaxime
- (5) Cefazolina vs. Cefofaxime
- (6) Cefadroxil vs. Norfloxacin

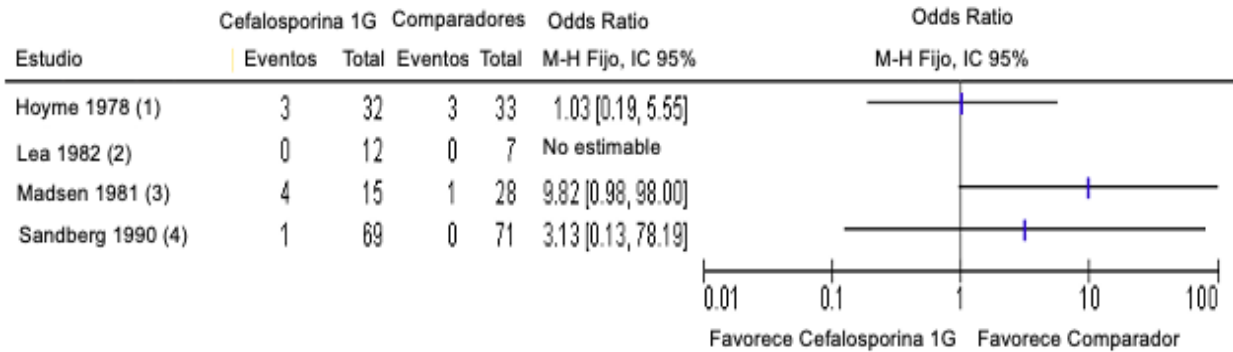
Figura 3: Resultados de recidiva



Notas

- (1) Cefazolina vs. Cefamandol
- (2) Cefazolina vs. Moxalactam
- (3) Cefazolina vs. Cefofaxime
- (4) Cefadroxil vs. Norfloxacin

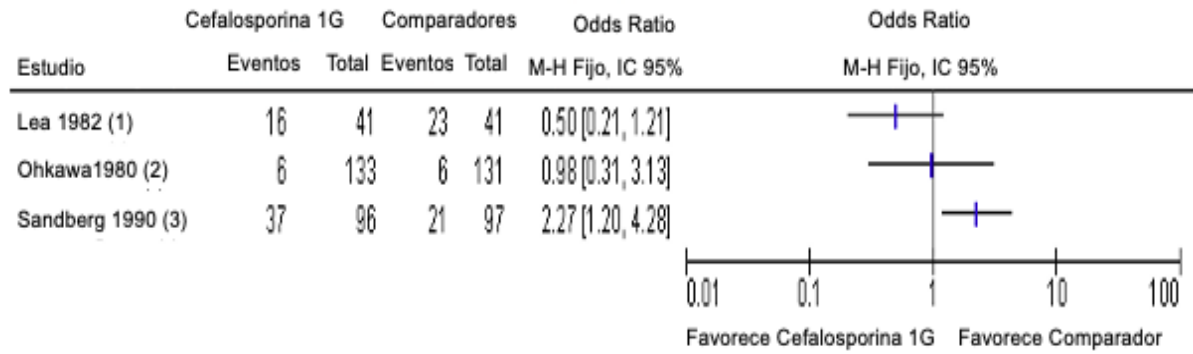
Figura 4: Resultados de reinfección



Notas

- (1) Cefazolina vs. Cefamandol
- (2) Cefazolina vs. Moxalactam
- (3) Cefazolina vs. Cefofaxime
- (4) Cefadroxil vs. Norfloxacin

Figura 5: Resultados de efectos adversos no serios



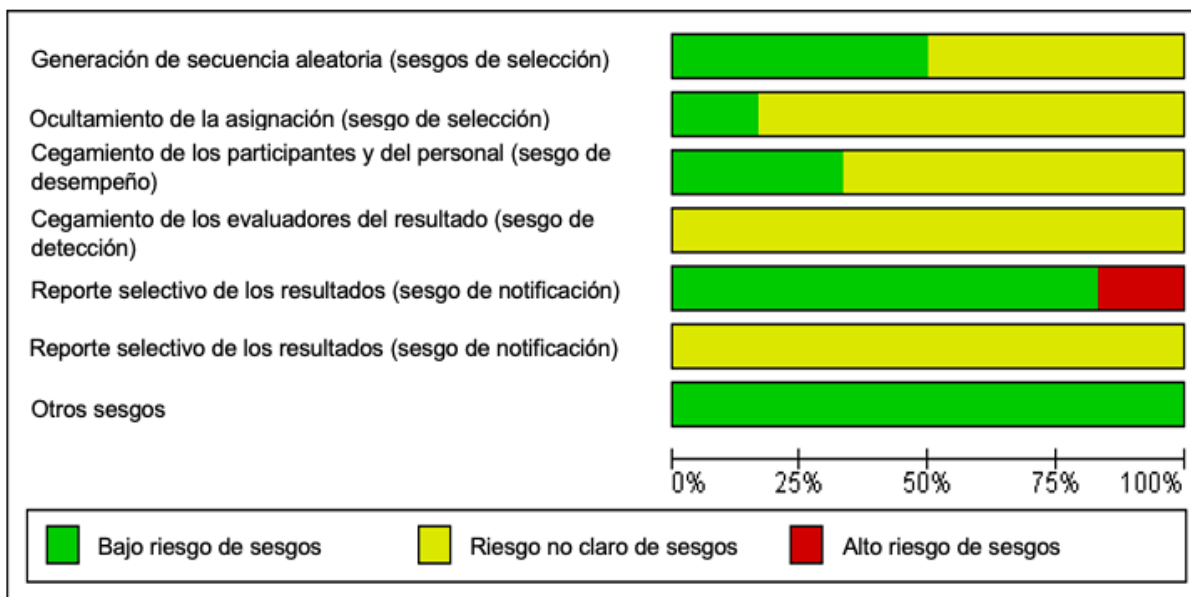
Notas

- (1) Cefazolina vs. Moxalactam
- (2) Cefazolina vs. Cefofaxime
- (3) Cefadroxil vs. Norfloxacin

Figura 6: Resumen del riesgo de sesgos: Juicio de los autores acerca del riesgo de sesgos de cada factor para cada uno de los estudios incluidos.

	Generación de secuencia aleatoria (sesgos de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño)	Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Otros sesgos
Gurwith 1978	+	?	?	?	+	?	+
Hoyme 1978	?	?	?	?	+	?	+
Lea 1982	+	?	?	?	-	?	+
Madsen 1981	?	?	?	?	+	?	+
Ohkawa 1980	?	?	+	?	+	?	+
Sandberg 1990	+	+	+	?	+	?	+

Figura 7: Riesgo de sesgos: Juicios de los autores acerca del riesgo de sesgos de cada factor presentado como porcentajes de forma global entre los estudios incluidos



MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1 suplementaria: Características de los estudios excluidos

Estudio	Razón de exclusión
Anonymous, 1970	No disponibilidad de texto completo
Anonymous, 1970	No disponibilidad de texto completo
Arakawa, S, 1986	Otras razones (idioma japonés)
Aubertin, J, 1985	No disponibilidad de texto completo
Badaró, R. 2002	Intervención no elegible
Bals M G 1975	No ECA
Bolgan A, 1975	No disponibilidad de texto completo
Breitbart, G, 1973	No disponibilidad de texto completo
Casanova, P, 1975	No disponibilidad de texto completo
Cascio, G, 1974	No disponibilidad de texto completo

Childs, S. J, 1984	No disponibilidad de texto completo
Comeri, G, 1973	No disponibilidad de texto completo
Cox, C. E., 1980	No disponibilidad de texto completo
Dzúriková, V, 1985	Otras razones (idioma eslovaco)
Dzúriková, V, 1976	Otras razones (idioma eslovaco)
Ebrahimzadeh, A, 2010	No población de interés
Echols, R, 1994	No disponibilidad de texto completo
Flores, E, 1982	No comparador de interés
Foord, R. D.	No disponibilidad de texto completo
Fukatsu, H, 1990	Otras razones (Idioma japonés)
Gulati, P. D, 1977	No disponibilidad de texto completo
Hausman, M, 1980	No población de interés
Hausman, M, 1980	No comparador de interés
Hodson, A. H, 1972	No ECA
Hughes, S. P.F, 1974	No disponibilidad de texto completo
Hutschenreiter, G, 1977	No disponibilidad de texto completo
Imabayashi, K, 1979	Otras razones (Idioma japonés)
Ishigami, J, 1976	Otras razones (Idioma japonés)
Ishigami, J, 1979	Otras razones (Idioma japonés)
Iversen, P, 1981	No disponibilidad de texto completo
Johnson, S. E, 1972	No comparador de interés
Kamidono, S, 1982	Otras razones (Idioma japonés)
Kamidono, S, 1985	Otras razones (Idioma japonés)
Klimes, M, 1976	Otras razones (Idioma eslovaco)
Kumazawa, J, 1990	Otras razones (Idioma japonés)

Leng, B, 1979	No disponibilidad de texto completo
Levy, J M, 1975	No disponibilidad de texto completo
Limson, B. M, 1972	No disponibilidad de texto completo
Lode, H, 1975	No ECA
Low, R. A.L, 1975	No población de interés
Mallo, N, 1980	No ECA
Marier 1983	No población de interés
Maurice, P. N, 1973	Otras razones (Idioma alemán)
McLean, P, 1973	No disponibilidad de texto completo
Naber, K. G, 1999	No ECA
Ogata, N, 1988	Otras razones (Idioma japonés)
Onodera, S, 1980	Otras razones (Idioma japonés)
Opitz, A, 1974	No disponibilidad de texto completo
Perkins R L, 1969	No ECA
Peters, H J, 1975	No disponibilidad de texto completo
Raz, R, 1996	No población de interés
Restivo, O, 1976	No disponibilidad de texto completo
Rimini, R, 1982	No disponibilidad de texto completo
Rohner, R, 1967	No disponibilidad de texto completo
Ruiloba, J, 1971	No ECA
Ruiloba, J, 1977	No comparador de interés
Santella, P. J, 1978	No ECA
Scholamd J F 1974	No ECA
Seiga, K, 1972	Otras razones (Idioma japonés)
Seika, K., 1972	Otras razones (Idioma japonés)

Sheehan, G. J, 1985	No disponibilidad de texto completo
Stratford, B C, 1968	No ECA
Traissac, F J, 1974	No disponibilidad de texto completo
Tselentis J, 1983	No disponibilidad de texto completo
Ughy, E, 1977	No disponibilidad de texto completo
von Kobyletzki, D, 1979	No disponibilidad de texto completo
Wise, R, 1974	No ECA

Tabla 2 suplementaria: Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos en el análisis

Estudio: Marc Gurwith, William Albritton, Beverley Lank, Godfrey Harding, Allan Ronald. Prospective Comparison of Cefoxitin and Cefazolin in Infections Caused by Aerobic Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978 Feb; 13(2): 255–260.

Dominio	Calificación	Razón
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo	El paciente se asignaba en el brazo de intervención o comparador de acuerdo con una tabla de asignación aleatoria previamente generada.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Incierto	No información suficiente.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño)	Incierto	No se especifica si hubo o no cegamiento de los participantes y del personal.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Incierto	No se especifica si hubo cegamiento de los evaluadores del resultado.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo	No se reportaron pérdidas en este estudio.
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Incierto	No se menciona la elaboración de un protocolo previo, por lo que no es claro si los resultados publicados incluyeron todos los resultados preespecificados.
Otros sesgos	Bajo	No se detectan otras fuentes de sesgos relevantes diferentes a las descritas previamente

Riesgo de sesgo global	Moderado	No hubo información sobre el ocultamiento de la asignación, ni sobre el cegamiento de los evaluadores de los desenlaces.
-------------------------------	-----------------	--

Estudio: Udo Hoyme, Paul O. Madsen. Cefamandole and Cefazolin in the Therapy of Complicated Urinary Tract Infections. The Journal of Infectious Diseases, Volume 137, Issue Supplement, May 1978, Pages S100–S102

Dominio	Calificación	Razón
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Incierto	Se aleatorizaron pacientes para recibir la intervención o el comparador, sin embargo, no describen el método de aleatorización utilizado.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Incierto	No información al respecto
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño)	Incierto	No hay datos acerca de si se realizó o no cegamiento de los participantes y del personal.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Incierto	No hay datos acerca de si se realizó o no cegamiento de los evaluadores del resultado.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo	No se reportaron pérdidas de pacientes.
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Incierto	No se menciona la elaboración de un protocolo previo, por lo que no es claro si los resultados publicados incluyeron todos los resultados preespecificados.
Otros sesgos	Bajo	No se detectaron otras fuentes de sesgos relevantes diferentes a las descritas previamente

Estudio: A. Scott Lea, Arthur W. Sudan, Bruce A. Wood, Layne O. Gentry. Randomized Comparative Study of Moxalactam and Cefazolin in the Treatment of Acute Urinary Tract Infections in Adults. Antimicrobial agents and chemotherapy, July 1982, p. 32-35 Vol. 22, No. 1

Dominio	Calificación	Razón
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo	Se aleatorizaron pacientes para recibir la intervención o el comparador, por medio de una lista generada por un computador.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Incierto	No información al respecto

Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño)	Incierto	No información al respecto
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Incierto	No información al respecto
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Alto	Se menciona una pérdida en el seguimiento de 5 pacientes (41.6%) en el grupo comparador (moxalactam).
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Incierto	No se menciona la elaboración de un protocolo previo, por lo que no es claro si los resultados publicados incluyeron todos los resultados preespecificados
Otros sesgos	Bajo	No se detectaron otras fuentes de sesgos relevantes diferentes a las descritas previamente
Riesgo de sesgo global	Alto	No hubo información sobre el ocultamiento de la asignación, ni sobre el cegamiento de los evaluadores de los desenlaces Se reportaron pérdidas durante el seguimiento en el grupo del comparador (41%).

Estudio: P O Madsen, P Iversen. Cefotaxime and cefazolin in the treatment of complicated urinary tract infections: a comparative study. Clin Ther 1981;4(1):7-11.

Dominio	Calificación	Razón
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Incierto	Se realizó aleatorización de los pacientes para el brazo de cefotaxime o de cefazolina en una proporción de 2:1. Sin embargo, no se describen los métodos utilizados para generar la secuencia de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Incierto	No hay información.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño)	Incierto	No se especifica si hubo o no cegamiento de los participantes y del personal.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Incierto	No se especifica si hubo cegamiento de los evaluadores del resultado.

Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo	No se reportaron pérdidas en este estudio.
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Incierto	No se menciona la elaboración de un protocolo previo, por lo que no es claro si los resultados publicados incluyeron todos los resultados preespecificados.
Otros sesgos	Bajo	No se detectan otras fuentes de sesgos relevantes diferentes a las descritas previamente.
Riesgo de sesgo global	Moderado	No hubo información sobre el ocultamiento de la asignación, ni sobre el cegamiento de los evaluadores de los desenlaces

Estudio: Mitsuo Ohkawa, Kyoichi Kuroda. A double blind clinical trial of cefotaxime and ceftazolin in complicated urinary tract infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1980) 6, Suppl. A, 231-233

Dominio	Calificación	Razón
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Incierto	Se aleatorizaron pacientes para recibir la intervención o el comparador, sin embargo, no describen el método de aleatorización utilizado.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Incierto	No información al respecto
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño)	Bajo	Se realizó cegamiento de los participantes y del personal.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Incierto	No hay datos acerca de si se realizó o no cegamiento de los evaluadores del resultado.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo	No se reportaron pérdidas de pacientes.
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Incierto	No se menciona la elaboración de un protocolo previo, por lo que no es claro si los resultados publicados incluyeron todos los resultados preespecificados.
Otros sesgos	Bajo	No se detectaron otras fuentes de sesgos relevantes diferentes a las descritas previamente
Riesgo de sesgo global	Moderado	No hubo información sobre el ocultamiento de la asignación, ni sobre el cegamiento de los evaluadores de los

desenlaces

Estudio: T. Sandberg, G. Englund, K. Lincoln, L.-G. Nilsson. Randomised Double-Blind Study of Norfloxacin and Cefadroxil in the Treatment of Acute Pyelonephritis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis., 1990 May;9(5):317-23.

Dominio	Calificación	Razón
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo	Se asignaron los pacientes a cada brazo mediante el uso de listas de aleatorización en bloques de cuatro en cada centro de estudio.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo	Los investigadores desconocían la asignación de los pacientes de cada brazo.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño)	Bajo	Se realizó un ensayo clínico doble ciego de los participantes y del personal mediante la técnica de "double dummy"
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Incierto	No información suficiente.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo	1 paciente en el grupo de la intervención (0.98%) y 1 paciente en el grupo comparador (0.99%) no completaron el tratamiento y fueron excluidos del análisis de eficacia. No especifican la causa del retiro.
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Incierto	No se menciona la elaboración de un protocolo previo, por lo que no es claro si los resultados publicados incluyeron todos los resultados preespecificados
Otros sesgos	Bajo	No se detectan otras fuentes de sesgos relevantes diferentes a las descritas previamente.
Riesgo de sesgo global	Moderado	No hubo información sobre el cegamiento de los evaluadores de los desenlaces

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

JC escribió el primer protocolo y contribuyó en la redacción de los resultados y la discusión. MCV realizó la estrategia de búsqueda de las referencias y contribuyó en el asesoramiento metodológico, evaluación del riesgo de sesgos y análisis de resultados del estudio. CDB realizó la selección de los estudios, extracción de datos, evaluación del

riesgo de sesgos, redacción de los resultados y de la discusión. LNB realizó la selección de los estudios y extracción de datos.

DECLARACIÓN DE INTERÉS

Ninguno

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá, Facultad de Medicina.