

Eficacia y seguridad de ciprofloxacino en comparación con otras quinolonas para el tratamiento de pacientes adultos con infecciones de la vía urinaria. Network meta-análisis.

González-Garay A. *M.D, PhD*¹, Velasco-Hidalgo L *M.D, MsC*², Solis-Galicia C³.

¹ Departamento de Metodología de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

² Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

³ Subdirección de Información y Documentación Científica, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

Autor de contacto : Alejandro G González Garay, Departamento de Metodología de Investigación; Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco; México D.F.; C.P. 04530; Tel +52 10840900 ext 1705; email : pegasso.100@hotmail.com

Resumen

La infección de la vía urinaria (IVU) se define como la presencia de organismos patógenos en la orina secundario a la invasión de la uretra, vejiga, riñón o próstata. Es sumamente frecuente, estimándose una tasa de incidencia de 250 millones de casos a nivel mundial, representando entre el 1 al 5% de todas las consultas médicas en un año; por lo cual se han llevado a cabo investigaciones para identificar la eficacia de nuevos esquemas antibioticos con quinolonas, con la finalidad de mejorar la tasa de curación de los pacientes y reducción de resistencia, debido a su amplio espectro antimicrobiano, motivo por el cual se realizará la siguiente revision sistemática con meta análisis en red con la finalidad de proponer nuevos esquemas de tratamiento con los cuales se reduzca la tasa de resistencia, riesgo de desarrollo de complicaciones y por consiguiente disminucion de su costo de atención sanitaria.

Objetivo. Evaluar la eficacia y seguridad de la administración del ciprofloxacino en comparación con otras quinolonas como tratamiento de infección de la vía urinaria en población adulta.

Metodos. Se realizó una búsqueda sistematizada en MEDLINE, EMBASE, *CENTRAL*, LILACS, WHO e ICTRP hasta agosto 2015 con los terminos MeSH (“urinary tract infections”, “ciprofloxacino”, “quinolonas” and randomized controlled trial), y se incluyeron ensayos cuyos participantes fueran mayores de 18 años con infección de la vía urinaria, se excluyeron participantes con inmunosupresión, cancer, insuficiencia renal y/o embarazo. Los desenlaces estudiados fueron : curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída y resistencia bacteriana. Los estudios fueron evaluados por titulo, resumen y riesgo de sesgo por dos revisores independientes utilizando la herramienta sugerida por Cochrane. Los datos se presentaron como RR y se llevo a cabó meta análisis en red analizando su transitividad e inconsistencia, presentando los resultados como areas bajo la curva.

Resultados. Se identificaron 357 estudios, se los cuales se incluyeron 66 ensayos clínicos (24,031 participantes) divididos en 2 grupos de acuerdo a edad mayor de 65 años. El riesgo de sesgo general predominante fue bajo permitiendo generar el meta análisis en red sin inconsistencia para los pacientes con infección de la vía urinaria no complicada y complicada solo en menores de 65 años

Conclusiones. Se observó que el tratamiento en menores de 65 años de edad con Ciprofloxacino a 250 mg por una semana, tiene una elevada probabilidad de curación clínica y erradicación bacteriológica con un menor riesgo de desarrollar efectos adversos y recaída, seguido por tratamientos como Temafloxacino y Norfloxacino. En los mayores de 65 años, el Gatifloxacino y Lomefloxacino tienen mayor probabilidad de curación, pero con mayor riesgo de eventos adversos.

Introducción

La infección de la vía urinaria (IVU) se define como la presencia de organismos patógenos en la orina secundario a la invasión de la uretra, vejiga, riñón o próstata.

Es sumamente frecuente, estimándose una tasa de incidencia de 250 millones de casos a nivel mundial, representando entre el 1 al 5% de todas las consultas médicas en un año ^(Rafalsky 2006). Hasta el momento se reconocen tres grupos de pacientes en los que su frecuencia de presentación es mayor en comparación de la población general : A) infantes con presencia de trastornos anatómicos o funcionales de la vía urinaria, B) mujeres adultas en etapa reproductiva y C) adultos mayores con obstrucción de la vía urinaria secundaria a degeneración por la edad. ^(Linhares 2013)

En nuestro país se ha observado un incremento en la frecuencia de estas infecciones en los últimos años; de acuerdo al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en el 2006 se reportó una incidencia de 1,204,032 casos en adultos entre 25 y 44 años; sin embargo para el 2010 las IVU representaron la primera causa de atención médica en mujeres en edad reproductiva y el tercer lugar de morbilidad general en el país. ^(Calderon 2013)

Las probables causas de este fenómeno pueden ser explicadas por el incremento de estudios de imagen que invaden la vía urinaria realizados a los pacientes (estudios urodinámicos, obtención de biopsias de próstata, entre otros), así como la colocación de catéteres y sondas, los cuales alteran las barreras naturales de la vía urinaria y favorecen el acceso de agentes patógenos favoreciendo el desarrollo del proceso inflamatorio. ^(Booth 2013)

Las manifestaciones de la IVU pueden ser diversas, desde bacteriuria asintomática, cistitis, infecciones recurrentes, prostatitis, hasta pielonefritis e infecciones complicadas las cuales incrementan el riesgo de secuelas importantes y el costo de su atención. ^(Domingo 2010)

Debido a que su presentación es muy diversa, existen diferentes herramientas diagnósticas para detectarlas, las cuales abarcan desde el análisis de los signos y síntomas (disuria, urgencia, frecuencia y dolor suprapúbico), estudio con tira reactiva, análisis general de orina hasta el cultivo, considerado como este último como la prueba estándar debido a que tiene una especificidad del 92%. ^(Grigoryan 2014)

Los agentes responsables de estas infecciones son bacterias gram negativas del grupo de las enterobacterias entre las cuales encontramos principalmente: *Escherichia coli* en el 75-95% de los casos, *Estafilococo saprofítico*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp* y *Enterobacter sp.*; las cuales debido a que en general son tratadas de forma empírica por el personal sanitario, ha generado resistencia a las terapias antimicrobianas, reportándose desde el 12% con el uso de cefalosporinas hasta 40% para la administración de quinolonas. ^(Garcia-Viejo 2010, Duane 2013); por lo cual en los últimos años diversos investigadores han analizado la eficacia de nuevos esquemas antibioticos con

la finalidad de mejorar la tasa de curación de los pacientes y reducción de las tasas de resistencia basados en el tipo de agentes antimicrobianos, tiempo de administración, severidad de la infección y tolerabilidad de los pacientes. (Monroy 2010)

Entre los agentes antimicrobianos más frecuentemente utilizados como tratamiento de estas infecciones se encuentran el trimetoprim-sulfametoxazol, cotrimoxazol, nitrofurantoina, fosfomicina y la familia de quinolonas. (Schmiemann 2012)

Estos últimos son agentes sintéticos, cuyo sitio de acción es la inhibición de la topoisomerasa II bacteriana, la cual es necesaria para evitar la fragmentación del material genético de las bacterias.

Gracias a los avances científicos, se han desarrollado quinolonas con mejor biodisponibilidad y espectro antimicrobiano, observando que aquellas de primera generación (ácido nalidíxico y el ácido pipemídico) tenían adecuada concentración en la vía urinaria, pero su acción predominante era en bacterias gram negativas; sin embargo con el advenimiento de nuevas técnicas genéticas, se han generado quinolonas de segunda generación (norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina), tercera generación (lomefloxacina, levofloxacina) y cuarta generación (gatifloxacina, moxifloxacina) con actividad tanto contra bacterias gram negativas como gram positivas. (Anderson 1999)

Debido a la variedad de quinolonas, diferentes investigadores han realizado estudios con la finalidad de identificar la eficacia de cada una de ellas para establecer el mejor tratamiento de las infecciones de la vía urinaria tomando en cuenta el tiempo de administración, severidad de la infección y efectos adversos secundarios a su administración observando lo siguiente :

Por tiempo de Administración

Milo en 2005, a través de la evaluación de 32 ensayos clínicos (9605 pacientes con IVU), reportó que no existió diferencia significativa en la mejoría de los síntomas urinarios entre la administración de un esquema antibiótico corto de 3 días con quinolonas en comparación con un esquema largo de 5 a 10 días de tratamiento (RR 1.06 IC95% 0.88-1.28); sin embargo al analizar la erradicación bacteriológica de la orina se observó que el esquema largo es más efectivo (RR 1.43 IC 95% 1.19-1.73 P=0.0002). (Milo 2005)

Posteriormente en el 2008, se propuso un nuevo esquema de tratamiento de una sola dosis para el tratamiento de IVU no complicadas, con la finalidad de mejorar apego al tratamiento y disminución de resistencia microbiana, por lo que Lutters lo comparó con el esquema corto a través de una revisión sistemática en la que se incluyeron 15 estudios (1644 mujeres mayores de 60 años) y observó que tanto el esquema corto de tratamiento (3 a 6 días) como el esquema largo (5-14 días) fueron más eficaces en la tasa de curación en comparación del nuevo esquema de una sola dosis (RR 2.01 IC95%

1.05-3.84 y RR1.93, IC95% 1.01-3.70 respectivamente); sin embargo los antibióticos administrados en estos estudios fueron muy diversos, por lo cual dificulta establecer una conclusión objetiva. (Lutters 2008)

Por Severidad

Las infecciones de la vía urinaria se consideran complicadas cuando se presentan durante el embarazo, en pacientes con alteraciones anatómicas o funcionales de la vía urinaria, Diabetes mellitus, inmunosupresión, entre otros; por lo cual el tratamiento debe ser muy eficaz y con pocos eventos adversos; sin embargo existe poca evidencia y con resultados discrepantes en los que se ha analizado la administración de quinolonas, entre los cuales encontramos el estudio realizado por García en el 2010, en el cual analizó los urocultivos de 992 pacientes con IVU complicada y observó que el 22.8% presentaban resistencia al tratamiento con amoxicilina-clavulanato, en el 34.8% a levofloxacin y en el 40.6% a ciprofloxacina. (García-Viejo 2010), sin embargo en el ensayo realizado Wagenlehner en el 2015 reportó entre 35 a 50% de resistencia para las penicilinas pero con una frecuencia de curación del 76.9% comparado con 68.4% de pacientes tratados con levofloxacin. (Wagenlehner 2015)

Por tolerabilidad

Se han descrito de forma anecdótica algunos efectos adversos relacionados con la administración de quinolonas entre ellos alteraciones gastrointestinales, síntomas neuropsiquiátricos, musculo esqueléticos, cardiacos y alérgicos. (Gobernado 1999), sin embargo existe poca evidencia reportada al respecto; en el estudio de Milo 2005 observó la presencia de manifestaciones gastrointestinales y exantema tanto con la administración de quinolonas como con betalactámicos, sulfonamidas y trimetoprim como tratamientos para la IVU no complicada (RR 1.20 IC95% 1.07-1.35). (Milo 2005)

En otro estudio realizado por Rafalsky en 2006, reportó de forma narrativa que los efectos adversos más frecuentes secundarios a la administración de norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina y levofloxacina como tratamiento para cistitis aguda no complicada en mujeres fueron alteraciones cutáneas, insomnio y manifestaciones neurológicas. (Rafalsky 2006)

Sin embargo, a pesar de estos reportes, no existe suficiente evidencia de adecuada calidad en la cual se haya analizado la eficacia y efectos adversos entre los diferentes integrantes de la familia de las quinolonas como tratamiento de la infección de la vía urinaria, motivo por el cual se realizará la siguiente revisión sistemática con meta análisis en red con la finalidad de jerarquizarlas y proponer nuevos esquemas de tratamiento con los cuales se reduzca la tasa de resistencia, riesgo de desarrollo de complicaciones y por consiguiente disminución de su costo de atención sanitaria.

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de la administración del ciprofloxacino en comparación con otras quinolonas como tratamiento de infección de la vía urinaria en población adulta.

Métodos

Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda de la información de forma sistemática por un documentalista en las siguientes bases de datos : CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials 2015*), MEDLINE (PubMed 2010 - 2015), Embase (Ovid 2010 - 2015), LILACS (agosto 2015), BDA (agosto 2015), IMA (agosto 2015) y World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (agosto 2015); las referencias citadas en los estudios e información relevante reportada en congresos (*Infectious Diseases Society of America, European Association of Urology and American Urological Association*) se realizó mediante búsqueda manual de los últimos 5 años sin restricción de lenguaje.

La estrategia de búsqueda incluyó un filtro validado para la identificación de ensayos clínicos, el cual se combinó con la estrategia de temas específicos utilizando los siguientes términos MeSH : (((("urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All Fields]) AND ("ciprofloxacin"[MeSH Terms] OR "ciprofloxacin"[All Fields])) OR ("moxifloxacin"[Supplementary Concept] OR "moxifloxacin"[All Fields])) OR ("levofloxacin"[MeSH Terms] OR "levofloxacin"[All Fields]) OR "quinolones"[All Fields] AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2015/07/16"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms])).

Criterios de selección de los estudios

Se incluyeron todos aquellos ensayos clínicos aleatorizados que analizaron la administración de ciprofloxacino, moxifloxacino o levofloxacino comparado con cualquier quinolona, para el tratamiento de infección de la vía urinaria en población adulta publicados hasta el año 2015 y sin restricción de lenguaje.

Criterios de selección de los participantes

Se incluyeron ensayos clínicos en los que sus participantes fueran mayores de 18 años de edad y que contaran con diagnóstico de infección de la vía urinaria mediante alguno de los siguientes métodos : a) cultivo ($>10^3$ unidades formadoras de colonias/ml) ó b) exámen general de orina (>20 leucocitos por campo, >3 eritrocitos

por campo y presencia de nitritos) ó c) presencia de bacterias y tinción de gram y/o síntomas clínicos (orina turbia o fétida, disuria, urgencia urinaria, frecuencia urinaria o dolor suprapúbico)

Criterios de exclusión

No fueron elegibles estudios en los que se consideraron participantes con inmunosupresión, insuficiencia renal, cancer, quimioterapia o embarazo, así mismo estudios en los que se les administró los antibioticos como tratamiento profiláctico ante procedimientos invasivos de vías urinarias, biopsia de prostata o recurrencia de infección; adicionalmente estudios con diseño diseño cruzado, cuasi-experimental, no inferioridad, observacional, narrativos, reporte de caso o consenso fueron excluidos en esta revisión.

Intervenciones y desenlaces

Las intervenciones con ciprofloxacino, moxifloxacino y/o levofloxacino fueron comparadas con cualquier agente antimicrobiano de la familia de las quinolonas, administrado a los pacientes adultos con infección de vías urinarias sin importar dosis o vía de administración.

Los desenlaces que se evaluaron fueron :

- **Primarios**
 - Eficacia : remisión de los síntomas (curación clínica), negativización de los cultivos (curación bacteriológica), duración del tratamiento

 - Seguridad : eventos adversos (neurológicos, hepáticos, cardiovasculares, musculoesqueléticos, gastrointestinales y alergicos).

- **Secundarios** : recaída y resistencia bacteriana.

Selección de los estudios

Dos revisores independientes y cegados, analizaron por título y resumen los ensayos clínicos obtenidos de la búsqueda para determinar su inclusión a esta revisión; los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consulta con un tercer revisor.

Evaluacion de riesgo de sesgo de los estudios

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusion se llevó a cabo por dos revisores independientes, utilizando la herramienta

de la Colaboración Cochrane que incluyó los siguientes criterios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamientos de los participantes, personal y evaluadores, datos incompletos y reporte selectivo de la información; los cuales se analizan como (1) alto riesgo de sesgo el cual debilita la confianza de los resultados, (2) poco claro el riesgo de sesgo, donde se plantea dudas acerca de los resultados y (3) bajo riesgo en el cual es poco probable la existencia de sesgos que debiliten la confianza de los resultados. En los casos en que existió discrepancias, se resolvieron por medio de discusión y consulta con un tercer revisor. ^(Higgins 2011)

Extracción de datos

Este proceso se llevó a cabo de forma independiente por dos investigadores utilizando un formato estandarizado el cual incluyó la siguiente información: nombre del autor, año de publicación, número de participantes incluidos en el ensayo, tratamiento y dosis utilizados, tiempo de seguimiento. (Anexo 2)

Análisis estadístico

A) Medidas de efecto. Para los desenlaces dicotómicos (curación clínica, curación bacteriológica, efectos adversos, recaída y resistencia), se calculó el riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%); dicha información se reporta en el cuadro de resumen (Anexo 2). ^(Higgins 2011)

B) Datos perdidos. Para todos los desenlaces, se tomo en cuenta todos los participantes asignados a los grupos y se analizaron por intención a tratar.

C) Evaluación de la heterogeneidad. fue analizada estadísticamente mediante las pruebas de T^2 , I^2 y X^2 , se consideró heterogeneidad substancial cuando el valor de I^2 fue superior al 30% y el valor de T^2 mayor a cero o con la presencia de $p < 0.10$ en la prueba de X^2 para heterogeneidad.

El análisis estadístico se llevó a cabo en el software STATA version 13.1, con el cual primero se analizaron las comparaciones directas a través de meta análisis por pares utilizando el modelo de efectos fijos por el método del inverso de la varianza para comparar las mismas intervenciones (ciprofloxacino, moxifloxacino y levofloxacino) identificando la presencia de heterogeneidad ^(Higgins 2011); y se generaron subgrupos de análisis por: tipo de infección de la vía urinaria (complicada o no complicada) y edad (adultos o ancianos mayores de 65 años) ajustando dosis y tiempo de administración, con la finalidad de evitar heterogeneidad significativa. ^(DerSimonian 1986)

El meta análisis en red, es un método para sintetizar la información de una varios de ensayos clínicos que abordan los mismos desenlaces pero que involucrán diferentes intervenciones, en el cual se analiza un conjunto de datos a través de comparaciones indirectas y mixtas, lo que incrementa la precisión de las comparaciones.

Para obtener las comparaciones indirectas se generaron meta-regresiones utilizando el comando `mymeta` ^(White 2012) y posteriormente se analizó la validez de la red calculando el factor de inconsistencia por el método de Bucher ^(Bucher 1997) entre todos los ciclos cerrados y posteriormente el modelo de interacción de tratamiento para analizar la inconsistencia de la red, tomando en cuenta un valor de corte de 0.05 ^(Lu 2006).

Posteriormente se obtuvieron los coeficientes de meta-regresión por cada intervención utilizando un comparador común y se calculó el área bajo la curva de los efectos de las intervenciones mediante el comando `SUCRA`, las cuales ordenaron jerárquicamente y finalmente se analizaron por pares de desenlaces (curación clínica vs bacteriológica, eventos adversos o recaída) para identificar la eficacia y seguridad de cada tratamiento mediante el comando `clusterank`. ^(Salanti 2011)

Para la evaluación de sesgo de publicación, se generaron gráficos de embudo y se les analizó su asimetría de forma visual; en los casos en que estuvo presente, se llevó a cabo su análisis estadístico formal utilizando la prueba de Harbord para datos dicotómicos. ^(Macaskill 2001, Higgins 2011, Harbord 2006)

Resultados

Características de los estudios incluidos

Se identificaron 357 estudios potencialmente elegibles, de los cuales una vez analizados por título y/o resumen, criterios de inclusión y retirados los duplicados se incluyeron a esta revisión 66 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 24,031 participantes con infección de la vía urinaria con o sin complicaciones; de los cuales 14 de los ensayos se realizarán con tres brazos de intervenciones (Anexo 1 y 2).

La mayoría de los estudios incluyeron participantes mayores de 65 años de edad (39 ECs) a diferencia de los 27 estudios en los que solo participaron adultos de cualquier sexo.

Se eliminaron 11 estudios, por no cumplir con los criterios de esta revisión, los cuales se detallan en el Anexo 3.

Los esquemas de tratamiento empleados en los estudios para el tratamiento de la IVU fueron sumamente diferentes, debido a la dosis y su tiempo de administración, los cuales se resumen a continuación:

Intervención	Dosis de tratamiento	Duración de tratamiento
Ciprofloxacino	100, 200 , 250 y 500 mg	desde 1 hasta 15 días
Fleroxacino	400 mg	desde 1 a 3 días
Gatifloxacino	200 y 400 mg	desde 1 a 3 días
Levofloxacino	250 y 400 mg	desde 1 a 10 días
Lomefloxacino	400 mg	desde 1 a 10 días
Norfloxacino	400 mg	desde 1 a 7 días
Ofloxacino	200 y 400 mg	desde 1 a 3 días
Pefloxacino	400 mg	desde 4 a 7 días
Sparfloxacino	200 y 400 mg	desde 1 a 3 días
Temafloxacina	400 mg	desde 1 a 7 días

Las características de los participantes, edad, sexo y desenlaces analizados en cada ensayo clínico se resumen en el Anexo 2.

Riesgo de sesgo de los estudios

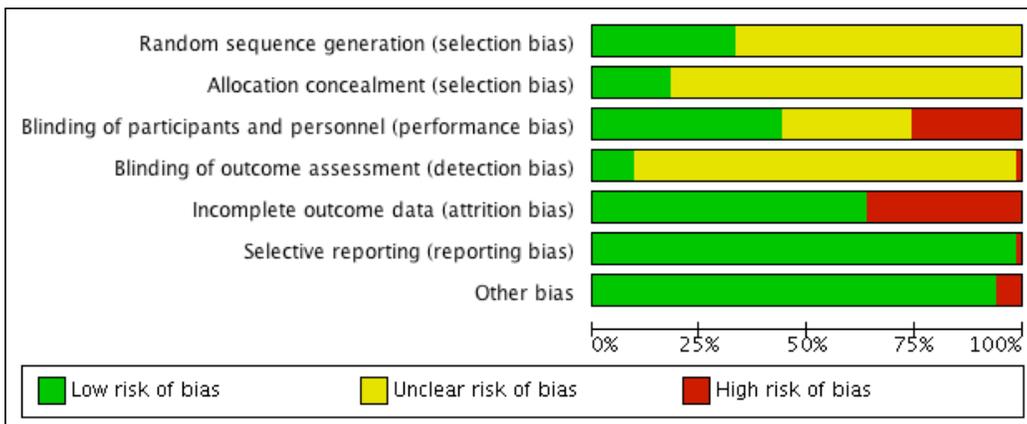
El riesgo de sesgo general de los estudios incluidos se observó de la siguiente manera :

En cuanto a la generación de secuencia aleatoria, el 31% de los estudios presentó una adecuada descripción de los procedimientos realizados para asignar a los participantes, mientras que solo el 17.5% de los estudios reportaron a detalle las medidas ejecutadas para ocultar correctamente la secuencia en que los pacientes recibieron las intervenciones.

Con respecto al cegamiento de los participantes, se observó que el 40.5% de los estudios presentó un adecuado cegamiento de las intervenciones, ya que las hacían indistinguibles a diferencia del 25.6% de los ensayos en los cuales no se llevó a cabo un enmascaramiento plausible de los tratamientos.

Debido a una pérdida mayor del 30% de los participantes, observamos que el 35% de los estudios presentó alto riesgo de sesgo, mientras que solo el 5.4% de los ECs presentaron otras fuentes de sesgo debido a características inherentes a su diseño (Figura 1). El detalle del riesgo de sesgo de cada estudio incluido en esta revisión se expresa en el Anexo 4.

Figura 1 : Gráfico riesgo de sesgo general de la revisión



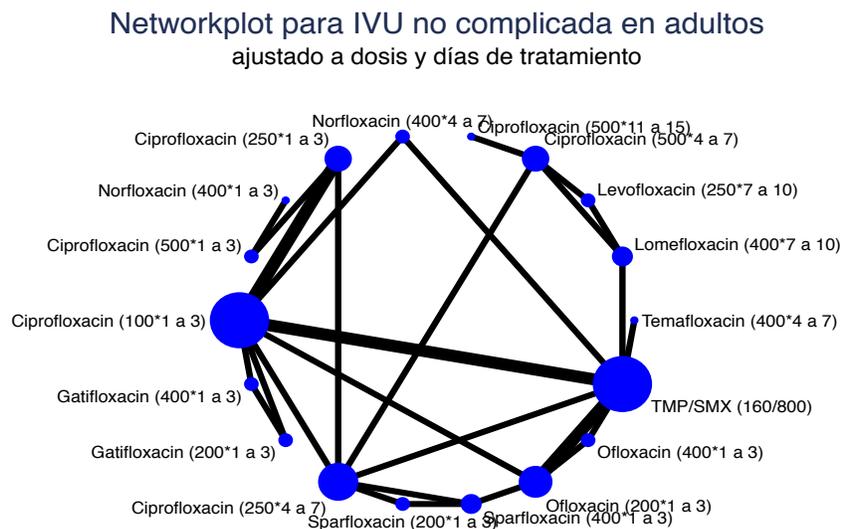
Efectos de las intervenciones

A) Infección de la vía urinaria no complicada en adultos

Curación clínica

Se analizaron 17 ensayos clínicos en los cuales incluyeron 7377 participantes menores de 65 años de edad a los que se les administraron 11 intervenciones diferentes (Ciprofloxacino, Temafloxacino, TMP/SMX, Sparfloxacino, Ofloxacino, Norfloxacino, Lomefloxacino, Levofloxacino, Gatifloxacino y Fosmomicina); para su análisis se ajustaron de acuerdo sus dosis y días de tratamiento; se verificó la transitividad entre ellos y la inconsistencia de la red ($p=0.9378$) (Figura 2) permitiendo llevar a cabo el calculo del area bajo la curva derivada de las meta regresiones de cada intervención, para que posteriormente se jerarquizaran de acuerdo a su probabilidad de curación de síntomas clínicos. (Cuadro 1)

Figura 2.



Cuadro 1. Probabilidad de curación clínica de acuerdo a tratamiento

Tratamiento	SUCRA	PbBest	MeanRank
Ciprofloxacin (500*11 a 15)	77.3	0.7	4.9
Ciprofloxacin (250*4 a 7)	60.2	0.1	7.8
Lomefloxacin (400*7 a 10)	58.7	0.7	8
Temafloxacin (400*4 a 7)	58	5.3	8.1
Levofloxacin (250*7 a 10)	57.7	1	8.2
Norfloxacin (400*1 a 3)	54.3	8.3	8.8
Gatifloxacin (400*1 a 3)	53.7	11.7	8.9
Sparfloxacin (200*1 a 3)	52.2	2.8	9.1
Norfloxacin (400*4 a 7)	52.4	14.1	9.1
Gatifloxacin (200*1 a 3)	50.1	9	9.5
Ofloxacin (400*1 a 3)	50.2	9.8	9.5
Ciprofloxacin (500*1 a 3)	48.3	12.6	9.8
Sparfloxacin (400*1 a 3)	46.7	2.2	10.1
Ciprofloxacin (250*1 a 3)	43.6	3.7	10.6
Ciprofloxacin (500*4 a 7)	41.6	5.3	10.9
Ofloxacin (200*1 a 3)	38.9	1.7	11.4
Ciprofloxacin (100*1 a 3)	31.6	5.7	12.7
TMP/SMX (160/800)	29.1	5.3	13.1

Curación bacteriológica

Se analizaron 15 ensayos clínicos en los cuales incluyeron 6915 participantes a quienes se les administraron 10 intervenciones (Ciprofloxacino, Temafloxacino, TMP/SMX, Sparfloxacino, Ofloxacino, Norfloxacino, Lomefloxacino, Levofloxacino, Gatifloxacino y Fosfomicina), con un factor de inconsistencia de $p=0.9623$. (Figura 3). El area bajo la curva jerarquizada de acuerdo a su probabilidad de curación bacteriológica se expresa en el Cuadro 2.

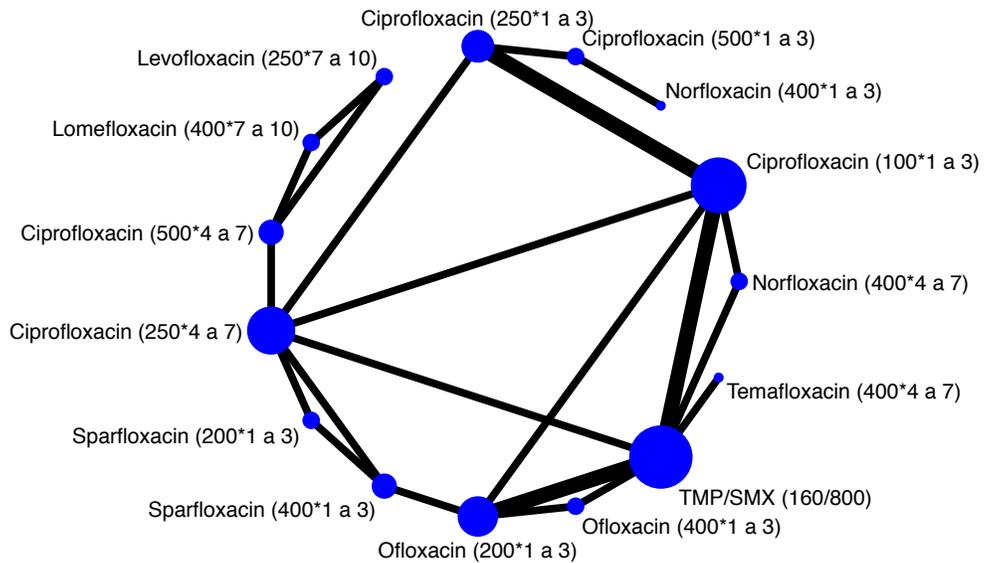
Eventos adversos

Con respecto a este desenlace se analizaron 11 estudios con 6418 participantes con 10 intervenciones diferentes (Ciprofloxacino, Temafloxacino, TMP/SMX, Sparfloxacino, Ofloxacino, Norfloxacino, Lomefloxacino, Levofloxacino, Gatifloxacino y Fosfomicina), una vez ajustados por dosis y duración de tratamiento, se observó un factor de inconsistencia global de $p=0.6101$. (Figura 4).

Los efectos adversos mas frecuentemente reportados fueron : gastrointestinales (nausea y vómito), neurológicos (mareo y cefalea), genitales y alergicos. (Cuadro 3)

Figura 3.

Networkplot para IVU no complicada en adultos
ajustados a dosis y días de tratamiento

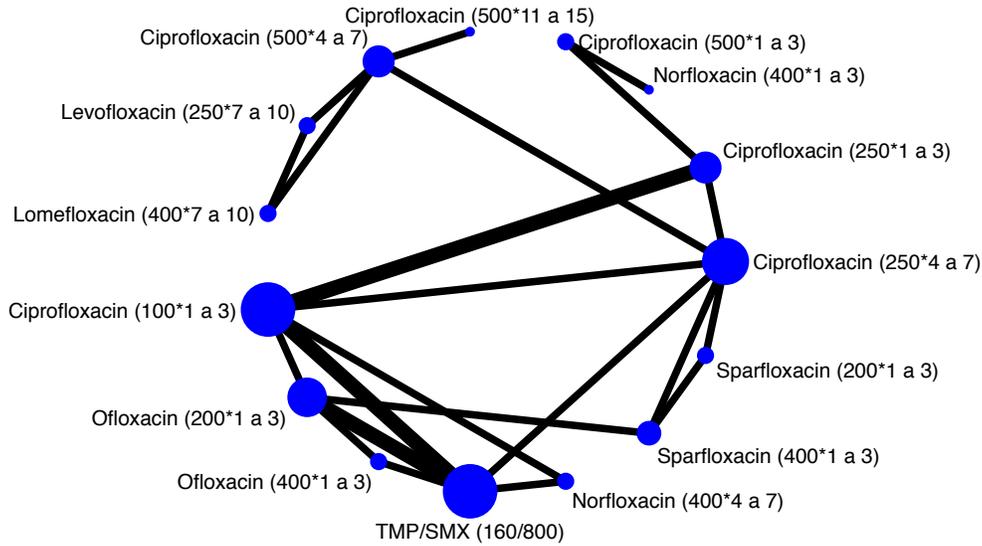


Cuadro 2. Probabilidad de curación bacteriológica de acuerdo a tratamiento

Tratamiento	SUCRA	PrBest	MeanRank
Norfloxacina (400*1 a 3)	67.9	23.9	5.5
Ciprofloxacina (500*1 a 3)	66.6	28.5	5.7
Ciprofloxacina (250*4 a 7)	64.3	0	6
Temafloxacina (400*4 a 7)	63.7	1.5	6.1
Sparfloxacina (400*1 a 3)	57.7	2.5	6.9
Ciprofloxacina (100*1 a 3)	54.4	0.6	7.4
Sparfloxacina (200*1 a 3)	52.9	3.6	7.6
Lomefloxacina (400*7 a 10)	51.8	4.3	7.7
Levofloxacina (250*7 a 10)	50.5	5.7	7.9
Ciprofloxacina (500*4 a 7)	43.9	3.8	8.9
Norfloxacina (400*4 a 7)	41.9	6.9	9.1
Ciprofloxacina (250*1 a 3)	40.9	1.7	9.3
Ofloxacina (400*1 a 3)	38.9	8.5	9.6
TMP/SMX (160/800)	34.9	1.8	10.1
Ofloxacina (200*1 a 3)	32.8	6.7	10.4

Figura 4.

Networkplot para IVU no complicada en adultos
ajustados a dosis y días de tratamiento



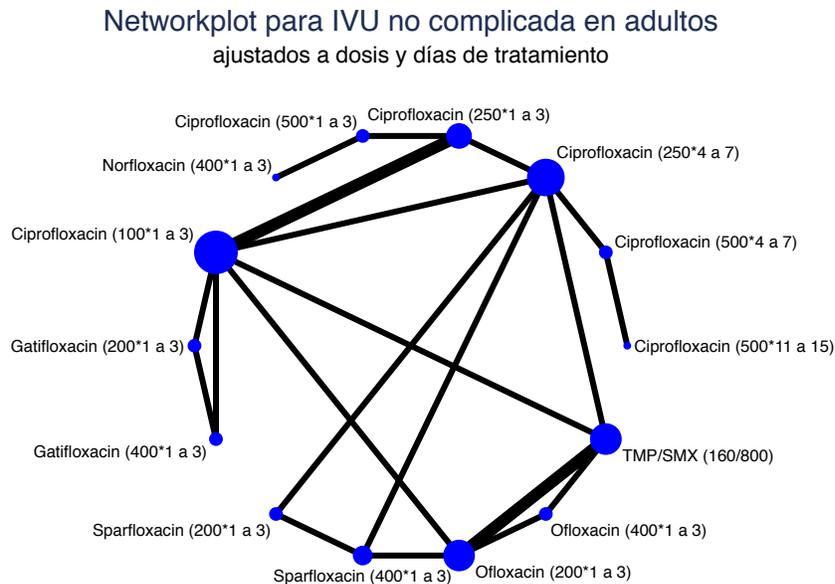
Cuadro 3. Probabilidad de eventos adversos de acuerdo a tratamiento

Treatment	SUCRA	PbBest	MeanRank
Levofloxacin (250*7 a 10)	93	62.6	2
Lomefloxacin (400*7 a 10)	78.2	21.3	4.1
Ciprofloxacin (500*11 a 15)	70.6	10.3	5.1
Ciprofloxacin (500*4 a 7)	60.9	0.2	6.5
TMP/SMX (160/800)	60.3	0.7	6.6
Ciprofloxacin (500*1 a 3)	49.7	1.1	8
Sparfloxacin (200*1 a 3)	48.7	0.5	8.2
Sparfloxacin (400*1 a 3)	47.7	0.2	8.3
Ofloxacin (200*1 a 3)	45.9	0.1	8.6
Ciprofloxacin (250*1 a 3)	40.4	0	9.3
Norfloxacin (400*1 a 3)	40.1	2	9.4
Ofloxacin (400*1 a 3)	39.1	0.8	9.5
Ciprofloxacin (250*4 a 7)	32.1	0	10.5
Ciprofloxacin (100*1 a 3)	24.9	0	11.5
Norfloxacin (400*4 a 7)	18.4	0.2	12.4

Recaída

En cuanto a la recaída sintomática después de 15 días de tratamiento, se incluyeron al meta análisis 12 ensayos (5885 participantes) en los que se administraron las siguientes 6 intervenciones (Ciprofloxacino, TMP/SMX, Sparfloxacino, Ofloxacino, Norfloxacino y Gatifloxacino), contando con un factor de inconsistencia (FI) de $p=0.9988$ (Figura 5). Su probabilidad de presentar recaída se expresa en el Cuadro 4.

Figura 5.



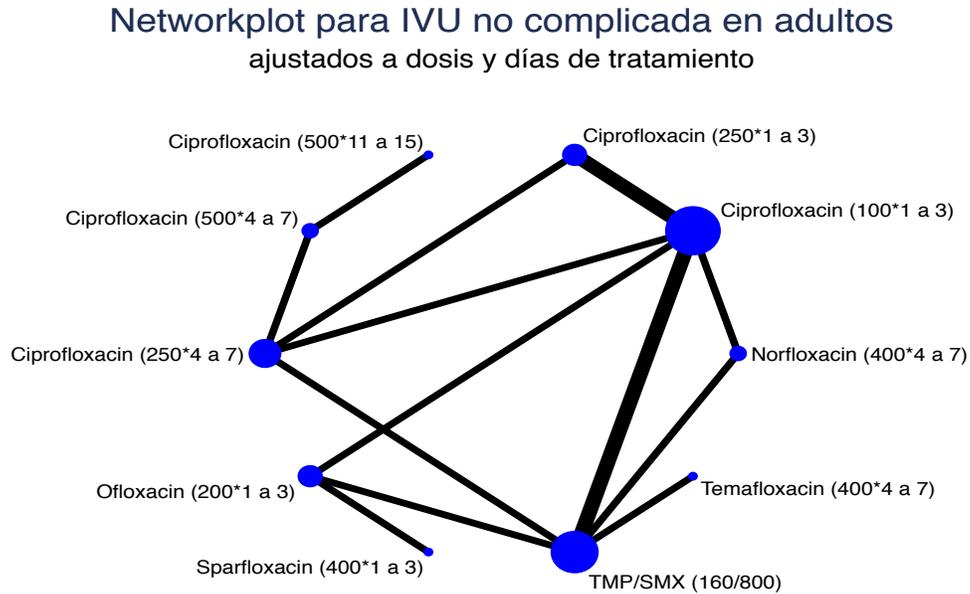
Cuadro 4. Probabilidad de recaída de acuerdo a tratamiento

Tratamiento	SUCRA	PrBest	MeanRank
Norfloxacino (400*1 a 3)	61.9	8.8	6
Ciprofloxacino (500*11 a 15)	60.4	7.8	6.1
Ciprofloxacino (100*1 a 3)	57.6	0.9	6.5
Ciprofloxacino (500*1 a 3)	56.7	8.1	6.6
Gatifloxacino (200*1 a 3)	56.2	2.4	6.7
Ofloxacino (400*1 a 3)	55.6	7.3	6.8
Gatifloxacino (400*1 a 3)	54.3	4.6	6.9
TMP/SMX (160/800)	50.7	14.5	7.4
Ciprofloxacino (250*1 a 3)	48.9	1.5	7.6
Sparfloxacino (200*1 a 3)	47.7	13.4	7.8
Ciprofloxacino (500*4 a 7)	47.9	9.3	7.8
Ofloxacino (200*1 a 3)	41.9	3.4	8.5
Sparfloxacino (400*1 a 3)	39.6	5.1	8.8
Ciprofloxacino (250*4 a 7)	34.5	12.9	9.5

Resistencia

Para este desenlace se analizaron 9 estudios, con 3637 participantes que recibieron 6 intervenciones (Ciprofloxacino, TMP/SMX, Sparfloxacino, Ofloxacino y Norfloxacino); el FI global de la red fue de $p=0.6159$. (Figura 6), y cuya area bajo la curva de acuerdo a su probabilidad de presentar resistencia se expresa en su correspondiente Cuadro 5.

Figura 6.



Cuadro 5. Probabilidad de resistencia de acuerdo a tratamiento

Tratamiento	SUCRA	PbBest	MeanRank
Ciprofloxacín (500*4 a 7)	77.3	0.1	3
Ciprofloxacín (500*11 a 15)	66.8	2	4
Temafloracín (400*4 a 7)	57.2	47.2	4.9
Sparfloxacín (400*1 a 3)	55.9	1.4	5
Ofloxacín (200*1 a 3)	50.6	0.5	5.4
Norfloxacín (400*4 a 7)	48.9	40.2	5.6
Ciprofloxacín (250*4 a 7)	41.7	0.7	6.2
TMP/SMX (160/800)	39.9	0.1	6.4
Ciprofloxacín (100*1 a 3)	38.3	1.6	6.6
Ciprofloxacín (250*1 a 3)	32.9	6.2	7

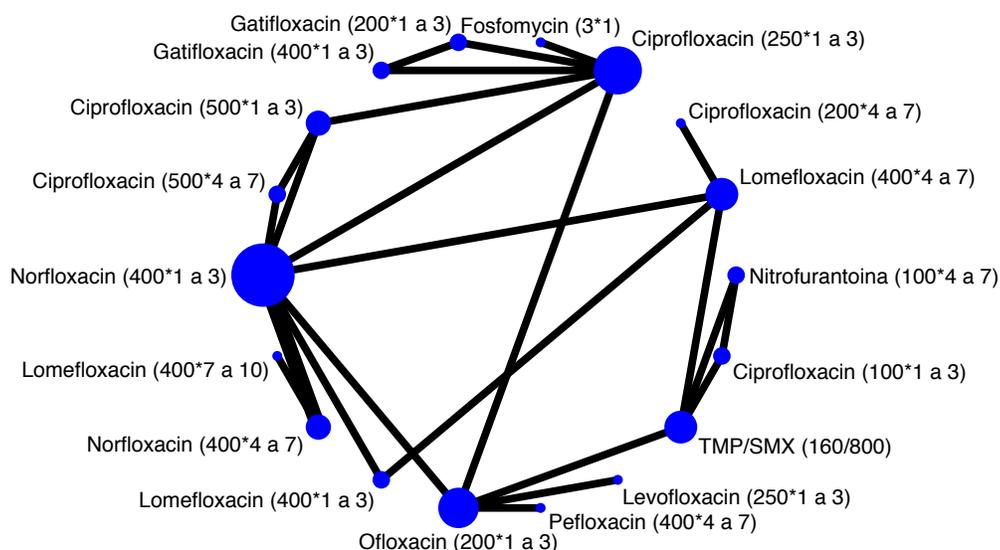
B) Infección de la vía urinaria no complicada en ancianos

Curación clínica

Para analizar este desenlace en el grupo de participantes mayores de 65 años, se incluyeron al análisis 15 ensayos clínicos (6884 participantes) a quienes se les administraron 13 diferentes intervenciones (Ciprofloxacino, Temafloxacino, TMP/SMX, Rufloxacino, Pefloxacino Pazufloxacino, Ofloxacino, Norfloxacino, Lomefloxacino, Levofloxacino, Gatifloxacino, Fosfomicina y Fleroxacino); una vez ajustados por dosis y días de tratamiento se verificó su transitividad y su inconsistencia ($p=0.5188$), (Figura 7) permitiendo calcular las meta regresiones de cada intervención y jerarquizar sus areas bajo la curva (Cuadro 6).

Figura 7.

Networkplot para IVU no complicada en adultos
ajustados a dosis y días de tratamiento



Cuadro 6. Probabilidad de curación clínica de acuerdo a tratamiento

Tratamiento	SUCRA	PrBest	MeanRank
Gatifloxacino (200*1 a 3)	71.7	0.3	5.8
Lomefloxacino (400*1 a 3)	62.5	11.7	7.4
Gatifloxacino (400*1 a 3)	61.4	0.4	7.6
Fosfomicina (3*1)	58.3	0.9	8.1
Ofloxacino (200*1 a 3)	56.3	0	8.4
Ciprofloxacino (500*1 a 3)	54.9	0.3	8.7
Nitrofurantoina (100*4 a 7)	54.6	10.6	8.7

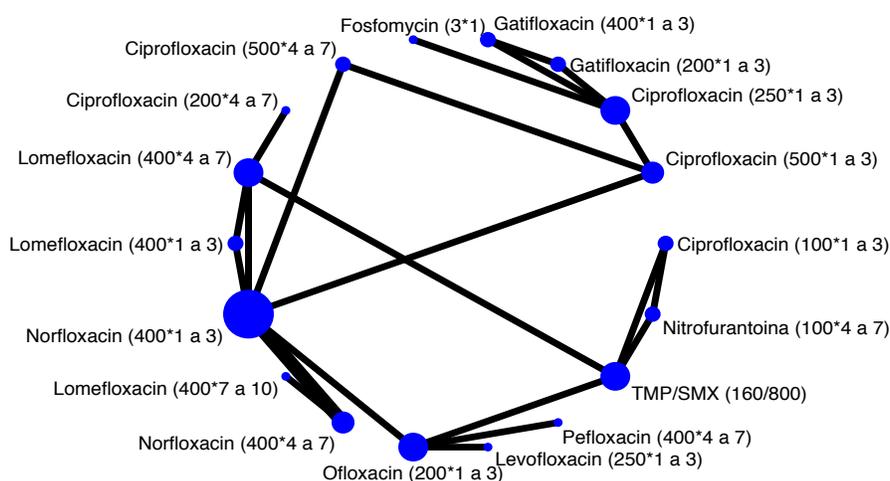
Levofloxacin (250*1 a 3)	51.1	3.3	9.3
Lomefloxacin (400*7 a 10)	50.3	3	9.5
Ciprofloxacin (500*4 a 7)	49.6	0.9	9.6
Pefloxacin (400*4 a 7)	49.3	2.4	9.6
Ciprofloxacin (250*1 a 3)	49	0.2	9.7
Norfloxacin (400*1 a 3)	41.2	15.7	11
TMP/SMX (160/800)	40.2	14.1	11.2
Ciprofloxacin (200*4 a 7)	39.1	7.3	11.3
Lomefloxacin (400*4 a 7)	35.8	12.5	11.9
Ciprofloxacin (100*1 a 3)	35	10.8	12.3
Norfloxacin (400*4 a 7)	33.7	5.6	12.3

Curación bacteriológica

En este desenlace se analizaron 14 ensayos con 7737 participantes (14 intervenciones: Ciprofloxacino, Temafloxacino, TMP/SMX, Rufloxacino, Pefloxacino, Pazufloxacino, Ofloxacino, Norfloxacino, Nitrofurantoina, Lomefloxacino, Levofloxacino, Gatifloxacino, Fosfomicina y Fleroxacino) presentando adecuada transitividad y con un FI de $p=0.6077$) (Figura 8). Su probabilidad de curación bacteriológica jerarquizada se observa en el Cuadro 7.

Figura 8.

Networkplot para IVU no complicada en ancianos ajustados a dosis y días de tratamiento



Cuadro 7. Probabilidad de curación bacteriológica de acuerdo a tratamiento

Tratamiento	SUCRA	PrBest	MeanRank
Fosfomicin (3*1)	66.3	0.7	6.7
Pefloxacin (400*4 a 7)	64.4	3.9	7
Ofloxacin (200*1 a 3)	64	0	7.1
Levofloxacin (250*1 a 3)	57.3	0.8	8.3
Nitrofurantoina (100*4 a 7)	56.5	11.5	8.4
Gatifloxacin (400*1 a 3)	54.4	10.3	8.7
Lomefloxacin (400*1 a 3)	51.9	8.3	9.2
Ciprofloxacin (500*1 a 3)	50.5	0.5	9.4
Gatifloxacin (200*1 a 3)	50.8	9.5	9.4
Ciprofloxacin (500*4 a 7)	47.7	2.1	9.9
Ciprofloxacin (200*4 a 7)	44.6	7.6	10.4
Lomefloxacin (400*7 a 10)	44.6	2.2	10.4
Ciprofloxacin (250*1 a 3)	44.1	11.8	10.5
Norfloxacin (400*4 a 7)	40.9	0.9	11
TMP/SMX (160/800)	39.3	9.6	11.3
Lomefloxacin (400*4 a 7)	39.1	6.7	11.4
Norfloxacin (400*1 a 3)	35.8	1.2	11.9
Ciprofloxacin (100*1 a 3)	31.3	12.4	13

Eventos adversos

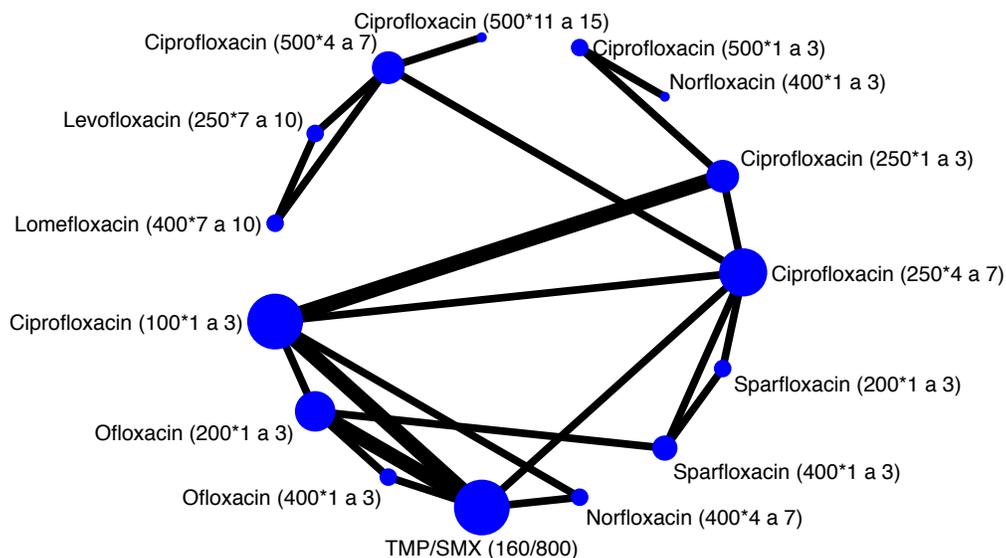
Al igual que en los adultos menores de 65 años que recibieron 10 tipos de intervenciones diferentes (Ciprofloxacino, Temafloxacino, TMP/SMX, Sparfloxacino, Ofloxacino, Norfloxacino, Lomefloxacino, Levofloxacino, Gatifloxacino y Fosfomicina), los eventos adversos mas frecuentes presentados en los 13 ensayos clínicos analizados en los 7952 pacientes fueron : gastrointestinales (nausea y vómito), neurológicos (mareo y cefalea), genitales y alergicos. La inconsistencia de la red reportada fue de $p=0.6101$ (Figura 9, Cuadro 8)

Recaída

Este desenlace solo fue reportada en 8 ensayos (5549 participantes) de las 6 intervenciones analizadas en la red (Ciprofloxacino, Lomefloxacino, TMP/SMX, Nitrofurantoina, Norfloxacino y Gatifloxacino), la cual presento un FI de $p=0.8700$ (Figura 10). Su area bajo la curva jerarquizada de las meta regresiones de cada intervención de acuerdo a su probabilidad de presentar recaída se observó en el Cuadro 9.

Figura 9.

Networkplot para IVU no complicada en adultos
ajustados a dosis y días de tratamiento

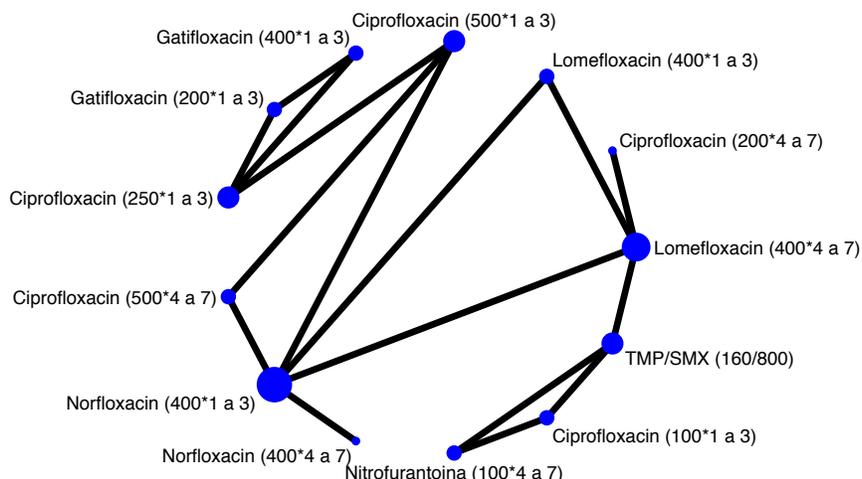


Cuadro 8. Probabilidad de eventos adversos de acuerdo a tratamiento

Treatment	SUCRA	PbBest	MeanRank
Levofloxacin (250*7 a 10)	93	62.6	2
Lomefloxacin (400*7 a 10)	78.2	21.3	4.1
Ciprofloxacin (500*11 a 15)	70.6	10.3	5.1
Ciprofloxacin (500*4 a 7)	60.9	0.2	6.5
TMP/SMX (160/800)	60.3	0.7	6.6
Ciprofloxacin (500*1 a 3)	49.7	1.1	8
Sparfloxacin (200*1 a 3)	48.7	0.5	8.2
Sparfloxacin (400*1 a 3)	47.7	0.2	8.3
Ofloxacin (200*1 a 3)	45.9	0.1	8.6
Ciprofloxacin (250*1 a 3)	40.4	0	9.3
Norfloxacin (400*1 a 3)	40.1	2	9.4
Ofloxacin (400*1 a 3)	39.1	0.8	9.5
Ciprofloxacin (250*4 a 7)	32.1	0	10.5
Ciprofloxacin (100*1 a 3)	24.9	0	11.5
Norfloxacin (400*4 a 7)	18.4	0.2	12.4

Figura 10.

Networkplot para IVU no complicada en ancianos ajustados a dosis y días de tratamiento



Cuadro 9. Probabilidad de recaída de acuerdo a tratamiento

Tratamiento	SUCRA	PrBest	MeanRank
TMP/SMX (160/800)	65.5	8.7	5.1
Nitrofurantoina (100*4 a 7)	63.5	6.8	5.4
Norfloxacin (400*4 a 7)	62.7	12	5.5
Norfloxacin (400*1 a 3)	57.6	20.2	6.1
Ciprofloxacina (200*4 a 7)	53.8	5.9	6.5
Gatifloxacin (400*1 a 3)	44.9	3.4	7.6
Lomefloxacina (400*1 a 3)	41.6	7	8
Gatifloxacin (200*1 a 3)	41.2	3.6	8.1
Lomefloxacina (400*4 a 7)	40.8	10.8	8.1
Ciprofloxacina (500*4 a 7)	38.9	4.7	8.3
Ciprofloxacina (500*1 a 3)	37.8	4.6	8.5
Ciprofloxacina (250*1 a 3)	37	5.6	8.6
Ciprofloxacina (100*1 a 3)	34.2	6.7	9.6

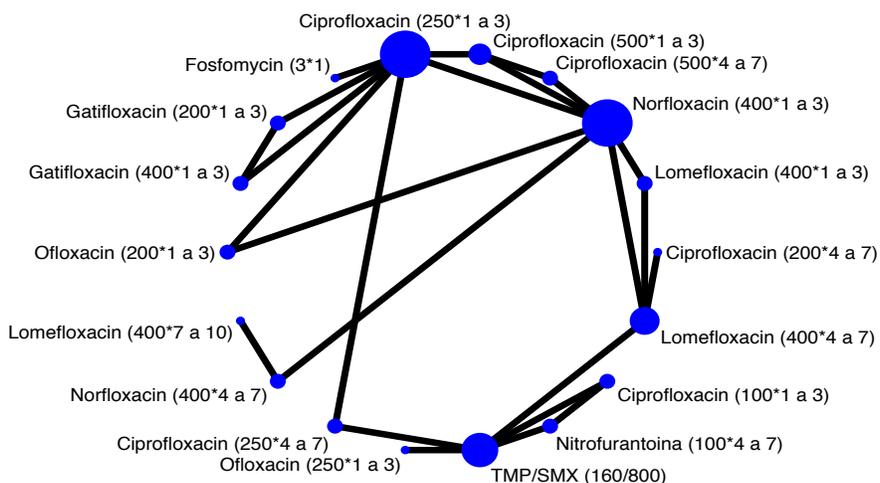
Resistencia

En los 15 ensayos con 3637 participantes a quienes se les administraron 9 tipos diferentes de intervenciones (Ciprofloxacino, Lomefloxacino, Nitrofurantoina, TMP/SMX, Ofloxacino, Norfloxacino, Lomefloxacino, Gatifloxacin y Fosfomicina), se observó un FI global de la red de $p=0.2465$ (Figura 11). El gráfico derivado del área bajo la curva de acuerdo a su probabilidad de presentar resistencia bacteriológica

despues del tratamiento antibiótico para la infección urinaria se reporta en el cuadro 10.

Figura 11.

Networkplot para IVU no complicada en ancianos ajustados a dosis y días de tratamiento



Cuadro 10. Probabilidad de recaída de acuerdo a tratamiento

Tratamiento	SUCRA	PrBest	MeanRank
Ofloxacin (200*1 a 3)	77.7	7.5	4.8
Ciprofloxacin (100*1 a 3)	74.2	1.3	5.4
Lomefloxacin (400*7 a 10)	67.5	8.3	6.5
Lomefloxacin (400*4 a 7)	62.7	14.9	7.3
Ciprofloxacin (200*4 a 7)	60.7	10	7.7
Nitrofurantoina (100*4 a 7)	54.9	0.6	8.7
Lomefloxacin (400*1 a 3)	54	1.4	8.8
Norfloxacin (400*4 a 7)	51.2	6.9	9.3
Ofloxacin (250*1 a 3)	51.3	11.3	9.3
Gatifloxacin (200*1 a 3)	49.7	0.5	9.6
Gatifloxacin (400*1 a 3)	46	2.2	10.2
Ciprofloxacin (500*4 a 7)	43.3	4.8	10.6
Ciprofloxacin (250*1 a 3)	42.9	0.3	10.7
Fosfomicin (3*1)	41.7	6.6	10.9
TMP/SMX (160/800)	38	8.2	11.5
Ciprofloxacin (500*1 a 3)	36.3	6	11.8
Ciprofloxacin (250*4 a 7)	35.2	4.7	12
Norfloxacin (400*1 a 3)	33.7	4.5	12.3

Finalmente se realizó un cruzamiento de los resultados obtenidos para 2 desenlaces mediante el comando clusterank para identificar el mejor tratamiento en la curación clínica tomando en cuenta la curación bacteriológica, eventos adversos y recaída, tanto para adultos (Figura 12-14) como para ancianos. (Figura 15-17) con lo cual se facilita la identificación de tratamiento mas eficaz y seguro según el desenlace deseado.

Figura 12. Curación clínica vs bacteriológica

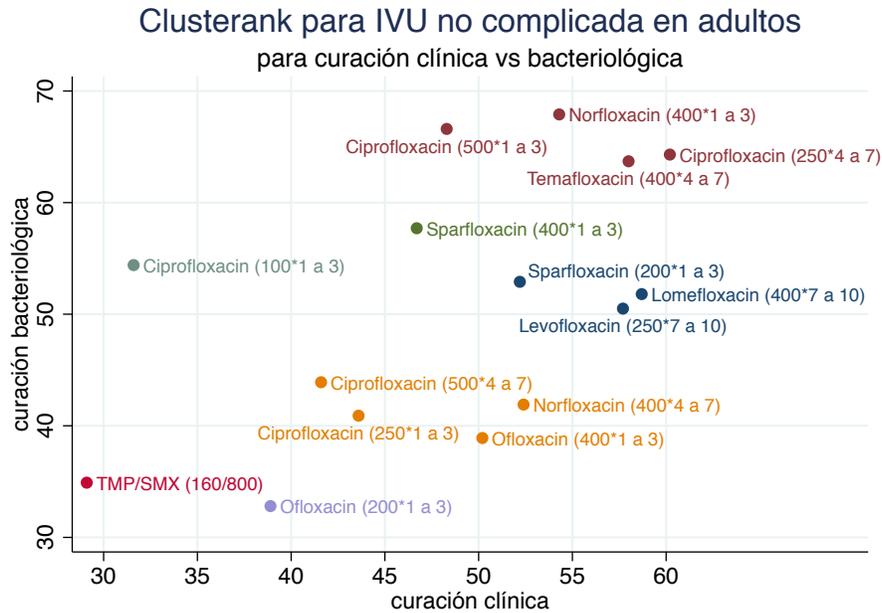


Figura 13. Curación clínica vs eventos adversos

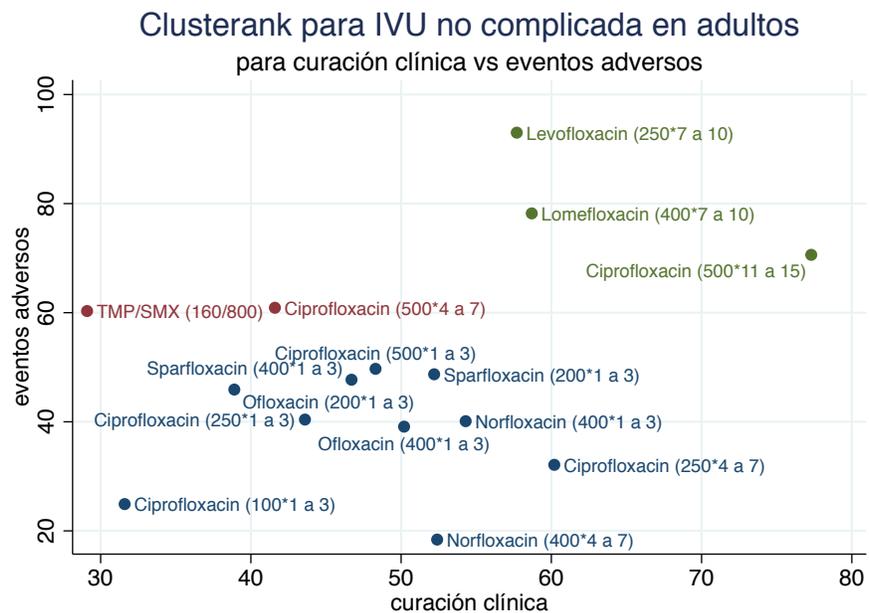


Figura 14. Curación clínica vs recaída

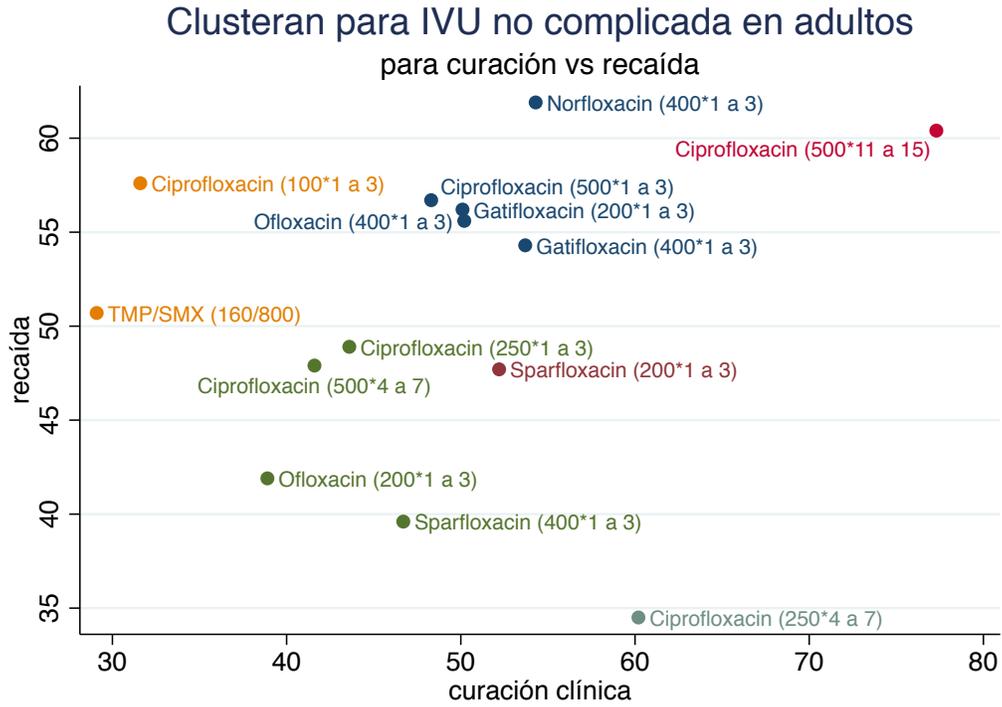


Figura 15. Curación clínica vs bacteriológica

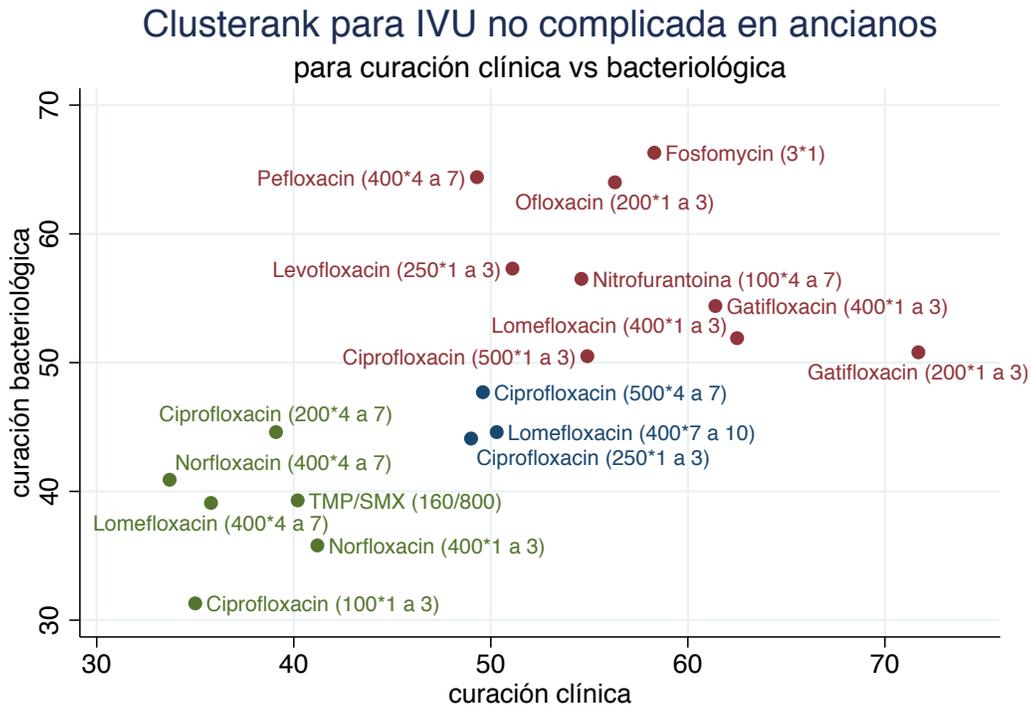


Figura 16. Curación clínica vs eventos adversos

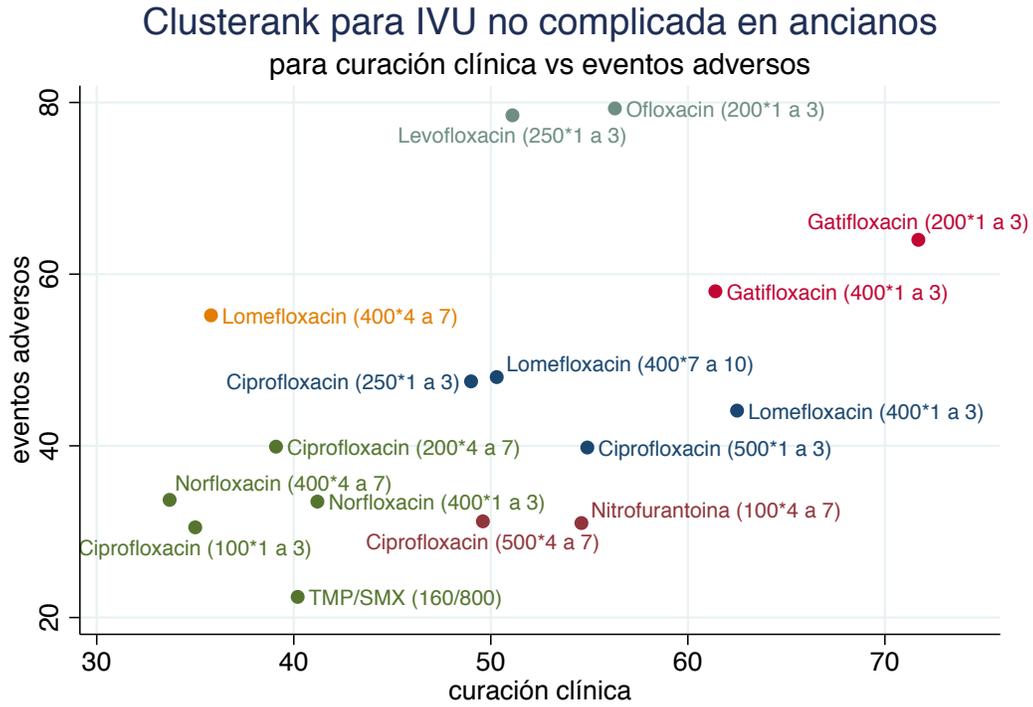
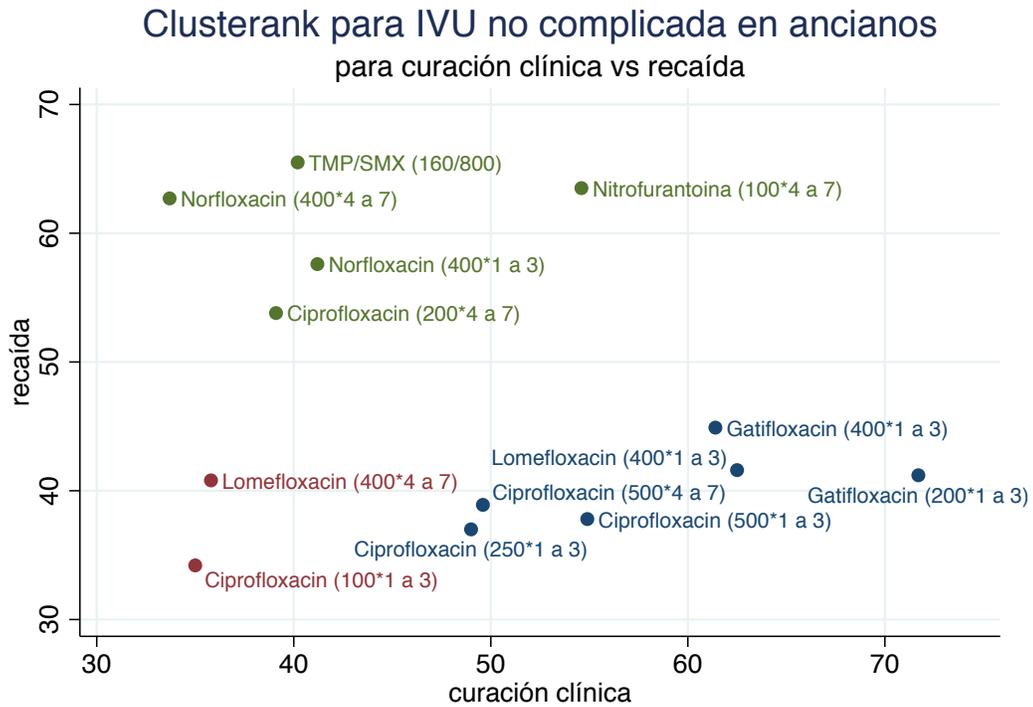


Figura 17. Curación clínica vs recaída



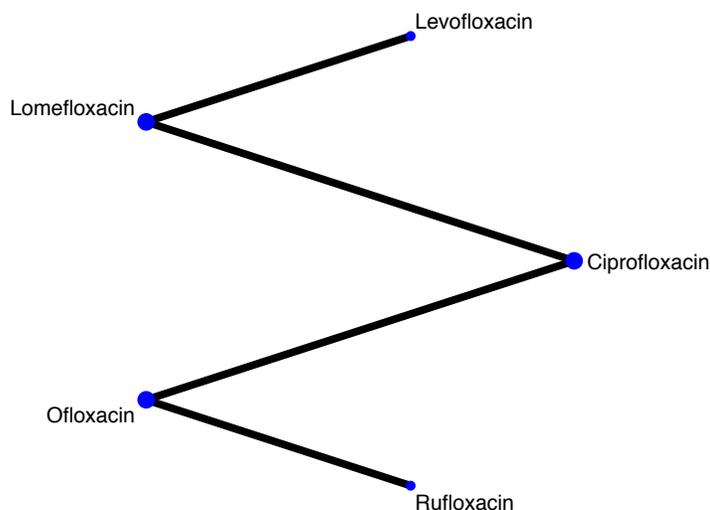
C) Infección de la vía urinaria complicada en adultos

Curación clínica

En cuando a la IVU complicada, se incluyeron al análisis 4 ensayos clínicos (1418 participantes menores de 65 años) en los que se administraron 5 intervenciones diferentes (Ciprofloxacino, Lomefloxacino, Levofloxacino, Ofloxacino y Rufloxacino) con los que se contó con transitividad y consistencia de $p=0.1347$; estos no pudieron ajustarse por dosis y días de tratamiento debido a la heterogeneidad existente y la poca información obtenida (Figura 18). Sin embargo mediante este ajuste, permitió calcular el area bajo la curva derivada de las meta regresiones de cada intervención y se jerarquizaron de acuerdo a su probabilidad de curación de síntomas clínicos. (Cuadro 11)

Figura 18.

Networkplot para IVU complicada en adultos para curación clínica



Cuadro 11. Probabilidad de curación clínica de acuerdo a tratamiento

Tratamiento	SUCRA	PrBest	MeanRank
Ofloxacino	79.6	75	1.8
Levofloxacino	63.1	1	2.5
Lomefloxacino	48	0.7	3.1
Ciprofloxacino	44	18.5	3.4
Rufloxacino	21.8	4.8	4.1

Curación bacteriológica

Para este desenlace se incluyeron 4 ensayos con 1418 participantes, a quienes se les administraron 5 intervenciones diferentes (Ciprofloxacino, Ofloxacino, Lomefloxacino, Levofloxacino y Rufloxacino), contando con una inconsistencia de la red de $p=0.2417$.

El area bajo la curva jerarquizada de acuerdo a su probabilidad de curación bacteriológica se observa en el Cuadro 12.

Cuadro 12. Probabilidad de curación bacteriológica de acuerdo a tratamiento

Tratamiento	SUCRA	PrBest	MeanRank
Rufloxacin	74.8	55.4	2
Levofloxacin	72.1	39.8	2.1
Lomefloxacino	48.3	3.5	3.1
Ofloxacino	35.4	0.9	3.6
Ciprofloxacino	19.4	0.4	4.2

Eventos adversos

En cuanto a los eventos adversos mas frecuentemente reportados fueron : gastrointestinales, neurológicos y genitales; para su análisis se analizaron los 4 estudios (1186 participantes) que contaron con 4 intervenciones diferentes (Ciprofloxacino, Lomefloxacino, Ofloxacino y Rufloxacino) presentando un adecuado FI ($p=0.9876$) (Cuadro 13)

Cuadro 13. Probabilidad de eventos adversos de acuerdo a tratamiento

Tratamiento	SUCRA	PrBest	MeanRank
Lomefloxacino	55.9	36.5	2.3
Ofloxacino	53.9	27.5	2.4
Ciprofloxacino	46.5	16.4	2.6
Rufloxacin	43.7	19.6	2.7

Recaída

Con respecto a la recaída se analizaron 4 ensayos clínicos con 842 participantes, cuya red solo pudo estar constituida por 3 intervenciones (Ciprofloxacino, Ofloxacino y Rufloxacino) con un factor de inconsistencia de la red ($p=0.6111$) y sus areas bajo la curva de acuerdo a su probabilidad de presentar recaída. (Cuadro 14)

Cuadro 13. Probabilidad de eventos adversos de acuerdo a tratamiento

Tratamiento	SUCRA	PrBest	MeanRank
Rufloxacin	78.8	73.5	1.4
Ciprofloxacín	85.2	9.6	1.4
Ofloxacín	26.4	16.9	2.5

Finalmente, al analizar la consistencia de la red para el desenlace de resistencia en adultos con IVU complicada no se logró estabilidad en la red (FI $p=0.00045$), lo mismo se observó al generar la red para los desenlaces de los pacientes con infección de la vía urinaria mayores de 65 años de edad, lo cual impidió la continuación del análisis debido a la heterogeneidad existente entre los estudios ($p=0.0002$)

Finalmente, para identificar la eficacia vs seguridad de los tratamientos antibióticos en pacientes menores de 65 años de edad con IVU complicada se obtuvieron las siguientes graficas mediante el comando clusterank. (Figura 19,20 y 21)

Figura 19. Curación clínica vs bacteriológica

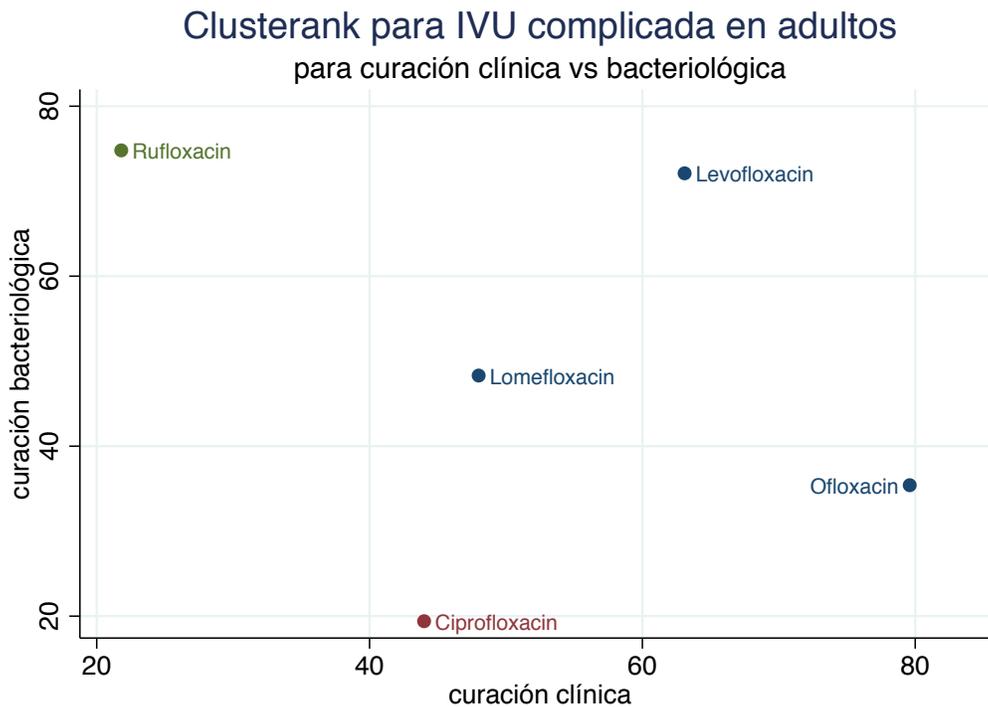


Figura 20. Curación clínica vs eventos adversos

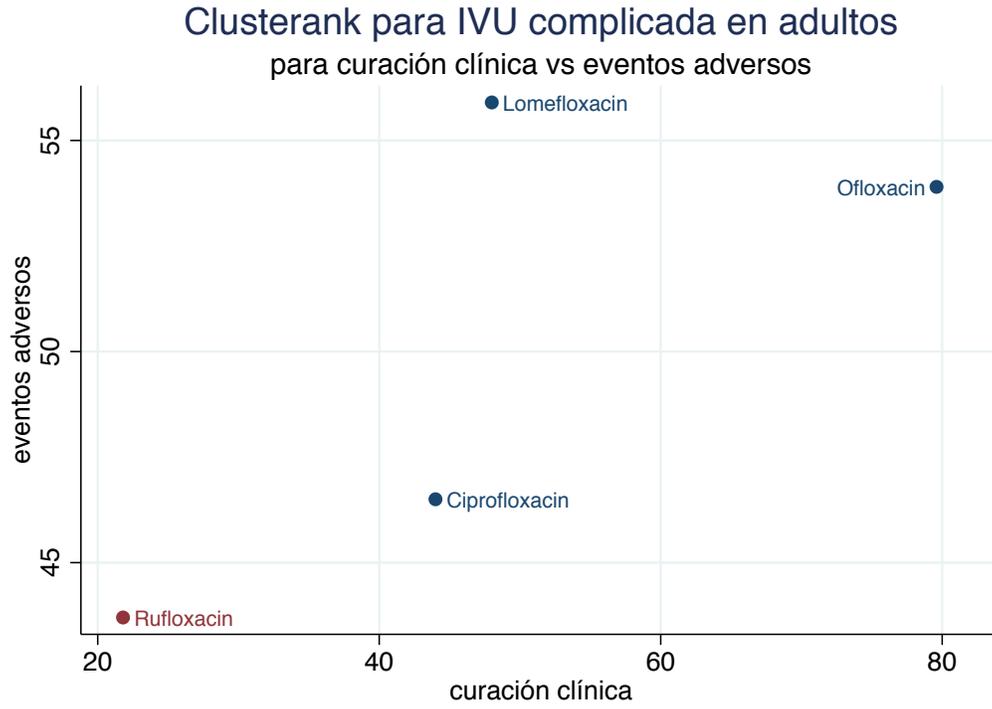
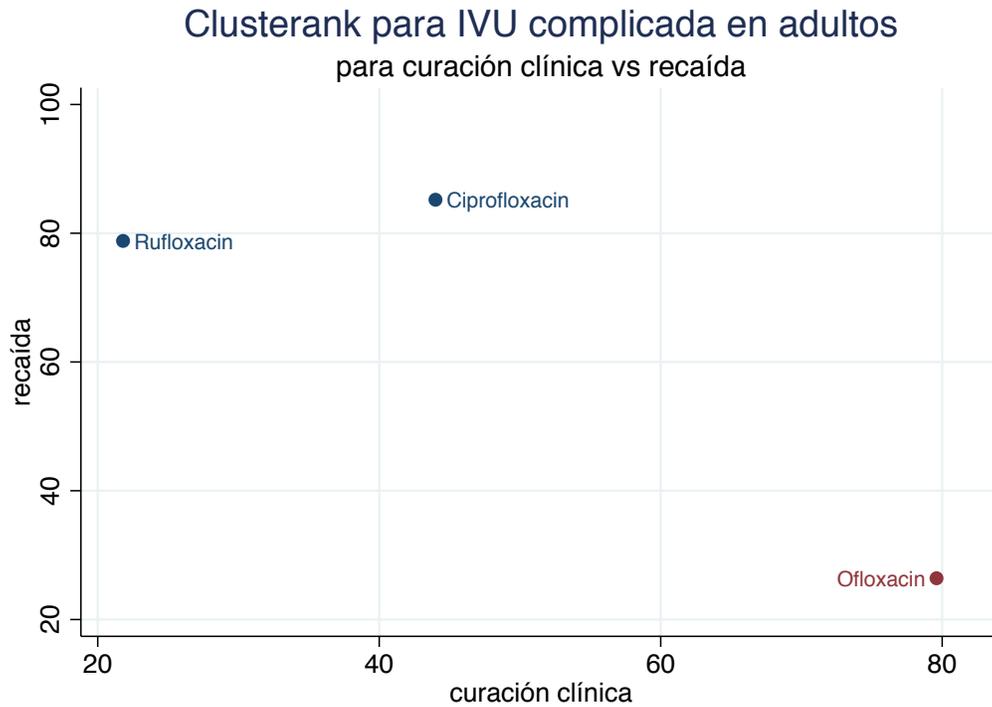


Figura 21. Curación clínica vs recaída



Discusión

A pesar de que la Infección de la vía urinaria es un problema sumamente frecuente, no se encuentra estandarizado su tratamiento, lo cual ha favorecido que los esquemas terapéuticos sean establecidos a conveniencia por los médicos, dificultando de esta manera realizar técnicas de meta análisis convencionales a una misma dosis y tiempo de administración, motivo por el cual la presente revisión se llevó a cabo a través de una red de intervenciones diferentes por tipo y dosis de agente utilizado.

Se observó que el riesgo de sesgo de los estudios en su mayoría faltaron datos detallados para poder esclarecer la presencia su presencia, sin embargo se contó con más del 60% de reactivos con bajo riesgo y solo un porcentaje muy pequeño presentó sesgos importantes en su diseño, lo cual permitió llevar a cabo el presente análisis.

Se observó que el tratamiento para la infección de la vía urinaria en adultos menores de 45 años, el Ciprofloxacino a dosis de 250 mg durante una semana presenta resultados prometedores, ya que que presenta una elevada tasa de curación clínica, bacteriológica y menor recaída a 15 días en comparación de otras quinolonas como el Norfloxacino, Levofloxacino y Sparfloxacino; sin embargo cabe mencionar que esquemas de tratamiento acortados del Ciprofloxacino (1 a 3 días) resultan ineficaces para la curación.

También se observó que existieron tratamientos alternativos con una adecuada probabilidad de curación tanto de los síntomas clínicos como erradicación bacteriana utilizando quinolonas de nueva generación como son el Temafloxacino por 1 semana o tratamientos acortados con Norfloxacino a dosis de 400 mg.

Con respecto a la seguridad, la administración del esquema con Ciprofloxacino a 250 mg por 1 semana, fue la mejor intervención para tratar la IVU no complicada en menores de 65 años con una menor tasa de presentación de eventos adversos como son gastrointestinales, neurológicos, genitales o alérgicos, seguido por la utilización de Norfloxacino a 400 mg; en contraste con quinolonas de nuevas generaciones como Levofloxacino o Lomefloxacino administradas por una semana, cuya probabilidad de presentación de efectos adversos fue mayor al 90%.

Mientras tanto, en los pacientes mayores de 65 años, se observó que aunque el Ciprofloxacino a 250 y 500 mg es efectivo para la curación clínica, bacteriológica y recaída, existen otras intervenciones mejores como son el Gatifloxacino a 200 o 400 mg y Lomefloxacino a 400 mg con esquemas cortos de tratamiento (1 a 3 días); sin embargo la probabilidad de presentar eventos adversos es mayor al 60% a diferencia del Ciprofloxacino a 500 mg.

Con respecto a los pacientes con infección de la vía urinaria complicada, debido a la heterogeneidad de los estudios, solo se pudo llevar a cabo la generación de una red pequeña y ajustada solo por tipo de tratamiento para que de esta manera se consiguiera consistencia en la red; y se observó que las quinolonas de nuevas generaciones tienen mayor probabilidad de curación clínica y erradicación bacteriológica como es el caso del Levofloxacino, Ofloxacino y Lomefloxacino, sin embargo su probabilidad de eventos adversos secundarios a su utilización es mayor del 50%; sin embargo debido a la cantidad de observaciones incluidas en el análisis es pequeño lo cual debe tomarse con precaución hasta que aparezca nueva evidencia que permita mejorar la precisión del meta análisis.

Conclusiones

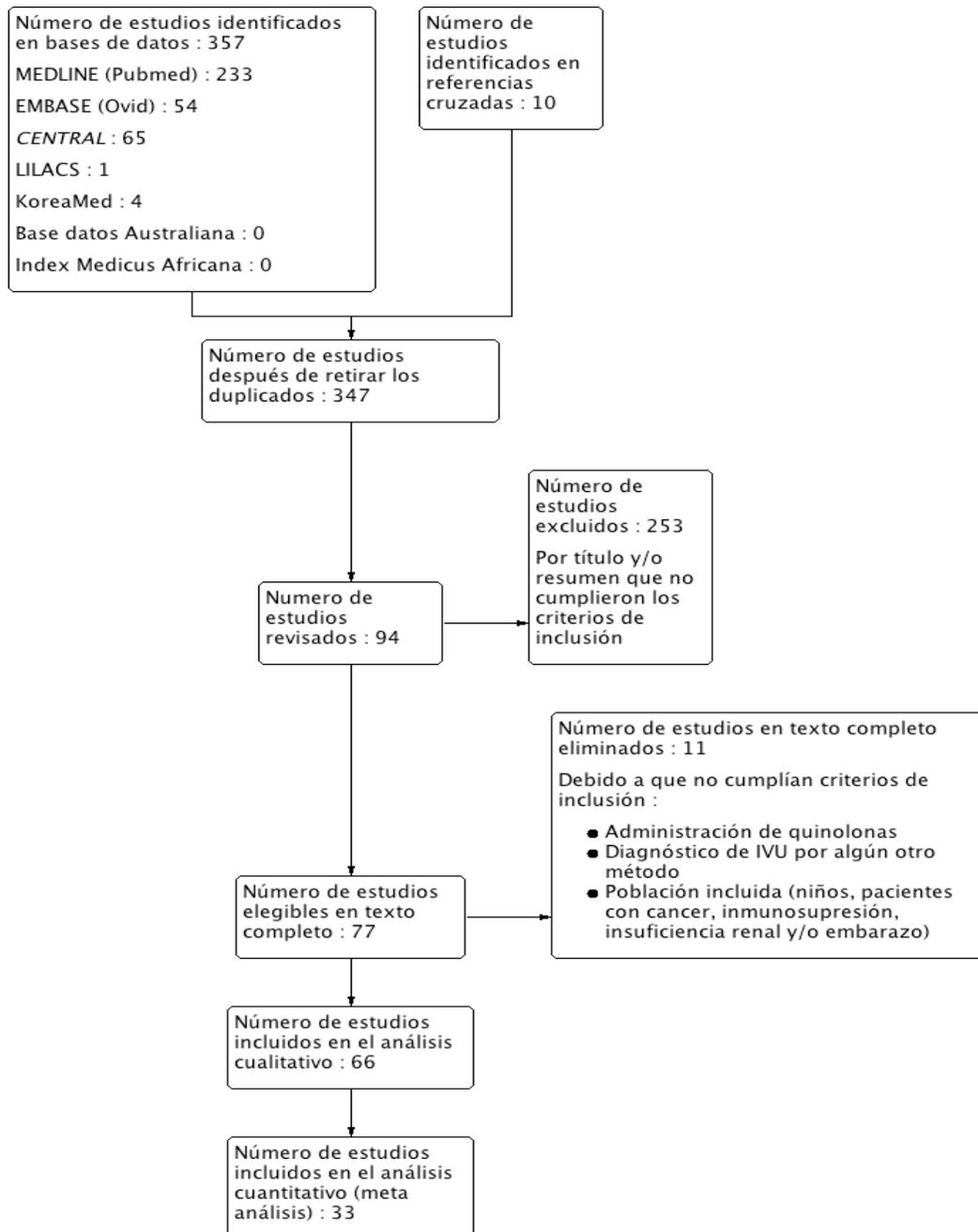
Con el presente estudio se observó que el tratamiento para la infección de la vía urinaria no complicada en adultos menores de 65 años de edad, con Ciprofloxacino a 250 mg por una semana, tiene una elevada probabilidad de curación clínica y erradicación bacteriológica con un menor riesgo de desarrollar efectos adversos y recaída a los 15 días posteriores de su tratamiento, seguido por tratamientos alternativos con quinolonas de nuevas generaciones como son el Temafloxacino y Norfloxacino; a diferencia de los adultos mayores de 65 años en los cuales se observó que aunque el Ciprofloxacino tiene un adecuado efecto para la curación de síntomas y erradicación bacteriológica, el tratamiento con Gatifloxacino y Lomefloxacino tienen mayor probabilidad de curación, sin embargo esto también repercute en el riesgo de presentar eventos secundarios gastrointestinales, neurológicos y genitales.

Declaraciones de interés

Cada uno de los autores; Alejandro González, Liliana Velasco y Cecilia Solís; participaron activamente en el desarrollo de todas las secciones del presente protocolo registrada en *International prospective Register of systematic Reviews* (<http://www.crd.york.ac.uk/prospro/search.asp>) (CRD42015025886) y declaran no contar con algún conflicto de interés.

Esta revisión sistemática cuenta con financiamiento por parte de Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.

Diagrama de Flujo (Anexo 1)



Características de los estudios incluidos (Anexo 2)

Características de los estudios incluidos							
Autor / Año	Sexo/ Edad	IVU complicada Si o No	Uso de Catéteres Si / No	Intervención 1 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 2 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 3 Dosis / Vía / Tiempo	Desenlaces
Andrade 1992	Lomefloxacin: 119 mujeres / 10 hombres mediana de edad 38 años (17-88) TMP/SMX: 115 mujeres 10 hombres mediana de edad 39 años (18-86)	No	No	N=127 Lomefloxacin 400mg VO 1 vez por día por 7 a 10 días	N=117 TMP/SMX 160mg/800mg VO dos veces al día por 7 a 10 días		Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos
Arredondo 2004	Mujeres premenopáusicas mayores de 18 años	No	No	N=151 Ciprofloxacino 250 mg VO dos veces al día por 3 días	N=150 TMP/SMX 160/800mg vía VO veces al día por 7 días	N=154 Norfloxacino 400mg vía oral dos veces al día por 7 días	Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos
Auquer 2002	Mujeres de 18-65 años	No	No	N=114 Ciprofloxacino 500mg VO dosis única por 1 día	N=112 Norfloxacino 400mg VO c/12 h por 3 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída
Basista 1991	84 de mujeres y 10 hombres. Edad 18 a 84 años	No	No	N=49 Ofloxacino 200 mg 1 dosis al día por 3 días	N=45 TMP/SMX 160/800mgc/12 por 7 días		Curación bacteriológica, eventos adversos
Bailey 1993		No	No	N=27 Lomefloxacin 400mg VO 1 vez al día por 5 días	N=28 TMP 300mg VO 1 vez al día por 5 día		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos
Carmignani 2005	Prulifloxacin: 35 hombres, 92 mujeres Media de edad 62.29 DE 17.1 Ciprofloxacino: 39 hombres, 91 mujeres. Media de edad 62.35 DE 15.98	Si	Si	N=127 Prulifloxacin 600mg VO una vez al día por 10 días	N=130 Ciprofloxacino 500mg VO dos veces al día por 10 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, resistencia
Ceran 2010	Fosfomicina: Mujeres. Media de edad de 34+/- 13 Ciprofloxacino: media de edad 31+/- 11 años	No	No	N=65 Fosfomicina 3 g dosis única	N=77 Ciprofloxacino 500 mg dos veces al día por 5 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, resistencia
Childs 1993	Fleroxacin: Hombres 55 (59%), mujeres 39 (41%). Mediana de edad 58 (19-92). Norfloxacino: Hombres 48 (50%), Mujeres 48 (50%). Mediana de edad 63 (24-98)	Ambas	Si	N=96 Fleroxacin 400mg 1 vez al día vía oral por 10 días	N=94 Norfloxacino 400mg dos veces al día vía oral por 10 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, resistencia

Características de los estudios incluidos

Autor / Año	Sexo/ Edad	IVU complicada Si o No	Uso de Catéteres Si / No	Intervención 1 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 2 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 3 Dosis / Vía / Tiempo	Desenlaces
Cox 1992	Mujeres: edad 18-80 años, hombres: 37-46 años	No	No	N=101 Ofloxacino 200mg 1 vez al día por 3 días	N=99 TMP/SMX 160/800mg vía oral dos veces al día por 7 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos
Cox 2002	Gatifloxacino: Hombres 84 (44%), Mujeres 105 (56%). Mediana de edad 54 (19-94) años. Ciprofloxacino: Hombres 77 (42%), mujeres 106 (58%). Mediana de edad 54 (18-93) años	Si	Si	N=183 Gatifloxacino 400mg VO una vez al día por 3 días	N=189 Ciprofloxacino 500 mg VO dos veces al día por 7 días		Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Fourcroy 2005	Mujeres. Ciprofloxacino 500mg: mediana 39 (18-89). Ciprofloxacino 250 mg mediana de edad 39 (18-86)	No	No	N=524 Ciprofloxacino 500mg VO dosis única por 3 días	N=513 Ciprofloxacino 250mg VO dos veces al día por 3 días		Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Franken-schmidt 1997 a	71% hombres, 29% mujeres. Media de edad 62 +/- 14 años.	Si	Si	N=66 Fleroxacina 200mg 1 vez por día.	N=67 Ciprofloxacino 250 mg dos veces al día		Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Franken-schmidt 1997b	71% hombres, 29% mujeres. Media de edad 60 +/- 14 años.	Si	Si	N=66 Fleroxacina 400mg 1 vez por día 7-14 días	N=67 Ciprofloxacino 500mg dos veces al día 7-14 días		Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Garlando 1987	40 mujeres con mediana de edad 25 años (18-61 años)	No	No	N=20 Ciprofloxacino 100 mg VO dosis única	N=20 Ciprofloxacino 250 mg VO dosis única		Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Gomolin 2001	Mujeres. Ciprofloxacino media de edad 80.5 +/- 8.9 (63-102). TMP/SMX media de edad 79.1 +/- 8.6 (65-97 años)	No	No	N=129 Ciprofloxacino vía oral (250mg/5ml) dos veces al día por 10 días	N=132 TMP/SMX 169/800mg 20 ml dos veces al día por 10 días		Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia

Características de los estudios incluidos

Autor / Año	Sexo/ Edad	IVU complicada Si o No	Uso de Catéteres Si / No	Intervención 1 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 2 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 3 Dosis / Vía / Tiempo	Desenlaces
Gottlieb 1995	Enoxacin: 116 Hombres (87.9%), 16 (12.1%) Mujeres. Mediana de edad 66 (23-92) años. TMP/SMX: Hombres 109(85.2%), Mujeres 19 (14.8%). Mediana de edad 65 (27-91) años	Si	Si	N=132 Enoxacina 400 mg VO cada 12 horas por 10-14 días	N=128 TMP/SMX 160mg/800mg VO cada 12 horas por 10-14 días		Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos
Guibert 1992	Lomefloxacin: Mujeres 92%, Hombres 8%. Mediana de edad 57 años (18-97). TMP/SMX: Mujeres 80%, hombres 20%, mediana de edad 60 años (18-87)	No	No	N=62 Lomefloxacin 400mg VO 1 vez por día por 5 días	N=64 TMP/SMX 160/800 mg VO dos veces al día por 5 días		Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Henry 1986	Mujeres. Ciprofloxacino mediana de edad 37.6 años. TMP/SMX mediana de edad 37 años	No	No	N=31 Ciprofloxacino 250 mg vía oral dos veces al día por 10 días	N=34 TMP/SMX 160/800mg dos veces al día por 10 días		Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída
Henry 1998	Mujeres: Sparfloxacino media de edad 35.8 años. Ofloxacino media de edad 36.1 años	No	No	N=215 Sparfloxacino 400 mg día 1, 200 mg días 2 y 3	N=204 Ofloxacino 200 mg cada 12 horas por 3 días		Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Henry 1999	Mujeres. Edad 18-64 años	No	No	N=386 Sparfloxacino 400 mg dosis única	N=395 Sparfloxacino 400 mg día 1, 200 mg días 2 y 3	N=394 Ciprofloxacino 250 mg dos veces al día por 7 días	Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída
Henry 2002	Mujeres. Ciprofloxacino 500mg: Media de edad 35.2 (DE 12.6). Ciprofloxacino 250 mg: media de edad 34.8 (DE 12.6)	No	No	N=444 Ciprofloxacino 500mg VO 1 vez al día por 3 días	N=447 Ciprofloxacino 250 mg VO dos veces al día por 3 días		Curación Clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída

Características de los estudios incluidos

Autor / Año	Sexo/ Edad	IVU complicada Si o No	Uso de Catéteres Si / No	Intervención 1 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 2 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 3 Dosis / Vía / Tiempo	Desenlaces
Iravani 1991	Mujeres. Temafloraxino: media de edad 36+/- 19 años. TMP/SMX: media de edad 38 +/- 21 años	No	No	N=204 Temafloraxino hidrocloreto 400mg VO una vez al día por 7 días	N=196 TMP/SMX 160/800mg VO cada 12 horas por 10 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, resistencia
Iravani 1992	Lomefloraxino: Mediana 33 (17-87) años. Mujeres: 95%, hombres 5%. Norfloraxino: Mediana 32 (18-96) años. Mujeres 95%, hombres 5%	No	No	N=370 Lomefloraxino 400 mg VO 1 vez por día por 7 - 10 días	N=357 Norfloraxino 400 mg VO dos veces al día por 7 -10 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, resistencia
Iravani 1993	Mujeres. Fleroraxino dosis única media de edad 28+/-13 (18-78) años, Fleroraxino 7 días: media de edad 29 +/- 15 (18-76) años. Ciprofloraxino: media de edad 28 +/- 14 (18-90) años	No	No	N=316 Fleroraxino 400mg VO dosis única.	N=321 Fleroraxino 200mg VO una vez al día por 7 días	N=324 Ciprofloraxino 250 mg VO dos veces al día por 7 días	Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Iravani 1995 a	Mujeres Ciprofloraxino 500 mg. Media de edad 23.9 +/- 6.7 (18-50) años. Ciprofloraxino 250 mg: Mediana de edad 24.4 +/-6.8 años (17-48)	No	No	N=102 Ciprofloraxino 500 mg VO 1 dosis al día por 1 dosis	N=103 Ciprofloraxino 250 mg VO cada 12 horas por 7 días.		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Iravani 1995 b	Mujeres Ciprofloraxino 100mg x 3 días media de edad 27.5 +/- 8.3 Ciprofloraxino 250 mg x 3 días media de edad 27+/- 7.4 años Ciprofloraxino 250 mg por 7 días media de edad 28.5 +/- 8.7	No	No	N=149 Ciprofloraxino 100mg VO dos veces al día por 3 días.	N=155 Ciprofloraxino 250 mg VO dos veces al día por 3 días.	N=152 Ciprofloraxino 250 mg VO dos veces al día por 7 días.	Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia

Características de los estudios incluidos

Autor / Año	Sexo/ Edad	IVU complicada Si o No	Uso de Catéteres Si / No	Intervención 1 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 2 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 3 Dosis / Vía / Tiempo	Desenlaces
Iravani 1995 c	Mujeres Ciprofloxacino 500mg x 3 días: media 38.6+/-20.2 años. Ciprofloxacino 500mg x 5 días: media de edad 39.8 +/- 20.1 Norfloxacino: media de edad 38.4 +/-17.4	No	No	N=211 Ciprofloxacino 500mg 1 vez por día VO por 3 días	N=210 Ciprofloxacino 500mg 1 vez por día VO por 5 días	N=213 Norfloxacino 400mg VO dos veces al día por 7 días	Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Iravani 1999	Mujeres. Ciprofloxacino: Media 34.5+/- 16.6 años TMP/SMX: Media 33.4+/- 15.3 años. Nitrofurantoina: Media 34.2+/-16.7 años	No	No	N=168 Ciprofloxacino 100mg VO dos veces al día por 3 días	N=174 TMP/SMX 160/800mg VO dos veces al día por 7 días	N=179 Nitrofurantoina 100mg VO dos veces al día por 7 días	Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Jardin 1995	Mujeres. Pefloxacino: media 42 +/- 17 años. Rufloxacino: Media 41 +/- 16 años	No	No	N=226 Rufloxacino 400 mg VO dosis única	N=237 Penfloxacino 800mg VO dosis única		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Kadiri 1999		No	No	N=30 Perfloxacina 400mg VO dos veces al día por 5 días	N=30 Ofloxacino 200mg VO dos veces al día por 5 días		Curación clínica, bacteriológica
Kawada 1999	Gatifloxacino: Hombres 57 Mujeres 40 Edad 20 a 80 años Levofloxacino: Hombres 67 Mujeres 31. Edad 20 a 80 años	Si	Si	N=124 Gatifloxacino 200 mg 1 vez al día por 7 días	N=124 Levofloxacino 100mg 1 vez al día por 7 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Klimberg 1998	Levofloxacino: Hombres 48%, Mujeres 52%. Media 65.4 +/- 15.1 años Lomefloxacino: Hombres 40%, Mujeres 60%. Media 63.3 +/- 15.5 años	Si	Si	N=229 Levofloxacino 250 mg VO una vez por día por 7 a 10 días	N=232 Lomefloxacino 400mg VO una vez al día por 14 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, resistencia

Características de los estudios incluidos

Autor / Año	Sexo/ Edad	IVU complicada Si o No	Uso de Catéteres Si / No	Intervención 1 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 2 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 3 Dosis / Vía / Tiempo	Desenlaces
Krcmery 1999	Hombres y mujeres mayores de 18 años	Si	Si	N=75 Ciprofloxacino 500 mg VO una vez al día por 7 a 20 días	N=89 Ciprofloxacino 250 mg VO dos veces al día por 7 a 20 días		Curación clínica, bacteriológica, recaída, resistencia
Kromann 1988	Ofloxacino: Hombres 76%, Mujeres 23%. Media 60.4 años. Ciprofloxacino: Hombres 65% Mujeres 35% Media 62.5 años	Si	Si	N=31 Ofloxacino 100mg VO dos veces al día por 7 días	N=30 Ciprofloxacino 250 mg VO dos veces al día por 7 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Mattina 1993	Rufloxacino: Hombres 76% Mujeres 24%. Media 60 +/- 14 años Floxacino: Hombres 81% Mujeres 19%. Media 61 +/- 14 años.	Si	Si	N=83 Rufloxacino 400 mg VO el primer día, seguido de 200 mg por 8 días	N=80 Ofloxacino 300 mg VO por 8 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
McCarty 1999	Mujeres Ciprofloxacino: Edad 29.8 +/- 12.2 años. TMP/SMX: Edad 29.7 +/- 13.9 años. Ofloxacino: Edad 30.8 +/-14.4 años	No	No	N=229 Ciprofloxacino 100mg VO dos veces al día por 3 días	N=228 Ofloxacino 200mg VO dos veces por día por 3 días	N=231 TMP/SMX 160/800 VO dos veces al día por 3 días	Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Miao 2006		No	No	N=58 Pazufloxacino 300mg por 7 días	N=59 Levofloxacino 200mg dos veces día por 7 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos
Mombelli 1999	Ciprofloxacino Hombres 39%, Mujeres 61% Edad 67 (19-94) años. Ciprofloxacino IV: Hombres 43%, Mujeres 57% Edad 65 (18-96) años.	Ambas	Ambas	N=83 Ciprofloxacino VO 500mg dos veces al día 72 horas después de que remitiera la fiebre	N=80 Ciprofloxacino IV 200mg dos veces al día 72 horas después de que remitiera la fiebre		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, resistencia

Características de los estudios incluidos

Autor / Año	Sexo/ Edad	IVU complicada Si o No	Uso de Catéteres Si / No	Intervención 1 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 2 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 3 Dosis / Vía / Tiempo	Desenlaces
Naber 1993	Fleroxacino: Hombres 73%, Mujeres 27%, Edad: 76 (23-86) años. Ofloxacino: Hombres 71%, Mujeres 29%. Edad 72 (19-93) años	No	No	N=39 Fleroxacino 400mg VO 1 vez por día por 5 a 15 días	N=41 Ofloxacino 200mg VO dos veces al día por 5 a 15 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Naber 1996	Hombres 57% Mujeres 43% Media 62.8 años	No	No	N=344 Sparfloxacino 200mg VO día 1, seguido de 100 mg diarios por 10 a 14 días	N=340 Ciprofloxacino 500mg VO dos veces al día por 10 a 14 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos
Naber 2004	Mujeres. Gatifloxacino 400mg: Media 44.9 +/- 17.1 años. Gatifloxacino 200mg: Media 45.3 +/- 16.95 años. Ciprofloxacino 250 mg: Media 43.3 +/- 16.13 años	No	No	N=371 Lomefloxacino 400mg VO por tres días.	N=371 Lomefloxacino 400mg VO 1 vez al día por 7 días	N=360 Norfloxacino 400mg VO dos veces día por 7 días	Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Neringer 1992	Mujeres. Lomefloxacino 400mg 3 días: Edad 38 (17-65) años. Lomefloxacino 7 días: Edad 40 años (17-75) años. Norfloxacino: Edad 38 años (18-65) años	No	No	N=235 Lomefloxacino 400mg VO 1 vez al día por tres días	N=241 Lomefloxacino 400mg VO 1 vez al día por 7 días	N=227 Norfloxacino 400mg VO dos veces día por 7 días	Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Nicolle 1993	Mujeres. Lomefloxacino: Edad 30 (17-78) años Norfloxacino: Edad 30 (17-71) años	No	No	N=84 Lomefloxacino 400mg VO 1 vez al día por 3 días	N=80 Norfloxacino 400mg VO dos veces al día por 3 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia

Características de los estudios incluidos

Autor / Año	Sexo/ Edad	IVU complicada Si o No	Uso de Catéteres Si / No	Intervención 1 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 2 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 3 Dosis / Vía / Tiempo	Desenlaces
Nicolle 1994	Lomefloxacino: Mujeres 71%, Hombres 29%. Edad 71 (23-94) años. TMP/SMX: Mujeres 68%, hombres 32% Edad 70 (24-100) años.	Si	Si	N=68 Lomefloxacino 400 mg VO 1 vez por día por 10-14 días	N=65 TMP/SMX 160/800mg VO dos veces al día por 10-14 días		Curación clínica, bacteriológica, recaída, resistencia
Ozcan 2011	Mujeres. Edad de 30 +/- 12 años	No	No	N=41 Fosfomicina 3g dosis única	N=40 Ciprofloxacino 250mg VO 2 veces al días por 3 día		Curación clínica, bacteriológica, recaída, resistencia
Palma 1994		Si	SI	N=41 Lomefloxacino 1 vez al día	N=40 Ciprofloxacino 1 vez al día		Eventos adversos
Peterson 2008	Levofloxacino: Hombres 38.5%, Mujeres 61.5%. Edades: <45 a >75 años Ciprofloxacino: Hombres 39.6%, Mujeres 60.4%, Edades: <45 a >75 años	SI	SI	N=537 Levofloxacino 750 mg IV o VO 1 vez al día por 5 días	N=556 Ciprofloxacino 400 mg IV o 500 mg VO dos veces al día por 10 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, resistencia
Pfau 1993	Mujeres. Premenopausia Edad 27.2 +/- 0.89 años. Postmenopausia Edad 64.2 +/- 1.55 años	No	No	N=59 Ofloxacino 400mg VO dosis única	N=57 Norfloxacino 800mg VO dosis única	N=58 Ciprofloxacino 500mg VO dosis única	Curación clínica, resistencia
Piipo 1990	Mujeres de 18 a 80 años	No	No	N=164 Norfloxacino 400 mg VO dos veces al día por 3 días	N=163 Norfloxacino 400 mg VO dos veces al día por 7 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Pisani 1996	Lomefloxacino: Mujeres 48%, Hombres 52%, Edad 50 +/-16 años. Ciprofloxacino: Mujeres 50%, Hombres 50%, Edad 50+/-16 años	Si	No	N=149 Lomefloxacino 400mg VO una vez al día por 15 días	N=129 Ciprofloxacino 500mg VO dos veces al día por 15 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos

Características de los estudios incluidos

Autor / Año	Sexo/ Edad	IVU complicada Si o No	Uso de Catéteres Si / No	Intervención 1 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 2 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 3 Dosis / Vía / Tiempo	Desenlaces
Pittman 1993	Flexoracino 200mg Edad 69 años. Fleroxacino 400mg Edad 63 años. Norfloxacino 400mg Edad 67 años	Si	Si	N=102 Fleroxacino 200mg VO una vez por día por 10 días	N=97 Fleroxacino 400 mg VO una vez por día por 10 días	N=97 Norfloxacino 400 mg VO dos veces al día por 10 días	Curación clínica, bacteriológica
Pummer 1993	Fleroxacino: Hombres 45%, Mujeres 55%. Edad 59 +/- 19 años. Norfloxacino. Hombres 42%, mujeres 58%. Edad 61 +/- 18 años	Ambos	Si	N=287 Fleroxacino 400mg VO una vez al día por 10 días	N=292 Norfloxacino 400 mg VO dos veces al día por 10 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída
Richard 1998	Levofloxacino: Mujeres 90%, Hombres 10%. Edad 41 +/- 20.8 años Ciprofloxacino: Mujeres 84%, Hombres 16%. Edad 34 +/- 17.5 años Lomefloxacino: Mujeres 82%, Hombres 18%. Medida de edad 54+/- 17.1 años	Si	Si	N=85 Levofloxacino 250mg VO 1 vez al día 10 días	N=58 Ciprofloxacino 500mg VO dos veces al día 10 días	N=39 Lemofloxacino 400mg VO 1 vez al día 14 días	Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos
Richard 1998b	Mujeres. Edad 31.6 años.	No	No	N=198 Levofloxacino 250 mg VO 1 vez por día por 3 días	N=196 Ofloxacino 200mg VO dos veces al día por 3 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos
Richard 2002	Mujeres. Gatifloxacino 1 día: Edad 40 (18-88) años, Gatifloxacino 3 días: Edad 38 (18-88). Ciprofloxacino: Mediana de edad 39 (18-86) años	No	No	N=436 Gatifloxacino 400mg VO dosis única	N=443 Gatifloxacino 200mg VO al día por 3 días	N=244 Ciprofloxacino 100 mg VO dos veces al día por 3 días	Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída

Características de los estudios incluidos

Autor / Año	Sexo/ Edad	IVU complicada Si o No	Uso de Catéteres Si / No	Intervención 1 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 2 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 3 Dosis / Vía / Tiempo	Desenlaces
Sandberg 2012	Mujeres. Ciprofloxacino 7 días Edad 46 (27-62) años. Ciprofloxacino 14 días Edad 41 (23-58) años	Si	No	N=126 Fase 1: Ciprofloxacino 500 mg dos veces al día. Fase 2 Ciprofloxacino 500mg dos veces al día vía oral por 7 a 14 días	N=122 Fase1: Ciprofloxacino 500 mg dos veces al día Fase 2: Placebo segunda semana por 7 a 14 días		Curación clínica, eventos adversos, recaída, resistencia
Stein 1987	Mujeres mayores de 65 años	No	No	N=74 Temafloracino 400mg 1 vez al día por 3 días	N=81 Ciprofloxacino 250mg dos veces al día por 7 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Stein 1992	Temafloracino: menores de 65 años 81%, mayor de 65 años 19%. Ciprofloxacino: menor de 65 años 79%, mayor de 65 años 21%. Media de edad en ambos grupos 44 años	No	No	N=197 Temafloracino 400mg 1 vez al día por 3 días	N=207 Ciprofloxacino 250 mg dos veces al día por 7 días		Curación clínica, bacteriológica
Talan 2004	Ciprofloxacino 1 gr 1 dosis al día: Mujeres 58%, hombres 42%. Edad 58.9+/- 20.2 años. Ciprofloxacino 500mg dos veces al día: Mujeres 58%, hombres 42%. Edad: 59.9 +/- 19.9 años	Si	Si	N=517 Ciprofloxacino 1g VO 1 vez por día por 7 a 14 días	N=518 Ciprofloxacino 500 mg VO dos veces al día por 7 a 14 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Trienekens 1993	Mujeres de 18 a 65 años	No	No	N=199 Norfloxacino 400mg VO dos veces al día por 7 días	N=196 Norfloxacino 400mg VO dos veces al día por 3 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos
Tsugawa 1999	Mujeres. Gatifloxacino 3 días: Edad 20 a 70 años Gatifloxacino 7 días: Edad 20 a 70 años	No	No	N=49 Gatifloxacino 100 mg VO 1 vez al día por 3 días	N=50 Gatifloxacino 100mg VO 1 vez al día por 7 días		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, resistencia

Características de los estudios incluidos

Autor / Año	Sexo/ Edad	IVU complicada Si o No	Uso de Catéteres Si / No	Intervención 1 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 2 Dosis / Vía / Tiempo	Intervención 3 Dosis / Vía / Tiempo	Desenlaces
Ulleryd 2003	Hombres. Ciprofloxacino 2 semanas: Edad 61 años (18-85) años, Ciprofloxacino 4 semanas: Edad 62 (30-77) años	Si	Si	N=57 Ciprofloxacino 500 mg dos veces al día por 2 semanas	N=57 Ciprofloxacino 500 mg dos veces al día por 4 semanas		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia
Vogel 2004	Mujeres mayores de 65 años	No	No	N=93 Ciprofloxacino 250mg VO dos veces al día + 4 días de placebo	N=90 Ciprofloxacino 250 mg VO dos veces al día por 7 días		Curación clínica, bacteriológica, recaída, resistencia
Westenfelder 1992	Lomefloxacino: Hombres 60%, mujeres 40%. Edad 64 años (18-90). Ciprofloxacino: Hombres 58%, mujeres 42%. Edad 64 años (22-85) años	Si	Si	N=101 Lomefloxacino 400mg VO una vez por día	N=102 Ciprofloxacino 250 mg VO dos veces al día		Curación clínica, bacteriológica, eventos adversos, recaída, resistencia

Características de los estudios excluidos (Anexo 3)

Características de estudios excluidos	
Autor Año	Causa
Falck 1998	Estudio de no inferioridad. Norfloxacino 400mg 2 veces al día por 7 días vs. Norfloxacino 400mg 2 veces al día por 3 días.
García 2002	Estudio de no inferioridad. Norfloxacino 400mg 2 veces al día por 7 días vs. Norfloxacino 400mg 2 veces al día por 3 días.
Gier 1995	Estudio de no inferioridad. Fleroxacino 400mg 1 vez al día por 7 días vs. Fleroxacino 400mg 1 vez al día por 10 días
Karachalios 1991	Estudio que evalúa tratamiento profiláctico para prevención de cistitis recurrente
Kniaz´kin 1999	Estudia infecciones urogenitales
Miao 2006	No describe las Intervenciones utilizadas
Moodley 2002	Estudia infecciones genitourinaria
Paparo 1994	Compara Ciprofloxacino vs. penicilina Amoxicilina/Acido clavulánico
Tsakamoto 1999	Compara Ciprofloxacino vs. tetraciclina Claritromicina
Wagenlehner 2015	Compara Ciprofloxacino vs. cefalosporina Ceftalozane-tazobactam
Whitby 1993	Compara Fleroxacino vs. penicilina Amoxicilina

Riesgo de sesgo detallado por estudio (Anexo 4)

Cuadro de Riesgo de Sesgo

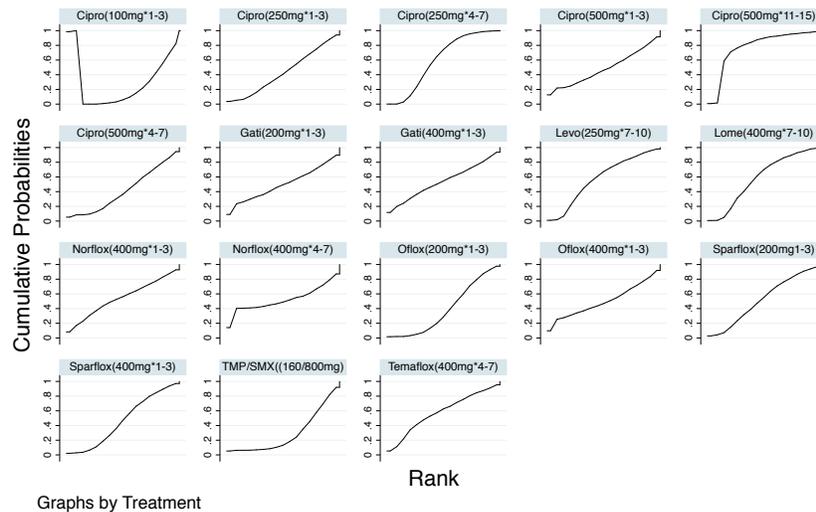
Autor/ Año	Secuencia aleatoria	Ocultación	Cegamiento participantes	Cegamiento analista	Datos incompletos	Reporte selectivo	Otros
Andrade 1992	poco	poco	poco	poco	bajo	bajo	bajo
Arredondo 2004	poco	poco	alto	poco	alto	bajo	bajo
Auquer 2002	poco	poco	bajo	poco	alto	bajo	bajo
Basista 1991	bajo	poco	alto	alto	alto	bajo	bajo
Carmignani 2005	poco	poco	bajo	poco	bajo	bajo	bajo
Ceran 2010	poco	bajo	bajo	poco	alto	bajo	bajo
Chen 2012	bajo	poco	bajo	poco	bajo	bajo	bajo
Childs 1993	poco	poco	poco	poco	alto	bajo	bajo
Cox 1992	poco	poco	poco	poco	bajo	bajo	Bajo
Cox 2002	poco	poco	bajo	poco	alto	bajo	Bajo
Fourcroy 2005	bajo	poco	poco	poco	alto	bajo	Bajo
Frankenschmidt 1997 a	poco	poco	alto	poco	bajo	bajo	Bajo
Frankenschmidt 1997b	poco	poco	alto	poco	bajo	bajo	Bajo
Garlando 1987	poco	poco	poco	poco	alto	bajo	Bajo
Gomolin 2001	poco	poco	alto	poco	bajo	bajo	Bajo
Gottlieb 1995	poco	poco	alto	poco	bajo	bajo	Bajo
Guibert 1992	poco	poco	alto	poco	bajo	bajo	Bajo
Henry 1986	poco	poco	poco	poco	alto	bajo	Bajo
Henry 1998	poco	poco	poco	poco	bajo	bajo	Bajo
Henry 1999	bajo	bajo	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo
Henry 2002	bajo	bajo	bajo	poco	alto	bajo	Bajo
Hooton 1991	bajo	bajo	alto	poco	bajo	bajo	Bajo
Iravani 1991	bajo	poco	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo
Iravani 1992	bajo	poco	alto	bajo	bajo	bajo	Alto
Iravani 1993	bajo	poco	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo
Iravani 1995 a	bajo	poco	bajo	poco	alto	bajo	Alto
Iravani 1995 b	bajo	poco	bajo	poco	alto	bajo	Alto
Iravani 1995 c	bajo	poco	bajo	poco	alto	bajo	Alto
Iravani 1999	poco	poco	bajo	poco	alto	bajo	Bajo
Jardin 1995	poco	poco	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo
Kadiri 1999	poco	poco	poco	poco	bajo	bajo	Bajo
Kawada 1999	poco	bajo	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo
Klimberg 1998	poco	poco	alto	poco	alto	bajo	Bajo
Krcmery 1999	poco	poco	alto	poco	bajo	bajo	Bajo
Kromann 1988	poco	poco	poco	poco	bajo	bajo	Bajo
Mattina 1993	poco	poco	alto	poco	bajo	bajo	Bajo
McCarty 1999	bajo	poco	bajo	bajo	bajo	bajo	Bajo
Mombelli 1999	poco	bajo	alto	poco	bajo	bajo	Bajo
Naber 1993	poco	poco	alto	poco	bajo	bajo	Bajo
Naber 1996	poco	poco	poco	poco	bajo	bajo	Bajo
Naber 2004	poco	poco	poco	poco	alto	bajo	Bajo
Neringer 1992	bajo	poco	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo

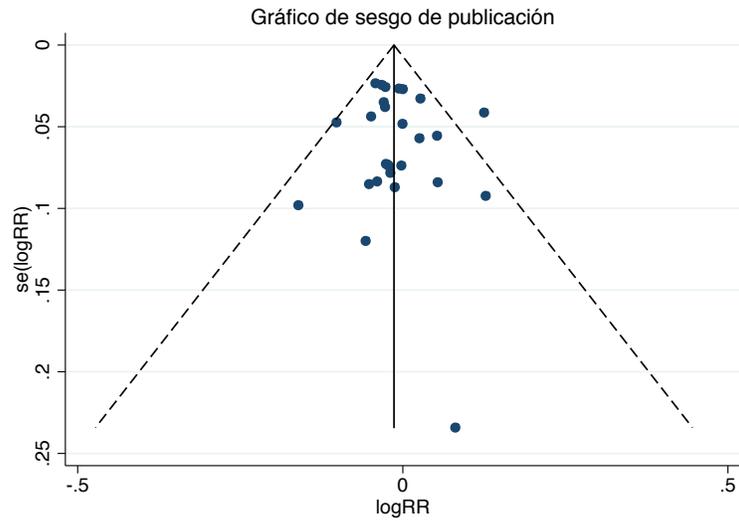
Nicolle 1993	bajo	poco	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo
Nicolle 1994	poco	bajo	alto	bajo	bajo	bajo	Bajo
Ozcan 2011	bajo	poco	poco	poco	alto	bajo	Bajo
Palma 1994	poco	poco	poco	poco	bajo	bajo	Bajo
Peterson 2008	bajo	bajo	bajo	poco	alto	bajo	Bajo
Pfau 1993	poco	poco	poco	poco	bajo	bajo	Bajo
Piipo 1990	poco	poco	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo
Pisani 1996	poco	poco	poco	poco	bajo	alto	Bajo
Pittman 1993	poco	poco	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo
Pummer 1993	poco	poco	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo
Richard 1998	poco	poco	alto	poco	alto	bajo	Bajo
Richard 1998b	poco	bajo	poco	poco	bajo	bajo	Bajo
Richard 2002	poco	poco	bajo	bajo	bajo	bajo	Bajo
Bailey 1993	poco	poco	poco	poco	alto	bajo	Bajo
Sandberg 2012	bajo	bajo	bajo	bajo	alto	bajo	Bajo
Stein 1987	poco	poco	bajo	bajo	alto	bajo	Bajo
Stein 1992	bajo	poco	bajo	poco	alto	bajo	Bajo
Talan 2004	poco	poco	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo
Trienekens 1993	bajo	bajo	poco	poco	bajo	bajo	Bajo
Tsugawa 1999	bajo	bajo	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo
Ulleryd 2003	bajo	poco	alto	poco	alto	bajo	Bajo
Vogel 2004	poco	poco	bajo	poco	bajo	bajo	Bajo
Westenfelder 1992	poco	poco	poco	poco	bajo	bajo	Bajo

Meta analysis

1.- Curación clínica en adultos con IVU no complicada

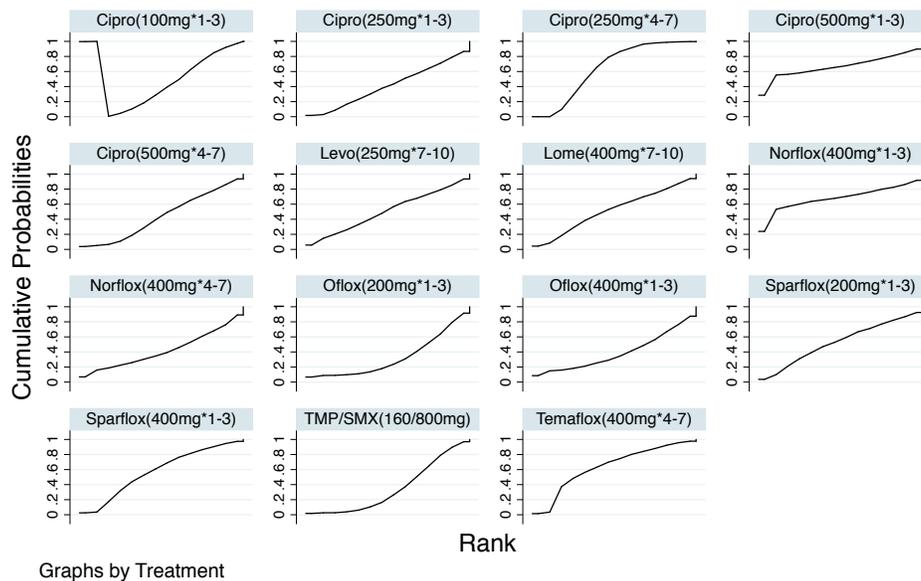
Ranking de tratamiento para IVU no complicada en adultos para curación clínica

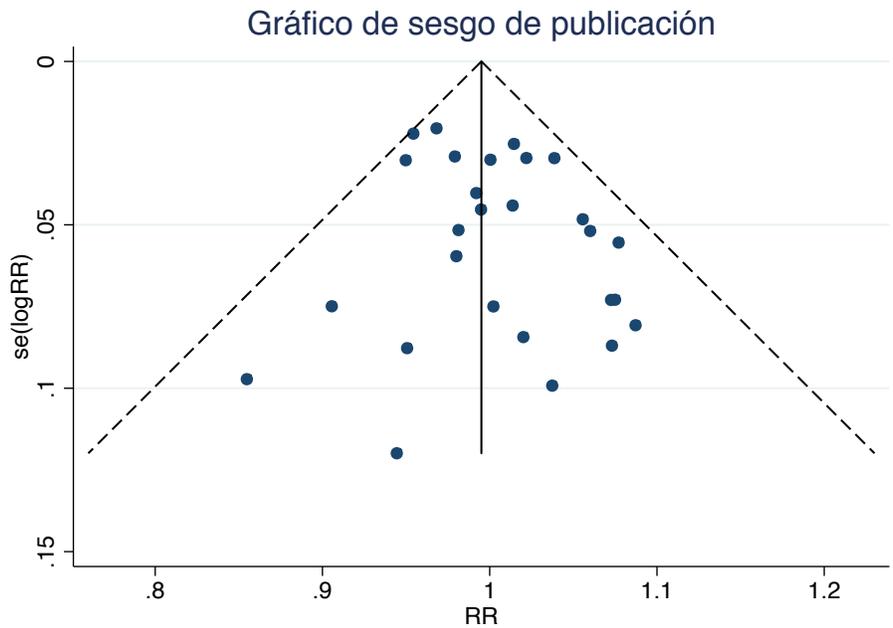




2.- Curación bacteriológica en adultos con IVU no complicada

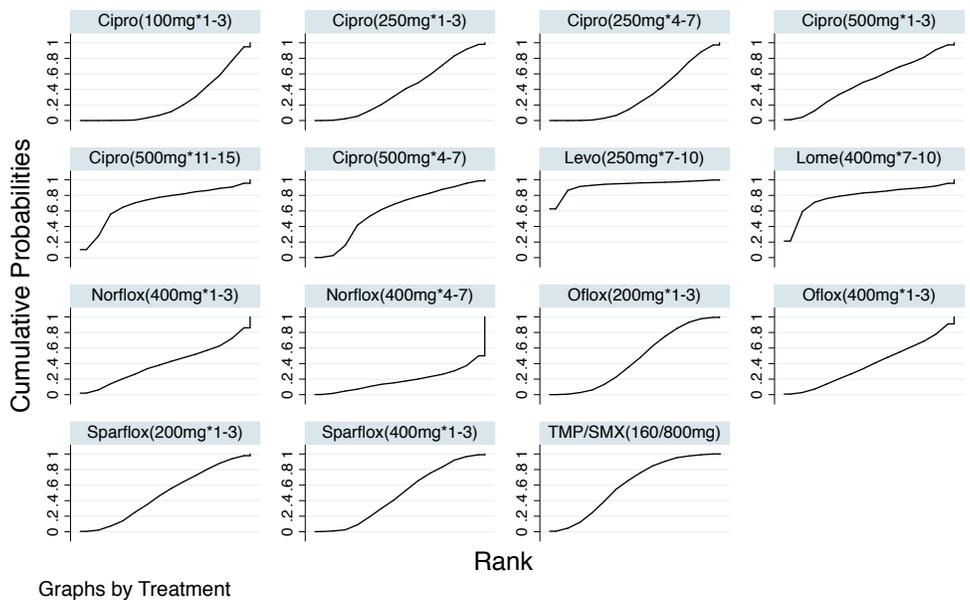
Ranking de tratamiento para IVU no complicada en adultos para curación bacteriológica

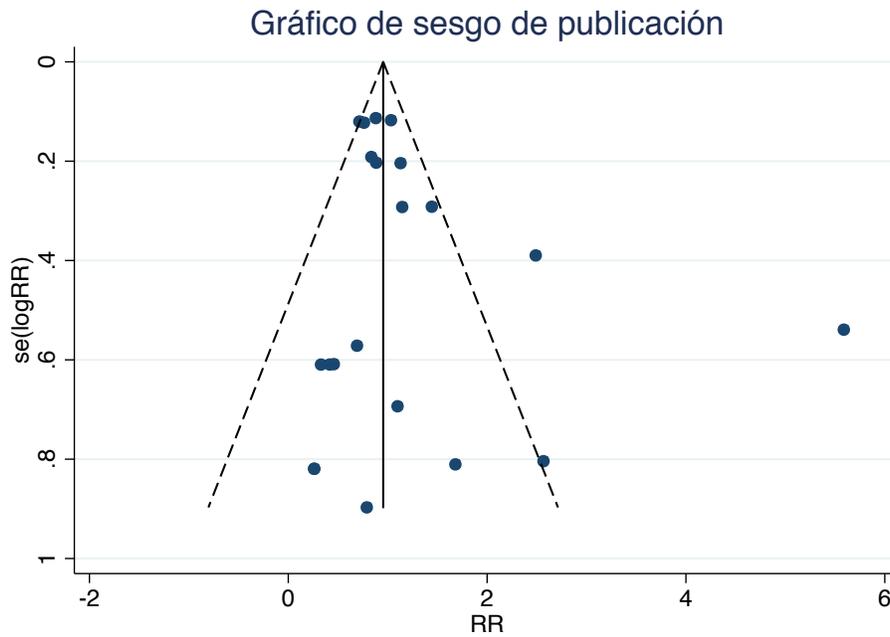




3.- Eventos adversos en adultos con IVU no complicada

Ranking de tratamiento para IVU no complicada en adultos para eventos adversos





4.- Recaída en adultos con IVU no complicada

Ranking de tratamiento para IVU no complicada en adultos para recaída

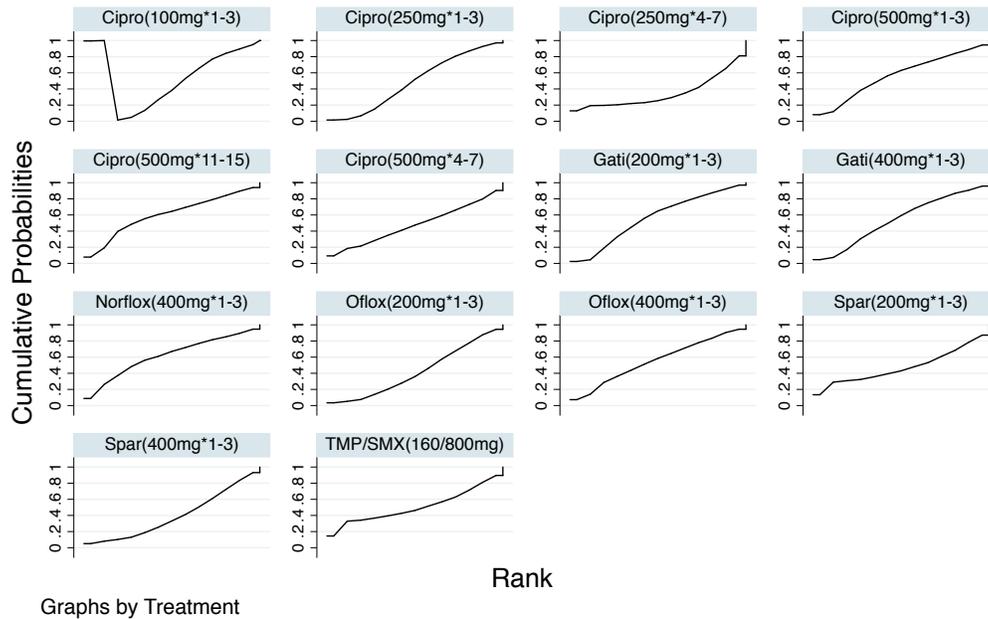
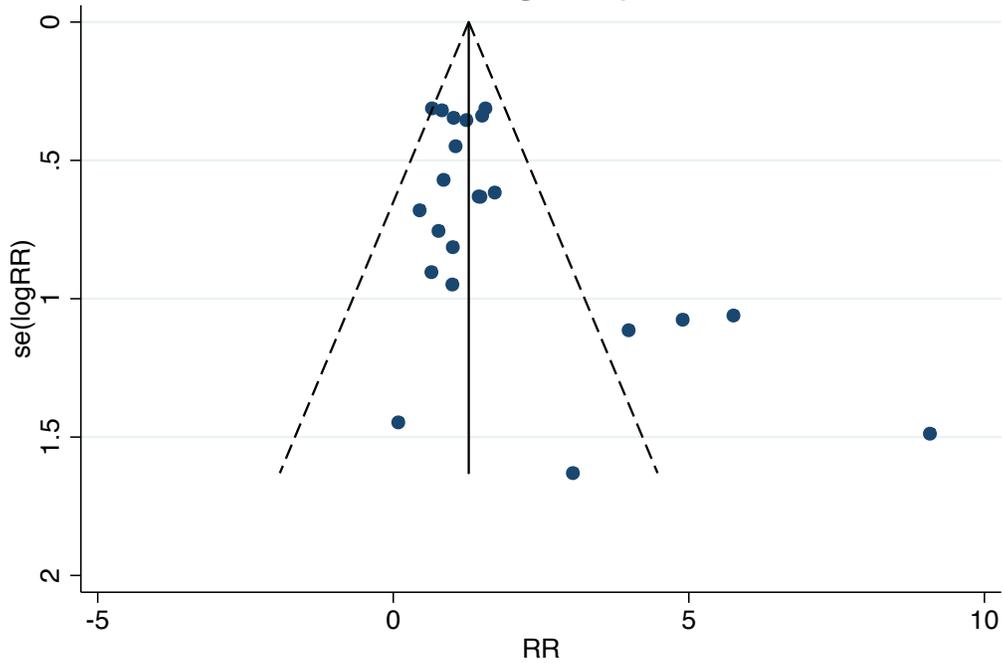
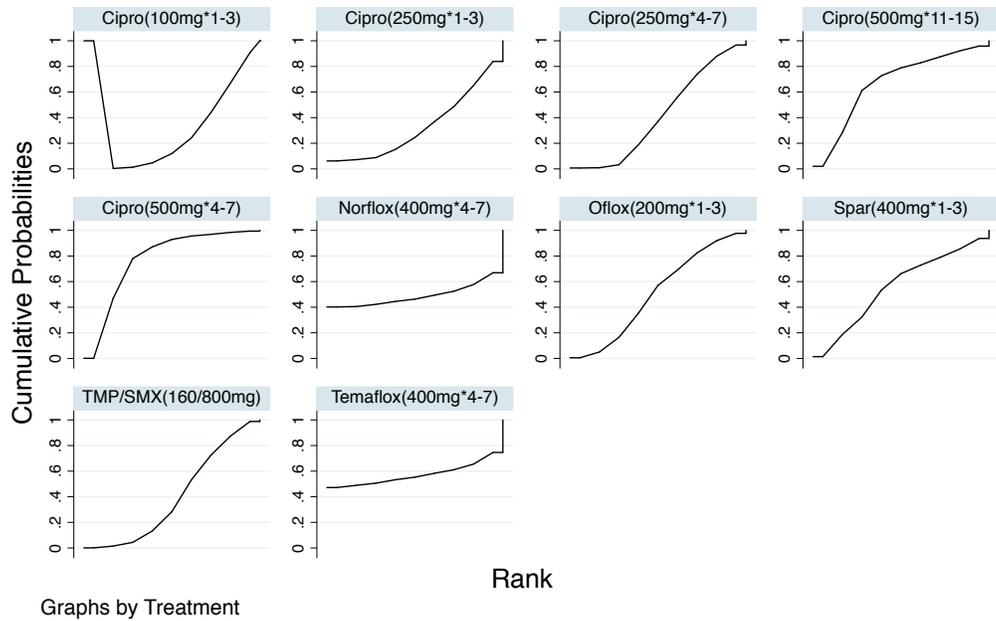


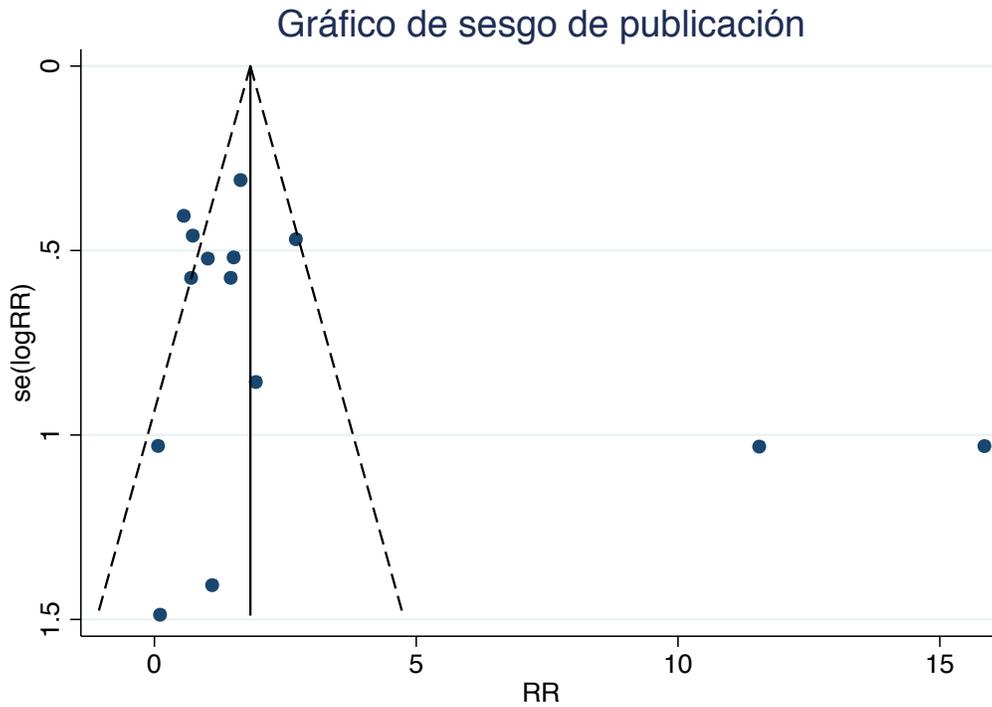
Gráfico de sesgo de publicación



5.- Resistencia en adultos con IVU no complicada

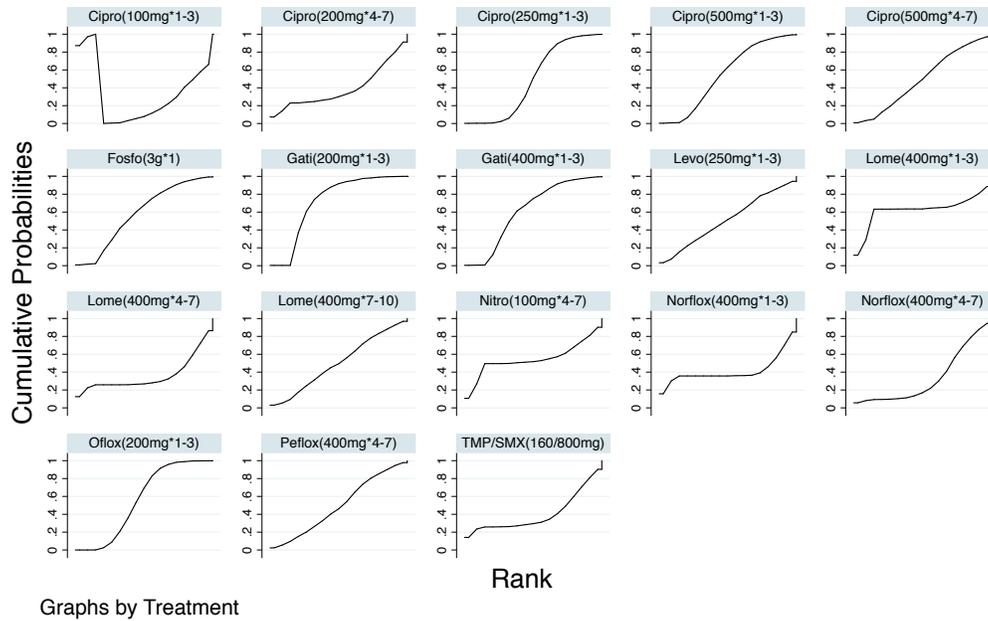
Ranking de tratamiento para IVU no complicada en adultos para resistencia

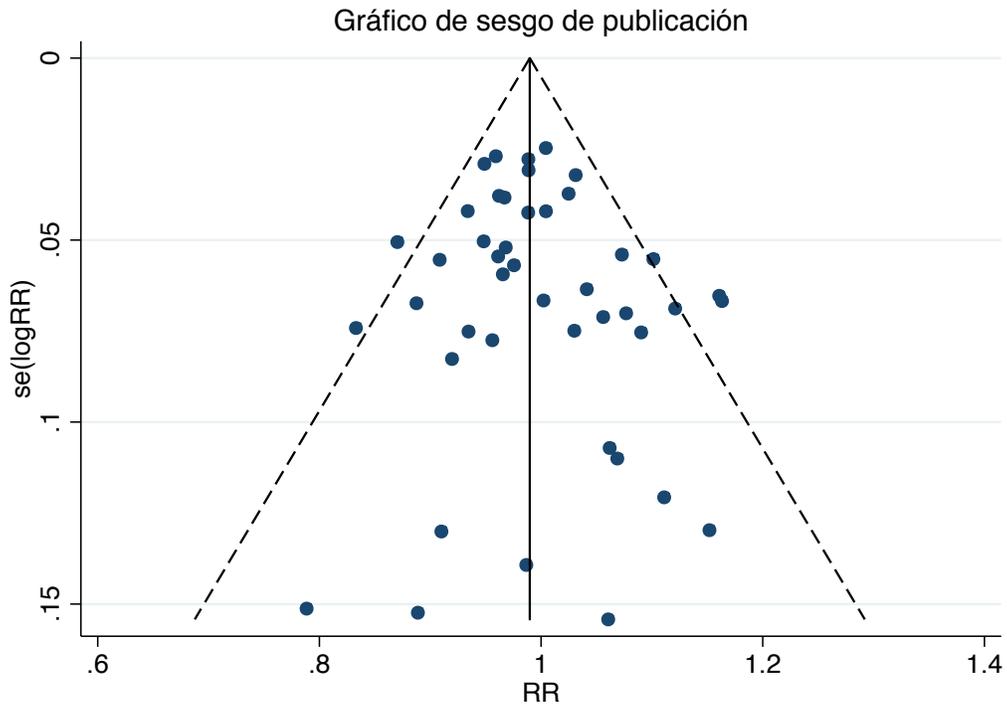




6.- Curación clínica en ancianos con IVU no complicada

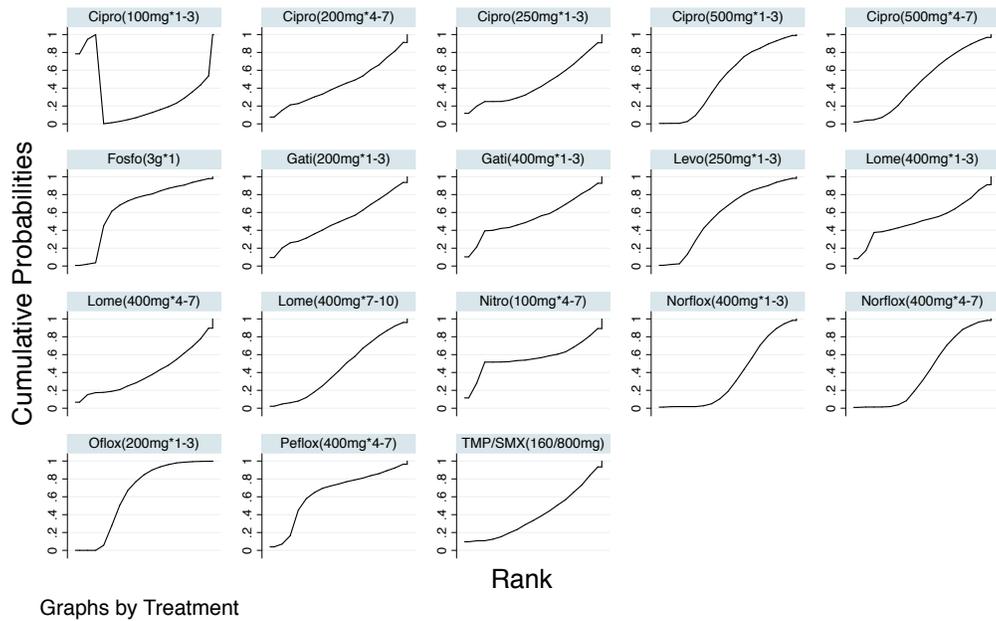
Ranking de tratamiento para IVU no complicada en ancianos para curación clínica

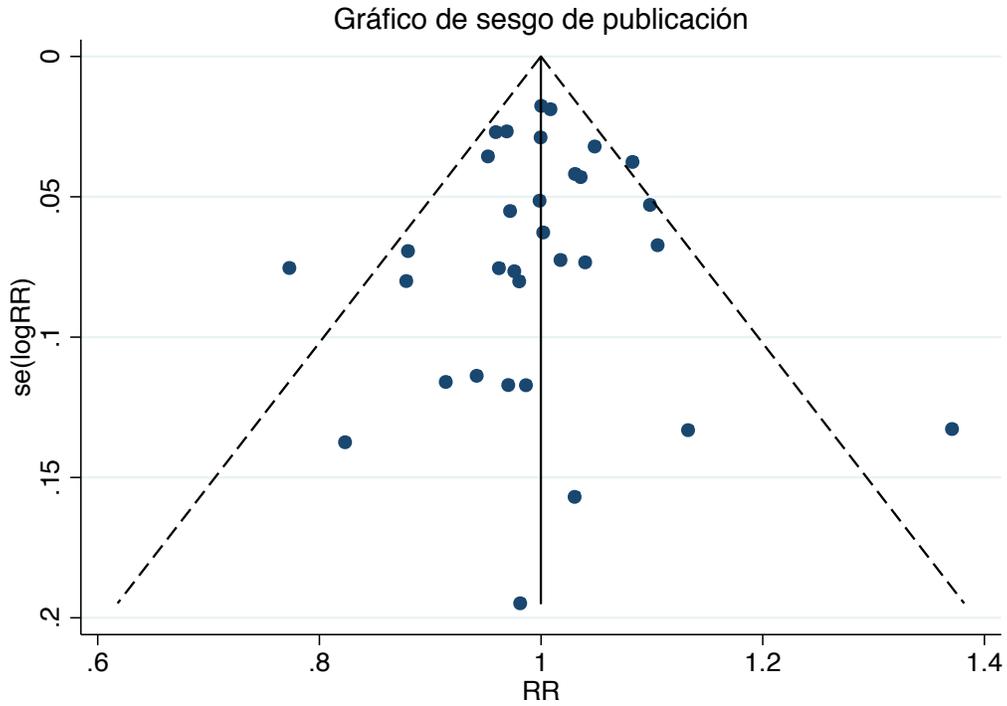




7.- Curación bacteriológica en ancianos con IVU no complicada

Ranking de tratamiento para IVU no complicada en ancianos para curación bacteriológica





8.- Curación eventos adversos en ancianos con IVU no complicada

Ranking de tratamiento para IVU no complicada en ancianos para eventos adversos

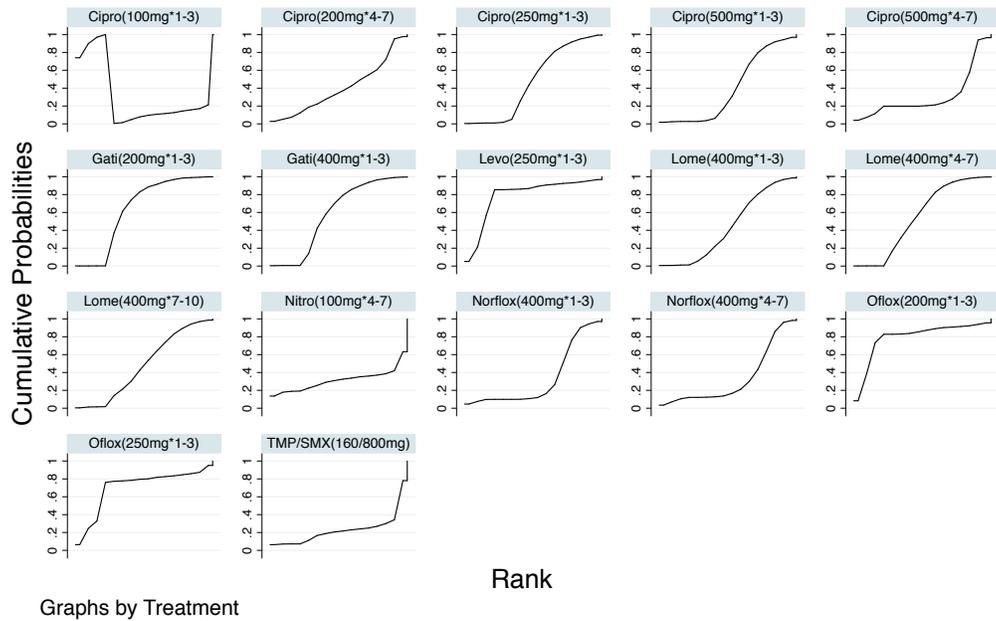
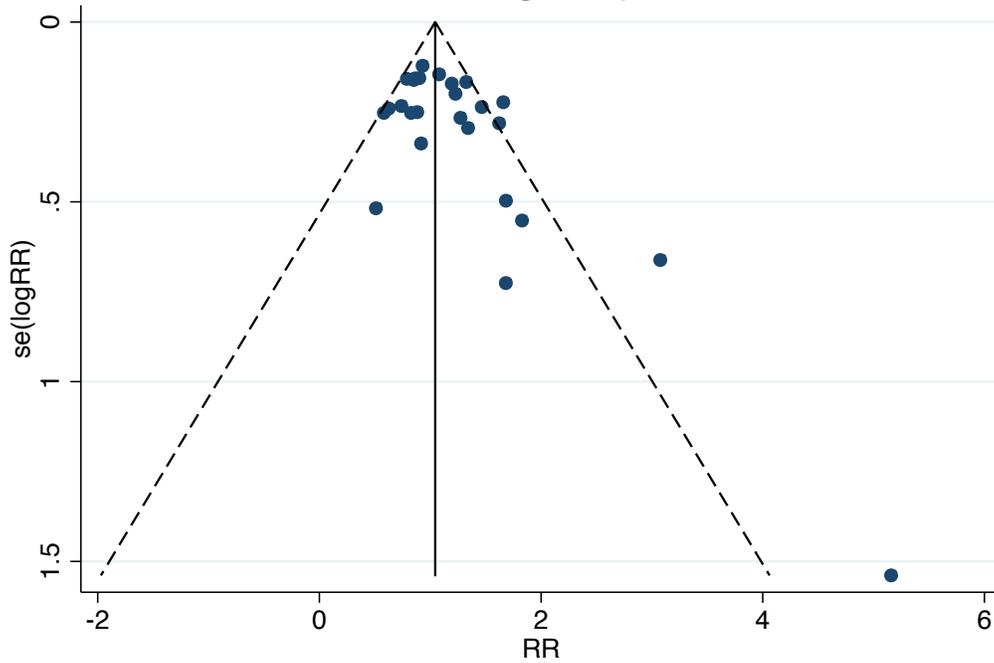


Gráfico de sesgo de publicación



9.- Recaída en ancianos con IVU no complicada

Ranking de tratamiento para IVU no complicada en ancianos para recaída

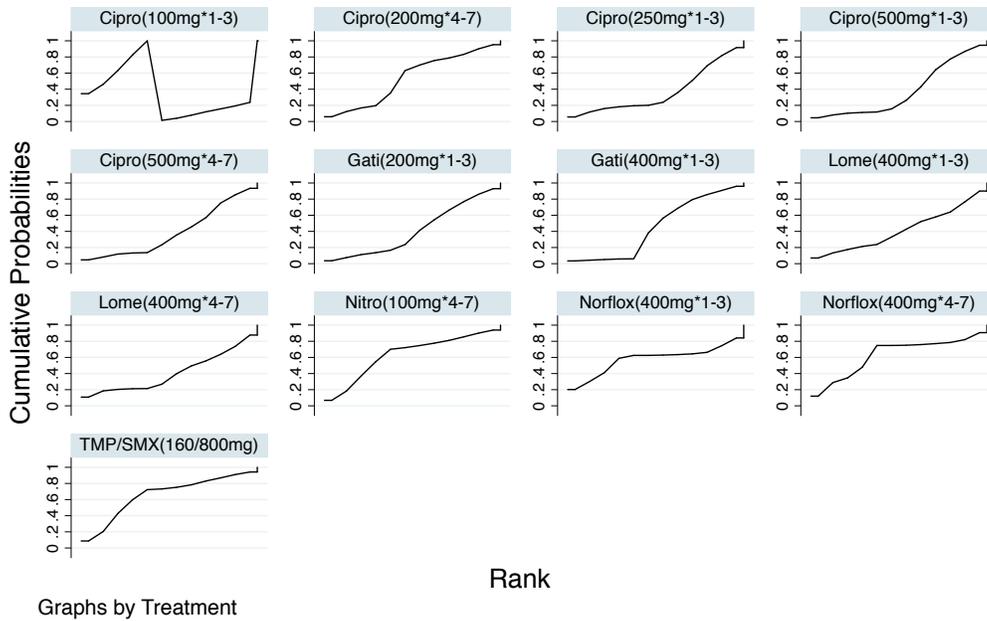
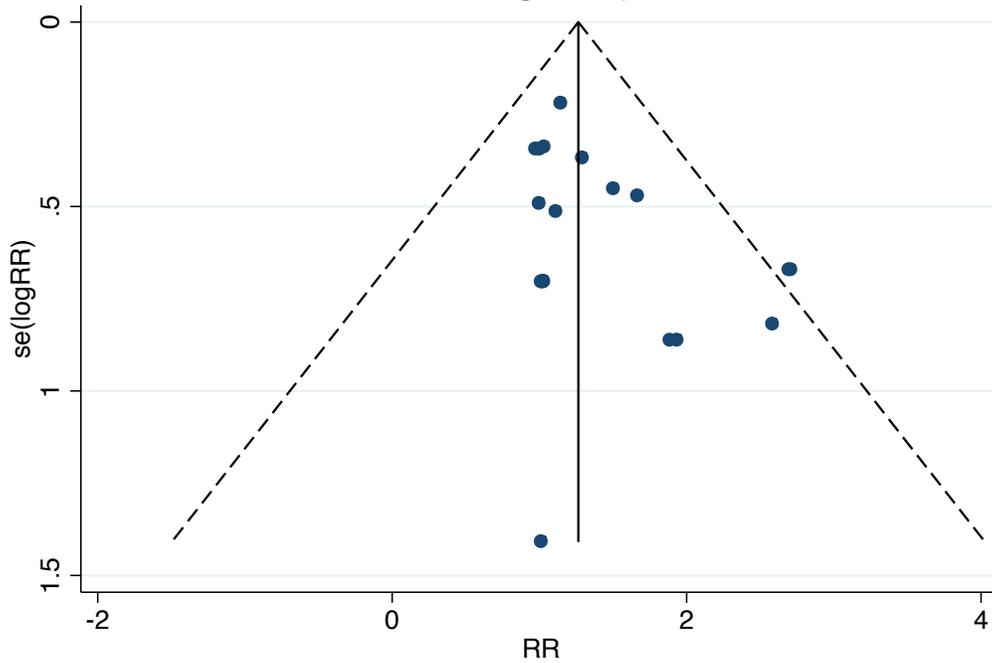
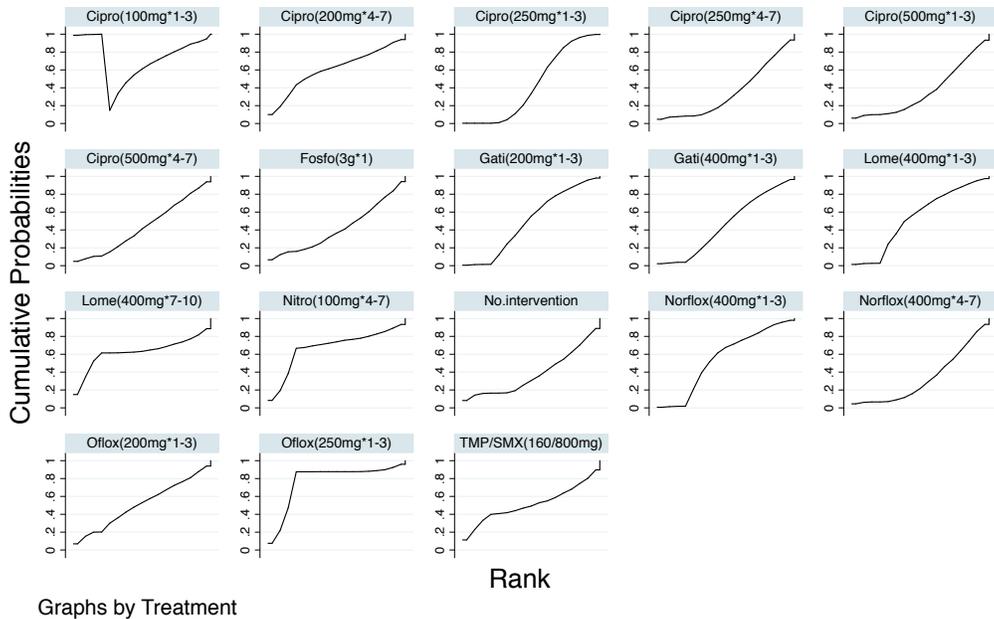


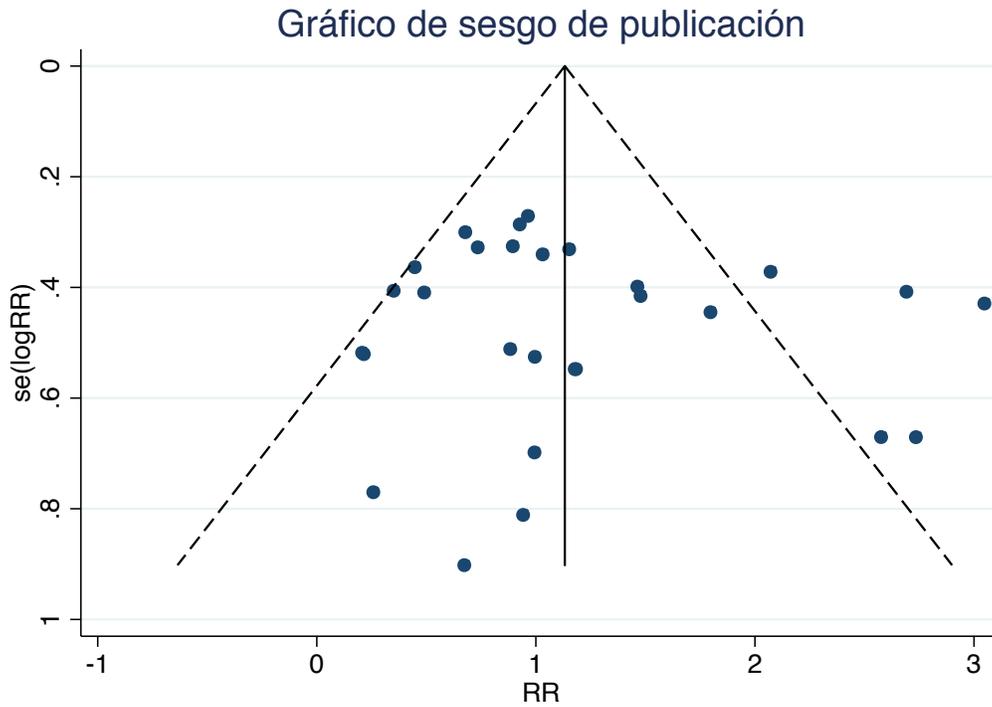
Gráfico de sesgo de publicación



10.- Resistencia en ancianos con IVU no complicada

Ranking de tratamiento para IVU no complicada en ancianos para recaída





11.- Curación clínica en adultos con IVU complicada

Ranking de tratamiento para IVU complicada en adultos para curación clínica

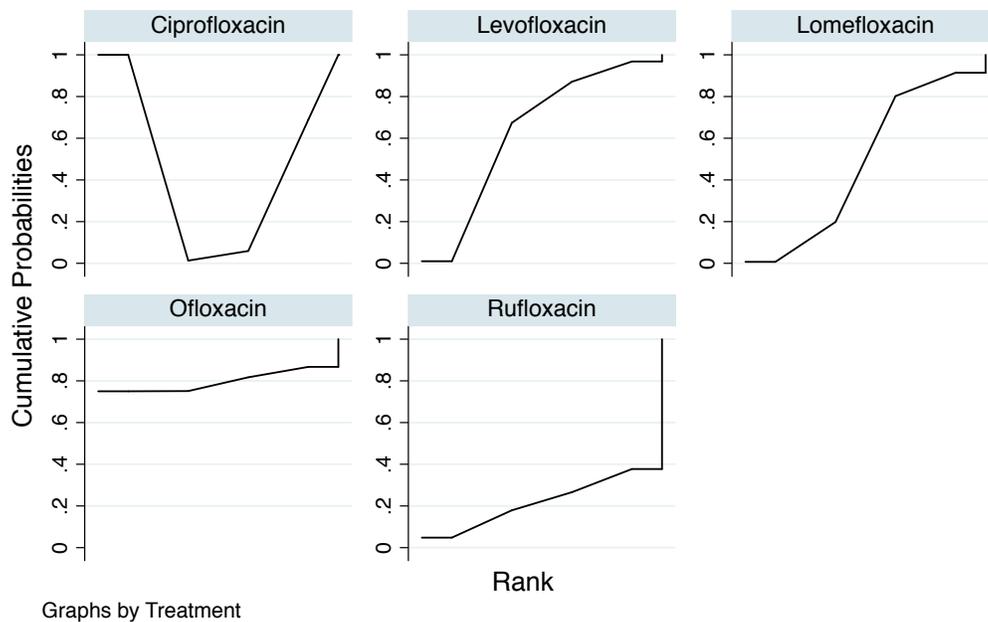
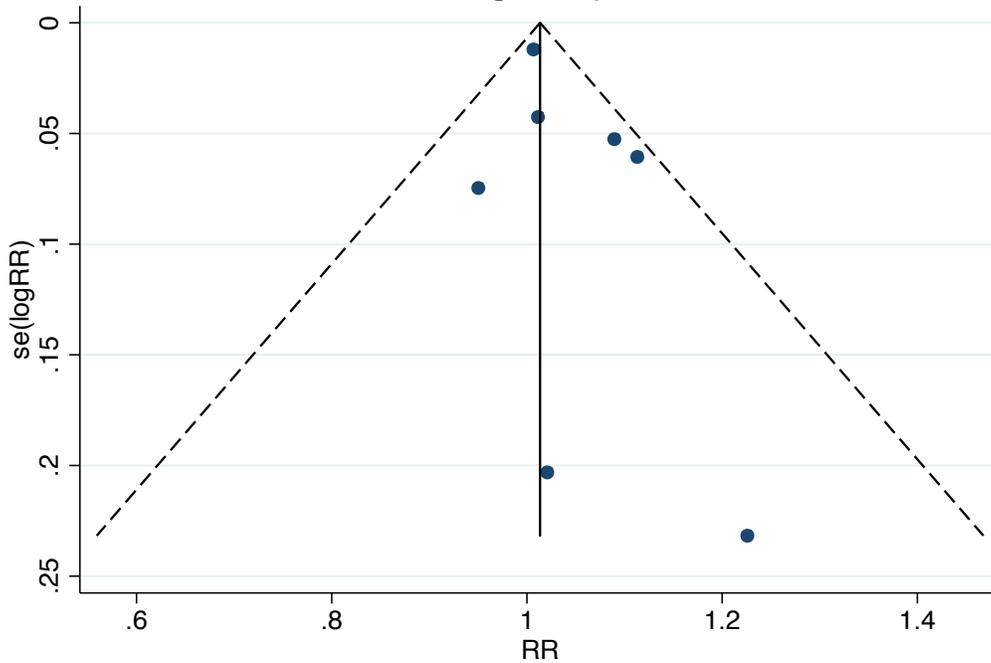
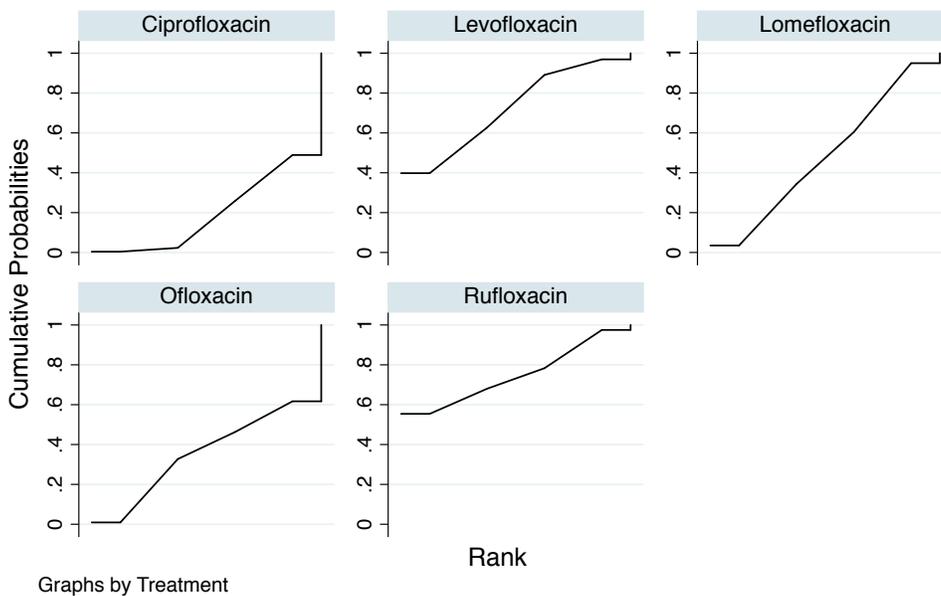


Gráfico sesgo de publicación



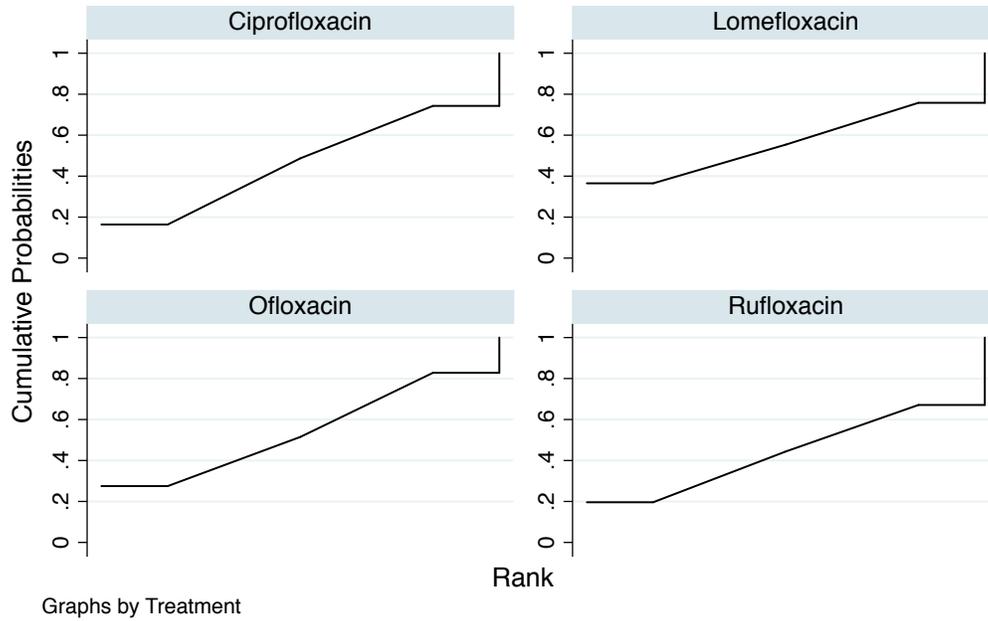
12.- Curación bacteriológica en adultos con IVU complicada

Ranking de tratamiento para IVU complicada en adultos para curación bacteriológica



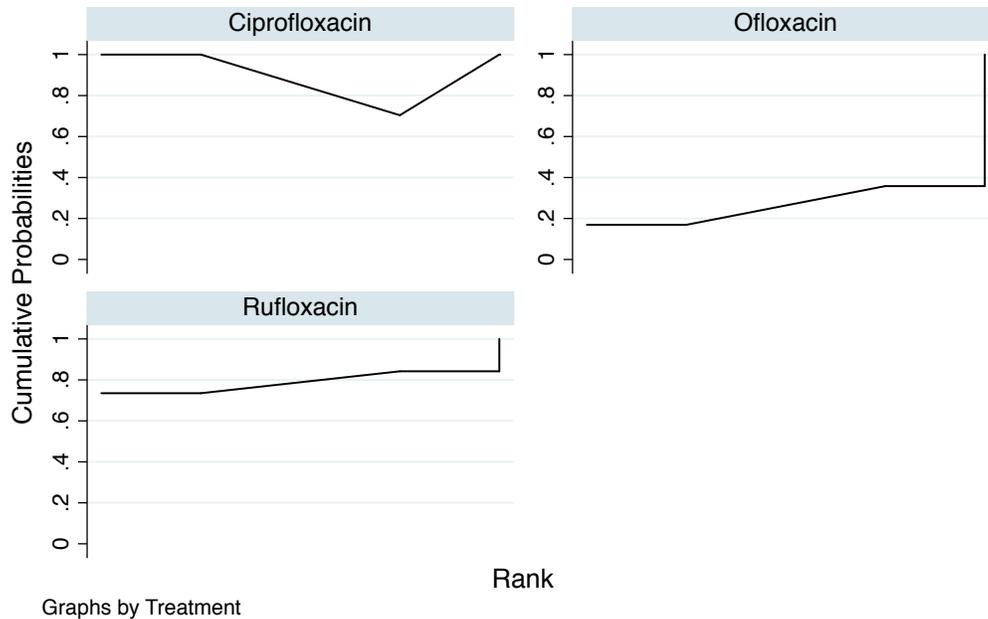
12.- Eventos adversos en adultos con IVU complicada

Ranking de tratamiento para IVU complicada en adultos para eventos adversos



13.- Recaída en adultos con IVU complicada

Ranking de tratamiento para IVU complicada en adultos para recaída



Bibliografía

- Anderson RU. Management of lower urinary tract infections and cystitis. *Urologic Clinics of North America* 1999;26(4):729-35.
- Booth JL, Mullen AB, Thomson DAM, Johnstone C, Galbraith SJ, Bryson SM, McGovern E. Antibiotic treatment of urinary tract infection by community pharmacists: a cross-sectional Study. *British Journal of General Practice* 2013.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;50(6):683-91.
- Calderon-Jaimes E, Casanova-Román G, Galindo-Fraga A, Gutiérrez-Escoto P, Landa-Juárez S, Moreno-Espinosa S, Et al. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en vías urinarias: un enfoque multidisciplinario para casos no complicados. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70:3-10.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-88.
- Domingo AA. La infección del tracto urinario en la práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2010;11:556-58.
- Duane S, Callan A, Galvin S, Murphy AW, Domegan C, O'Shea E, et al. Supporting the improvement and management of prescribing for urinary tracts infections (SIMPIe) protocol for a cluster randomized trial. *Trials* 2013;14:441.
- García-Viejo A, Noguerado Asensio A, et al. La infección del tracto urinario en los servicios de medicina interna. *Rev Clin Esp* 2010;210:537-44.
- Gobernado M, Romá E, Planells C. Quinolonas. Breve panorama de sus efectos adversos. *Revista Española de Quimioterapia* 1999;12(3):sn.
- Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting. A review. *JAMA* 2014;312:1677-84.
- Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Statistics in Medicine* 2006;25(20):3443-57.
- Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2000). *BMC Infectious Diseases* 2013;13:9.
- Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. *Journal of the American Statistical Association* 2006;101(474):447-59.
- Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women (Review). *The Cochrane Database of Systematic Review* 2008;3:CD001535.

- Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta analysis. *Stat Med* 2001;20 (4):641-54.
- Milo G, Katchman MG, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;2:CD004682.
- Monroy C, Mañas MD, Santamaría A, Clemente MI. Resistencia antibiótica en la infección del tracto urinario e identificación de los factores de riesgo asociados. *Rev Clin Esp* 2010;10:589-96.
- Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;4:CD003237.
- Rafalsky VV, Andreeva IV, Rjabkova EL. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;3:CD003597.
- Salanti G, Ades AE, Ionnidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(2):163-171.
- Schmiemann G, Gágyor I, Hummers- Pradier E, Bleidorn J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice- an observational study. *BMC Urology* 2012;12:33.
- Wagenlehner F, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections, including pyelonephritis: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* 2015;385:1949-56.
- White IR, Barrett JK, Jackson D, Higgins JP. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: model estimation using multivariate meta-regression.. *Research Synthesis Methods* 2012;3(2):111-25.
- Zalmanovici TA, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;10:CD007182.

Referencias de los estudios incluidos

- Andrade 1992
Andrade J, Flores A, Lopez P, Aguirre G, Morfin R, Rodriguez E. Comparison of the safety and efficacy of Lomefloxacin and Trimethoprim/Sulfamethoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infections: Results from a multicenter study. *American Journal of Medicine* 1992;92(4A):71S-4S.
- Arredondo 2004
Arredondo G J, Figueroa D R, Rosas A, Jáuregui A, Corral M, Costo A, Mauricio M R, Ríos F A, Amábile C, Hernández O G, Olguín J, Cardeñosa G O.. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract

infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004;54:840-43.

- Auquer 2002

Auquer F, Córdón F, Gorina E, Caballero JC, Adalid C, Batlle J and the Urinary Tract Infection Study Group. Single-dose ciprofloxacin versus 3 days of norfloxacin in uncomplicated urinary tract infections in women. *Clinical Microbiology and Infection* 2002;8:50-4.

- Bailey 1993

Bailey R, Smith A, Peddie B. Lomefloxacin compared with trimethoprim for the treatment of women with cystitis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1993;3:129-32.

- Basista 1991

Basista MP. Randomized study to evaluate efficacy and safety of ofloxacin vs. trimethoprim and sulfamethoxazole in treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Urology* 1997;37(3):21-7.

- Carmignani 2005

Carmignani G, De Rose A, Olivieri L, Salvatori E, Rosignoli M T, Dionisio P.. Plulifloxacin versus Ciprofloxacin in the treatment of adults with complicated urinary tract infections. *Urologia Internationalis* 2005;74:326-31.

- Ceran 2010

Ceran N, Mert D, Yuksel F, Erdem I, Adalati R, Ozyurek S, Goktas P. A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2010;16:424-30.

- Chen 2012

Chen Y, Yang H, Lu G, Wu X, Huang W, Wu Y, Lv X, Wu G, Zhang G, Li Q, Sun Y. Prulifloxacin versus Levofloxacin in the treatment of respiratory and urinary tract infections: A multicentre, double-blind, randomized controlled clinical Trial. *Chemotherapy* 2012;58:249-56.

- Childs 1993

Childs S. Fleroxacin versus Norfloxacin for oral treatment of serious urinary tract infections. *American Journal of Medicine* 1993;94(3A):3A-105S.

- Cox 1992

Cox CE, Serfer HS, Mena HR, Briefer C, Childs SJ, Gordon SF, et al.. Ofloxacin versus trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clinical Therapeutics* 1992;14(3):446-57.

- Cox 2002

Cox C, Marbury T, Pittman W, Brown G, Auerbach S, Fox B, Yang J. A randomized, double-blind, multicenter comparison of gatifloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection and pyelonephritis. *Clinical Therapeutics* 2002;24:223-36.

- Fourcroy 2005
Fourcroy J, Berner B, Chiang Y, Cramer M, Rowe L, Shore N. Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005;49(10):4137-43.
- Frankenschmidt 1997a
Frankenschmidt A, Naber K, Bischoff W, Kullmann K. Once-daily fleroxacin versus twice-daily ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *Journal of Urology* 1997;158:1494-99.
- Frankenschmidt 1997b
Frankenschmidt A, Naber K, Bischoff W, Kullmann K. Once-daily fleroxacin versus twice-daily ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *Journal of Urology* 1997;158:1494-99.
- Garlando 1987
Garlando F, Rietiker S, Täuber M, Flepp M, Meier B, Lüthy R. Single-dose ciprofloxacin at 100 versus 250 mg for treatment of uncomplicated urinary tract infections in women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987;31(2):354-56.
- Gomolin 2001
Gomolin I, Siami P, Reuning J, Haverstock D, Heyd A, the Oral Suspension Study Group. Efficacy and safety of ciprofloxacin oral suspension versus trimethoprim-sulfamethoxazole oral suspension for treatment of older women with acute urinary tract infection. *Journal of the American Geriatrics Society* 2001;49:1606-13.
- Gottlieb 1995
Gottlieb 1995. Comparison of enoxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of patients with complicated urinary tract infection. *Clinical Therapeutics* 1995;17(3):493-502.
- Guibert 1992
Guibert J, Capron M. Uncomplicated urinary tract infections: Lomefloxacin versus Trimethoprim/sulphamethoxazole. *Journal of International Medical Research* 1992;20:467-74.
- Henry 1986
Henry N, Schultz H, Grubbs N, Muller S, Ilstrup D, Wilson W. Comparison of ciprofloxacin and co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1986;18(Suppl D):103-6.
- Henry 1998
Henry D, Ellison W, Sullivan J, Mansfield D, Magner D, Dorr M, Talbot G, The sparfloxacin multicenter UUTI study group. Treatment of community-acquired acute uncomplicated urinary tract infection with Sparfloxacin versus Ofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42(9):2262-66.

- Henry 1999
Henry D, Nenad R, Iravani A, Tice A, Mansfield D, Magner D, Dorr M, Talbot G, the Sparfloxacin multicenter uncomplicated urinary tract infection study group. Comparison of Sparfloxacin and Ciprofloxacin in the treatment of community-acquired acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Clinical Therapeutics* 1999;21(6):966-81.
- Henry 2002
Henry D, Bettis R, Riffer E, Haverstock D, Kowalsky S, Manning K, Hammed K, Church D. Comparison of once-daily extended-release Ciprofloxacin and conventional twice-daily Ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clinical Therapeutics* 2002;24(12):2088-2104.
- Hooton 1991
Hooton T, Johnson C, Winter C, Kuwamura L, Rogers M, Roberts P, Stamm W. Single-dose and three-day regimens of Ofloxacin versus Trimethoprim-Sulfamethoxazole for acute cystitis in women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1991;35(7):1479-83.
- Iravani 1991
Iravani A. Comparative, double-blind, prospective, multicenter trial of Temofloxacin versus Trimethoprim-Sulfamethoxazole in uncomplicated urinary tract infections in women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1991;35(9):1777-81.
- Iravani 1992
Iravani A. Norfloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in adults. *American Journal of Medicine* 1992;92(4A):75S-81S.
- Iravani 1993
Iravani A. Multicenter study of single-dose and multiple-dose Felroxacin versus Ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *American Journal of Medicine* 1993;94(3A):89S-96S.
- Iravani 1995a
Iravani A, Tice A, McCarty J, Sikes D, Nolen T, Gallis H, Whalen E, Tosiello R, Heyd A, Kowalsky S, Echols R. Short-course Ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women: The minimum effective dose. *Archives of Internal Medicine* 1995;155:485-94.
- Iravani 1995b
Iravani A, Tice A, McCarty J, Sikes D, Nolen T, Gallis H, Whalen E, Tosiello R, Heyd A, Kowalsky S, Echols R. Short-course Ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women: The minimum effective dose. *Archives of Internal Medicine* 1995;155:485-94.
- Iravani 1995c
Iravani A, Tice A, McCarty J, Sikes D, Nolen T, Gallis H, Whalen E, Tosiello R, Heyd A, Kowalsky S, Echols R. Short-course Ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women: The minimum effective dose. *Archives of Internal Medicine* 1995;155:485-94.

- Iravani 1999
Iravani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky S, Echols R, Urinary tract infection group. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;43(A):67-75.
- Jardin 1995
Jardin A, Cesana N, French multicenter urinary tract infection-rufloxacin group. Randomized, double-blind comparison of single-dose regimens of Rufloxacin and Pefloxacin for acute uncomplicated cystitis in women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995;39(1):215-20.
- Kadiri 1999
Kadiri S, Ajayi SO, Toki RA. Quinolones for short-term treatment of uncomplicated urinary tract infection. *East African Medical Journal* 1999;76(10):587-9.
- Kawada 1999
Kawada Y, Saka Y, Kumamoto Y, Hirose T, Kawab K, Oshi M, Oishi Y, Onodera A, Saito I, Kawamura N, Suzuki K, Fujita K, Naide Y, Okada K, Moridono S, Matsui T, Omory H, Ono Y, Kagawa, Fujita Y, Kumazawa J, Matsumoto T, Oi Y, Kawajara M, Watanabe K, Nakajima M, Ohashi K.. Comparison of Gatifloxacin and Levofloxacin for complicated urinary tract infection. *Nihon Kagaku Ryoho Gakkai Zasshi* 1999;47(10):662-79.
- Klimberg 1998
Klimberg I, Cox C, Fowler C, King W, Kim S, Callery-D´Amico S. A controlled trial of Levofloxacin and Lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology* 1998;51(4):610-15.
- Krcmery 1999
Krcmery S, Naber K, German Ciprofloxacin UTI Study group. Ciprofloxacin once versus twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1999;11:133-38.
- Kromann 1988
Kromann-Andersen B, Sommer P, Pers C, Larsen V, Rasmussen F. Ofloxacin compared with ciprofloxacin in the treatment of complicated lower urinary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1988;22(C):143-47.
- Mattina 1993
Mattina R, Cocuzza C, Cesana M, the Italian Multicentre UTI Rufloxacin Group. Rufloxacin once daily versus ofloxacin twice daily for treatment of complicated cystitis and upper urinary tract infections. *Infection* 1993;21(2):106-11.
- McCarty 1999
McCarty J, Richard G, Huck W, Tucker R, Tosiello R, Shan M, Heyd A, Echols R, the Ciprofloxacin urinary tract infection group. A randomized trial of short-course Ciprofloxacin, Ofloxacin, or Trimethoprim/Sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. *American Journal of Medicine* 1999;106:292-99.

- Miao 2006
Miao J, Liang DR, Luo Z, Wu JL, Jian N, Huang YR. A multicenter randomized controlled clinical study of pazufloxacin versus levofloxacin in the treatment of acute urinary tract infections. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy* 2006;6(1):7-12.
- Mombelli 1999
Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Franciulli M. Oral vs intravenous Ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infection. A prospective randomized clinical trial. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:53-8.
- Naber 1993
Naber K, Sigl G. Fleroxacin versus Ofloxacin in patients with complicated urinary tract infection: A controlled clinical study. *American Journal of Medicine* 1993;94(3A):114S-17S.
- Naber 1996
Naber K, Di Silverio F, Geddes A, Guibert J. comparative efficacy of sparfloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1996;37(A):135-44.
- Naber 2004
Naber K, Allin D, Clarysse L, Haworth D, James I, Raini C, Scheneider H, Wall A, Weitz P, Hopkins G, Ankel-Fuchs D. Gatifloxacin 400 mg as a single shot or 200 mg once daily for 3 days is as effective as ciprofloxacin 250 mg twice daily for the treatment of patients with uncomplicated urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2004;23:596-605.
- Neringer 1992
Neringer R, Forsgren A, Hansson C, Ode B, The South Swedish Lolex study group. Lomefloxacin versus Norfloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections: Three-day versus seven-day treatment. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1992;24:773-80.
- Nicolle 1993
Nicolle L, DuBois J, Martel A, Harding G, Shafran S, Conly J. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infections with 3 days of Lomefloxacin compared with treatment with 3 days of Norfloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993;37(3):574-79.
- Nicolle 1994
Nicolle L, Louie T, Dubois J, Martel A, Harding G, Sinave C. Treatment of complicated urinary tract infections with Lomefloxacin compared with that with Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1994;38(6):1368-73.
- Özcan 2011
Özcan L, Yilmaz S, Pekdemir M, Yaka E. Comparison effectiveness of Fosfomysin trometamol and Ciprofloxacin in treating uncomplicated urinary tract infections. *Turkish Journal of Emergency Medicine* 2011;11(3):104-9.

- Palma 1994
Palma P.C.R., Souza H.H.B.P., Rodrigues Netto Jr. N., Srougi M., Henrique A. Comparative study of efficacy and tolerability of lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Revista Brasileira de Medicina* 1994;51(9):1348-50.
- Peterson 2008
Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher A, Kahn J. Levofloxacin 750 mg once-daily for five days with Ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008;71(1):17-22.
- Pfau 1993
Pfau A, Sacks T. Single dose quinolone treatment in acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Journal of Urology* 1993;149:532-34.
- Piipo 1990
Piipo T, Pitkajarvi T, Salo SA. Three-day versus seven day treatment with norfloxacin in acute cystitis. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 1990;47(4):644-53.
- Pisani 1996
Pisani E, Bartoletti R, Trinchieri A, Rizzo M. Lomefloxacin versus Ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections: a multicenter study. *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)* 1996;8(3):210-13.
- Pittman 1993
Pittman W, Moon J, Hamrick L, Cox C, Clark J, Childs S, Pizzuti D, Fredericks J, Clair P. Randomized double-blind trial of high- and low-dose Fleroxacin versus Norfloxacin for complicated urinary tract infection. *American Journal of Medicine* 1993;94(3A):101S-4S.
- Pummer 1993
Pummer K. Fleroxacin versus Norfloxacin in the treatment of urinary tract infections: A multicenter, double-blind, prospective, randomized, comparative study. *American Journal of Medicine* 1993;94(3A):108S-13S.
- Richard 1998
Richard G, Klimberg I, Fowler C, Callery-D'Amico C, Kim S. Levofloxacin versus Ciprofloxacin versus Lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology* 1998;51(1):51-5.
- Richard 1998b
Richard G, DeAbate C, Rouff G, Corrado M, Fowler C, Morgan N. A double-blind, randomized trial of the efficacy and safety of short-course, once-daily Levofloxacin versus Ofloxacin twice daily in uncomplicated urinary tract infections. *Infectious Diseases in Clinical Practice (Baltimore, Md.)* 1998;9:323-29.
- Richard 2002
Richard G, Mathew C, Kirstein J, Orchard D, Yang J. Single-dose fluoroquinolone therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in women: results from a randomized, double-blind, multicenter trial comparing single-dose to 3-day fluoroquinolone regimens. *Urology* 2002;59(3):334-9.

- Sandberg 2012
Sandberg T, Skoog G, Hermansson A, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergard A, Otto G, Settergren B, Ekman G. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, no-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:484-90.
- Stein 1987
Stein GE, Mummaw N, Goldstein EJ, Boyko EJ, Reller LB, Kurtz TO, et al. A multicenter comparative trial of three-day norfloxacin vs ten-day sulfamethoxazole and trimethoprim for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Archives of Internal Medicine* 1987;147(10):1760-2.
- Stein 1992
Stein G, Philip E. Comparison of three-day Temafloxacin with seven-day Ciprofloxacin treatment of urinary tract infections in women. *Journal of Family Practice* 1992;34(2):180-84.
- Talan 2004
Talan D, Klimberg I, Nicolle L, Song J, Kowalsky S, Church D. Once daily, extended release Ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis. *Journal of Urology* 2004;171(734-39).
- Trienekens 1993
Trienekens T, London N, Houben A, Dejong R, Stobberingh E. Treating acute urinary tract infections. An RCT of 3-day versus 7-day Norfloxacin. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien* 1993;39:514-18.
- Tsugawa 1999
Tsugawa M, Nasu Y, Kumon H, Ohmori H, Nanba K, Kondo K, Kaneshige T, Irie S, Nishimura M, Hayashi T, Akaeda T, Saika T, Maki Y, Kishi M, Asahi T, Hayata S, Akagi T, Uno S, Saegusa M, Nishitani Y, Hata K, Yamada D, Saito T, Oguma K. Comparative study on 3-day and 7-day treatment with gatifloxacin in acute uncomplicated cystitis. *Japanese Journal of Chemotherapy* 1999;47(11):772-85.
- Ulleryd 2003
Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2003;35:34-9.
- Vogel 2004
Vogel T, Verreault R, Gourdeau M. Antibiotic treatment for uncomplicated urinary tract infections in the elderly: A comparison of 3-day and 7-day courses. *Canadian Medical Association Journal* 2004;170:469-73.
- Westenfelder 1992
Westenfelder M, Zeman W. A multicenter study of lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1992;2:29-32.