



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

Indicaciones y efectos adversos de la antibioterapia profiláctica en cistoscopia:

Meta-análisis y revisión sistemática de la literatura

“Indications and adverse effects of antibiotic prophylaxis in cystoscopy: Meta-analysis and systematic review.”

Tesis Doctoral

Herney Andrés García Perdomo

Granada, 2015

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autor: Herney Andrés García Perdomo

ISBN: 978-84-9125-106-4

URI: <http://hdl.handle.net/10481/40190>

**Indicaciones y efectos adversos de la antibioterapia profiláctica en cistoscopia:
Meta-análisis y revisión sistemática de la literatura**

Tesis Doctoral que presenta HERNEY ANDRES GARCIA PERDOMO para aspirar al Título de Doctor por la Universidad de Granada.

Granada, 3 de Marzo de 2015.

Director de la Tesis

D. Eladio Jiménez Mejías

Profesor Ayudante Doctor del Medicina Preventiva y Salud Pública
Universidad de Granada.



Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
Universidad de Granada

ELADIO JIMÉNEZ MEJÍAS, PROFESOR AYUDANTE DOCTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta D. HERNEY ANDRES GARCIA PERDOMO al superior juicio del Tribunal que designe la Universidad de Granada, titulada "Indicaciones y efectos adversos de la antibioterapia profiláctica en cistoscopia: Meta-análisis y revisión sistemática de la literatura", ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones que lo hacen acreedor al Título de Doctor por la Universidad de Granada, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

En Granada, 3 de Marzo de 2015.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Eladio Jiménez Mejías'.

Fdo. Eladio Jiménez Mejías

INDICE

INDICE

Agradecimientos	14
Resumen	16
1. INTRODUCCION	19
1.1 Conceptos	20
1.1.1 Cistoscopia	20
1.1.2 La infección urinaria	20
1.1.3 Signos y síntomas relacionados con el tracto urinario	21
1.1.4 Profilaxis antibiótica	21
1.2 Epidemiología descriptiva	21
1.2.1 Cistoscopia	22
1.2.2 Infección urinaria	22
1.2.3 Profilaxis antibiótica	23
1.2.3.1 Estudios experimentales	26
1.2.3.2 Guías clínicas	28
1.2.3.3 Revisión sistemática	29
1.3 Práctica clínica basada en la evidencia, fuentes de datos: Revisiones sistemáticas y meta-análisis.	30
1.3.1 Práctica clínica basada en la evidencia	30
1.3.2 Tipos de fuentes de conocimiento en ciencias de la salud basadas en la evidencia	31
1.3.3 Tipos de estudios	32
1.3.3.1 Estudios observacionales	32
1.3.3.2 Estudios experimentales	32
1.3.3.3 Estudios de síntesis de evidencia	33
1.3.3.4 Guías de práctica clínica	33
1.3.4 La evaluación de la evidencia	34
1.3.5 Origen de la información	35
1.4 Revisión sistemática y meta-análisis (concepto, tipos y herramientas)	36
1.4.1 Concepto	36
1.4.2 Tipos de revisiones sistemáticas	37
1.4.3 Conceptos importantes a tener en cuenta en el desarrollo de una RS	38

1.4.3.1 Heterogeneidad	38
1.4.3.2 Modelo de efectos fijos	38
1.4.3.3 Modelo de efectos aleatorios	38
1.4.3.4 Diagramas de embudo	39
1.4.3.5 Diagrama de bosque	39
1.4.3.6 Meta-regresión	39
1.5 Principios del meta-análisis	39
1.6 Meta-análisis de resultados dicotómicos	40
1.6.1 Métodos de Mantel-Haenszel	41
1.6.2 Método del odds ratio de peto	41
1.6.3 Método de DerSimonian-Laird	42
2. JUSTIFICACION	43
3. OBJETIVOS	45
4. METODOS	47
4.1 Primera fase: Revisión sistemática de intervención	48
4.1.1 Tipos de estudios a incluir	48
4.1.2 Participantes	48
4.1.3 Tipos de intervención	48
4.1.4 Desenlace primario	48
4.1.5 Desenlace secundario	48
4.1.6 Criterios de exclusión	48
4.2 Segunda Fase: Revisión sistemática de efectos adversos	49
4.2.1 Tipos de estudios a incluir	49
4.2.2 Participantes	49
4.2.3 Tipos de intervención	49
4.2.4 Desenlace primario	49
4.2.5 Criterios de exclusión	49
4.3 Fuentes y estrategia de búsqueda	49
4.3.1 Búsqueda electrónica	50
4.3.2 Otras fuentes de búsqueda	50
4.3.3 La estrategia	51

4.4 Idiomas a incluir	56
4.5 Extracción y análisis de los datos	56
4.5.1 Selección de estudios	56
4.5.2 Extracción de la información y manejo de los datos	57
4.5.3 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos	58
4.5.4 Evaluación de la calidad de los estudios no experimentales	61
4.6 Análisis estadístico	63
4.6.1 Medidas del efecto del tratamiento	63
4.6.2 Unidad de análisis	63
4.6.3 Manejo de los datos faltantes	64
4.6.4 Evaluación de la heterogeneidad	64
4.6.5 Evaluación de los sesgos de notificación	65
4.6.6 Síntesis de los datos	65
4.6.7 Análisis de subgrupos	66
4.6.8 Análisis de sensibilidad	66
4.7 Aspectos éticos	66
5. RESULTADOS	68
5.1 Resultados revisión sistemática de efectividad	69
5.1.1 Selección de los estudios	69
5.1.2 Características de los estudios incluidos	69
5.1.3 Características de los estudios excluidos	70
5.1.4 Riesgo de sesgo dentro de los estudios	70
5.1.5 Resultado de los estudios individuales: Infección de tracto urinario	70
5.1.6 Resultado de los estudios individuales: Bacteriuria asintomática	71
5.1.7 Riesgo de sesgo entre los estudios	71
5.2 Análisis adicionales	71
5.2.1 Análisis de subgrupos	71
5.2.1.1 Infección de tracto urinario	71
5.2.1.2 Bacteriuria asintomática	72
5.2.2 Análisis de sensibilidad	73
5.2.3 Análisis de sesgo de publicación	73

5.2.4 Evaluación GRADE	73
5.2.5 Meta-regresión	74
5.3 Resultados revisión sistemática efectos adversos	74
5.3.1 Selección de los estudios	74
5.3.2 Características de los estudios incluidos	74
5.3.3 Características de los estudios excluidos	75
5.3.4 Evaluación de la calidad del reporte y conducción de los eventos adversos en los estudios incluidos	75
5.3.5 Resultado de los estudios individuales: Eventos adversos	75
6. DISCUSION	76
6.1 Discusión meta-análisis de efectividad	77
6.1.1 Discusión de los resultados	77
6.1.1.1 Resumen de los principales hallazgos	77
6.1.1.2 Intervenciones para prevención de infección urinaria	77
6.1.1.3 Intervenciones para prevención de bacteriuria asintomática	79
6.1.2 Discusión de la metodología	80
6.1.2.1 Limitaciones de la búsqueda	80
6.1.2.2 Evaluación de las fuentes de sesgo	80
6.1.2.3 Evaluación de la heterogeneidad	81
6.1.2.4 Evaluación del sesgo de publicación	81
6.1.3 Implicaciones prácticas	82
6.1.4. Investigación futura	82
6.2 Discusión meta-análisis de efectos adversos	83
6.2.1 Discusión de los resultados	83
6.2.2 Discusión de la metodología	84
6.2.3. Investigación futura	84
7. CONCLUSIONES	86
8. REFERENCIAS	89
9. FIGURAS Y TABLAS	95
9.1 Figura Selección de los estudios	96
9.2 Figura Riesgo de sesgo para cada uno de los estudios	97

9.3 Figura Riesgo de sesgo para todos los estudios	97
9.4 Figura Antibiótico vs cualquier otra intervención, desenlace: 1.1 Infección de tracto urinario	98
9.5. Figura Antibiótico vs no intervención, desenlace: 2.1 Infección de tracto urinario	98
9.6 Figura Antibiótico vs placebo, desenlace: 3.2 Bacteriuria asintomática	98
9.7 Figura Antibiótico vs cualquier otra intervención, desenlace: 1.2 Bacteriuria asintomática	98
9.8 Figura Antibiótico vs no intervención, desenlace: 2.2 Bacteriuria asintomática	99
9.9 Figura Antibiótico vs Placebo, desenlace: 3.1 Infección de tracto urinario	99
9.10 Figura Tipo de antibiótico, desenlace: 5.1 Infección de tracto urinario	99
9.11 Figura Tiempo a la evaluación, desenlace: 6.1 Infección de tracto urinario	100
9.12 Figura Situación geográfica, desenlace: 7.1 Infección de tracto urinario	100
9.13 Figura Tipo de administración, desenlace: 8.1 Infección de tracto urinario	101
9.14 Figura Tipo de intervención, desenlace: 4.1 Bacteriuria asintomática	101
9.15 Figura Tipo de antibiótico, desenlace: 5.2 Bacteriuria	102
9.16 Figura Tiempo a la evaluación, desenlace: 6.2 Bacteriuria asintomática	102
9.17 Figura Situación geográfica, desenlace: 7.2 Bacteriuria asintomática	103
9.18 Figura Tipo de administración, desenlace: 8.2 Bacteriuria asintomática	103
9.19 Figura Funnel plot antibiótico vs cualquier otras intervención, desenlace: 1.1 Infección de tracto urinario.	104
9.20 Figura Funnel plot antibiótico vs no intervención, desenlace: 2.1 Infección de tracto urinario	104
9.21 Figura Funnel plot Tiempo a la evaluación, desenlace: 6.1 Infección de tracto urinario	104
9.22 Figura Funnel plot Tipo de antibiótico, desenlace: 5.1 Infección de tracto urinario	105
9.23 Figura Funnel plot Situación geográfica, desenlace: 7.1 Infección de tracto urinario	105
9.24 Figura Funnel plot Tipo de administración, desenlace: 8.1 Infección de tracto urinario	105
9.25 Figura Funnel plot Antibiótico vs cualquier otra intervención, desenlace: 1.2 Bacteriuria asintomática	106
9.26 Figura Funnel plot Antibiótico vs no intervención, desenlace: 2.2 Bacteriuria asintomática	

	106
9.27 Figura Funnel plot Tipo de intervención, desenlace: 4.1 Bacteriuria asintomática	106
9.28 Figura Funnel plot Situación geográfica, desenlace: 7.2 Bacteriuria asintomática	107
9.29 Figura Funnel plot Tiempo a la evaluación, desenlace: 6.2 Bacteriuria asintomática	107
9.30 Figura Funnel plot Tipo de antibiótico, desenlace: 5.2 Bacteriuria asintomática	107
9.31 Figura Funnel plot Tipo de administración, desenlace: 8.2 Bacteriuria asintomática	108
9.32 Figura Análisis de subgrupo por riesgo de sesgo: Infección de tracto urinario	108
9.33 Figura Análisis de subgrupo por riesgo de sesgo: Bacteriuria asintomática	109
9.34 Selección de los estudios. Eventos Adversos	110
9.35 Tabla Artículos que incluyen infección unaria como desenlace	110
9.36 Tabla Artículos que incluyen bacteriuria como desenlace	111
9.37 Tabla. Características de los estudios incluidos	111
9.38 Tabla. Características de los estudios excluidos	117
9.39 Tabla. Evaluación de riesgo de sesgo por cada uno de los artículos	118
9.40 Tabla Resumen del análisis de datos.	122
9.41 Tabla Resumen de eventos: Análisis de subgrupos	123
9.42 Tabla Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE	125
9.43 Tabla Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE 2	126
9.44 Tabla Características de los estudios excluidos. Efectos adversos	126
9.45 Tabla Evaluación de los eventos adversos García-Perdomo, 2013	126
9.46 Tabla Evaluación de los eventos adversos Jiménez-Cruz, 1993	127
10. ANEXOS	129
10.1 Variables para el formato de extracción de datos	130
10.2 Extracción de datos para desenlaces categóricos	131
10.3 Características de los estudios incluidos	131
10.4 Tipos de sesgos por dominios de la herramienta Cochrane y su evaluación	133
10.5 Interpretación del riesgo de sesgo	139
10.6 Tabla para evaluación de riesgo de sesgo	140
10.7 Eventos adversos posibles	142
10.8 Escala de evaluación de la calidad Newcastle- Ottawa: Estudios de casos y controles y cohortes	143

10.9 Selección y extracción de la información	147
10.10 Carta aceptación International Brazilian Journal of Urology	148
10.11 Versión final aceptada International Brazilian Journal of Urology	149
10.12 Artículo aceptado Anesthesia and clinical research	161

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi guía y sustento en cada una de las actividades que realizo.

A mis padres por haberme concebido y criado de la mejor manera posible. A pesar de todas las dificultades que se pudieran presentar, siempre han estado allí para lo que necesite.

A mi esposa y mi hija, son el motor de mi vida, lo mejor que me ha pasado y quienes me soportan en estas ideas locas de estudio y desarrollo personal y profesional.

A la vida por dejarse vivir.

RESUMEN

RESUMEN

En el momento actual existe respecto a la indicación o no de profilaxis antibiótica previa a la cistoscopia, una gran variabilidad en los tipos de estudios y sus metodologías. En la práctica urológica convencional, se aprecia que los protocolos de cistoscopia con respecto a la intervención antibiótica varían de acuerdo a los intereses de cada urólogo e institución. Incluso se observan conductas basadas únicamente en la experiencia clínica y no en la evidencia. Las guías clínicas encontradas, sugieren que no se debe utilizar antibiótico profiláctico en pacientes sin factores de riesgo sometidos a cistoscopia. De acuerdo a la revisión de la literatura, se evidencia gran variabilidad de indicaciones, resultados y metodologías, incluso con limitaciones importantes en la validez interna de los artículos. De este modo se hace necesaria una revisión sistemática de la literatura para resumir la mejor evidencia disponible con relación a la indicación o no de antibioterapia profiláctica en pacientes ambulatorios que se someten a una cistoscopia, incluyendo la evaluación de los efectos adversos de los antibióticos relacionados en los diferentes estudios.

OBJETIVOS

Los objetivos planteados en este estudio fueron: 1. Determinar la efectividad del uso del antibiótico profiláctico comparado con otras intervenciones en la prevención de infección de tracto urinario y la bacteriuria asintomática en pacientes sometidos a cistoscopia ambulatoria con orina estéril. 2. Identificar los principales efectos adversos relacionados con el uso profiláctico de antibióticos comparado con placebo y/o entre diferentes fármacos, en pacientes ambulatorios sometidos a cistoscopia.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática/Meta-análisis. Se realizó una estrategia de búsqueda de enero de 1980 a Diciembre de 2013, en Medline vía PubMed, CENTRAL y EMBASE. Adicionalmente se buscó en las bases de datos de experimentos clínicos registrados, resúmenes de conferencias, listas de referencias de revisiones y estudios incluidos. Se contactó a expertos en el tema buscando artículos que se pudieran incluir. No hubo restricción de lenguaje.

Dos revisores, recolectaron los datos de manera independiente, evaluaron el riesgo de sesgo con la herramienta de la Colaboración Cochrane. El desenlace primario fue infección urinaria y el

secundario fue bacteriuria asintomática, así como la evaluación de los efectos adversos de los antibióticos. Se realizó meta-análisis con un análisis de efectos fijos dada la homogeneidad encontrada en los artículos que evaluaron la efectividad. La medida del efecto fue el riesgo relativo y la diferencia de riesgos junto con sus intervalos de confianza. Las comparaciones planeadas fueron: antibiótico vs placebo y antibiótico vs no intervención.

RESULTADOS

Se incluyeron siete estudios con 3038 pacientes. Para el desenlace primario, se incluyeron cinco estudios; el riesgo relativo fue RR 0.52 IC95%(0.31-0.89) y la RD -0.012 CI95% (-0.023, -0.002) a favor de la profilaxis antibiótica. Para la bacteriuria asintomática, se incluyeron seis artículos; el RR fue 0.28 IC95% (0.2-0.39) y la RD -0.055 CI95% (-0.07, -0.039) favoreciendo la profilaxis antibiótica. De acuerdo a la evaluación GRADE, se consideró moderada calidad de la evidencia para ambos desenlaces. En el análisis por subgrupos, se encontró que solo dos estudios, tuvieron bajo riesgo de sesgo y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (RD -0.009 CI95% -0.03, 0.011).

Para la evaluación de la incidencia de efectos adversos del uso de antibióticos, se evaluaron dos estudios con 2448 pacientes. La incidencia de efectos adversos en uno de los estudios fue 0,7% en el grupo intervención (Nausea) y no hubo efectos adversos en el grupo control ni en el otro estudio incluido. No se logró realizar meta-análisis.

CONCLUSIONES

Se encontró evidencia moderada para recomendar el uso de profilaxis antibiótica para prevenir la infección urinaria y la bacteriuria asintomática en pacientes sometidos a cistoscopia con orina estéril. Aunque al analizar los estudios de buena calidad (bajo riesgo de sesgo), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Adicionalmente existe una baja incidencia de efectos adversos asociados con el uso de antibióticos profilácticos y reporte inadecuados de los mismos en los estudios incluidos.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Conceptos

1.1.1 Cistoscopia

En la práctica urológica se requiere el apoyo de diferentes ayudas diagnósticas y terapéuticas como son la cistoscopia, la urodinamia y las biopsias de próstata, de manera tal que la instrumentación de la vía urinaria se ha constituido en una de las prácticas más comunes en urología, permitiendo que sea ésta una de las áreas de investigación más importantes por las implicaciones que puede tener en la práctica clínica. La cistoscopia, también llamada uretrocistoscopia, es el procedimiento diagnóstico más frecuentemente utilizado en urología; consiste en la evaluación del sistema urinario bajo (uretra, próstata y vejiga), a través de un instrumento óptico o cistoscopio a través de la uretra (Young, Martínez, Del Rosario, & Anguizola, 1998).

Por su razonable aceptación por parte de los pacientes y las escasas molestias que en general presenta, son múltiples las indicaciones en la práctica clínica urológica: la hematuria macro o microscópica, la evaluación de los síntomas de vaciamiento o almacenamiento, el seguimiento del carcinoma urotelial, la extracción de cuerpos extraños (catéter doble j, cálculos, etc.), la planificación del acto quirúrgico o la asistencia para colocación de sondas, entre otras (Duffey & Monga, 2012). Todo ello hace muy necesario conocer sus riesgos y la necesidad de prevenir sus posibles complicaciones.

1.1.2. La infección urinaria:

La cistoscopia no es un procedimiento inocuo y también tiene complicaciones, entre las más frecuentes se encuentran: dolor, hematuria, síntomas de almacenamiento e infección urinaria. Dichos desenlaces se asocian con una mayor morbilidad e incrementos en los costos para el sistema sanitario (Almallah, Rennie, Stone, & Lancashire, 2000; Burke, Shackley, & O'Reilly, 2002; Clark & Higgs, 1990).

La infección de tracto urinario (ITU) ha sido en numerosas ocasiones, objeto de estudio tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados, reconociéndola, hoy por hoy, como la infección nosocomial más común (Foxman, 2010). La ITU también puede presentarse, de forma secundaria a la realización de una cistoscopia. Los agentes etiológicos más comunes en la ITU en general

(similares a los que se presentan en la ITU después de la cistoscopia) son: *E Coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* y *enterococo*, por lo que el antibiótico empleado para su profilaxis en caso de ser necesaria, ha de tener cobertura para estos gérmenes (Caicedo, Martínez, & Meneses, 2009; DasGupta, Sullivan, French, & O'Brien, 2009).

1.1.3. Signos y síntomas relacionados con el tracto urinario

Los síntomas del tracto urinario bajo se clasifican en tres tipos: de almacenamiento, de vaciamiento y post-micciones. Los síntomas de almacenamiento (irritativos en la vieja clasificación) son aquellos que se presentan durante la fase de almacenamiento de la vejiga y pueden presentarse tanto durante el día como en la noche. Entre ellos se encuentran: incremento en la frecuencia urinaria diurna, nocturia, urgencia e incontinencia urinaria, enuresis (diurna y nocturna) e incremento en la sensación vesical (Abrams et al., 2002; Díaz, García, & Robayo, 2011).

Los síntomas de vaciamiento (obstructivos en la vieja clasificación), son aquellos experimentados en la fase de vaciado de la vejiga y se pueden enumerar los siguientes: chorro lento, flujo disperso o dividido, flujo intermitente (intermitencia) y pujo. Se describen también aquí los síntomas postmicciones como: sensación de vaciamiento incompleto y el goteo postmiccional (Abrams et al., 2002; Díaz et al., 2011).

1.1.4. Profilaxis antibiótica:

La profilaxis antibiótica consiste en la administración de antibióticos antes, durante o después de un procedimiento invasivo diagnóstico, terapéutico o quirúrgico, con el fin de inhibir el crecimiento de bacterias contaminantes, de tal manera que se logre disminuir el riesgo de infección (NICE, 2008). Es bien conocido que el empleo de antibióticos profilácticos puede favorecer la proliferación de gérmenes resistentes a los antibióticos de uso convencional, en especial en los procedimientos quirúrgicos, sin embargo, no se conoce claramente en procedimientos diagnósticos invasivos como la cistoscopia (NICE, 2008).

Diversos estudios experimentales han demostrado la eficacia de la profilaxis antibiótica prequirúrgica para reducir la infección del campo operatorio y la infección del tracto urinario (Cunningham, Bunn, & Handscomb, 2006; Jimenez-Cruz et al., 1993; Verschuur, de Wever, & van Benthem, 2004).

1.2. Epidemiología descriptiva

1.2.1. Cistoscopia

La cistoscopia, como previamente se ha descrito, es uno de los procedimientos diagnósticos más frecuentemente realizados en urología, se ha descrito que puede llegar a ser hasta el 50% de todos los procedimientos que los urólogos realicen durante su ejercicio profesional (Cam, Kayikci, & Erol, 2009). Sin embargo, no es un procedimiento inocuo que presenta complicaciones. Según García-Perdomo et al., 2013, la hematuria aparece en 1% de los individuos y la infección urinaria en el 1,8%. Otros estudios, como el de Jimenez-Cruz et al., 1993 encontró cifras de ITU hasta del 10% en España, pero su prevalencia puede oscilar a tenor de la literatura, entre un 1 a un 21% (Almallah et al., 2000; Burke et al., 2002; McCombie, Carmichael, Banerjee, & Wood, 2013; Rané, Cahill, Saleemi, Montgomery, & Palfrey, 2001). De acuerdo con Burke et al., 2002, quien describe complicaciones en una investigación desarrollada en Inglaterra, la hematuria se presentó en 19% de los pacientes, el dolor con la micción en 49% y el incremento de la frecuencia urinaria en el 37%.

1.2.2. Infección urinaria

La infección del tracto urinario es la segunda causa más frecuente de infección bacteriana en humanos, representa alrededor del 3% en la población general. Contempla la interacción entre un microorganismo y un huésped, condición que determinará la presencia de síntomas significativos o la ausencia de los mismos (Krieger, Ross, & Riley, 2002). Fisiopatológicamente se explica por una respuesta inflamatoria del huésped a la invasión bacteriana, por ello el uroanálisis podría revelar piuria, bacteriuria, nitritos y estearasa leucocitaria, acompañados de síntomas de almacenamiento de la vía urinaria. El estándar de oro para su diagnóstico es el urocultivo con un nivel de bacteriuria que oscila entre 10^3 y 10^5 UFC/ml de orina como umbral, dependiendo del paciente y la serie revisada (Cohn & Schaeffer, 2004).

Su presencia está determinada por diferentes condicionantes dependientes del huésped y el microorganismo. Existen diferentes factores de riesgo comportamentales, anatómicos, fisiológicos y urológicos que predisponen a un mayor riesgo de enfermar (Lichtenberger & Hooton, 2011). La infección del tracto urinario tras un procedimiento como la cistoscopia tiene una incidencia entre 1,8 y 21% dependiendo de la serie revisada (García-Perdomo et al., 2013; Jimenez-Cruz et al., 1993). Se trata por tanto de un cuadro frecuente y potencialmente grave para los pacientes, pues aunque

no se ha reportado mortalidad post-cistoscopia, si se han presentado casos de prostatitis (0,1%) con requerimiento de antibiótico endovenoso y soporte clínico en unidad de cuidados intensivos (Matin et al., 2009). Específicamente en la cistoscopia, la ITU depende de: la presencia de bacterias colonizadoras en orina, una mala técnica aséptica tanto del equipo como del lavado del área genital del paciente, colonización de bacterias en glánde o la inmunosupresión (Lichtenberger & Hooton, 2011).

1.2.3. Profilaxis antibiótica

En relación a la terapia antibiótica profiláctica, ampliamente utilizada en la mayoría de las cirugías urológicas principalmente en las limpias-contaminadas (en las que se incluyen las endoscópicas), en la actualidad se dispone de diferentes fármacos como la Nitrofurantoina, el Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP/SMX), las Quinolonas y las Cefalosporinas. El antibiótico debe administrarse al menos entre 30 a 60 minutos antes del procedimiento. Su dosificación y forma de administración, depende del tipo de antibiótico (Wolf Jr. et al., 2008).

Es importante reseñar que en procedimientos como la cistoscopia, la urodinamia y la cistografía, no es necesaria la utilización de antibióticos en pacientes con urocultivo negativo, sin embargo, en pacientes de edad avanzada, con anomalías anatómicas del tracto urinario, pobre estado nutricional, tabaquismo, inmunosupresión, catéteres externos o endógenos, infecciones a otros niveles distintos a la vía urinaria, hospitalización prolongada, sonda uretral a permanencia, ITU recurrente, manipulación del tracto urinario y bacteriuria, se aconseja el uso de un antibiótico tipo quinolona o TMP/SMX como profilaxis (Grabe, 2001; Naber, Hofstetter, Brühl, Bichler, & Lebert, 2001). En Colombia se aconseja el uso de una cefalosporina de primera generación debido a la alta resistencia antibiótica.

Por otro lado, los eventos adversos relacionados con el empleo de tales fármacos identificados en diferentes estudios son muy variados: desde un 10% de síntomas sistémicos como malestar general, dolor abdominal, diarrea y parestesias (Burke et al., 2002), hasta síntomas específicos para cada fármaco, por ejemplo: las Cefalosporinas pueden inducir hipersensibilidad tipo anafilaxia, broncoespasmo y erupción maculo-papular. El TMP/SMX puede ocasionar reacciones cutáneas, náuseas, vómitos, ictericia leve y transitoria, cefaleas, trastornos depresivos e incluso anemia y la nitrofurantoina por su parte puede ser causa de: náuseas, vómitos, diarrea, reacciones de hipersensibilidad, fiebre, leucopenia y anemia.

En el momento actual existe respecto a la indicación o no de profilaxis antibiótica previa a la cistoscopia, una gran variabilidad en los tipos de estudios y sus metodologías. En dichos trabajos se incluyen pacientes sometidos a diferentes tipos de procedimientos, con diversas pautas antibióticas (tanto endovenosas como orales) y el desenlace primario medido, aunque no siempre de forma correcta, fue la bacteriuria (Cam et al., 2009; Christiano et al., 2000; Johnson et al., 2007; Rané et al., 2001; Masaya Tsugawa, Monden, Nasu, Kumon, & Ohmori, 1998). De acuerdo a un análisis crítico de éstos artículos sólo dos de ellos tienen una adecuada validez interna, el de Jimenez-Cruz et al., 1993 (España) y el de (García-Perdomo et al., 2013) (Colombia). Sin embargo, el primero sugiere que la terapia antibiótica si es efectiva y el segundo refiere que no lo es. Es por ello que se precisan de más estudios al objeto de aplicar o no la profilaxis antibiótica previa a la cistoscopia de acuerdo a la mejor evidencia científica disponible.

En la práctica urológica convencional, se aprecia que los protocolos de cistoscopia con respecto a la intervención antibiótica varían de acuerdo a los intereses de cada urólogo e institución. Incluso se observan conductas basadas únicamente en la experiencia clínica y no en evidencia. Hay instituciones en las que se solicita un urocultivo en los 10 días previos al procedimiento, mientras que en otras, dicha solicitud se realiza en los 30 días previos. Se constata igualmente que, con independencia de las características de cada paciente, estos reciben siempre antibiótico profiláctico, ya sea oral o endovenoso, incluso algunas veces reciben antibiótico de muy amplio espectro lo que podría incrementar el riesgo de resistencia antibiótica en un futuro (Burke et al., 2002).

La quimioprofilaxis en la prevención de infecciones del tracto urinario suele ser satisfactoria cuando se contemplan de manera razonable aspectos como el tipo exposición, el microorganismo más probablemente responsable, la dosis administrada y el tipo de intervención médica a la que el paciente será sometido (Wolf Jr. et al., 2008).

En la actualidad se dispone de diferentes fármacos con acción antiséptica en la vía urinaria, entre ellos la nitrofurantoina, TMP/SMX, sulfonamidas, quinolonas, y cefalosporinas. La forma activa de cada fármaco interviene en diferentes estadios vitales de los micro-organismos causantes de infección del tracto urinario. A continuación se describen algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la ITU así como en su prevención y efectos adversos:

La *Nitrofurantoina* es un nitrofurano sintético capaz de formar productos intermediarios fuertemente

reactivos que lesionan el DNA; su actividad antimicrobiana selectiva se explica por la mayor rapidez con la que las bacterias reducen el fármaco. Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, vómitos, diarrea, reacciones de hipersensibilidad, fiebre, leucopenia y anemia (Gilbert, Moellering, Eliopoulos, & Sande, 2008; Hardman, Limbird, & Gilman, 2001).

Las *sulfonamidas* poseen actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas y gramnegativas, ejercen un efecto bacteriostático por medio de la inhibición competitiva de la dihidropteroato sintetasa, impidiendo la utilización normal del ácido para-aminobenzóico (PABA), interfiriendo así la síntesis de ácido fólico. Las células de mamíferos utilizan el ácido fólico preformado, por esa razón no son afectadas por las sulfonamidas. Sus reacciones adversas tienen una incidencia aproximada del 5% entre las que se han descrito: anemias, agranulocitosis, hipersensibilidades cutáneas y cristaluria, entre otras (Gilbert et al., 2008; Hardman et al., 2001).

El *Trimetoprim* actúa de forma sinérgica con las sulfonamidas, es un inhibidor altamente selectivo de la dihidrofolato reductasa; se necesitan concentraciones 100.000 veces superiores del fármaco para inhibir la reductasa humana. La combinación Trimetoprin-Sulfametoxazol interviene en dos fases de la vía enzimática de la síntesis del ácido tetrahidrofólico, razón por la que presenta una mayor eficacia que la que corresponde a la administración por separado de cada uno de sus componentes. No hay datos que sustenten la aparición de deficiencias de folato en personas que consumen este fármaco, sin embargo, cuando las células del paciente presentan de forma previa dicho déficit, el margen de toxicidad se hace más estrecho. El 75% de los efectos adversos descritos se presentan en forma de reacciones cutáneas, náuseas, vómitos, ictericia leve y transitoria, cefaleas, trastornos depresivos e incluso anemia (Gilbert et al., 2008; Hardman et al., 2001).

Las *Quinolonas* ejercen su acción sobre la subunidad A de la DNA girasa, enzima que participa en la replicación del DNA bacteriano. Las células eucarióticas, utilizan para esta misma función a la DNA topoisomerasa II, que solo experimenta inhibición a concentraciones mucho mayores del fármaco (100 a 1000 µg/mL). Pese a su amplio espectro antibacteriano, en la actualidad casi todos los gérmenes anaerobios presentan resistencia a este fármaco. A pesar de ser un grupo de fármacos en general bien tolerado, las reacciones adversas más comunes incluyen: náuseas, molestias abdominales, cefalea y mareos (Gilbert et al., 2008; Hardman et al., 2001).

Las *Cefalosporinas* son un grupo de betalactámicos que inhiben la transpeptidación final en la

síntesis de peptidoglucano de la pared celular bacteriana. Dada su continua aparición, se han clasificado por generaciones atendiendo a su mecanismo de acción antimicrobiana. Las cefalosporinas de primera generación son activas frente a bacterias grampositivas y de forma moderada frente a bacterias gramnegativas. Las cefalosporinas de segunda generación, son ligeramente más activas frente a bacterias gramnegativas. Las cefalosporinas de tercera generación por su parte, son especialmente activas frente a gérmenes gramnegativos, enterobacterias y gérmenes productores de β -lactamasa. Finalmente, las cefalosporinas de cuarta generación, presentan mayor estabilidad a la hidrólisis de β -lactamasas y son útiles para el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos aerobios resistentes a las cefalosporinas de tercera generación e infecciones nosocomiales. El efecto adverso más común descrito entre este grupo farmacológico, es la hipersensibilidad observada en reacciones inmediatas como anafilaxia, broncoespasmo y erupción maculo-papular (Gilbert et al., 2008; Hardman et al., 2001).

A continuación describiremos el estado actual de la indicación y usos de la profilaxis antibiótica en el ámbito urológico, diferenciando por tipos de estudios o fuentes consultadas, destacando sus ventajas y limitaciones (de acuerdo con AGREE II) así como la variabilidad en las indicaciones:

1.2.3.1. Estudios experimentales

Cutajar, 1992 realizó un Experimento Clínico Controlado (ECC) con 140 pacientes que dividió en dos experimentos paralelos, el primero con 70 pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos y 70 pacientes sometidos a nefrolitotripsia percutánea. Con respecto a los sometidos a procedimientos endoscópicos (cistoscopia, resección transuretral, dilatación, uretrotomía, cistolitotomía o ureteroscopia) no describieron adecuadamente los procedimientos en la sección de métodos, ni se calculó el tamaño de muestra. Únicamente fueron asignados 35 pacientes al grupo de norfloxacino y 35 pacientes al grupo placebo. Presentaron bacteriuria previa al procedimiento el 1% de los pacientes del grupo tratado con norfloxacino comparado con 9% de los tratados con placebo y no reportaron de forma clara cómo fueron seguidos estos pacientes. El desenlace final fue bacteriuria, de la cual reportaron 9 casos (26%) en el grupo control y ningún caso en el grupo intervención. Los errores metodológicos descritos limitan su validez interna y externa.

Jimenez-Cruz et al., 1993, realizaron un ECC de 2284 pacientes, distribuidos en 2 grupos, uno con ceftriaxona y otro con placebo. Probablemente este estudio es el que mejor metodología presenta, su seguimiento fue: urocultivo junto a síntomas a las 48 – 72 horas y al mes post-procedimiento. No hubo diferencias en la tasa de bacteriuria (3% vs 1,5% $p > 0,05$), tampoco en síntomas de almacenamiento (2,9% vs 2,6 $p > 0,05$). Si hubo no obstante, diferencias en la tasa de infección urinaria, al utilizar antibiótico profiláctico (10%) vs placebo (2,5%) ($p < 0,001$).

Tsugawa et al., 1998 realizaron un ECC con muy pocos pacientes, sin un sistema claro de aleatorización y no encontraron diferencias entre ambos grupos (ningún paciente con infección urinaria ni bacteriuria).

Christiano et al., 2000, desarrollaron un ECC, doble ciego, que comparó ciprofloxacino oral vs cefazolina endovenosa. Su desenlace primario fue infección de tracto urinario postprocedimiento endourológico. No se describe cómo calcularon el tamaño de muestra (incluyeron 100 pacientes en total y sólo 77 de ellos fueron analizados). No hubo una descripción clara del análisis estadístico, los autores defienden que la aleatorización fue computarizada, pero no está claramente descrito. No encontraron diferencias estadísticas entre ambos tratamientos, con tasas de infección de un 8 y un 10%, en el grupo ciprofloxacino y cefazolina, respectivamente.

Rané et al., 2001, evaluaron la gentamicina intramuscular comparada con placebo en 162 pacientes y encontraron una disminución del uroanálisis positivo del 21 al 5%. Sin embargo, el objetivo final debería ser la tasa de infección urinaria en cada grupo evaluado con urocultivo positivo y síntomas.

Karmouni et al., 2001 realizaron un ECC con 126 pacientes llevados a cistoscopia, estos fueron divididos de manera aleatoria en dos grupos para una intervención farmacológica. Un grupo recibió 400 mg de norfloxacino y el otro grupo no recibió antibiótico. Se encontró que la incidencia de infección urinaria en el grupo que recibió antibiótico profiláctico fue del 3% (2/67) vs al 5,1% (5/59) del grupo sin tratamiento, sin diferencia estadísticamente significativa en los resultados ($p > 0,05$). De esta manera, los autores concluyen que la administración profiláctica de antibióticos previa a cistoscopia no disminuye la incidencia de infección del tracto urinario.

Wilson, Ryan, Thelning, Masters, & Tuckey, 2005 realizaron un ECC con 112 pacientes aleatorizados a norfloxacino y 122 pacientes a placebo. No detallan el sistema de aleatorización, tampoco se describe el tratamiento estadístico de los datos y en un análisis refirieron una baja

incidencia de infección, sin diferencias entre ambos grupos, por lo que suspendieron el estudio. Presentaron urocultivo positivo previo al procedimiento 58 pacientes del total. Se trata de un trabajo con alto riesgo de sesgo y, por tanto, es difícil extraer una clara conclusión a partir de él.

Johnson et al., 2007, realizaron un ECC con 2500 pacientes distribuidos en tres intervenciones: placebo, ciprofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol. Realizaron una adecuada descripción de los materiales y métodos (con desenlace final bacteriuria, no infección), encontrando una disminución de la incidencia de bacteriuria comparado con placebo. Sin embargo, no está descrito que el desenlace final deba ser infección y se mezclan pacientes con urocultivo positivo previo al procedimiento.

Cam et al., 2009 desarrollaron un ECC de 100 pacientes en cada uno de los grupos (intervención y control), 22 pacientes presentaban urocultivo positivo previo al tratamiento. No se detalla el procedimiento a seguir en estos pacientes). Compararon placebo contra Cefoperazona 1 gr endovenosa en dosis única. Hubo una adecuada aleatorización pero no un adecuado cálculo de tamaño de muestra. El desenlace final fue bacteriuria, no ITU. Se incluyeron pacientes con Resección Trans-Uretral (RTU) y biopsia de vejiga. No encontraron diferencias entre los grupos.

Jimenez-Pacheco et al., 2012 realizaron un ensayo clínico con 60 pacientes sometidos a cistoscopia, trabajaron con dos grupos, a uno se le administró 3 g de fosfomicina trometamol y al otro no se administró antibiótico. Al finalizar la intervención se evaluó la incidencia de piuria, bacteriuria y microhematuria. Concluyen que en una población seleccionada y con medidas de asepsia adecuadas, la quimioprofilaxis antibiótica no parece mostrar una reducción clínicamente significativa en la incidencia de infección urinaria en pacientes sometidos a cistoscopia flexible.

García-Perdomo et al., 2013, realizaron un estudio experimental en el que 138 pacientes recibieron levofloxacina 500 mg dosis única y el mismo número de pacientes recibieron placebo, posteriormente evaluaron ITU con 0,7% incidencia en grupo intervención y 3% en grupo placebo, sin encontrar diferencias estadísticas ni mayores errores metodológicos.

1.2.3.2 Guías clínicas

En la guía de antibiótico profiláctico en cirugía urológica de Wolf Jr. et al., 2008, se sugiere que el antibiótico profiláctico no es necesario para la cistoscopia si el cultivo previo al procedimiento es negativo. Sus conclusiones están basadas en los estudios de Johnson et al., 2007; Rané et al.,

2001y Wilson et al., 2005, sin embargo, los resultados de los estudios primarios, así como la metodología son muy disímiles y con alto riesgo de sesgo.

Naber, Hofstetter, Brühl, Bichler, & Lebert, 2001 publicaron la guía de antibiótico profiláctico perioperatorio en intervenciones urológicas y sugieren que la profilaxis no está indicada en cistoscopia, salvo que concurren factores de riesgo. No obstante, dicha guía no está basada en experimentos clínicos. De hecho, no tiene referencias en las que sustentar las pautas recomendadas.

La guía descrita por Grabe, 2001, sugiere que, probablemente, no sea necesario el uso de antibióticos profilácticos en pacientes con orina estéril, salvo la existencia de factores de riesgo. Sus conclusiones están basadas en estudios descriptivos y en un Estudio Experimental Controlado (ECC) (Christiano et al., 2000), el cual comparó la administración de antibiótico oral vs a endovenoso para todos los procedimientos endourológicos, no sólo para cistoscopia.

1.2.3.3. Revisión sistemática

Bootsma, Laguna Pes, Geerlings, & Goossens, 2008 realizaron una revisión sistemática del uso de antibiótico profiláctico en procedimientos urológicos. Encontraron nueve estudios experimentales, de los que solo cuatro cumplieron con sus criterios de inclusión (Experimentos clínicos controlados en paralelo que compararan antibiótico vs placebo u otro antibiótico como profilaxis en procedimientos endourológicos). El ECC de MacDermott, Ewing, Somerville, & Gray, 1988, se realizó en pacientes con resección transuretral de próstata, no en pacientes sometidos a cistoscopia, por tanto no ingresaría en esta discusión, además se publicó en 1988. Sólo quedan tres, el experimento de Tsugawa et al., 1998 con muy pocos pacientes y que no encontró diferencias, como se ha descrito previamente. El experimento de Jimenez-Cruz et al., 1993, tiene un adecuado diseño y un buen tamaño de muestra. Sus autores encontraron un descenso de la incidencia de infección urinaria al utilizar antibiótico profiláctico, sin embargo no disminuyó la bacteriuria asintomática. El experimento de Wilson et al., 2005, no encontró diferencias en tasa de infección en ambos grupos (norfloxacino vs placebo). No obstante, llama la atención la suspensión del estudio por un análisis interno donde refieren baja tasa de infección y la ausencia de diferencias. Se trata pues, de una revisión sistemática con estudios con alto riesgo de sesgo de acuerdo a la revisión previamente descrita. Además su pregunta de investigación no concuerda con la planteada en nuestro estudio.

La variabilidad de la práctica clínica respecto la administración o no de antibioterapia en pacientes ambulatorios sometidos a una cistoscopia, la falta de consenso respecto al tipo de antibiótico y su dosis, así como la escasez de trabajos sobre los posibles efectos adversos secundarios a la administración de antibióticos de manera generalizada en estos pacientes, hacen necesaria la puesta en marcha de un estudio como el que se presenta. Se revisará y evaluará críticamente la evidencia científica disponible al objeto de consensuar una síntesis de conocimientos que determinen la conducta más apropiada en cada caso.

1.3. Práctica clínica basada en la evidencia, fuentes de datos: Revisiones sistemáticas y Meta-análisis.

1.3.1 Práctica clínica basada en la evidencia

La Medicina Basada en Evidencia (MBE) es definida como “el uso juicioso, explícito y consiente de la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones acerca del cuidado de pacientes individuales” (Claridge & Fabian, 2005; Tseng et al., 2008). De acuerdo con diferentes estudios, sólo 15% de las decisiones clínicas están soportadas por evidencia científica sólida, de tal manera que existe en muchas ocasiones, una considerable falta de conexión entre la investigación y la práctica clínica; usualmente las decisiones están basadas en una moda, en la decisión del jefe de un servicio clínico o en la opinión de un experto, hechos que pese a que no deberían darse, coexisten en la actualidad (Claridge & Fabian, 2005). El término MBE fue acuñado por investigadores de la Universidad de McMaster en 1990, posteriormente por Sackett en 1996 y a partir de este momento, el uso explícito de la mejor evidencia disponible, se extendió de forma paulatina a diferentes sectores del ámbito clínico no sin la reticencia de algunos grupos de profesionales, frente a otros que apostaron por la aplicación de la MBE acogándose al paradigma que apoya la protección de la salud de las personas (Claridge & Fabian, 2005).

Hoy por hoy, se prefiere el empleo del término de práctica basada en la evidencia (PBE), dado que su aplicación trasciende el ámbito de las profesiones sanitarias y se aplica al mundo de la psicología, sociología, o la educación, entre otras disciplinas (Claridge & Fabian, 2005).

Los experimentos clínicos y las Revisiones Sistemáticas/ Meta-análisis ofrecen en

ausencia de sesgos la mejor evidencia disponible, dado que son los estudios de mayor rigurosidad metodológica (Tseng et al., 2008). De tal manera que no sería adecuado utilizar estudios de otro tipo para tomar decisiones en relación a la atención de un paciente, salvo obviamente, en aquellos casos en los que por lo novedoso o actual del tema, únicamente existan trabajos originales al respecto. Además, es sobradamente conocido que no todas las preguntas clínicas se responden a través de estos dos tipos de estudios.

Se debe recordar que hay preguntas relacionadas con el diagnóstico, que se responden por medio de estudios de métodos diagnósticos (usualmente observacionales), preguntas de factores de riesgo que se resuelven a través de estudios de cohortes y casos y controles, o preguntas de frecuencia, incidencia-prevalencia, que se pueden resolver a través de estudios observacionales. De tal manera que, para cada pregunta que surge en el ámbito clínico, existe el diseño metodológico más adecuado para responderla. No obstante, lo más importante es la evaluación crítica de la literatura con objeto de aplicar "la mejor evidencia científica disponible" al cuidado de los pacientes (Sehon & Stanley, 2003).

1.3.2 Tipos de fuentes de conocimiento en ciencias de la salud basadas en la evidencia

El proceso de resolver problemas o preguntas clínicas basadas en la evidencia, sólo es confiable si el problema básico es formulado apropiadamente (G. Guyatt, Rennie, Meade, & Cook, 2002; Muir Gray, Haynes, Sackett, Cook, & Guyatt, 1997). De tal manera que, se hace necesario obtener una historia clínica y realizar un examen físico apropiados, junto con un adecuado entrenamiento y una experiencia clínica completa previos a la búsqueda y aplicación de la mejor literatura disponible. (Fletcher & Fletcher, 2005; G. Guyatt et al., 2002).

La MBE permite al médico ser más efectivo para realizar una intervención, un diagnóstico o un pronóstico, ante un problema de salud concreto.. Para esto, se cuenta con diferentes tipos de estudios y diferentes estrategias de aplicación (Haynes, Sackett, Gray, Cook, & Guyatt, 1996; Muir Gray et al., 1997). A continuación se detallarán los tipos de estudio involucrados, la evaluación de la evidencia y el origen de la información.

1.3.3 Tipos de estudios:

1.3.3.1 Estudios observacionales:

Se dividen en descriptivos y analíticos. Los estudios observacionales descriptivos son aquellos como las series de casos o los estudios de corte transversal que utilizan estadística descriptiva y se utilizan, como su nombre indica, para describir una condición de salud en un grupo determinado de población (Fletcher & Fletcher, 2005).

Los estudios observacionales analíticos son, a diferencia de los anteriores estudios con seguimiento. Entre ellos se diferencia entre estudios de casos y controles y estudios de cohortes. Se trata de estudios con un diseño metodológico más robusto, en los que se utilizan pruebas de asociación y buscan evaluar riesgo, pronóstico o asociaciones entre diferentes variables. Incluso aquí pueden incluirse los estudios de corte transversal que utilicen pruebas analíticas para búsqueda de asociaciones entre variables. No obstante, estos últimos nunca permiten verificar hipótesis causales (Fletcher & Fletcher, 2005).

1.3.3.2 Estudios Experimentales:

Los estudios experimentales son aquellos en los que se realizan intervenciones a criterio del investigador, la variable independiente es manipulada por el investigador y se utilizan principalmente para evaluar la efectividad o la eficacia de una intervención, de tal manera que dada la metodología con que se aplican y el control de muchos de los posibles factores de confusión, se les considera, en ausencia de sesgos, como los de mayor nivel de evidencia para recomendar una intervención determinada (Fletcher & Fletcher, 2005; Good, 2002).

En los experimentos clínicos, los sujetos de estudio son pacientes (generalmente en el ámbito hospitalario), en los que se pretende evaluar la efectividad o la eficacia de uno o más tratamientos para una enfermedad. Usualmente estos no están relacionados con la prevención primaria de una condición. En éstos estudios, la asignación de los pacientes a una u otra intervención debe ser al azar para generar grupos comparables (Rothman, 1987). Existen estudios experimentales paralelos, cruzados y factoriales entre otros, que hacen variaciones metodológicas pero en esencia, siempre buscan la evaluación de la efectividad de la intervención (Good, 2002; Torres de Galvis, 2003).

Los experimentos de campo tratan sujetos que aún no han adquirido la enfermedad, por tanto pertenecen a la población general y no son pacientes. Por tanto, usualmente se requiere un tamaño de muestra mayor y son mas costosos. Usualmente se limita al uso de factores preventivos de enfermedades, extremadamente comunes o extremadamente graves. Generalmente la asignación de los pacientes también se debe hacer de manera aleatoria para favorecer la comparabilidad de los grupos (Rothman, 1987).

Los experimentos comunitarios son una extensión del experimento de campo. Este incluye una intervención sobre bases comunitarias amplias. La intervención se aplica en bloque a toda una comunidad y no individualmente sujeto a sujeto. En general son estudios de tipo semi o quasi-experimental (Rothman, 1987).

1.3.3.3 Estudios de síntesis de evidencia:

Las revisiones sistemáticas de la literatura son estudios con un objetivo claro, una metodología exhaustiva y una búsqueda sistemática y total de la mejor evidencia disponible para resolver una pregunta de investigación. Cuando las medidas del efecto son lo suficientemente homogéneas para hacer un análisis estadístico, se realiza un Meta-análisis que es fundamentalmente la síntesis cuantitativa (estadística) de la evidencia. Por el contrario cuando los estudios son pocos, sin medidas de efecto, o hay heterogeneidad clínica, metodológica o estadística, se sugiere realizar sólo la evaluación cualitativa de la mejor evidencia disponible (Fletcher & Fletcher, 2005; JPT Higgins & Green, 2011). De éste estudio en particular, se hará mayor énfasis posteriormente dado que es el enfoque de la presente tesis.

1.3.3.4 Guías de práctica clínica

Las guías de práctica clínica son realizadas en un esfuerzo de diferentes profesionales sanitarios para resolver diferentes preguntas clínicas acerca de un mismo tema, con la mejor evidencia disponible, previa evaluación crítica de la misma. Generan recomendaciones acerca del cuidado de pacientes con condiciones específicas y además reportan los motivos por los cuales se dan estas recomendaciones. Una de las limitaciones es la facilidad con la que tienden a desactualizarse y la utilización de opiniones de expertos para generar recomendaciones. Sin embargo, son precisamente las opiniones de expertos, las que con mayor rapidez pueden estar sujetas a sesgos (Fletcher & Fletcher, 2005).

1.3.4 La evaluación de la evidencia:

Múltiples son las herramientas que se han generado para evaluar la evidencia, la escala de Alejandro Jadad, la guía para la evaluación de los estudios de JAMA, la reciente herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane o la herramienta GRADE para evaluar la calidad de la evidencia e incluso para generar recomendaciones. Todas y cada una de ellas sirven para un tipo diferente de estudio, por ejemplo algunas son para ECC, otras para estudios observacionales, otras para métodos diagnósticos y otras como GRADE, son herramientas grandes muy bien fundamentadas que evalúan la calidad y generan recomendaciones (G. H. Guyatt et al., 2011; G. Guyatt et al., 2011).

En general se confluye en tres aspectos básicos (Sobрино, Fernandez, Molinari, & Arce, 2006):

- Evaluación de la validez interna (Metodología)
- Evaluación de los resultados (Magnitud, dirección y precisión)
- Evaluación de la validez externa (Aplicación de los resultados en los pacientes)

De tal manera que estas herramientas permiten una evaluación crítica y concienzuda de los artículos publicados, para que después de plantearse una pregunta clínica al estar frente a un paciente, se logre obtener la mejor evidencia disponible.

Existen otros elementos que se han generado como una estrategia para mejorar la publicación de los artículos. Existen guías de escritura de artículos y algunos autores las extrapolaron a la evaluación de la calidad de evidencia, pero esto debe ser tomado con precaución pues en la mayoría de las ocasiones, aunque esté bien escrito, no significa que sea de calidad o metodológicamente correcto (Haynes et al., 1996).

Estas herramientas son (Godlee & Jefferson, 1999; ICJME, 2010):

- STROBE (Estudios observacionales)
- STARD (Estudios de métodos diagnósticos)
- CONSORT (Estudios experimentales)
- PRISMA (Revisiones sistemáticas /Meta-análisis)

Para concluir, se cuenta con una diversidad de herramientas para la toma de decisiones basada en evidencia, por lo que hay que entrenarse en ellas, siempre teniendo presente que cada estudio responde a una pregunta clínica (PICO: Paciente, Intervención, Control, Desenlace). Por ejemplo, los estudios observacionales descriptivos responden a preguntas de frecuencia, los estudios analíticos responden a preguntas de riesgo y pronóstico, los estudios experimentales responden a preguntas de intervención, y las revisiones sistemáticas responden con la mejor calidad de evidencia a diferentes preguntas clínicas (intervención, diagnóstico, pronóstico, evaluaciones económicas, entre otras) como veremos más adelante (Nordenstrom, 2007).

1.3.5 Origen de la información

Evidentemente el origen básico es dado por los estudios primarios realizados por investigadores en sus sitios de trabajo. Posteriormente, éstos estudios son publicados en las diferentes bases de datos que se encuentran a disposición de la literatura en el mundo; cada revista tiene sus características particulares y utiliza sus elementos fundamentales, pero siempre siguiendo unos requisitos de uniformidad mundiales, por ejemplo el estilo de escritura de los artículos (como previamente se nombró) y la revisión por pares. De acuerdo a diferentes criterios establecidos internacionalmente, incluyendo la calidad y cantidad de los artículos originales y la citación de los mismos, éstas revistas son catalogadas en un escalafón determinado por un número, lo que incrementa la importancia de publicar en aquellas revistas artículos de la mejor calidad (Godlee & Jefferson, 1999; ICJME, 2010).

Existen múltiples bases de datos que reúnen la información, las revistas son indexadas en éstas, entre las más importantes se encuentran: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, en éstas se condensan la mayoría de los artículos y por ende, la mejor evidencia disponible (Fletcher & Fletcher, 2005; JPT Higgins & Green, 2011).

Sin embargo existen otros elementos de origen de la información (Fletcher & Fletcher, 2005), como por ejemplo:

- National Guideline Clearinghouse
- Cochrane Collaboration
- Campbell Collaboration

- Clinical Evidence
- ACP journal club

Como ya se ha mencionado, son múltiples los lugares donde se puede buscar la información, sin embargo lo más importante es la adecuada búsqueda de la mejor evidencia disponible y de alta calidad, con objeto de adoptar la mejor decisión posible para la resolución de los problemas de los pacientes.

1.4 Revisión sistemática y Meta-análisis (concepto, tipos y herramientas)

Ciertamente, se puede hacer una gran crítica a la profesión médica, por no haber organizado un resumen crítico por especialidad o subespecialidad, actualizando periódicamente, todos los ensayos clínicos controlados que sean relevantes

Archie Cochrane, 1980

1.4.1 Concepto

Las revisiones sistemáticas de la literatura (RS) reúnen de una manera metódica toda la evidencia disponible con unos criterios de elegibilidad establecidos, con el objetivo de responder a una pregunta específica. Los métodos que utiliza son explícitos y sistemáticos, de tal manera que se minimicen los sesgos y se ofrezcan resultados fiables y válidos (Antman, Lau, Kupelnick, Mosteller, & Chalmers, 1992; JPT Higgins & Green, 2011; Oxman & Guyatt, 1993).

A continuación se describen los elementos fundamentales de una RS (JPT Higgins & Green, 2011):

- Objetivos y criterios de elegibilidad claros.
- Metodología reproducible.
- Búsqueda sistemática de la literatura.
- Evaluación del riesgo de sesgo.
- Presentación sistemática y con síntesis de las características y resultados de los estudios.

A pesar que se confunde frecuentemente la RS con el meta-análisis (MA), se debe explicar que el MA consiste en la aplicación de métodos estadísticos para resumir los resultados de los efectos de los estudios. Glass, 1976 y Higgins & Green, 2011, lo definieron como un análisis estadístico de una amplia serie de resultados de estudios individuales con el objeto de integrar sus hallazgos. El MA

permite obtener estimaciones con mayor poder y más precisas sobre los efectos de las intervenciones, permite además explorar la consistencia y las diferencias entre los estudios (JPT Higgins & Green, 2011).

Para la realización de una correcta RS se requiere cumplir con los siguientes pasos (JPT Higgins & Green, 2011):

- Pregunta de investigación ha de ser clara y basada en la estrategia PICO (Paciente, Intervención, Control, Desenlace).
- Métodos transparentes y reproducibles.
- Estrategia de búsqueda clara (No limitada a una base de datos ni a un idioma).
- Localizar y seleccionar los estudios.
- Extracción de datos.
- Evaluación de calidad de evidencia (Herramienta de riesgo de sesgo, GRADE).
- Análisis y presentación de los resultados.
- Meta-análisis (Efectos fijos y efectos aleatorios, Meta-regresión, evaluación de la heterogeneidad).

1.4.2 Tipos de Revisiones Sistemáticas

Cuando apenas se desarrollaba este tipo de estudio, sólo se realizó resumen de evidencia de estudios de intervención. Sin embargo, con el paso del tiempo, se han desarrollado técnicas para la evaluación de la evidencia de los diferentes tipos de estudio, de tal manera que se puede resumir la evidencia para responder a todo tipo de preguntas de investigación clínica (JPT Higgins & Green, 2011). A continuación se describen algunos de los diferentes tipos de RS:

Intervención: Aquel que permite una evaluación de una pregunta de investigación que involucra estudios de intervención, usualmente ECC.

Acumulativo: Aquel que resume la evidencia de estudios de intervención pero hace un análisis cuantitativo inmediatamente después de cada publicación para evaluar desde que momento la evidencia es clara a favor o en contra de la intervención en cuestión.

Métodos diagnósticos: Aquel que resume la evidencia para responder a una pregunta de métodos diagnósticos. Por tanto incluirá estudios de tipo transversal, casos y controles, cohortes. En general observacionales que son los que utilizan los métodos diagnósticos para determinar las características operativas de un método (Sensibilidad, Especificidad, Valores predictivos y Razones de probabilidad).

Factores de riesgo o pronóstico: Aquel que resume la evidencia para responder una pregunta de riesgo,. Se emplean estudios de tipo observacional analítico y algunos ECC.

Efectos Adversos: Aquel que resume la evidencia disponible para determinar la frecuencia de los efectos adversos y compara su presencia en ambos grupos (intervención y control), esto implica incluir tanto estudios experimentales como observacionales.

Revisión de revisiones: Aquel que permite la síntesis de la evidencia basada en múltiples revisiones sistemáticas

En red: Aquel que permite la comparación de múltiples intervenciones de manera indirecta.

1.4.3 Conceptos importantes a tener en cuenta en el desarrollo de una RS

1.4.3.1 Heterogeneidad: La heterogeneidad permite evaluar cómo son de disimiles los estudios incluidos en la RS, para esto existen dos distinciones: 1. Heterogeneidad clínica, que se refiere a las diferencias en los participantes, las intervenciones y los resultados 2. Heterogeneidad metodológica, consiste en las diferencias entre el diseño del estudio y el riesgo de sesgo y 3. Heterogeneidad estadística, cuando hay diferencias en el efecto de la intervención. Ésta última es consecuencia de las dos primeras. Las pruebas estadísticas utilizadas, usualmente tienen baja potencia y máxime cuando hay pocos estudios (JPT Higgins & Green, 2011).

1.4.3.2 Modelo de Efectos Fijos: Se trata de una prueba estadística que asume que las diferencias entre los estudios son solamente debidas al azar. Es un promedio ponderado de las medidas (OR/RR/etc.) de cada estudio (JPT Higgins & Green, 2011).

1.4.3.3 Modelo de Efectos aleatorios: Se trata de un método estadístico que toma como hipótesis que la variación entre los estudios no es solamente debida al azar, sino que existen otras razones

por las cuales puede presentarse ésta. El método está basado en el inverso de la varianza y pondera los resultados de acuerdo al grado de heterogeneidad.

Cuando los estudios son homogéneos, el método de efectos fijos y el de efectos aleatorios, ofrecen resultados similares. Sin embargo, cuando existe heterogeneidad, el intervalo de confianza se hará mayor con el método de los efectos aleatorios (JPT Higgins & Green, 2011).

1.4.3.4 Diagramas de Embudo (Funnel Plot): Se trata de un diagrama de puntos que relaciona cada estudio con la medida de su tamaño del efecto (Eje X) en relación con su tamaño de muestra o error estándar (Eje Y). Este tipo de gráfico se utiliza para intentar controlar el sesgo de publicación, dado que si se encuentra una gráfica asimétrica se sugiere que hubo una inclusión preferencial de estudios publicados, con resultados positivos y/o con gran tamaño de muestra; de esta manera las conclusiones de la revisión deben tomarse cuidadosamente (Lozano & Cuervo, 2005).

1.4.3.5 Diagrama de bosque (forrest Plot): Se trata de una gráfica que relaciona los hallazgos de cada estudio con la medida de resumen obtenida. En general, se presenta información en relación a: las variables de comparación, el desenlace, los estudios, incidencia en el grupo intervención, incidencia en grupo control, peso relativo, riesgo relativo u odds ratio así como su correspondiente intervalo de confianza (estos dos últimos tanto escritos como gráficamente) y finalmente una medida de resumen junto a pruebas de heterogeneidad (Lozano & Cuervo, 2005).

1.4.3.6 Meta-regresión: La meta-regresión es un modelo estadístico similar a la regresión simple o múltiple; es una extensión del análisis de subgrupos, sin embargo permite investigar el efecto de características categóricas y continuas de manera simultánea (Thompson & Higgins, 2002). No se debe considerar si hay menos de diez estudios, dado que no es posible un análisis estadístico adecuado (JPT Higgins & Green, 2011; Thompson & Higgins, 2002).

A continuación se exponen los principales conceptos sobre meta-análisis descritos en el manual Cochrane (JPT Higgins & Green, 2011) para Meta-análisis:

1.5 Principios del meta-análisis

Todos los métodos utilizados de forma habitual para el meta-análisis cumplen los siguientes principios básicos:

1. El meta-análisis es típicamente un proceso de dos estadios. En el primer estadio se calcula un estadístico resumen para cada estudio que permite describir el efecto de la intervención observado. Por ejemplo, el estadístico resumen puede ser una razón de riesgos si los datos son dicotómicos o una diferencia de medias si los datos son continuos.
2. En el segundo estadio se calcula una estimación resumen (combinada) del efecto de la intervención como un promedio ponderado de las varianzas de las estimaciones de los efectos de la intervención en los estudios individuales. Es de señalar que si todas las ponderaciones son las mismas, el promedio ponderado es igual al efecto medio de la intervención. De tal manera que cuanto mayor sea la ponderación dada al estudio, más contribuirá el mismo al promedio ponderado.
3. La combinación de las estimaciones del efecto de la intervención entre los estudios puede incorporar opcionalmente, la hipótesis de que no todos los estudios estiman el mismo efecto de la intervención, sino que estiman efectos de la intervención que siguen una distribución entre los estudios. Lo anterior es la base del **meta-análisis de efectos aleatorios**. Alternativamente, si se supone que cada estudio estima exactamente la misma cantidad, se realiza un **meta-análisis de efectos fijos**.
4. El error estándar del efecto resumen (combinado) de la intervención se puede utilizar para calcular un intervalo de confianza, que informa de la precisión (o incertidumbre) de la estimación resumen, y para estimar un valor de p , que informa de la solidez de las pruebas en contra la hipótesis nula.
5. De la misma manera que producen una cuantificación resumen del efecto combinado, todos los métodos de meta-análisis pueden incorporar una evaluación de si la variación entre los resultados de los estudios es compatible con la variación aleatoria, o si la misma es suficientemente grande para indicar una inconsistencia de los efectos de la intervención entre los estudios

1.6 Meta-análisis de resultados dicotómicos

Hay cuatro métodos ampliamente utilizados para el meta-análisis de los resultados dicotómicos, tres métodos de efectos fijos (Mantel-Haenszel, Peto y el inverso de la varianza) y un método de efectos aleatorios (DerSimonian-Laird). Todos estos métodos están disponibles como opciones de análisis en RevMan 5.2.1. El método de Peto sólo puede combinar odds ratios, mientras que los otros tres métodos pueden combinar los odds ratios, las razones de riesgos y las diferencias de riesgos.

Las celdas vacías (p.ej. ningún suceso en un grupo) provocan problemas con el cálculo de las estimaciones y los errores estándar con algunos métodos. El programa informático RevMan 5.2.1 agrega automáticamente 0,5 a cada celda de la tabla de 2x2 para cada estudio de este tipo, sin embargo, en la mayoría de las ocasiones el programa considera que el riesgo es no estimable.

1.6.1 Métodos de Mantel-Haenszel

Los métodos de Mantel-Haenszel (JPT Higgins & Green, 2011), son los métodos de meta-análisis de efectos fijos establecidos por defecto en RevMan 5.2.1. Cuando los datos son escasos, debido a una baja tasa de eventos o bajo tamaño de la muestra, el poder de la prueba disminuye. Los métodos de Mantel-Haenszel utilizan un esquema de ponderación diferente que depende de qué medida de efecto (p.ej., cociente de riesgos, odds ratio, diferencia de riesgo) se utilice. Tales métodos han mostrado tener mejores propiedades estadísticas cuando hay pocos sucesos. Como esta es una situación frecuente en las revisiones Cochrane, generalmente el método de Mantel-Haenszel es preferible al método del inverso de la varianza. En otras situaciones los dos métodos dan estimaciones similares.

1.6.2 Método del odds ratio de Peto

El método de Peto (JPT Higgins & Green, 2011), sólo se puede utilizar para combinar odds ratios. Utiliza un enfoque del inverso de la varianza pero usa un método aproximado para la estimación del logaritmo del odds ratio, y aplica ponderaciones diferentes. Una forma alternativa de ver el método de Peto es como una suma de los estadísticos "O-E". Aquí, O es el número de sucesos observado y E es el número de sucesos esperado en el grupo de intervención experimental de cada estudio.

La aproximación utilizada en el cálculo del logaritmo de odds ratio funciona bien cuando los efectos de la intervención son pequeños (las odds ratios están cerca de 1), los sucesos no son particularmente frecuentes y los estudios tienen números similares en los grupos experimental y control. En otras situaciones, proporciona respuestas sesgadas. Como estos criterios no siempre se cumplen, el método de Peto no se recomienda como el enfoque por defecto para el meta-análisis.

Las correcciones para las celdas con recuentos de cero no son necesarias cuando se utiliza el método de Peto; quizá por esta razón este método funciona bien cuando los sucesos son muy poco frecuentes (Bradburn, Deeks, Berlin, & Russell Localio, 2007). Además, el método de Peto se puede

utilizar para combinar estudios con datos de resultados dicotómicos y estudios que utilizan análisis de tiempo hasta el suceso cuando se han utilizado las pruebas log-rank. Esta última prueba estadística compara curvas de supervivencia incluyendo todo el período de seguimiento y no sólo un punto específico; tiene como hipótesis nula que no existen diferencias entre las dos o más poblaciones para la ocurrencia del evento en ninguno de los momentos del evento, en este caso la supervivencia) (JPT Higgins & Green, 2011).

1.6.3 Método de DerSimonian-Laird

El método de efectos aleatorios (DerSimonian & Laird, 1986), se basa en el enfoque del inverso de la varianza y hace un ajuste de la ponderación del estudio según el grado de variación, o heterogeneidad, entre los diferentes efectos de la intervención.

RevMan implementa dos métodos de efectos aleatorios para los datos dicotómicos: un método de Mantel-Haenszel y un método del inverso de la varianza. La diferencia entre ambos es sutil: el primero realiza la estimación de la cantidad de variabilidad entre estudios al comparar el resultado de cada estudio con un resultado de un meta-análisis de efectos fijos de Mantel-Haenszel, mientras que el segundo, estima la variación entre estudios al comparar el resultado de cada estudio con un resultado del meta-análisis de efectos fijos del inverso de la varianza. Es probable que en la práctica la diferencia sea mínima.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la revisión de la literatura, se evidencia gran variabilidad de indicaciones, resultados y metodologías, incluso con limitaciones importantes en la validez interna de estos artículos. Las guías clínicas encontradas, sugieren que no se debe utilizar antibiótico profiláctico en pacientes sin factores de riesgo sometidos a cistoscopia. Por otro lado, los experimentos clínicos encontrados no son de la mejor calidad. Se encuentran resultados disímiles tanto en la tasa de infección, como de bacteriuria (desde no diferencias hasta disminución de infección y bacteriuria en el grupo de antibiótico profiláctico). Los estudios que probablemente tienen una mejor calidad fueron el de Jimenez-Cruz et al., 1993, que sugiere que la tasa de infección es menor al utilizar antibiótico profiláctico y el de García-Perdomo et al., 2013 que sugiere que no hay diferencias entre usar o no antibiótico profiláctico.

La revisión sistemática encontrada en la búsqueda inicial de la literatura, no se dirige a la pregunta de investigación, sólo se introdujeron cuatro estudios, dos con dudosa metodología, uno que no correspondía y uno que sugiere una buena metodología (Jimenez-Cruz et al., 1993).

De tal manera que se hace necesaria una revisión sistemática de la literatura para resumir la mejor evidencia disponible con relación a la indicación o no de antibioterapia profiláctica en pacientes ambulatorios que se someten a una cistoscopia y, si es posible, la realización de un meta-análisis con un resumen de las medidas de efecto. Adicionalmente, los efectos adversos de los antibióticos profilácticos en cistoscopia han sido medidos en diferentes estudios, sin embargo, faltan medidas de resumen de acuerdo a las diferentes publicaciones para tener claro el panorama del uso de antibióticos en estas circunstancias.

Con base a ello se deducen las siguientes hipótesis:

- En pacientes ambulatorios sometidos a cistoscopia, existe una baja uniformidad en la literatura respecto a la indicación o no de profilaxis antibiótica, el tipo de fármaco a emplear y su efectividad en la reducción de infecciones urinarias.
- No son bien conocidos los efectos adversos relacionados con el empleo profiláctico de antibióticos comparado con placebo en pacientes ambulatorios sometidos a cistoscopia.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Describir la heterogeneidad existente en la literatura respecto a la indicación y tipo de fármacos empleados en la profilaxis antibiótica de pacientes ambulatorios sometidos a cistoscopia.

3.2. Evaluar el riesgo de sesgo de los experimentos clínicos evaluados para responder al objetivo 1 por medio de la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane.

3.3. Determinar la efectividad del uso del antibiótico profiláctico comparado con otras intervenciones en la prevención de infección de tracto urinario y la bacteriuria asintomática en pacientes sometidos a cistoscopia ambulatoria con orina estéril.

3.4. Identificar y en su caso describir el sesgo de publicación sobre el empleo de antibióticos profilácticos en pacientes ambulatorios sometidos a cistoscopia

3.5. Determinar la calidad global de los estudios evaluados para responder al objetivo 1

3.6. Identificar los principales efectos adversos relacionados con el uso profiláctico de antibióticos comparado con placebo y/o entre diferentes fármacos, en pacientes ambulatorios sometidos a cistoscopia

4. MÉTODOS

4. MÉTODOS

Se pretende llevar a cabo una revisión sistemática en dos fases:

4.1 Primera fase: *Revisión sistemática de intervención que responderá al segundo de los objetivos propuestos.*

4.1.1 Tipo de estudios a incluir:

Experimentos clínicos aleatorizados

4.1.2 Participantes:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años sometidos a cistoscopia con urocultivo previo negativo.

4.1.3 Tipos de intervención:

- Antibiótico vs Placebo
- Antibiótico vs No intervención
- Antibiótico vs Antibiótico

El momento de profilaxis antibiótica será dosis única, entre 30 y 60 minutos previos al procedimiento urológico.

4.1.4 Desenlace primario:

Infección de tracto Urinario (síntomas de almacenamiento) del tracto urinario con urocultivo positivo (>10 UFC/mL después del procedimiento).

4.1.5 Desenlace secundario:

Bacteriuria asintomática (Urocultivo positivo (> 10⁵ UFC/mL) postprocedimiento sin síntomas de almacenamiento del tracto urinario).

4.1.6 Criterios de Exclusión: No evaluación de efectividad/Eficacia.

4.2 Segunda fase: Revisión sistemática de efectos adversos que responderá al tercero de los objetivos.

4.2.1 Tipos de estudios a incluir:

Se incluirán los siguientes diseños:

- Diseños Experimentales y Cuasi-experimentales.
- Estudios analíticos (Cohortes y Casos y controles).
- Estudios descriptivos (Transversales o de Corte).

Es importante resaltar en éste apartado que hay artículos que sugieren que no hay diferencias en la presentación de resultados de estudios de riesgo entre estudios aleatorizados y los no aleatorizados (Golder, Loke, & Bland, 2011) aunque otros sugieren que preferiblemente se deberían incluir todos los tipos de estudio, dado que tienen mayor probabilidad de incluir efectos adversos no evidenciados en los estudios aleatorizados (Loke, Price, & Herxheimer, 2007).

4.2.2 Participantes:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años sometidos a cistoscopia con urocultivo previo negativo

4.2.3 Tipo de intervención:

- Antibiótico vs Placebo
- Antibiótico vs No intervención
- Antibiótico vs Antibiótico

4.2.4 Desenlace primario:

- Eventos adversos de los antibióticos utilizados. Los posibles eventos adversos serán descritos en el anexo 10.7
- Eventos adversos del Placebo.

4.2.5 Criterios de Exclusión: No evaluación y/o descripción de Efectos adversos

4.3 Fuentes y estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda trazada intentará identificar la mayor cantidad de ensayos clínicos controlados aleatorizados disponibles, que guarden relación con "infecciones del tracto urinario y cistoscopia", independientemente de su idioma, fecha y estado de publicación (publicado, no publicado, en curso).

La búsqueda de información se realizará de acuerdo a las recomendaciones del Manual Cochrane para las Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (JPT Higgins & Green, 2011), contemplando consultas en bases de datos electrónicas y consultas manuales.

4.3.1 Búsqueda electrónica:

En ambas fases del proyecto, se utilizarán estrategias de búsqueda exhaustivas utilizando combinaciones de vocabularios controlados (MeSH y Emtree) para encontrar los ensayos clínicos controlados relevantes disponibles en las bases de datos.

Las bases de datos consultadas serán:

- MEDLINE® (1980 al momento actual).
- EMBASE.com (1980 al momento actual).
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (1980 al momento actual)
- DARE (1980 al momento actual)

4.3.2 Otras fuentes de búsqueda

- Se realizarán búsquedas en las diferentes bases de datos de conferencias del mundo en el área de la Urología.
- Se realizarán búsquedas manuales de todas las referencias consideradas como pertinentes que se encuentren listadas en las revisiones y estudios encontrados.
- Se procurará establecer contacto con los autores de los ensayos clínicos encontrados para indagar sobre su conocimiento acerca de otros ensayos publicados o no publicados.
- También se consultara el registro de ensayos prospectivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ClinicalTrials en búsqueda de ensayos en curso.

4.3.3 La estrategia

La estrategia de búsqueda de las revisiones, se hará de la siguiente manera (Loke et al., 2007):

Medline vía PUBMED:

“Cystoscopy” [mh]

“Urethroscopy” [tw]

“Urethrocystoscopy” [tw]

“flexible cystoscopy” [tw]

“Transurethral cystoscopy” [tw]

#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

“anti-infective agents, urinary” [mh]

“antibiotic prophylaxis” [mh]

“antibiotic” [tw]

#7 OR #8 OR #9

“pyuria” [mh]

“bacteriuria” [mh]

“urinary tract infection” [mh]

#11 OR #12 OR #13

“randomized controlled trial” [pt]

“controlled clinical trial” [pt]

“randomized controlled trials” [mh]

“clinical trial” [pt]

“clinical trial” [tw]

#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19

#6 AND #10 AND #14 AND #20

Medline vía Pubmed para Efectos Adversos:

“cystoscopy” [mh]

“urethroscopy” [tw]

“transurethral cystoscopy” [tw]

#1 OR #2 OR #3

“anti-infective agents, urinary” [mh]

“antibiotic prophylaxis” [mh]

“antibiotic” [tw]

“antimicrobial prophylaxis” [tw]

#5 OR #6 OR #7 OR #8

“drug toxicity” [mh]

“adverse effects” [sh]

“harmful events” [tw]

“harm” [tw]

#10 OR #11 OR #12 OR #13

#4 AND #9 AND #14

EMBASE para efectividad:

- 1 Cystoscopy emtree
- 2 Urethroscopy emtree
- 3 Urethrocystoscopy text word
- 4 "flexible cystoscopy" text word
- 5 "transurethral cystoscopy" text word
- 6 "urinary tract antiinfective agent" emtree
- 7 "antibiotic prophylaxis" [mh] emtree
- 8 "antibiotic agent" emtree
- 9 "antimicrobial prophylaxis" text word
- 10 "urinary tract infection" emtree
- 11 "asymptomatic bacteriuria" emtree
- 12 "pyuria" emtree
- 13 "randomized controlled trial" emtree
- 14 "controlled clinical trial" emtree
- 16 "clinical trial" emtree
- 17 "Clinical trial" text word

EMBASE para efectos adversos

- 1 Cystoscopy emtree
- 2 Urethroscopy emtree

- 3 Urethrocystoscopy text word
- 4 "transurethral cystoscopy" text word
- 5 "urinary tract antiinfective agent" emtree
- 6 "antibiotic prophylaxis" emtree
- 7 "antibiotic agent" emtree
- 8 "antimicrobial prophylaxis" text word
- 9 "drug toxicity" emtree
- 10 "adverse effects" text word
- 11 "harmful events" text word
- 12 "harm" text word

CENTRAL para efectividad

- #1 cystoscopy in Trials
- #2 "urethroscopy"
- #3 "urethrocystoscopy":ti,ab,kw
- #4 "flexible cystoscopy":ti,ab,kw
- #5 "transurethral cystoscopy":ti,ab,kw
- #6 "anti-infective agents, urinary" in Trials
- #7 "antibiotic prophylaxis" in Trials
- #8 "antibiotic":ti,ab,kw
- #9 "antimicrobial prophylaxis":ti,ab,kw

- #10 "urinary tract infection" in Trials
- #11 bacteriuria in Trials
- #12 pyuria in Trials
- #13 "randomized controlled trial":pt
- #14 "controlled clinical trial":pt
- #15 "randomized controlled trials" in Trials
- #16 "clinical trial":pt
- #17 "clinical trial"
- #18 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #19 #6 or #7 or #8 or #9
- #20 #10 or #11 or #12
- #21 #13 or #14 or #15 or #16 or #17
- #22 #18 and #19 and #20 and #21

CENTRAL para eventos adversos

- #1 cystoscopy in Trials
- #2 "transurethral cystoscopy"
- #3 "urethroscopy"
- #4 "anti-infective agents, urinary" in Trials
- #5 "antibiotic prophylaxis" in Trials
- #6 "antibiotic"

- #7 "antimicrobial prophylaxis"
- #8 "drug toxicity" in Trials
- #9 "adverse effects" in Trials
- #10 "harmful events"
- #11 harm
- #12 #1 or #2 or #3 in Trials
- #13 #4 or #5 or #6 or #7 in Trials
- #14 #9 or #11 in Trials
- #15 #12 and #13 and #14 in Trials

4.4 Idiomas a incluir

- Todos los idiomas serán aceptados

4.5 Extracción y análisis de los datos (Anexo 10.9)

4.5.1 Selección de estudios.

Al menos dos de los investigadores identificaran y seleccionaran de manera independiente los títulos y resúmenes obtenidos en las búsquedas electrónicas. Cada investigador trabajará de manera independiente y ciega. Cuando uno de los dos genere una apreciación positiva del título o resumen, éste será incluido, de lo contrario, será excluido, con ellos se creará un conjunto de estudios elegibles.

Se obtendrán los artículos completos y de manera independiente se analizará la relevancia de los mismos usando un formato de elegibilidad estandarizado que incluye los criterios de inclusión predefinidos.

Los criterios de relevancia se basarán en el diseño, las intervenciones, los participantes y los resultados del estudio. Si parte de la información necesaria para clasificar el estudio no está disponible, se intentará establecer contacto con los autores para obtener mayor claridad. Tras la evaluación que determina la relevancia, cada estudio se clasificara como: “incluido”, “excluido”, o “en espera de evaluación”.

Un estudio que cumpla con los criterios de diseño, intervención y participantes, pero que no cuenta con los resultados disponibles será clasificado como “en curso” (si el estudio aún no se ha completado) o “en espera de evaluación” (si el estudio ha finalizado pero los datos aún no han sido publicados y no fue posible obtener los datos de los resultado relevantes por medio de los autores del ensayo). Serán listados los estudios excluidos y las razones de dicha exclusión.

4.5.2 Extracción de la información y manejo de los datos

Al menos dos de los investigadores extraerán los datos de manera independiente, para ello se usara un formato estándar (Anexo 10.1- 10.3). Los datos que se extraerán son los siguientes:

1. Detalles del estudio: ubicación y población, diseño, tamaño muestral y tasa de abandono.
2. Detalles de los participantes: población bajo estudio, demografía, población a riesgo.
3. Detalles de la intervención: tipo de intervención, periodo de tiempo para la intervención, duración del seguimiento.
4. Detalles del desenlace final: incidencia de infección del tracto urinario.
5. Desenlace secundario: 1) Incidencia de bacteriuria asintomática 2) Eventos adversos de antibiótico y placebo.

Para las variables dicotómicas se extraerán datos sobre el número total de participantes aleatorizados, el número que experimentó el resultado, y el número analizado. Para las variables continuas, se extraerán datos sobre el número total de participantes analizados, la media, su desviación estándar (SD), y el número de participantes aleatorizados. Los desacuerdos entre los dos autores, al evaluar la elegibilidad, la calidad y los datos extraídos, serán resueltos por medio de una socialización hasta llegar a un consenso. En aquellos casos donde persista el desacuerdo, un tercer autor evaluará y generará su concepto.

En caso de información poco clara y/o faltante en el reporte de uno de los estudios, se tratará de establecer contacto con los autores para aclarar dudas y obtener la información faltante.

La extracción de los datos se llevará a cabo de forma independiente y ciega por los investigadores utilizando los formularios estándar de extracción de datos (Anexo 10.2-10.3). Los estudios publicados en revistas de idiomas diferentes al inglés serán traducidos antes de la evaluación. Cuando exista más de una publicación sobre un mismo estudio, solo se incluirá aquella que contenga mayor información. Cuando los resultados relevantes se hayan publicado en versiones anteriores, se utilizarán los datos previos. Cualquier discrepancia entre las versiones publicadas será mencionada.

Cualquier información adicional requerida del autor original se tratará de obtener mediante la correspondiente solicitud por correspondencia escrita y cualquier información relevante, obtenida de esta manera, se incluirá en la revisión.

De los trabajos finalmente incluidos se extraerá la información por cada uno de los evaluadores y se determinará:

1. El riesgo de sesgo de cada uno de los artículos con la herramienta Cochrane
2. La Calidad de la información con el sistema GRADE
3. Tabla de resumen de hallazgos (Summary of Findings)

4.5.3 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

De manera independiente, dos de los investigadores evaluarán la calidad metodológica en cada artículo, para ello utilizarán un formato de evaluación de calidad estándar (Cochrane) (Anexo 10.4, 10.5 y 10.6). Este formato incluirá información sobre:

- La adecuada generación de la aleatorización y secuencia de ocultamiento (para la evaluación del sesgo de selección)
- El cegamiento de los participantes del estudio y/o proveedores de cuidado (sesgo de realización)
- El Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)
- Las pérdidas durante el seguimiento y el manejo de éstas en el análisis de datos (sesgo de deserción).

Los siguientes ítems serán evaluados en los ECC (JPT Higgins & Green, 2011):

1. ¿Hubo una generación de secuencia adecuada?

- Sí (bajo riesgo de sesgo): Hubo tabla de números aleatorios, generador de números aleatorios por computadora, lanzamiento de una moneda, se barajaron las cartas o sobres, se lanzaron los dados; hubo sorteo; minimización (la minimización puede llevarse a cabo sin un elemento aleatorio, lo que se considera equivalente a ser al azar).
- No (alto riesgo de sesgo): Hubo una secuencia generada por fecha par o impar de nacimiento, fecha (o días) de admisión; hubo una secuencia generada por el hospital o número de historia clínica, la asignación se realizó por el juicio del médico, por la preferencia del participante, basada en los resultados de una prueba de laboratorio o una serie de pruebas; por disponibilidad de la intervención.
- Incierto o no claro: falta información sobre el proceso de generación de la secuencia para permitir la evaluación.

2. ¿Fue adecuado el ocultamiento en la asignación? (Allocation concealment)

- Sí (bajo riesgo de sesgo): Existió un método de asignación al azar que describió el desconocimiento del investigador/participante sobre el grupo asignado antes de ingresar al estudio (p.ej., asignación central, incluyendo teléfono, basado en la web, aleatorización controlada en farmacia, recipientes de drogas de apariencia idéntica numerados secuencialmente, sobres opacos cerrados numerados secuencialmente).
- No (alto riesgo de sesgo): El uso de una agenda abierta para asignación al azar (por ejemplo, una lista de números aleatorios); se utilizaron sobres de asignación sin las garantías adecuadas (por ejemplo sobres abiertos, no opacos, sin numeración secuencial); alternancia o rotación; fecha de nacimiento, número de historia clínica, y cualquier otro procedimiento que no oculta explícitamente.
- Incierto o no claro: La asignación al azar se menciona pero no hay información disponible sobre el método utilizado.

3. ¿Fue el conocimiento de las intervenciones asignadas adecuado durante el estudio?

- Sí (bajo riesgo de sesgo): No hubo cegamiento, pero los autores de la revisión conocían que los resultados y la medición de los resultados no eran susceptibles de ser influenciados por la falta de cegamiento. El cegamiento de los participantes y el personal del estudio garantizaban una baja probabilidad de fracaso del mismo. Los participantes o algún personal

del estudio no estaban cegados, pero la evaluación del resultado fue cegada y probablemente aquella falta de cegamiento introdujo sesgos.

- No (alto riesgo de sesgo): No hubo cegamiento o está incompleto y es probable que el resultado y la medición de los resultados sean influenciados por la falta de cegamiento. El cegamiento a los participantes y el personal del estudio se intentó, sin embargo, es probable que éste fracasara. No hubo cegamiento en los participantes o el personal del estudio y estos factores probablemente introdujeron sesgos.
- Incierto o no claro: Información insuficiente para emitir un juicio.

4. ¿Fue adecuadamente abordada la información de resultados incompletos?

- Sí (bajo riesgo de sesgo): No faltan datos de desenlace (resultado); las razones para la pérdida de información en los resultados probablemente está relacionada con el resultado real (para datos de supervivencia, donde está contemplada la introducción de sesgo). Los datos de resultados faltantes se equilibraban en número entre los grupos de intervención, teniendo razones similares de datos faltantes en todos los grupos; para variables de resultados dicotómicos, la proporción de los resultados faltantes en comparación con los eventos de riesgo observados no tiene un suficiente impacto clínico en la estimación del efecto de la intervención. Para variables de resultados continuos, tamaño plausible del efecto (diferencia de medias estandarizadas o diferencia de medias) entre los resultados faltantes no son suficientes como para tener un impacto clínico significativo sobre la magnitud del efecto observado; los datos que faltan fueron reportados mediante métodos adecuados.
- No, (alto riesgo de sesgo): La razón para la ausencia de datos en los resultados puede estar relacionada con el resultado real, ya sea con desequilibrio en el número o en la proporción de datos faltantes a través de los grupos de intervención. Para las variables con resultados dicotómicos la proporción de los resultados faltantes en comparación con el riesgo de evento observado es suficiente para inducir sesgo. Para las variables con resultados continuos (diferencia de medias o la diferencia de medias estandarizada), entre los resultados que faltan son suficientes para inducir sesgo. El análisis por intención de tratar tiene desviaciones del protocolo muy marcadas, o la aplicación de una imputación simple fue potencialmente inapropiada.
- Incierto o no claro: Información insuficiente para emitir un juicio.

5. ¿El informe del estudio presenta los resultados completos, es libre de reportes selectivos de información?

- Sí (bajo riesgo de sesgo): El protocolo del estudio está disponible y todos los desenlaces de interés contemplados en el estudio (primarios y secundarios) se han reportado según lo descrito; el protocolo del estudio no está disponible pero es claro que la publicación incluye todos los desenlaces esperados, incluso aquellos contemplados en fases iniciales (Es poco frecuente encontrar textos de esta naturaleza que sean convincentes).
- No (alto riesgo de sesgo): No todos los desenlaces primarios pre-especificados del estudio han sido reportados/publicados. Uno o más desenlaces primarios se reportaron usando mediciones, métodos de análisis o subconjuntos de datos (por ejemplo, subescalas) que no fueron pre-especificados. Se reporta uno o más desenlaces primarios que no fueron pre-especificados (a menos que exista una justificación clara para la presentación de este reporte, como es el caso de un efecto adverso inesperado). Uno o varios desenlaces de interés en la revisión se reportaron de forma incompleta razón por la cual no es posible introducir esta publicación en un meta-análisis. El estudio no incluye los resultados de un desenlace importante que se esperaría sea reportado en esta publicación.
- Incierto o no claro: Información insuficiente para emitir un juicio.

6. ¿Estaba el estudio aparentemente libre de otros problemas que podían significar un riesgo de sesgo?

- Sí (bajo riesgo de sesgo): El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.
- No (alto riesgo de sesgo): El estudio tuvo una posible fuente de sesgo relacionada con el diseño utilizado. El estudio se detuvo antes de tiempo por algún proceso dependiente de los datos (incluyendo una regla formal de parada); tuvo un resultado extremo de su línea de base, se afirma haber sido fraudulento, hubo algún otro problema.
- Incierto o no claro: Información insuficiente para emitir un juicio.

4.5.4 Evaluación de la calidad de los estudios no experimentales:

Se evaluará la calidad de los estudios no experimentales de la siguiente manera de acuerdo a las recomendaciones de J. Higgins & Green, 2011; Loke et al., 2007: De acuerdo a las indicaciones de la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), se determinará la

calidad de los estudios no aleatorizados en meta-análisis (Anexo 10.8)

En la evaluación de los eventos adversos, también se tendrán en cuenta las siguientes preguntas de acuerdo a las recomendaciones de la sección de eventos adversos de la Colaboración Cochrane (JPT Higgins & Green, 2011; Loke et al., 2007), cuyos elementos más importantes son:

- ¿Fueron rigurosos los métodos usados para detectar los efectos adversos?
- ¿Se reportaron de manera adecuada los efectos adversos?

Los detalles sobre la evaluación general se exponen en la siguiente tabla:

<i>En la conducción:</i>	<i>En el reporte:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • ¿Se definen claramente los eventos adversos a reportar? • ¿Cómo se recolectaron los datos de los eventos adversos: prospectivo/monitoria de rutina, reporte espontáneo, lista de chequeo para el paciente /diario, encuesta sistemática al paciente? 	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Alguno de los pacientes fue excluido del análisis de eventos adversos? • ¿El reporte ofreció datos numéricos para el grupo de intervención? • ¿Qué categorías de eventos adversos fueron reportadas por el investigador? • ¿Los investigadores reportaron todos los eventos adversos serios o importantes? y cómo estos fueron definidos? • ¿Se reportaron los eventos adversos usados para su

	monitoria?
--	------------

4.6 Análisis estadístico

4.6.1 Medidas del efecto del tratamiento

Los datos se analizarán utilizando Review Manager (RevMan 5.2.1), que es un software estadístico creado por la Colaboración Cochrane para la realización de revisiones sistemáticas y la generación de Meta-análisis. Como su nombre lo indica Review Manager, ayuda al investigador a llevar a buen término su revisión. Se utilizará la versión 5.2.1 (actual) (JPT Higgins & Green, 2011). En los casos que sea necesario, se utilizará el Stata versión 13.

Los datos dicotómicos serán presentados y comparados usando riesgos relativos. Para los datos continuos, donde se utilizan medias aritméticas y desviaciones estándar como medidas de reporte, será combinada la diferencia entre las medias de los estudios experimentales, para calcular la diferencia ponderada de medias (o la diferencia estandarizada de medias, si diferentes escalas de medición han sido utilizadas). Todas las estimaciones del efecto se presentaran con intervalos de confianza del 95%.

Se considerará el Meta-análisis sólo si los ensayos aleatorios encontrados son homogéneos en términos de participantes, intervenciones y resultados (heterogeneidad clínica).

4.6.2 Unidad de análisis

Serán incluidos los ECC de diseño paralelo. El paciente será la unidad de análisis y serán excluidos los estudios experimentales con otros diseños tales como ensayos cruzados y factoriales.

En la segunda fase del proyecto de investigación, se incluirán tanto los diseños experimentales como cuasi-experimentos, estudios analíticos tipo cohortes y casos y controles y de corte transversal.

4.6.3 Manejo de los datos faltantes

Se tratarán siempre que sea posible. Se asignarán datos de desenlace binario mediante diversos escenarios (Imputación), tales como: análisis de desenlace en el mejor y el peor de los casos, respectivamente (Gurusamy, Gluud, Nikolova, & Davidson, 2009). Dicho procedimiento se empleará únicamente en el caso que no se logre encontrar la información de parte de los autores principales y sólo si todos los autores están de acuerdo.

Para las variables con resultados continuos, se utilizará el análisis de casos disponibles. Será asignada la desviación estándar de los valores de p de acuerdo con las instrucciones del Manual Cochrane para las Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (JPT Higgins & Green, 2011), y se utilizará la mediana para el meta-análisis cuando la media no esté disponible. Si no es posible calcular la desviación estándar del valor p o los intervalos de confianza, se asignará la mayor desviación estándar que otros estudios incluidos reporten en este mismo desenlace, reconociendo plenamente que esta forma de asignación disminuirá el peso del estudio para el cálculo de las diferencias de medias y los efectos estimados de sesgo, o en el caso de diferencia estandarizada de medias, no tendrá ningún valor (JPT Higgins & Green, 2011).

Todas las estrategias anteriormente expuestas se llevarán a cabo si los datos faltantes son mínimos o no alteran el correcto desarrollo de la revisión, dado que si los autores no responden a la petición y ello altera considerablemente el desarrollo de la revisión, se excluirán tales estudios.

4.6.4 Evaluación de la heterogeneidad

Se evaluará la heterogeneidad entre los ensayos mediante la inspección visual de diagramas de bosque para evaluar si los intervalos de confianza se superponen. Posteriormente se realizará la prueba de homogeneidad chi-cuadrado (con un nivel alfa definido del 10%), seguidamente se cuantificará el grado de heterogeneidad utilizando la prueba I^2 . El estadístico I^2 describe el porcentaje de variabilidad de las estimaciones del efecto que se deben a la heterogeneidad en lugar de al error de muestreo (azar) (J. P. T. Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003; JPT Higgins & Green, 2011).

Valores de 25%, 50% y 75% en la prueba I^2 corresponden a niveles bajos, medios y altos de heterogeneidad, respectivamente.

Para interpretar correctamente el estadístico I^2 se emplearán los siguientes rangos de valores (JPT Higgins & Green, 2011):

- 0% - 40%: Podría no ser importante.
- 30% a 60%: Puede representar heterogeneidad moderada.
- 50% al 90%: Puede representar heterogeneidad significativa.
- 75% al 100%: Representa una heterogeneidad considerable.

En ausencia de heterogeneidad estadística significativa, se agruparan los resultados del estudio utilizando el método de Mantel-Haenszel de efectos fijos. Si se detecta heterogeneidad, identificaremos si existe algún problema en la entrada de los datos en RevMan 5.2.1. Si se encuentra heterogeneidad moderada y se considera clínicamente significativo combinar los ensayos, se utilizará el modelo de efectos aleatorios.

Siempre que haya pruebas suficientes, se llevará a cabo un análisis de sensibilidad para estudiar la solidez de los resultados, la calidad metodológica y la forma del meta-análisis. Se estudiará la causa de la heterogeneidad mediante análisis de subgrupos y los subgrupos serán definidos por el tipo de intervención en el grupo control, la duración del ensayo, el grado de cumplimiento y el tamaño de la muestra. Cuando sea encontrada una asociación estadísticamente significativa, será calculada la reducción del riesgo absoluto (o el incremento) con el número necesario a tratar (NNT) o a dañar (NND), según corresponda.

4.6.5 Evaluación de los sesgos de notificación

Si suficientes ECC son identificados, se realizará una evaluación para identificar sesgo de reporte o publicación usando el diagrama de embudo, el cual se realizará sólo si hay más de 10 estudios que ingresan en el MA. (JPT Higgins & Green, 2011)

4.6.6 Síntesis de los datos

Cuando sea posible los datos se agruparan mediante el modelo de efectos fijos o aleatorios de acuerdo a lo descrito previamente, en el programa RevMan.

4.6.7 Análisis de subgrupos

Se tiene la intención de realizar los siguientes análisis de subgrupos:

- Género.
- Situación geográfica.
- Tipo de antibiótico.
- Tipo de intervención (cistoscopia o retiro de catéter).
- Tiempo de evaluación (momento en el que se hace el urocultivo y la evaluación de síntomas).

4.6.8 Análisis de sensibilidad

Se realizará un análisis de sensibilidad usando la asignación de desenlaces dicotómicos en diversos escenarios que incluyen buen análisis de desenlace y mal análisis de desenlace, para el mejor y el peor de los casos, respectivamente (Gurusamy et al., 2009). Se realizará un análisis de sensibilidad mediante la exclusión de los ensayos en los que la media y la desviación estándar hayan sido asignadas.

4.7 Aspectos éticos:

Acorde con las disposiciones sobre normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos publicadas en 1996 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respaldadas en la declaración de Helsinki y a las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud establecidas en la Resolución No.008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, la investigación biomédica debe realizarse de conformidad con los principios de respeto por las personas, beneficencia y justicia, especialmente en casos de ensayos clínicos. Las revisiones sistemáticas de la literatura y/o Meta-análisis son considerados estudios secundarios, por tanto no tratan pacientes, sino estudios, de tal manera que no requiere la evaluación por un comité de ética, sin embargo es claro que se cumplirán con los siguientes principios éticos:

1. El respeto por las personas

Abarca dos consideraciones éticas fundamentales:

- Respeto por la autonomía de las personas capaces de discernir entre las opciones personales de que disponen.
- Protección de las personas con deficiencias o disminución de su autonomía.

2. La beneficencia:

Se refiere a la obligación ética de aumentar los beneficios y reducir los riesgos.

3. La justicia

Se refiere a la obligación ética de dar a cada persona lo que corresponde de acuerdo a lo que se considera moralmente correcto y apropiado.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados de revisión sistemática de efectividad

5.1.1 Selección de los estudios:

La presentación de los resultados se realizó de acuerdo a la metodología PRISMA, para la publicación de las revisiones sistemáticas de la literatura /Meta-análisis de la siguiente manera:

Después de la generación y aplicación de las estrategias de búsqueda exhaustivas utilizando combinaciones de vocabulario controlado y no controlado en las diferentes bases de datos (Medline, Embase, Central y Dare, así como en bases de datos de conferencias en urología y enfermedades infecciosas, búsqueda manual de listas de referencias, y contacto con autores, independientemente de su idioma, fecha y estado de publicación (publicado, no publicado, en curso), se evidenciaron 94 artículos en total, de los cuales se incluyeron 7 estudios tanto en el análisis cualitativo como en el cuantitativo, después de la exclusión de los duplicados y los artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión (Cam et al., 2009; García-Perdomo et al., 2013; Jimenez-Cruz et al., 1993; Jimenez-Pacheco et al., 2012; Karmouni et al., 2001; Rané et al., 2001; Masaya Tsugawa et al., 1998). (Figura 9.1)

5.1.2 Características de los estudios:

Se encontró un total de 3038 pacientes en los 7 estudios con una mediana de 162 pacientes (45 – 2172), de los cuales 5 evaluaron infección de tracto urinario como desenlace de interés (Cam et al., 2009; García-Perdomo et al., 2013; Jimenez-Cruz et al., 1993; Karmouni et al., 2001; Masaya Tsugawa et al., 1998) y 6 de ellos presentaron Bacteriuria asintomática como desenlace de interés (Cam et al., 2009; García-Perdomo et al., 2013; Jimenez-Cruz et al., 1993; Jimenez-Pacheco et al., 2012; Rané et al., 2001; Masaya Tsugawa et al., 1998). Algunos de ellos midieron ambos desenlaces (Cam et al., 2009; García-Perdomo et al., 2013; Jimenez-Cruz et al., 1993; Masaya Tsugawa et al., 1998). (Tabla 9.35 y 9.36)

En relación al tipo de instrumento utilizado: Los estudios de Jimenez-Cruz et al., 1993 y Rané et al., 2001 usaron uretroscopio flexible mientras que los restantes utilizaron un uretroscopio rígido. En relación al tipo de antibiótico, los estudios de Jimenez-Cruz et al., 1993 y Rané et al., 2001 utilizaron antibiótico parenteral mientras que los 5 restantes utilizaron antibiótico oral. El único estudio que comparó antibiótico contra placebo fue el de García-Perdomo et al., 2013, los restantes compararon contra no intervención y ningún estudio comparó contra otro antibiótico. El estudio de

Cam et al., 2009 y el de Jimenez-Cruz et al., 1993 usaron cefalosporinas como antibiótico profiláctico, mientras que el de García-Perdomo et al., 2013; Karmouni et al., 2001 y M Tsugawa, Monden, Nasu, Kumon, & Ohmori, 1998 usaron quinolonas. El estudio de Jimenez-Pacheco et al., 2012 uso fosfomicina y el de Rané et al., 2001 utilizó aminoglucósidos. (Tabla 9.37)

En relación al tiempo de seguimiento: Los estudios de Jimenez-Cruz et al., 1993 y M Tsugawa et al., 1998 realizaron un seguimiento de hasta 30 días, mientras que los restantes estudios lo hicieron hasta de 10 días.

5.1.3 Características de los estudios excluidos

Se incluyen las características de los estudios excluidos, principalmente por no ser experimentos clínicos, porque se incluyeron pacientes con diferentes procedimientos o incluso combinados, se incluyeron pacientes con urocultivo positivo previo al procedimiento o utilizaron antibiótico como tratamiento. (Tabla 9.38)

5.1.4 Riesgo de sesgo dentro de los estudios:

La evaluación del riesgo de sesgo fue igual tanto para el desenlace de Infección urinaria como para el desenlace de bacteriuria asintomática y se describe a continuación:

Se evidenció como los estudios de Jimenez-Cruz et al., 1993; Karmouni et al., 2001; Rané et al., 2001; Masaya Tsugawa et al., 1998, presentaron en la mayoría de sus ítems un riesgo "No claro", mientras que Cam et al., 2009 y García-Perdomo et al., 2013 mostraron en la mayoría de los ítems un riesgo "Bajo". En relación al alto riesgo de sesgo: se encontró en el estudio de Jimenez-Cruz et al., 1993 en el sesgo de desgaste; en el de Jimenez-Pacheco et al., 2012 en el sesgo de cegamiento de aleatorización y Rané et al., 2001 lo presentó en la generación de la secuencia, en el cegamiento y en el desgaste. (Tabla 9.39 y figura 9.2).

5.1.5 Resultado de los estudios individuales: Infección de tracto urinario

Para la intervención antibiótico vs cualquier otra intervención, se incluyeron 5 estudios (Cam et al., 2009; García-Perdomo et al., 2013; Jimenez-Cruz et al., 1993; Karmouni et al., 2001; Masaya Tsugawa et al., 1998) que evidenciaron un RR 0.52 IC95% (0.31, 0.89) (Diferencia de riesgo (DR) de -0.012 IC95% -0.023, -0.002) para el desenlace primario; al hacer un análisis de antibiótico comparado con no intervención se aprecia un efecto similar (RR 0.55 IC95% (0.32, 0.96) (DR -0.012 IC95% -0.0023, -0.002); diferente al resultado del análisis contra placebo, comparación que se llevó

a cabo únicamente en un solo estudio (García-Perdomo et al., 2013) (Tabla 9.40 y figuras 9.4, 9.5, 9.9). No se realizó análisis de antibiótico vs antibiótico dado que no se encontraron estudios que realizaran esta comparación.

5.1.6 Resultado de los estudios individuales: Bacteriuria asintomática

Para la intervención antibiótico vs cualquier otra intervención, se incluyeron 6 estudios (Cam et al., 2009; García-Perdomo et al., 2013; Jimenez-Cruz et al., 1993; Jimenez-Pacheco et al., 2012; Rané et al., 2001; Masaya Tsugawa et al., 1998) que evidenciaron un RR 0.28 IC95% (0.20, 0.39) (DR -0.012 IC95% -0.023, -0.002) para el desenlace primario y al hacer un análisis de antibiótico comparado con no intervención se aprecia un efecto similar (RR 0.26 IC95% 0.18, 0.38) (DR -0.012 IC95% -0.023, -0.002), similar al resultado del análisis contra placebo aunque éste fue un solo estudio (García-Perdomo et al., 2013) (Tabla 9.40 y figuras 9.6 - 9.8). No se realizó análisis de antibiótico vs antibiótico dado que no se encontraron estudios que realizaran esta comparación.

5.1.7 Riesgo de sesgo entre los estudios

Se encontró que los sesgos con mayor evaluación de bajo riesgo fueron: Sesgo de desgaste, de reporte y otros sesgos. Los sesgos de ejecución y de detección presentaron la mayor proporción de evaluación como no claro y el cegamiento de la aleatorización junto con el sesgo de desgaste, presentaron la mayor proporción de alto riesgo de sesgo (Figura 9.3).

5.2 Análisis adicionales:

5.2.1 Análisis de subgrupos

Se realizaron los siguientes análisis:

- Situación geográfica: Europa vs Asia vs Latinoamérica.
- Tipo de antibiótico: Cefalosporinas vs Quinolonas vs Aminoglucosidos vs Fosfomicina.
- Tipo de intervención: Flexible vs cistoscopia rígida.
- Tiempo de evaluación (momento en el que se hace el urocultivo y la evaluación de síntomas): ≤ 10 días o > 10 días
- Tipo de administración del antibiótico (parenteral vs oral)
- Evaluación riesgo de sesgo de acuerdo a herramienta Cochrane

5.2.1.1 Infección de tracto Urinario:

En relación al tipo de antibiótico utilizado, se apreció que el uso de cefalosporinas evidenció un RR 0.55 IC95% 0.31, 0.98), y al utilizar quinolonas no se apreció tal efecto (RR 0.4 IC95% 0.10, 1.53). Al comparar la administración parenteral vs oral, se encontró un RR 0.54 IC95% 0.30, 0.97 significativo para administración parenteral, no así para la administración oral.

Con respecto al tiempo a la evaluación, se encontró un mayor efecto cuando ésta se efectuó transcurridos más de 10 días desde la administración del antibiótico (RR 0.54 IC95% 0.30, 0.97), efecto que no fue apreciado al hacer una evaluación en menos de 10 días (RR 0.47 IC95% 0.14, 1.56).

Los estudios de Europa, que fueron la mayoría, mostraron un RR 0.55 IC95% 0.32, 0.96, a diferencia del estudio latinoamericano (RR 0.25 IC95% 0.03,2.21) y el estudio de Asia (que no fue estimable) (Tabla 9.41 y figuras 9.10-9.13).

Con relación a la evaluación de acuerdo y el riesgo de sesgo, se encontraron dos estudios clasificados predominantemente como bajo riesgo de sesgo (Cam et al., 2009; García-Perdomo et al., 2013). No se evidenciaron diferencias estadísticas (DR -0.009 IC95% -0.03, 0.011). Tres estudios tuvieron riesgo no claro (Jimenez-Cruz et al., 1993; Karmouni et al., 2001; Masaya Tsugawa et al., 1998), con una DR de -0.013 IC95% -0.025, -0.001 ($p=0.02$) (Figura 9.32).

5.2.1.2 Bacteriuria asintomática

En el análisis del tipo de cistoscopio utilizado, se encontró un efecto significativo en el uso del cistoscopio rígido RR 0.27 IC95% 0.19, 0.39, no así en el uso del cistoscopio flexible (RR 0.46 IC95% 0.10, 2.14).

En relación al tipo de antibiótico utilizado, se apreció que el uso de cefalosporinas, quinolonas y aminoglucosidos evidenció un efecto significativo RR 0.25 IC95% 0.16, 0.37, RR 0.40 IC95% 0.18, 0.88 y RR 0.23 IC95% 0.08, 0.65, respectivamente. No ocurrió lo mismo para el uso de fosfomicina (RR 1.11 IC95%0.24, 5.05). Al comparar la administración parenteral vs oral, se encontró un RR 0.24 IC95% 0.17, 0.36 significativo para administración parenteral, igualmente para la administración oral RR 0.48 IC95% 0.25, 0.93, ambos significativos.

Con respecto al tiempo a la evaluación, se encontró un efecto a menos de 10 días de evaluación RR 0.38 IC95% 0.22, 0.66, efecto que igualmente apreciado al hacer una evaluación con más de 10 días (RR 0.25 IC95% 0.16, 0.37).

Tanto los estudios de Europa, que fueron la mayoría, como el de Latinoamérica mostraron un RR 0.27 IC95% 0.18, 0.39 y RR 0.40 IC95%0.18, 0.88 respectivamente; el estudio de Asia (no fue estimable) (Tabla 9.41 y Figuras 9.14-9.18).

No fue posible la realización de análisis de subgrupos en relación a género ni al tipo de intervención (cistoscopia versus retiro de catéter Doble J) dada la no disponibilidad de datos reflejados en los estudios.

Con relación a la evaluación de acuerdo al riesgo de sesgo, se encontraron dos estudios clasificados predominantemente como bajo riesgo de sesgo (Cam et al., 2009; García-Perdomo et al., 2013). No se evidenciaron diferencias estadísticas (DR -0.02 IC95% -0.045, 0.005). Dos estudios tuvieron riesgo no claro (Jimenez-Cruz et al., 1993; M Tsugawa, Monden, Nasu, Kumon, & Ohmori, 1998) con un DR -0.073 IC95% -0.093, -0.053 y dos estudios mostraron alto riesgo de sesgo (Jiménez-Pacheco et al., 2012; Rané et al., 2001), con una DR de -0.014 IC95% -0.199, -0.028 ($p < 0.001$) (Figura 9.33).

5.2.2 Análisis de Sensibilidad

Se realizó análisis de sensibilidad y se encontró que el estudio que influye notoriamente en el estimado del efecto es el de Jiménez-Cruz 1993, al incluirlo en el modelo, se encuentran diferencias estadísticas con tendencia a la prevención de infección urinaria al utilizar antibiótico profiláctico y al excluirlo, no se aprecian diferencias.

5.2.3 Análisis del Sesgo de publicación

Se realizó el diagrama de embudo para cada una de las comparaciones y desenlaces, y se puede apreciar que no hay sesgo de publicación dado que se evidencia una distribución homogénea alrededor del punto del efecto estimado (Figuras 9.19- 9.24 para el desenlace Infección de tracto urinario y las Figuras 9.25 – 9.31 para el desenlace bacteriuria asintomática).

Sin embargo, dado que son menos de 10 estudios, se aclara que esta prueba pierde validez por disminuir su poder estadístico.

5.2.4 Evaluación GRADE

Se realizó la evaluación de la calidad de la evidencia basada en la metodología GRADE y la tabla de resumen de hallazgos para los dos desenlaces (Tabla 9.42 y 9.43), en la que se evidencia una calidad de la evidencia moderada tanto para Infección urinaria como para bacteriuria asintomática, siendo el primero de crítica importancia para el análisis clínico.

5.2.5 Meta-regresión

No se realizó Meta-regresión que es una extensión del análisis de subgrupos dado que es bajo su poder por debajo de 10 estudios.

5.3 RESULTADOS REVISION SISTEMÁTICA EFECTOS ADVERSOS

5.3.1 Selección de los estudios:

La presentación de los resultados se realizó de acuerdo a la metodología PRISMA, para la publicación de las revisiones sistemáticas de la literatura /Meta-análisis de la siguiente manera:

Los criterios de inclusión fueron los mismos utilizados en la RS/MA de efectividad, sin embargo, adicionalmente se buscó por estudios quasi-experimentales, casos y controles, cohortes y de corte transversal, sin embargo cabe aclarar que no se evidenciaron estudios de este tipo que cumplieran con los criterios de inclusión. Después de la generación y aplicación de las estrategias de búsqueda exhaustivas utilizando combinaciones de vocabulario controlado y no controlado en las diferentes bases de datos (Medline, Embase, Central y Dare así como en bases de datos de conferencias en urología e infecciosas, búsqueda manual de listas de referencias, y contacto con autores, independientemente de su idioma, fecha y estado de publicación (publicado, no publicado, en curso), se evidenciaron 87 artículos en total, de los cuales se incluyeron 2 estudios en el análisis cualitativo, después de la exclusión de los duplicados y los artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión (García-Perdomo et al., 2013; Jimenez-Cruz et al., 1993) (Figura 9.34)

5.3.2 Características de los estudios:

Se encontró un total de 2448 pacientes en los 2 estudios (García-Perdomo et al., 2013; Jimenez-Cruz et al., 1993), ambos realizaron una medición de los eventos adversos y las características generales son presentadas en la tabla 9.37.

El estudio de García-Perdomo et al., 2013 realizó una descripción de los efectos adversos, pero sólo presentó uno evento en el grupo intervención, sin presentar eventos en el grupo control. El estudio

de Jimenez-Cruz et al., 1993 refirió que no hubo ningún evento adverso durante el desarrollo del experimento.

5.3.3 Características de los estudios excluidos

Se incluyen las características de los estudios excluidos, principalmente por no tener descripción de los eventos adversos. (Tabla 9.44)

5.3.4 Evaluación de la calidad del reporte y conducción de los eventos adversos en los estudios incluidos

De acuerdo a la presentación de los estudios, se realizó la evaluación de la calidad de la conducción y reporte de los eventos adversos de acuerdo a las recomendaciones de Higgins & Green, 2011; Loke et al., 2007.

En términos globales, se apreció como el estudio de García-Perdomo et al., 2013 realizó una evaluación de los eventos adversos tanto para el uso del antibiótico y el placebo, como para los eventos adversos que se pudieran presentar en cistoscopia, posteriormente describe los eventos que no sucedieron y el único evento que sucedió en el grupo intervención (n=138 grupo intervención) que fue náusea. Por otro lado, el grupo de Jimenez-Cruz et al., 1993 no realizó una adecuada descripción de los eventos adversos pero en el reporte, describió que no se presentaron eventos adversos en ambos grupos. (Tabla 9.45 y 9.46).

5.3.5 Resultados de los estudios individuales: Eventos adversos

Para la RS llevada a cabo, se evidenció como los estudios de García-Perdomo et al., 2013 y de Jimenez-Cruz et al., 1993 condujeron y reportaron de una manera muy superficial los efectos adversos y en ésta, sólo se encontró una incidencia de náusea como evento adverso en el grupo intervención de 0.7% y sin evidencia de eventos adversos en el grupo control, en el estudio de García-Perdomo et al., 2013. No ocurrió lo mismo en el estudio de Jimenez-Cruz et al., 1993 en el que no hubo eventos adversos en ambos grupos. Dado estos resultados, no fue posible la realización de síntesis de evidencia (Meta-análisis).

6. DISCUSIÓN

6.1 DISCUSION META-ANALISIS EFECTIVIDAD

6.1.1. Discusión de los resultados

6.1.1.1 Resumen de los principales hallazgos:

Se encontró un total de 3038 pacientes en los siete estudios incluidos, cinco de ellos evaluaron infección de tracto urinario como desenlace de interés y seis de ellos evaluaron bacteriuria asintomática.

Se encontró un RR 0.52 IC95% (0.31, 0.89) para el desenlace primario (Infección de tracto urinario) al incluir todos los estudios en una comparación antibiótico vs cualquier otra intervención; por otro lado, para bacteriuria asintomática se evidenció un RR 0.28 IC95% (0.20, 0.39) al incluir todos los estudios. En la evaluación del desenlace primario se encontró sólo dos estudios con bajo riesgo de sesgo cuyo resultado fue DR -0.009 IC95% -0.03, 0.011, sin diferencias estadísticas.

6.1.1.2 Intervenciones para prevención de infección urinaria:

La impresión general inicial era que la infección urinaria tenía una baja incidencia posterior al procedimiento (Cistoscopia) y que probablemente al adicionar un antibiótico antes de la intervención, no habría cambio en su incidencia, sin embargo, se encontró reducción significativa del riesgo al usar un antibiótico profiláctico, lo que concuerda con estudios experimentales que han demostrado la eficacia de la profilaxis antibiótica prequirúrgica para reducir la infección del campo operatorio y la infección del tracto urinario (Cunningham et al., 2006; Jimenez-Cruz et al., 1993; Verschuur et al., 2004). Estudios como el de Cam et al., 2009; García-Perdomo et al., 2013; Karmouni et al., 2001 probablemente presentaron bajo tamaño de muestra, aunque es clara la consistencia que existe y la homogeneidad ($I^2 = 0\%$) de los resultados con una tendencia clara hacia la prevención de infección urinaria con la intervención. Llama la atención que el estudio con mayor peso es el de Jimenez-Cruz et al., 1993 y al hacer un análisis de sensibilidad este estudio es el que permite cambiar los resultados y la conclusión de la investigación; más adelante se hablará del riesgo de sesgo de este estudio, dado que el punto más importante es el tamaño de muestra y no tanto la calidad del estudio. El estudio de (Masaya Tsugawa et al., 1998) fue incluido en el análisis, sin embargo no hubo eventos que permitieran estimar un efecto diferente.

Es importante recordar como las guías clínicas sugieren que en procedimientos como la cistoscopia, la urodinamia y la cistografía, no es necesaria la utilización de antibióticos en pacientes con

urocultivo negativo (Wolf Jr. et al., 2008). Tales guías, sugieren además que en pacientes de edad avanzada, con anomalías anatómicas del tracto urinario, pobre estado nutricional, tabaquismo, inmunosupresión, catéteres externos o endógenos, infecciones a otros niveles distintos a la vía urinaria, hospitalización prolongada, sonda uretral a permanencia, ITU recurrente, manipulación del tracto urinario y bacteriuria, se aconseja el uso de un antibiótico tipo quinolona o TMP/SMX como profilaxis (Grabe, 2001; Naber et al., 2001). En Colombia se aconseja el uso de una cefalosporina de primera generación debido a la alta resistencia antibiótica. Este tipo de variables no pudieron ser medidas debido a los datos que se lograban obtener de los estudios y además de no ser el enfoque de la revisión.

Al realizar un análisis de subgrupos se encontró que el efecto benéfico fue al utilizar una cefalosporina como antibiótico, mas no así al utilizar quinolonas. Es claro también que el estudio de mayor peso fue el de Jimenez-Cruz et al., 1993 al realizar el análisis de sensibilidad. Sin embargo no es acorde con la sugerencia de las guías clínicas para los pacientes de alto riesgo, que sugieren utilizar quinolonas y TMP/SMX (Grabe, 2001; Naber et al., 2001). No hubo diferencias al evaluar la infección urinaria en los primeros diez días, pero si se presentó en los estudios que evaluaron este desenlace en los 30 días postratamiento. Posiblemente la respuesta del organismo establezca un mecanismo de defensa durante los primeros días y sea más probable desarrollar una infección de la vía urinaria en días posteriores si la respuesta no ha sido efectiva (Cohn & Schaeffer, 2004; Krieger et al., 2002). La infección urinaria contempla la interacción entre un microorganismo y la respuesta inflamatoria de un huésped, condición que determinará la presencia de síntomas de acuerdo a la respuesta del organismo (Krieger et al., 2002).

Con respecto a la evaluación de subgrupos en la situación geográfica no es tan relevante pues la mayoría de los estudios son de Europa (Cam et al., 2009; Jimenez-Cruz et al., 1993; Karmouni et al., 2001) y esto hace que tengan un mayor peso en el análisis; sólo hay un estudio en Latinoamérica (García-Perdomo et al., 2013) cuyo resultado es contrario y sólo un estudio en Asia (Masaya Tsugawa et al., 1998) cuyo resultado no es estimable.

Llama la atención que al hacer un análisis de subgrupos por la vía de administración, se encontró un efecto significativo en la administración parenteral, no así para la administración oral. Sin embargo, el único estudio incluido que evaluó infección urinaria y que utilizó administración parenteral fue el de Jimenez-Cruz et al., 1993, que ya fue nombrado como el de mayor peso del Meta-análisis.

Uno de los puntos más relevantes a describir en este apartado es la inclusión o disgregación de la evaluación de los estudios de acuerdo al riesgo de sesgo. La colaboración Cochrane sugiere varios abordajes, dos de los más importantes: uno, descartar los estudios de alto riesgo desde el inicio de la revisión sistemática y dos, hacer un análisis por subgrupos al final del proceso para tomar conductas basadas en los estudios de mayor calidad (J Higgins, Altman, & Gotzsche, 2011). El resultado del presente estudio demuestra cómo cambia el resultado al fundamentarse en estudios evaluados con bajo riesgo de sesgo comparado con los de riesgo no claro o alto riesgo, de tal manera que, de acuerdo con las indicaciones internacionales (empíricas, basadas en grupo de expertos), se deben aceptar los resultados de los estudios con bajo riesgo teniendo como precepto la mejor evidencia disponible. Aquí determinamos que no existen diferencias en la aplicación de profilaxis antibiótica previa a la cistoscopia para prevenir infección urinaria basada en los estudios clasificados con bajo riesgo de sesgo.

6.1.1.3 Intervenciones para prevención de bacteriuria asintomática:

La bacteriuria asintomática es diagnosticada con un urocultivo entre 10^3 y 10^5 UFC/ml de orina como umbral, dependiendo del paciente y la serie revisada (Cohn & Schaeffer, 2004), sin la presencia de síntomas urinarios. En el presente estudio se evidenció un resultado significativo a favor de la reducción de bacteriuria asintomática con el uso de antibiótico profiláctico. Se lograron hacer análisis de subgrupos en el que se encontró que la prevención se dio con el uso del cistoscopio rígido pero no con el flexible, que podría explicarse dado que la intervención con el cistoscopio rígido usualmente es en una sala exclusiva de cistoscopia o en sala de operaciones donde se incrementa la rigurosidad de la asepsia y antisepsia, mientras que la cistoscopia flexible es utilizada frecuentemente en el consultorio aunque no es posible determinar cómo fueron las condiciones en los diferentes estudios evaluados (Jimenez-Pacheco et al., 2012; Rané et al., 2001).

Los resultados favorecen el uso de cefalosporinas, quinolonas y aminoglicosidos. Se evidenció también un efecto consistente entre la vía de administración parenteral y oral para disminuir los eventos de bacteriuria.

El efecto fue consistente en relación al tiempo de evaluación, encontrándose que la prevención se daba al evaluar con menos o más de 10 días, lo cual no es congruente con lo encontrado con el

desenlace primario. Resultados similares se encontraron al evaluar la situación geográfica, en el que también son consistentes los resultados con independencia del país en el que se encuentre.

En relación al desenlace secundario, estos resultados están en consonancia con la literatura (Cam et al., 2009; García-Perdomo et al., 2013; Jimenez-Cruz et al., 1993; Jimenez-Pacheco et al., 2012; Rané et al., 2001; M Tsugawa et al., 1998) y a la estimación clínica o hipótesis planteada, dada la manipulación del tracto urinario inferior. A pesar que todos los estudios miden su incidencia, es claro que solo es relevante para las mujeres embarazadas y los pacientes inmunodeprimidos, sin embargo estos pacientes fueron excluidos de los estudios revisados.

6.1.2. Discusión de la metodología

6.1.2.1 Limitaciones de la búsqueda:

La estrategia de búsqueda de los diferentes estudios fue realizada de manera completa de acuerdo a las recomendaciones de la Colaboración Cochrane (JPT Higgins & Green, 2011), incluyendo las bases de datos más relevantes, los registros de experimentos clínicos, las conferencias, las listas de referencias y los diferentes idiomas. La estrategia de las búsquedas fue realizada para cada una de las bases de datos de acuerdo a las recomendaciones internacionales de generación de secuencias de búsqueda incluyendo términos MeSH, Emtree y versión libre (Golder, McIntosh, Duffy, & Glanville, 2006; Robinson & Dickersin, 2002). Se evidenció que aunque se intentó realizar una búsqueda en la base de datos LILACS (para américa latina) y se utilizaron todos los elementos suficientes y necesarios, no se encontraron estudios diferentes a los encontrados en las diferentes bases de datos, de tal manera que no se consideró pertinente la realización de esta estrategia.

6.1.2.2 Evaluación de las fuentes de sesgo:

La evaluación de la selección de los estudios desde el inicio fue realizada por dos evaluadores, con un grado de acuerdo muy superior al esperado, de tal manera que las diferencias de criterio entre evaluadores, se subsanaron con la discusión teórica de los diferentes elementos, en ningún momento hubo necesidad de recurrir a un tercer evaluador. Similar a otras revisiones sistemáticas, los experimentos evaluados en ésta, no están adecuadamente descritos (lo que no significa que sean de mala calidad); de tal manera que su evaluación de riesgo de sesgo podría incurrir en sobreestimaciones. Sin embargo hasta ahora, la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane, es la mejor y más consistente herramienta que tenemos para evaluar los estudios (JPT Higgins & Green,

2011; Sutton & Higgins, 2008) y fue la utilizada. En ella se encontró que dos de los estudios tuvieron un bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los ítems (Cam et al., 2009; García-Perdomo et al., 2013), uno de ellos presentó alto riesgo de sesgo en tres de sus ítems (generación de la aleatorización, cegamiento de la aleatorización y sesgo de desgaste) (Rané et al., 2001), los demás estudios presentaron una gran proporción de riesgo 'No claro'. En el global, el riesgo fue bajo para la generación de la secuencia y para sesgo de desgaste y reporte.

Cabe anotar que el estudio de Jimenez-Cruz et al., 1993 que es el de mayor peso al hacer la evaluación en ambos desenlaces, tiene 4 ítems de riesgo no claro (generación de la aleatorización, cegamiento de la aleatorización, cegamiento de los participantes y el investigador y cegamiento de los evaluadores), un ítem de riesgo alto (sesgo de desgaste) y dos ítems de bajo riesgo (sesgo de reporte y otros sesgos), lo que es importante a la hora de interpretar los resultados. Sin embargo es claro que es el de mayor tamaño de muestra y es importante para la toma de decisiones clínicas.

6.1.2.3 Evaluación de la Heterogeneidad:

A pesar de no evidenciarse heterogeneidad estadística, dado por $I^2=0\%$, y tampoco heterogeneidad clínica mayor, si es importante nombrar que los estudios utilizaron diferentes tipos de antibióticos: Cefoperazona (Cam et al., 2009), Levofloxacino (García-Perdomo et al., 2013), Ceftriazone (Jimenez-Cruz et al., 1993), Fosfomicina trometamol (Jimenez-Pacheco et al., 2012), Norfloxacino (Karmouni et al., 2001), Gentamicina (Rané et al., 2001) y Sparfloxacino (Masaya Tsugawa et al., 1998). Lo anterior puede contribuir en gran medida a la generalización de los resultados y a la aplicación clínica de acuerdo a la resistencia antibiótica de cada centro asistencial y disponibilidad del tipo de antibiótico. De acuerdo al análisis de subgrupos, se sugiere que los antibióticos sean de tipo parenteral y cefalosporinas.

En general son estudios de muestras pequeñas, cuyos resultados son consistentes lo que explica la homogeneidad estadística. Por otro lado, en relación a las características clínicas de las poblaciones incluidas en los estudios es muy similar aunque con ligeras variaciones, así como en su metodología, pero es claro que en el ámbito urológico las consideraciones para indicar una cistoscopia o aspectos relacionados, son generalmente similares en los diferentes centros asistenciales en el mundo.

6.1.2.4 Evaluación del sesgo de publicación:

Se evidenció en los diagramas de embudo, una de las pruebas realizadas para la evaluación del sesgo de publicación, que no se presentó este tipo de sesgo, aunque esta prueba estadística disminuye su poder al tener menos de 10 estudios incluidos (JPT Higgins & Green, 2011).

6.1.3 Implicaciones prácticas:

De acuerdo a los resultados evidenciados en el presente meta-análisis, se podría considerar un cambio de conducta en los diferentes centros asistenciales en los que se realice este tipo de procedimientos urológicos. Teniendo presente que se sugiere un antibiótico parenteral tipo cefalosporina para la prevención de ITU y bacteriuria asintomática, siendo la primera la más relevante y con mayor morbilidad para el paciente aunque una incidencia baja de acuerdo a los diferentes estudios evaluados.

6.1.4. Investigación futura

En general es una revisión sistemática/Meta-análisis (RS/MA) que cumple con la rigurosidad que debe caracterizar un estudio de este tipo. No obstante, para complementar la generación, desarrollo y aplicabilidad de las RS/MA, en un futuro, se deben unir esfuerzos para establecer una gran base de datos que permita la búsqueda de todos los artículos disponibles en la literatura científica y que esté al alcance de todas las personas. Esto permitiría una más fácil realización de estudios como el presente.

Se trata de un estudio que planteó una pregunta de investigación común de un procedimiento que se realiza diariamente en la práctica urológica y cuyos hallazgos servirán para cambiar conductas en las diferentes instituciones del mundo.

Se sugieren estudios experimentales aleatorizados y controlados en pacientes de alto riesgo para desarrollar infección urinaria (Edad avanzada, con anomalías anatómicas del tracto urinario, pobre estado nutricional, tabaquismo, inmunosupresión, catéteres externos o endógenos, infecciones a otros niveles distintos a la vía urinaria, hospitalización prolongada, sonda uretral a permanencia, ITU recurrente, manipulación del tracto urinario y bacteriuria) y para determinar el antibiótico más efectivo para prevenir este desenlace.

6.2 DISCUSION REVISION SISTEMATICA EFECTOS ADVERSOS (EA)

6.2.1 Discusión de los resultados:

Se evidenció que el reporte de efectos adversos en los dos estudios experimentales incluidos en la RS, no fue adecuada. Ambos estudios tuvieron pobre descripción de los métodos para evaluación de los efectos adversos. Se describe escasamente si fueron buscados activamente o no y, finalmente, sólo expresan que no se presentaron EA en los grupos de intervención y control, excepto en un paciente en el grupo intervención del estudio de García-Perdomo et al., 2013. Es bien conocido que la incidencia de efectos adversos se subestima al no buscarse activamente en todo tipo de estudios, principalmente en los experimentos clínicos (Olsen, Klemetsrud, Stokke, Tretli, & Westheim, 1999). Probablemente, en los estudios de García-Perdomo et al., 2013 y Jimenez-Cruz et al., 1993 no se tomaron las consideraciones pertinentes dada la baja incidencia de ITU post-cistoscopia y sobredimensionaron este hecho.

Por otro lado, la variabilidad existente en el reporte de los eventos adversos relacionados con el uso de antibióticos es importante. Así un 10% pueden presentar síntomas sistémicos como malestar general, dolor abdominal, diarrea y parestesias (Burke et al., 2002), incluso se pueden presentar síntomas específicos tales como: hipersensibilidad tipo anafilaxia, broncoespasmo y erupción maculo-papular (Cefalosporinas); reacciones cutáneas, náuseas, vómitos, ictericia leve y transitoria, cefaleas, trastornos depresivos e incluso anemia (TMP/SMX), náuseas vómitos, diarrea, reacciones de hipersensibilidad, fiebre, leucopenia y anemia (Nitrofurantoína) (Burke et al., 2002). La presente revisión sistemática se enfoca de manera preferente hacia la presentación de efectos adversos en pacientes sometidos a cistoscopia y que recibieron antibiótico profiláctico, de tal manera que su evaluación estaba determinada por el tiempo de evaluación del paciente en relación a la efectividad de la intervención, sin embargo es claro que la mayoría de los EA son presentados durante las primeras 24-48 horas, dada la reacción de hipersensibilidad que se presenta (Burke et al., 2002). Sólo se presentó un episodio de náusea en el grupo intervención con levofloxacina en el estudio de García-Perdomo et al., 2013, no así en el grupo control, ni en el estudio de Jimenez-Cruz et al., 1993. Esto tiene dos grandes implicaciones: la primera que la incidencia de efectos adversos relacionada con el uso de antibióticos profilácticos en cistoscopia sea baja, o que dado que la metodología de su búsqueda no es adecuada, no hayan sido adecuadamente reportados y se subestimen los resultados, de tal manera que encontramos difícil realizar una recomendación clínica fuerte con respecto a éste tópico.

6.2.2 Discusión de la metodología:

Es importante recordar que un efecto adverso se define como un desenlace desfavorable que ocurre durante o después del uso de una droga u otra intervención con una posible relación causal ambos. Diferentes definiciones se encuentran en la literatura, pero ésta es la más aceptada y es fundamental para la comprensión y análisis de los resultados (JPT Higgins & Green, 2011).

Esta revisión sistemática siguió estas recomendaciones, realizando una pregunta clínica específica para cumplir con el objetivo de evaluar los efectos adversos de la utilización de antibiótico profiláctico en cistoscopia, intentando incluir estudios experimentales, cuasi-experimentales, casos y controles, cohortes y corte transversal. Sin embargo, sólo se encontraron estudios experimentales que evaluaron efectos adversos en esta intervención (García-Perdomo et al., 2013; Jimenez-Cruz et al., 1993), incluso con errores en la conducción y reporte de los mismos.

Los eventos adversos son un aspecto fundamental en la realización de experimentos clínicos, dado que debe existir un adecuado balance entre el beneficio que se le ofrezca al paciente por una intervención y sus riesgos, de manera que se pueda optar por la mejor terapéutica disponible, además, la sola presentación de la efectividad, puede sobreestimar el efecto de una intervención (JPT Higgins & Green, 2011).

Existen diferentes estrategias para la evaluación de los efectos adversos de una intervención. La primera de ellas es la evaluación en la misma revisión sistemática de efectividad, sin embargo cabe la posibilidad de no evaluar adecuadamente los diferentes tipos de estudios, o pudieran encontrarse estudios con evaluación de efectividad pero sin evaluación de efectos adversos o con efectos adversos pero sin evaluación de efectividad y, raramente, con ambos desenlaces, Es por ello que la Colaboración Cochrane, sugiere que la evaluación de efectos adversos se haga por medio de una revisión sistemática independiente, de tal manera que se logre la realización de una pregunta clara, la estrategia de búsqueda específica y además sugieren la inclusión de estudios observacionales analíticos dado que reportan más frecuentemente efectos adversos en estas intervenciones (JPT Higgins & Green, 2011; Loke et al., 2007) Sin embargo, como se comentó previamente, en la presente revisión no se encontraron estudios analíticos que respondieran a los criterios de inclusión solicitados para evaluar los efectos adversos del uso de antibiótico profiláctico en cistoscopia.

6.2.3 Investigación futura:

En este aspecto es importante recalcar que se requiere mayor evaluación de los efectos adversos

por medio de estudios experimentales y analíticos con una adecuada metodología, relacionados con este tema tan importante para la práctica clínica particular y con tanta implicación para el paciente.

7. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. De acuerdo a la codificación exhaustiva de los diferentes estudios incluidos en la Revisión sistemática, no existe variabilidad clínica mayor, sólo se aprecian diferencias en las indicaciones de la cistoscopia, así como el tiempo de seguimiento y el tipo de antibiótico utilizado como profilaxis.
2. La variabilidad en términos de riesgo de sesgo es importante y se puede demostrar como la mayoría de estudios presentaron ítems con riesgo no claro, de manera que, no se obtuvo información suficiente para clasificar el riesgo del estudio. Por otro lado, al evaluar los estudios en conjunto, se encontró que los sesgos de ejecución y detección presentaron en su mayoría un riesgo de sesgo no claro y los sesgos de cegamiento de la aleatorización junto con el sesgo de desgaste, presentaron una mayor proporción de alto riesgo de sesgo.
3. El uso de antibiótico profiláctico es efectivo para prevenir la infección de tracto urinario y la bacteriuria asintomática en pacientes que son sometidos a cistoscopia con orina estéril, evaluados hasta 30 días después del procedimiento. Aunque de acuerdo a la evaluación por riesgo de sesgo, se encontró que con los estudios de bajo riesgo de sesgo, no existen diferencias al aplicar o no el antibiótico profiláctico.
4. No se evidencia sesgo de publicación en el presente estudio, aunque se incluyeron menos de 10 estudios y la herramienta utilizada tiene bajo poder con esta cantidad.
5. La evidencia encontrada es evaluada como moderada de acuerdo al sistema GRADE, de tal manera que de acuerdo con las sugerencias del grupo de trabajo GRADE, investigaciones subsecuentes o futuras, podrían tener un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto lo que podría cambiar el resultado actual.
6. La Revisión sistemática realizada mostró una baja incidencia de EA (0.7% - Náusea) relacionados con el uso de antibiótico profiláctico en cistoscopia, así como sesgos en el reporte de los EA en los estudios incluidos. Se sugieren estudios experimentales para su correcta evaluación.

8. REFERENCIAS

8. REFERENCIAS

- Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P., Ulmsten, U., ... Wein, A. (2002). The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and Urodynamics*, 21(2), 167–78. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857671>
- Almallah, Y. Z., Rennie, C. D., Stone, J., & Lancashire, M. J. (2000). Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation. *Urology*, 56(1), 37–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869618>
- Antman, E. M., Lau, J., Kupelnick, B., Mosteller, F., & Chalmers, T. C. (1992). A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 268(2), 240–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1535110>
- Bootsma, A. M. J., Laguna Pes, M. P., Geerlings, S. E., & Goossens, A. (2008). Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *European Urology*, 54(6), 1270–86. doi:10.1016/j.eururo.2008.03.033
- Bradburn, M. J., Deeks, J. J., Berlin, J. A., & Russell Localio, A. (2007). Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Statistics in Medicine*, 26(1), 53–77. doi:10.1002/sim.2528
- Burke, D. M., Shackley, D. C., & O'Reilly, P. H. (2002). The community-based morbidity of flexible cystoscopy. *BJU International*, 89(4), 347–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872022>
- Caicedo, P., Martinez, T., & Meneses, E. (2009). Etiología y resistencia bacteriana en infección de vías urinarias en el Hospital Universitario de San José de Popayán Colombia entre enero y diciembre de 2008. *Urología Colombiana*, 18(3), 45–52.
- Cam, K., Kayikci, A., & Erol, A. (2009). Prospective evaluation of the efficacy of antibiotic prophylaxis before cystoscopy. *Indian Journal of Urology : IJU : Journal of the Urological Society of India*, 25(2), 203–6. doi:10.4103/0970-1591.52914
- Christiano, A. P., Hollowell, C. M. P., Kim, H., Kim, J., Patel, R., Bales, G. T., & Gerber, G. S. (2000). Double-blind randomized comparison of single-dose ciprofloxacin versus intravenous cefazolin endourologic surgery. *Urology*, 55, 182–185.
- Claridge, J. A., & Fabian, T. C. (2005). History and development of evidence-based medicine. *World Journal of Surgery*, 29(5), 547–53. doi:10.1007/s00268-005-7910-1
- Clark, K. R., & Higgs, M. J. (1990). Urinary infection following out-patient flexible cystoscopy. *British Journal of Urology*, 66(5), 503–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2249120>
- Cohn, E. B., & Schaeffer, A. J. (2004). Urinary tract infections in adults. *TheScientificWorldJournal*, 4 Suppl 1, 76–88. doi:10.1100/tsw.2004.50
- Cunningham, M., Bunn, F., & Handscomb, K. (2006). Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD005360. doi:10.1002/14651858.CD005360.pub2

- Cutajar, C. L. (1992). Norfloxacin prophylaxis for endoscopic urological surgery. *British Journal of Urology*, 69(4), 421–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1581815>
- DasGupta, R., Sullivan, R., French, G., & O'Brien, T. (2009). Evidence-based prescription of antibiotics in urology: a 5-year review of microbiology. *BJU International*, 104(6), 760–4. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08779.x
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7(3), 177–88. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3802833>
- Diaz, A., García, H., & Robayo, J. (2011). Infección del tracto urinario. In H. García-Perdomo & J. Carbonell (Eds.), *Urología en pocas palabras: Un enfoque practico para el medico general* (Primera., pp. 93–104). Cali: Programa editorial Universidad del Valle.
- Duffey, B., & Monga, M. (2012). Principles of Endoscopy. In A. Wein, L. Kavoussi, A. Novick, A. Partin, & C. Peters (Eds.), *Campbell-Walsh UROLOGY* (10th ed.). Philadelphia: Saunders (Elsevier).
- Fletcher, R., & Fletcher, S. (2005). *Clinical Epidemiology. The essentials* (4th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Foxman, B. (2010). The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews. Urology*, 7(12), 653–60. doi:10.1038/nrurol.2010.190
- García-Perdomo, H. A., López, H., Carbonell, J., Castillo, D., Cataño, J. G., & Serón, P. (2013). Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients undergoing cystoscopy: a randomized clinical trial. *World Journal of Urology*, 31(6), 1433–9. doi:10.1007/s00345-013-1034-2
- Gilbert, D., Moellering, R., Eliopoulos, G., & Sande, M. (2008). *Guia de terapéutica antimicrobiana. Guia Sanford* (38th ed.). Buenos Aires: Editorial Médica AWWWE S.A.
- Glass, G. (1976). Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, 5, 3–8.
- Godlee, F., & Jefferson, T. (1999). *Peer Review in Health Sciences*. London: BMJ Books.
- Golder, S., Loke, Y. K., & Bland, M. (2011). Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS Medicine*, 8(5), e1001026. doi:10.1371/journal.pmed.1001026
- Golder, S., McIntosh, H. M., Duffy, S., & Glanville, J. (2006). Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in MEDLINE and EMBASE. *Health Information and Libraries Journal*, 23(1), 3–12. doi:10.1111/j.1471-1842.2006.00634.x
- Good, P. (2002). *A Manager's Guide to the Design and Conduct of Clinical Trials*. (3rd ed.). New York: Wiley-Liss.
- Grabe, M. (2001). Perioperative antibiotic prophylaxis in urology. *Current Opinion in Urology*, 11(1), 81–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148751>
- Gurusamy, K. S., Glud, C., Nikolova, D., & Davidson, B. R. (2009). Assessment of risk of bias in randomized clinical trials in surgery. *The British Journal of Surgery*, 96(4), 342–9. doi:10.1002/bjs.6558
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Atkins, D., Brozek, J., Vist, G., ... Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4), 395–400. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.012

- Guyatt, G., Oxman, A. D., Akl, E. A., Kunz, R., Vist, G., Brozek, J., ... Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4), 383–94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
- Guyatt, G., Rennie, D., Meade, M., & Cook, D. (2002). *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. (JAMAevidence, Ed.) (2nd ed.).
- Hardman, J., Limbird, L., & Gilman, A. (2001). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (10th ed.). New York: MacGraw Hill.
- Haynes, R. B., Sackett, D. L., Gray, J. M., Cook, D. J., & Guyatt, G. H. (1996). Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions. *ACP Journal Club*, 125(3), A14–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8963526>
- Higgins, J., Altman, D., & Gotzsche, P. (2011). The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ British Medical Journal*, 343, d5928.
- Higgins, J., & Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration. Retrieved from www.cochrane-handbook.org
- Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 327(7414), 557–60. doi:10.1136/bmj.327.7414.557
- ICJME. (2010). Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. International Committee of Medical Journal Editors. Retrieved from www.icmje.org
- Jimenez-Cruz, J., Sanz Chinesta, S., Otero, G., Diaz gonzalez, R., Alvarez Ruiz, F., Flores, N., ... Laguna, G. (1993). Profilaxis antimicrobiana en uretroscopias. Estudio comparativo. *Actas Urológicas Españolas*, 17(3), 172–175.
- Jimenez-Pacheco, A., Lardelli, C., Lopez Luque, A., Lahoz-Garcia, C., Arrabal Polo, M. A., & Nogueras Ocaña, M. (2012). Ensayo clinico aleatorizado sobre profilaxis antibiótica en la uretroscopia flexible. *Archivo Españoles de Urología*, 65(5), 542–549.
- Jiménez-Pacheco, A., Lardelli Claret, P., López Luque, A., Lahoz-García, C., Arrabal Polo, M. A., & Nogueras Ocaña, M. (2012). Randomized clinical trial on antimicrobial prophylaxis for flexible urethroscopy. *Archivos Españoles de Urología*, 65(5), 542–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22732780>
- Johnson, M. I., Merrilees, D., Robson, W. A., Lennon, T., Masters, J., Orr, K. E., ... Neal, D. E. (2007). Oral ciprofloxacin or trimethoprim reduces bacteriuria after flexible cystoscopy. *BJU International*, 100(4), 826–829. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L47360190>
- Karmouni, T., Bensalah, K., Alva, A., Patard, J., Lobel, B., & Guillé, F. (2001). Place de l'antibioprofylaxie lors d'une cystoscopie en ambulatoire. *Progres En Urologie*, 11, 1239–1241.
- Krieger, J. N., Ross, S. O., & Riley, D. E. (2002). Chronic prostatitis: epidemiology and role of infection. *Urology*, 60(6 Suppl), 8–12; discussion 13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12521579>

- Lichtenberger, P., & Hooton, T. M. (2011). Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38 Suppl, 36–41. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.005
- Loke, Y. K., Price, D., & Herxheimer, A. (2007). Systematic reviews of adverse effects: framework for a structured approach. *BMC Medical Research Methodology*, 7, 32. doi:10.1186/1471-2288-7-32
- Lozano, J., & Cuervo, L. (2005). Revisiones sistemáticas y meta-análisis de la literatura. In A. Ruíz-Morales & L. Morillo (Eds.), *Epidemiología clínica. Investigación clínica aplicada*. (pp. 339–361). Bogota: Editorial Panamericana.
- MacDermott, J. P., Ewing, R. E., Somerville, J. F., & Gray, B. K. (1988). Cephadrine prophylaxis in transurethral procedures for carcinoma of the bladder. *British Journal of Urology*, 62(2), 136–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3044484>
- Matin, S. F., Feeley, T., Kennamer, D., Corriere, J. N., Miles, M., Kays, C., ... Dinney, C. P. N. (2009). Office cystoscopy and transrectal ultrasound-guided prostate biopsies pose minimal risk: prospective evaluation of 921 procedures. *Urology*, 73(6), 1175–8. doi:10.1016/j.urology.2008.12.068
- McCombie, S. P., Carmichael, J. P., Banerjee, S., & Wood, S. J. (2013). Urinary tract infection following flexible cystoscopy: a comparison between sterilised cystoscopes and disposable sterile sheaths. *Journal of Clinical Urology*, 6(4), 220–224. doi:10.1177/2051415812472678
- Muir Gray, J. A., Haynes, R. B., Sackett, D. L., Cook, D. J., & Guyatt, G. H. (1997). Transferring evidence from research into practice: 3. Developing evidence-based clinical policy. *ACP Journal Club*, 126(2), A14–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9070764>
- Naber, K. G., Hofstetter, A. G., Brühl, P., Bichler, K., & Lebert, C. (2001). Guidelines for the perioperative prophylaxis in urological interventions of the urinary and male genital tract. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17(4), 321–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295416>
- NICE. (2008). Antibiotic prophylaxis in Surgery A national clinical guideline. Scottish intercollegiate guidelines network.
- Nordenstrom, J. (2007). *Evidence-based Medicine in Sherlock Holmes Footsteps*. Sweden: Blackwell Publishing.
- Olsen, H., Klemetsrud, T., Stokke, H., Tretli, S., & Westheim, A. (1999). Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway. *Blood Pressure*, 8, 94–101.
- Oxman, A. D., & Guyatt, G. H. (1993). The science of reviewing research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 703, 125–33; discussion 133–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8192290>
- Rané, a, Cahill, D., Saleemi, a, Montgomery, B., & Palfrey, E. (2001). The issue of prophylactic antibiotics prior to flexible cystoscopy. *European Urology*, 39(2), 212–4. doi:52438
- Robinson, K. a, & Dickersin, K. (2002). Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *International Journal of Epidemiology*, 31(1), 150–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11914311>
- Rothman, K. (1987). *Epidemiología moderna* (1a ed., pp. 60–64). Madrid: Ediciones Diaz de Santos.

- Sehon, S. R., & Stanley, D. E. (2003). A philosophical analysis of the evidence-based medicine debate. *BMC Health Services Research*, 3(1), 14. doi:10.1186/1472-6963-3-14
- Sobrinho, E., Fernandez, A., Molinari, L., & Arce, S. (2006). Lectura crítica: Validez interna. *Revista Argentina de Medicina Respiratoria*, 2, 77–83.
- Sutton, A. J., & Higgins, J. P. T. (2008). Recent developments in meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 27, 625–650. doi:10.1002/sim
- Thompson, S. G., & Higgins, J. P. T. (2002). How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Statistics in Medicine*, 21(11), 1559–73. doi:10.1002/sim.1187
- Torres de Galvis, Y. (2003). Antecedentes, definiciones y clasificación de los ensayos clínicos controlados. *CES Medicina*, 17(2), 37–54.
- Tseng, T. Y., Dahm, P., Poolman, R. W., Preminger, G. M., Canales, B. J., & Montori, V. M. (2008). How to use a systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of Urology*, 180(4), 1249–56. doi:10.1016/j.juro.2008.06.046
- Tsugawa, M., Monden, K., Nasu, Y., Kumon, H., & Ohmori, H. (1998). Prospective Randomized Comparative Study of antibiotic prophylaxis in urethrocystoscopy and urethrocystography. *International Journal of Urology*, 5, 441–443.
- Tsugawa, M., Monden, K., Nasu, Y., Kumon, H., & Ohmori, H. (1998). Prospective randomized comparative study of antibiotic prophylaxis in urethrocystoscopy and urethrocystography. *International Journal of Urology : Official Journal of the Japanese Urological Association*, 5(5), 441–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9781431>
- Verschuur, H. P., de Wever, W. W. H., & van Benthem, P. P. G. (2004). Antibiotic prophylaxis in clean and clean-contaminated ear surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD003996. doi:10.1002/14651858.CD003996.pub2
- Wilson, L., Ryan, J., Thelning, C., Masters, J., & Tuckey, J. (2005). Is antibiotic prophylaxis required for flexible cystoscopy? A truncated randomized double-blind controlled trial. *Journal of Endourology*, 19(8), 1006–1008. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41619166>
- Wolf Jr., J. S., Bennett, C. J., Dmochowski, R. R., Hollenbeck, B. K., Pearle, M. S., & Schaeffer, A. J. (2008). Best Practice Policy Statement on Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis. *Journal of Urology*, 179(4), 1379–1390. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50066402>
- Young, M., Martínez, S., Del Rosario, J., & Anguizola, C. (1998). Bladder endoscopy (cystoscopy): indications and most frequent findings at the Metropolitan Hospital Complex of the Social Security Fund of Panama. *Revista Médica de Panamá*, 23(1), 20–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997190>

9. FIGURAS Y TABLAS

Figura 9.1. Selección de los estudios

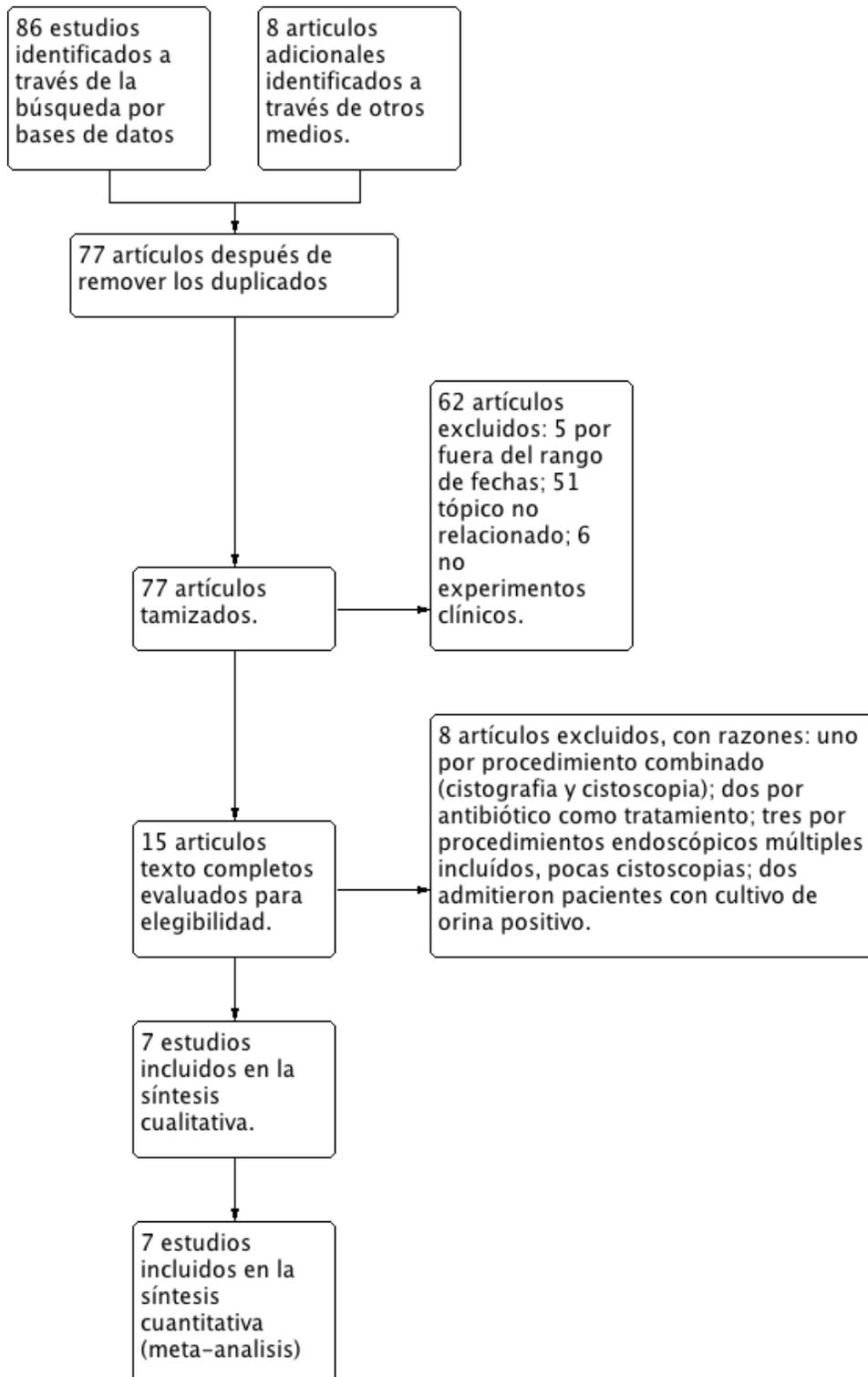


Figura 9.2. Riesgo de sesgo para cada uno de los estudios

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cam 2009	+	?	+	+	+	+	+
García-Perdomo 2013	+	+	+	+	+	+	+
Jimenez 1993	?	?	?	?	-	+	+
Jimenez-Pacheco 2012	+	-	?	?	+	?	+
Karmouni 2001	?	?	?	?	+	+	+
Rane 2001	-	-	?	?	-	?	?
Tsugawa 1998b	?	?	?	?	+	+	?

Figura 9.3 Riesgo de sesgo para todos los estudios.

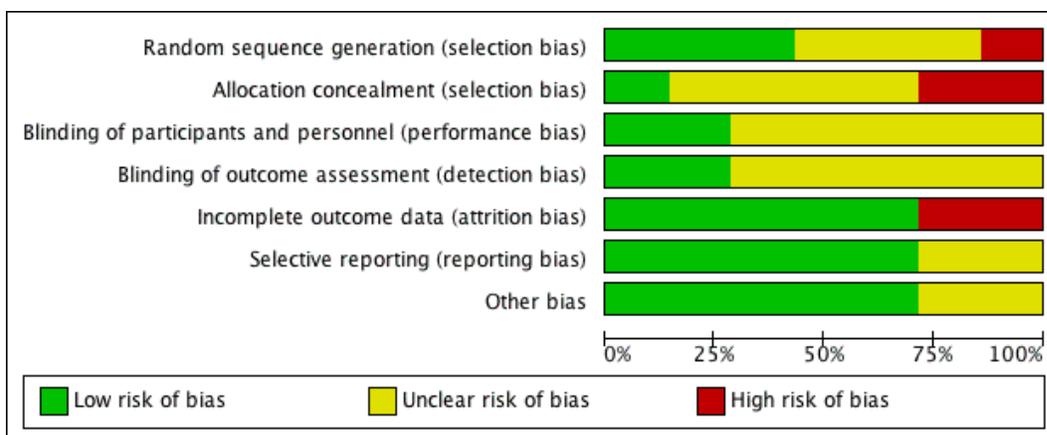


Figura 9.4 Antibiótico vs cualquier otra intervención, desenlace: 1.1 Infección de tracto urinario

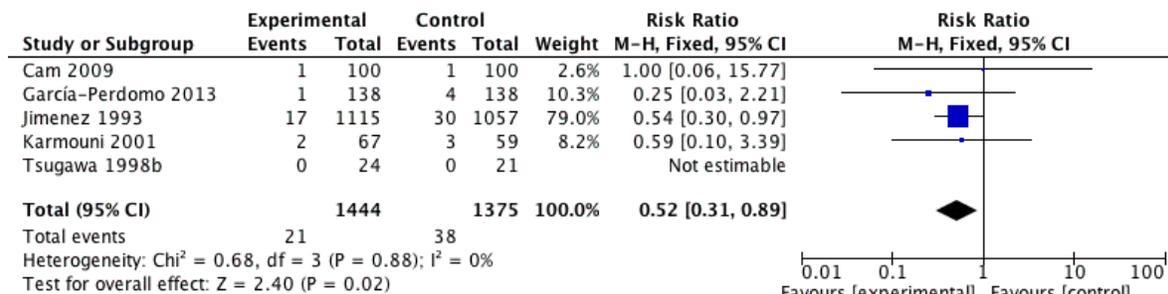


Figura 9.5. Antibiótico vs no intervención, desenlace: 2.1 Infección de tracto urinario

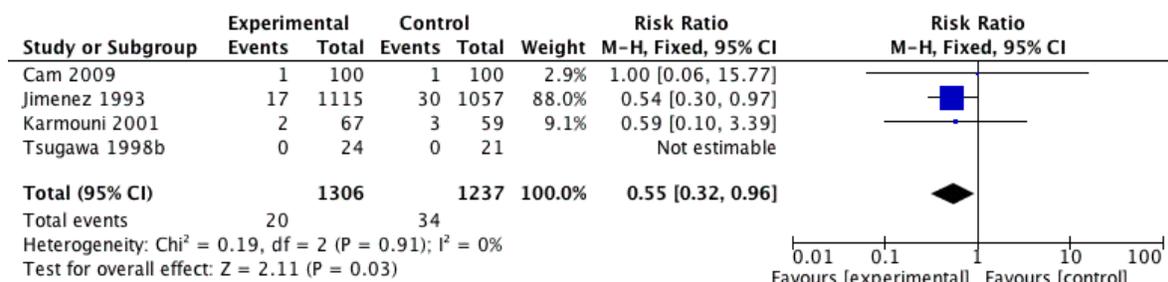


Figura 9.6. Antibiótico vs placebo, desenlace: 3.2 Bacteriuria asintomática

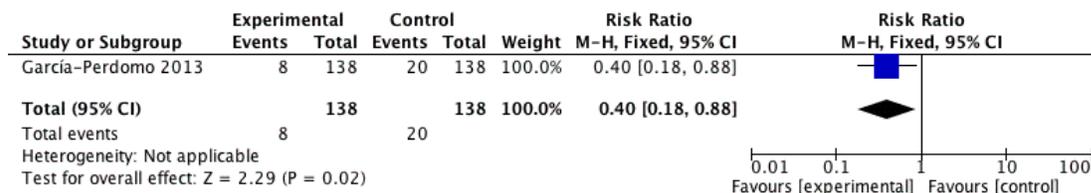


Figura 9.7. Antibiótico vs cualquier otra intervención, desenlace: 1.2 Bacteriuria asintomática

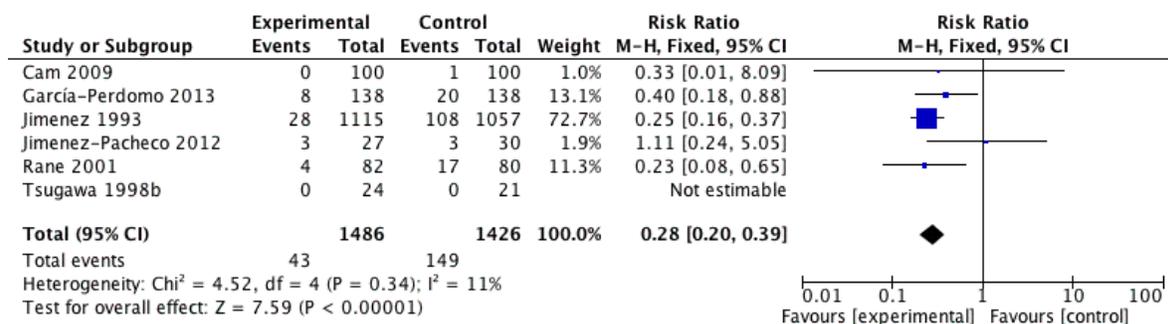


Figura 9.8. Antibiótico vs no intervención, desenlace: 2.2 Bacteriuria asintomática

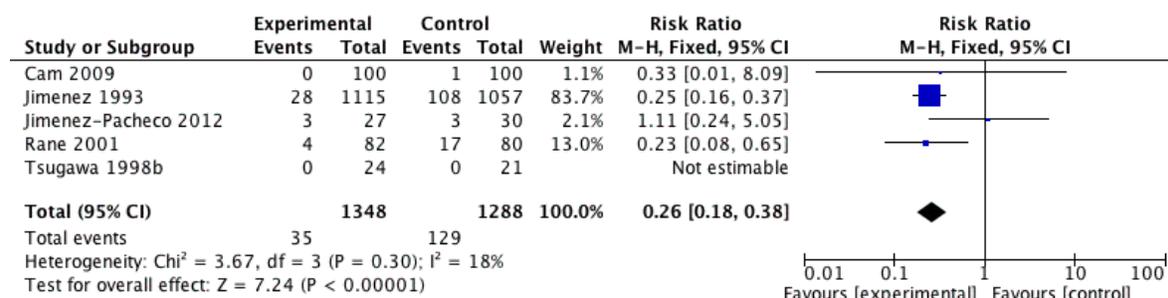


Figura 9.9. Antibiótico vs Placebo, desenlace: 3.1 Infección de tracto urinario

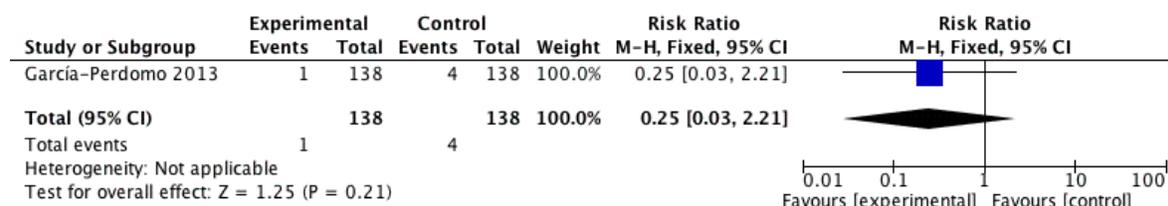


Figura 9.10. Tipo de antibiótico, desenlace: 5.1 Infección de tracto urinario

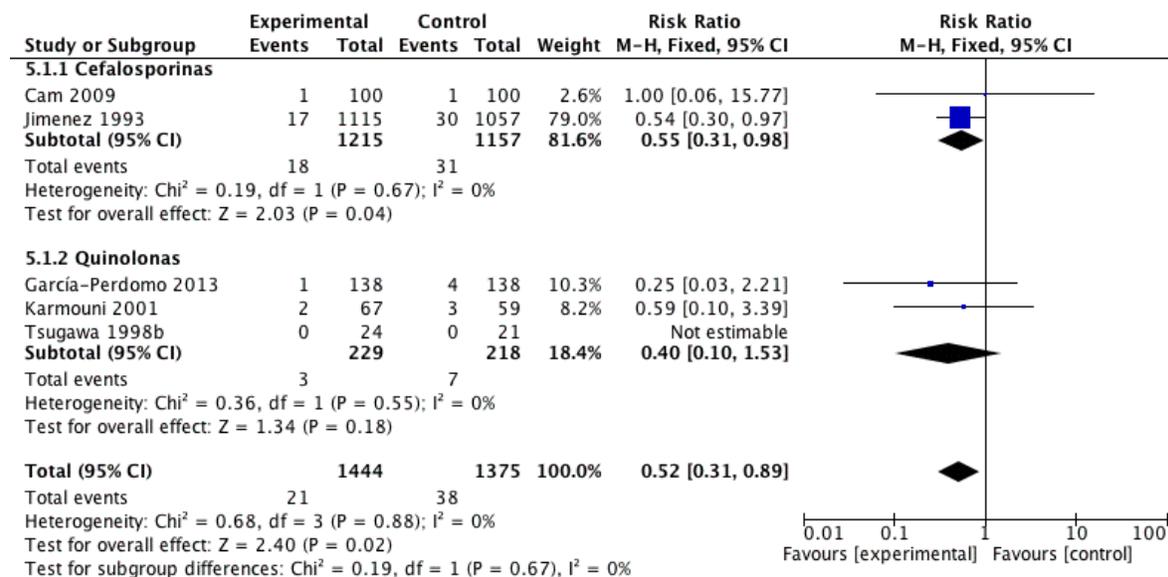


Figura 9.11. Tiempo a la evaluación, desenlace: 6.1 Infección de tracto urinario

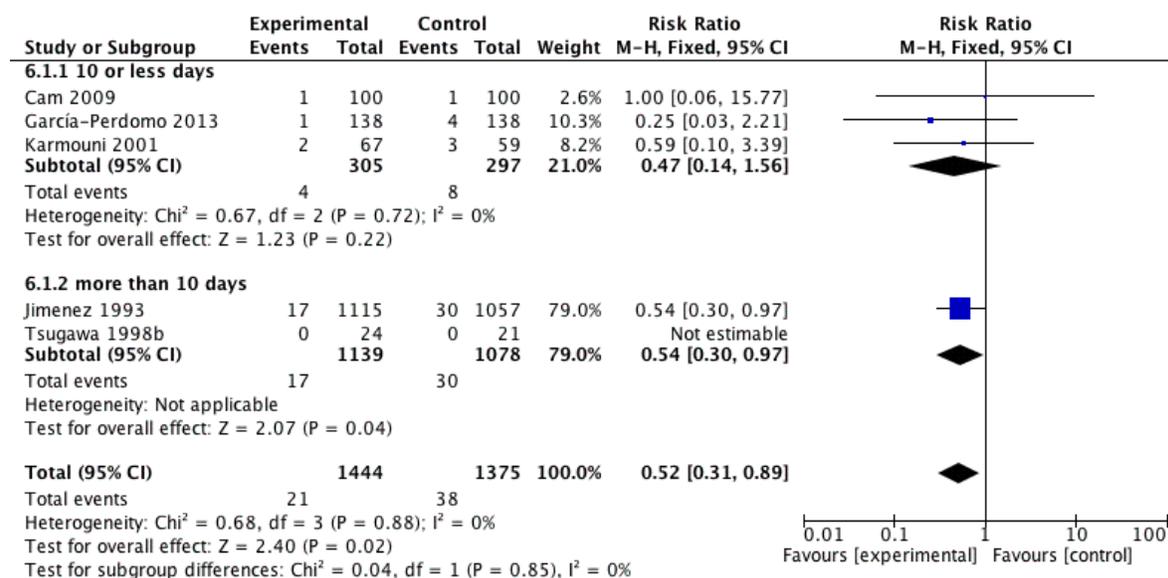


Figura 9.12. Situación geográfica, desenlace: 7.1 Infección de tracto urinario

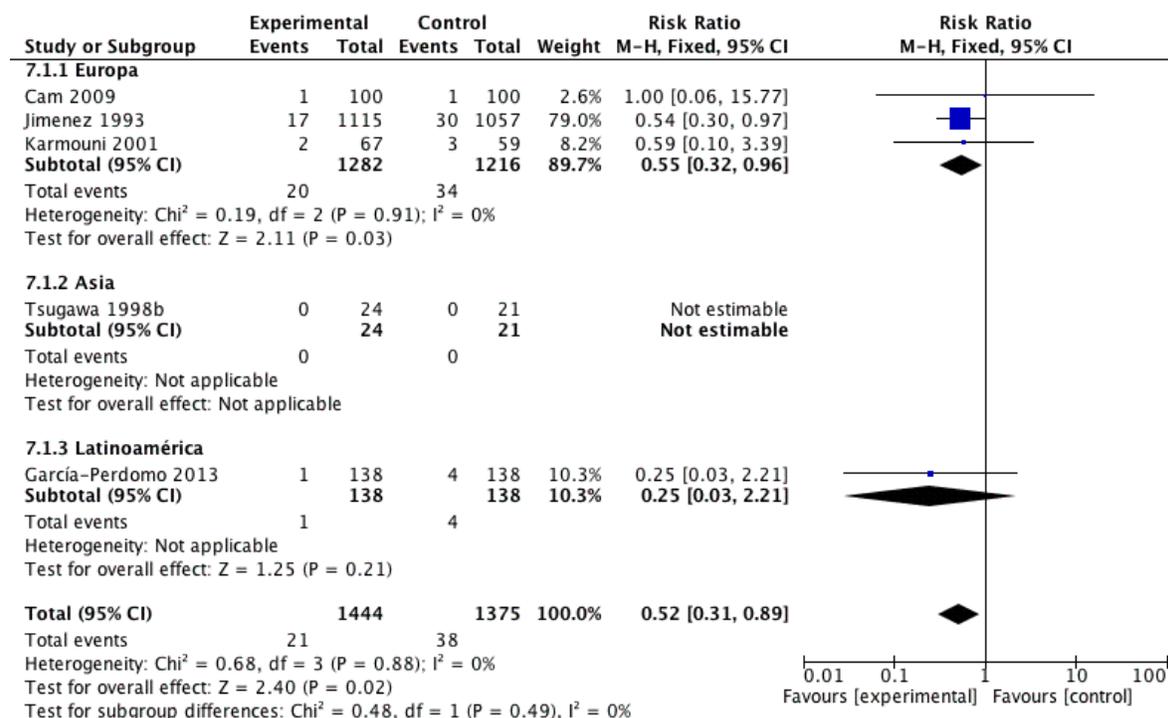


Figura 9.13. Tipo de administración, desenlace: 8.1 Infección de tracto urinario

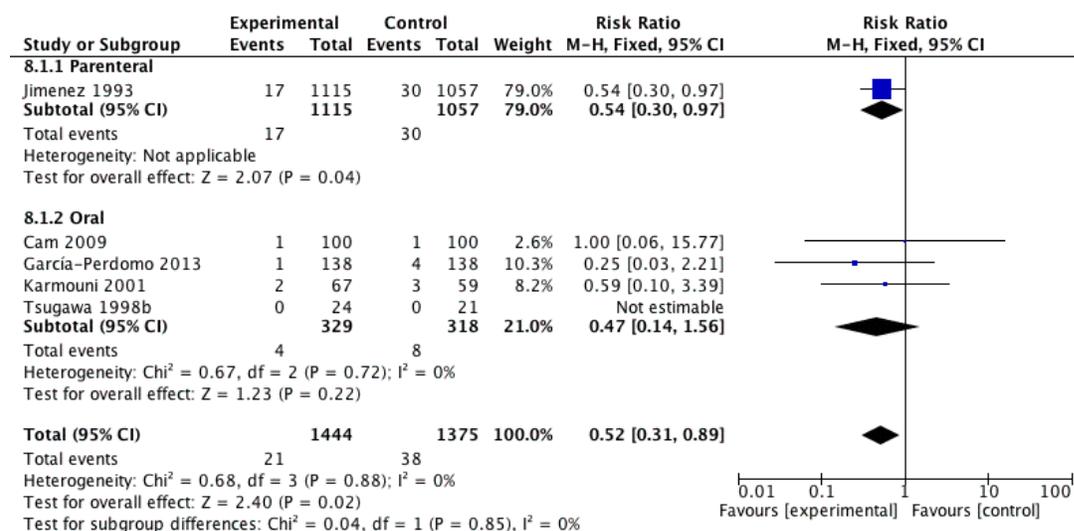


Figura 9.14. Tipo de intervención, desenlace: 4.1 Bacteriuria asintomática

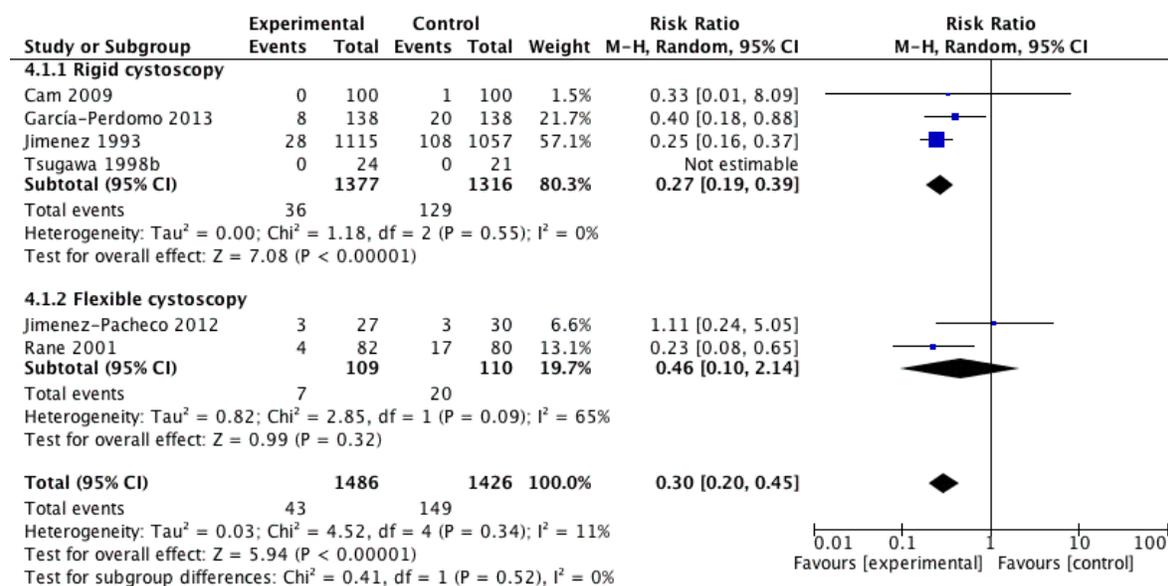


Figura 9.15. Tipo de antibiótico, desenlace: 5.2 Bacteriuria

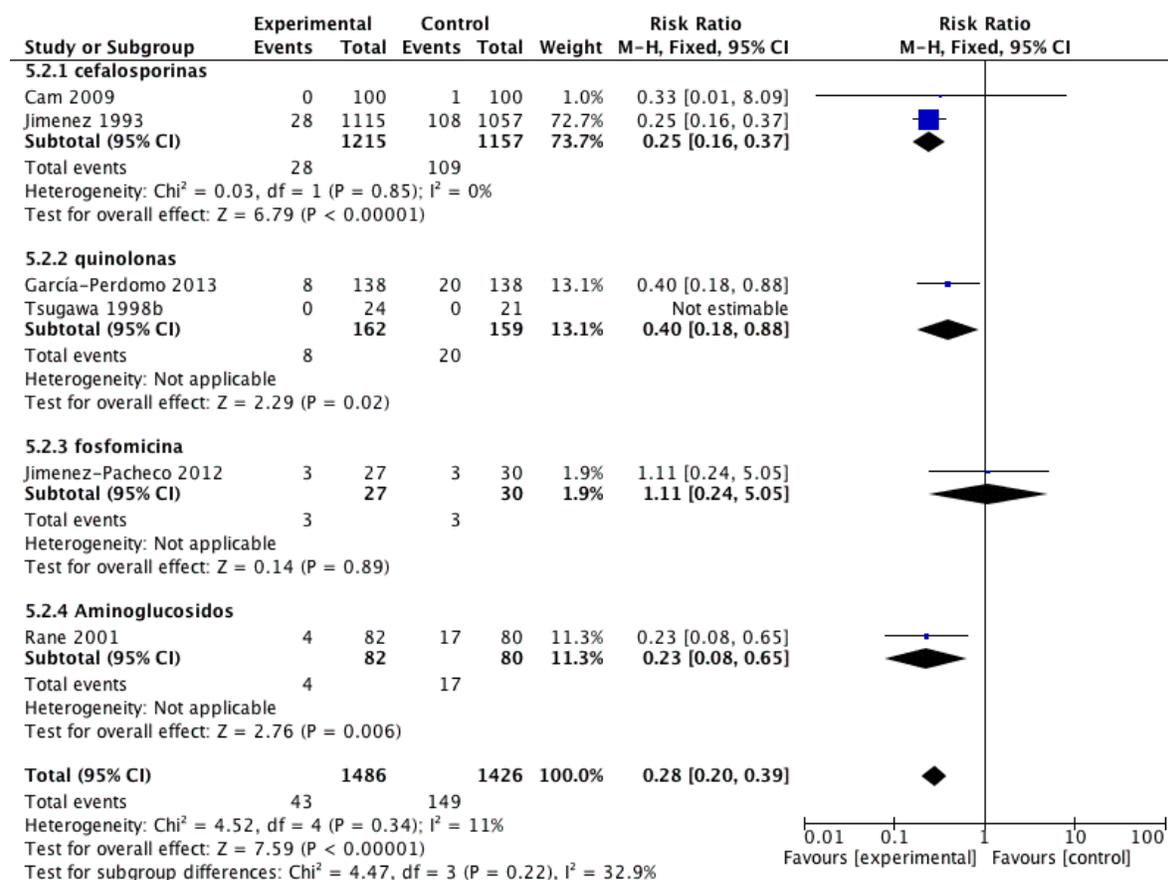


Figura 9.16. Tiempo a la evaluación, desenlace: 6.2 Bacteriuria asintomática

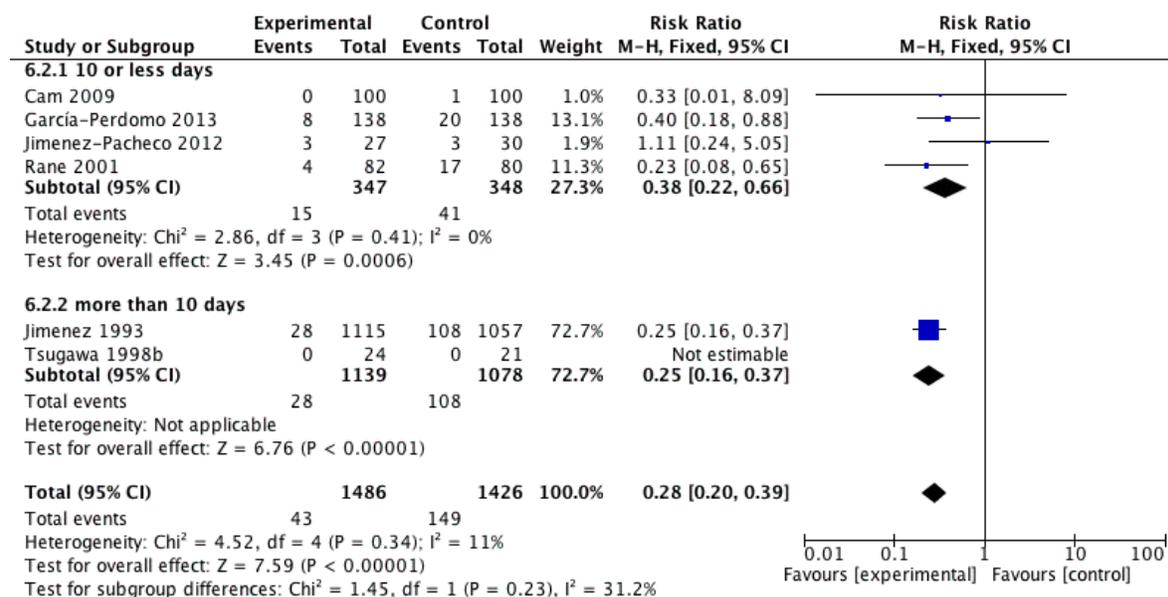


Figura 9.17. Situación geográfica, desenlace: 7.2 Bacteriuria asintomática

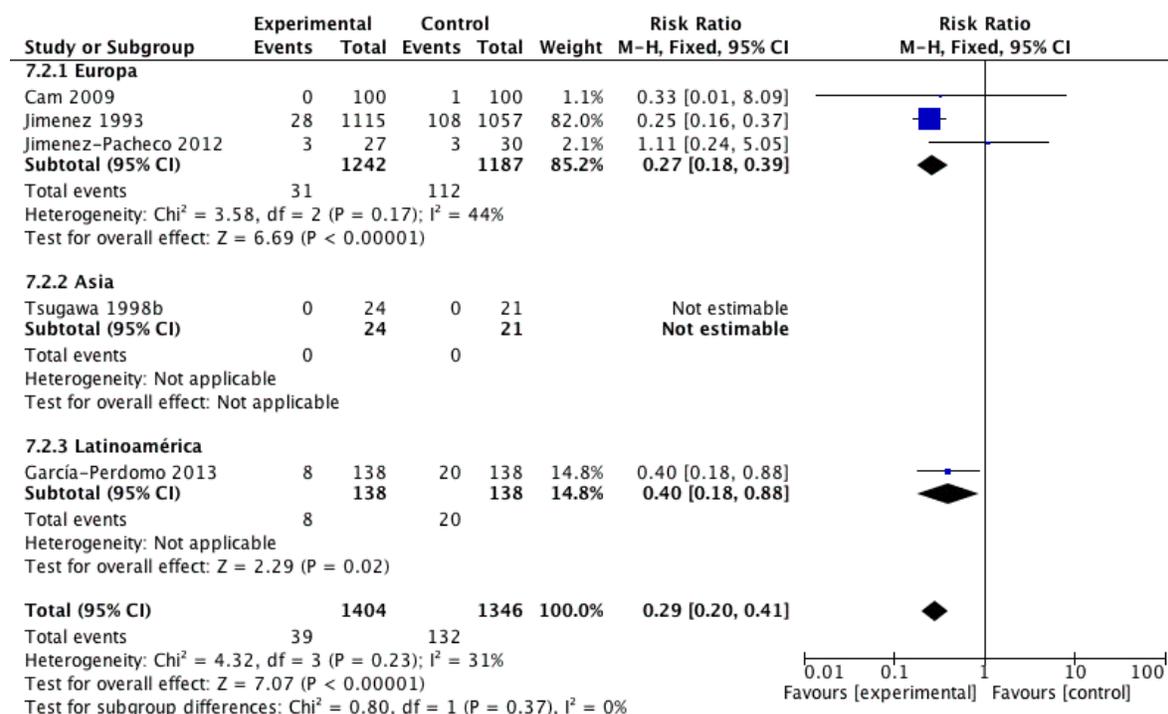


Figura 9.18. Tipo de administración, desenlace: 8.2 Bacteriuria asintomática

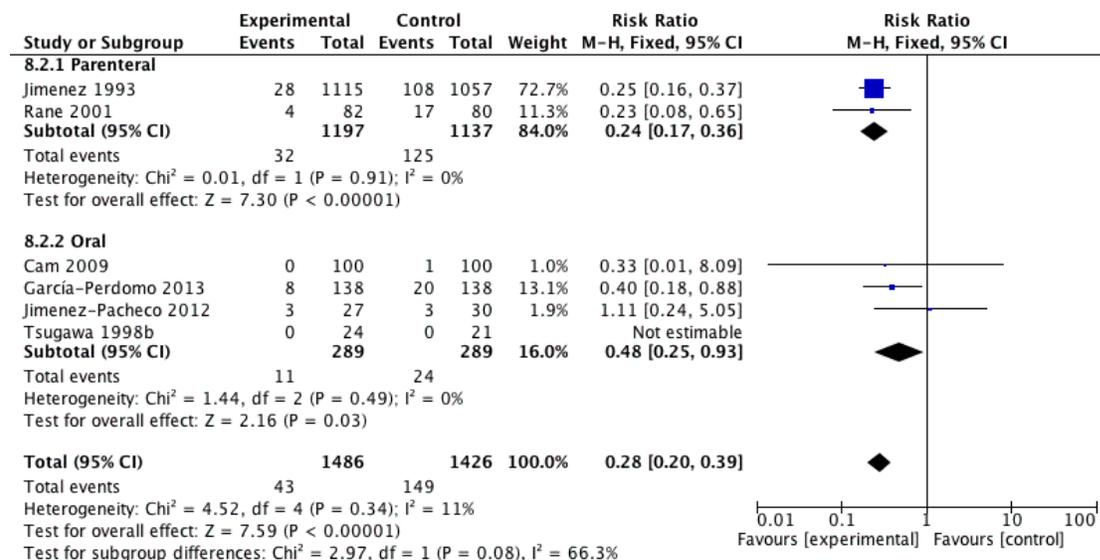


Figura 9.19. Funnel plot antibiótico vs cualquier otras intervención, desenlace: 1.1 Infección de tracto urinario.

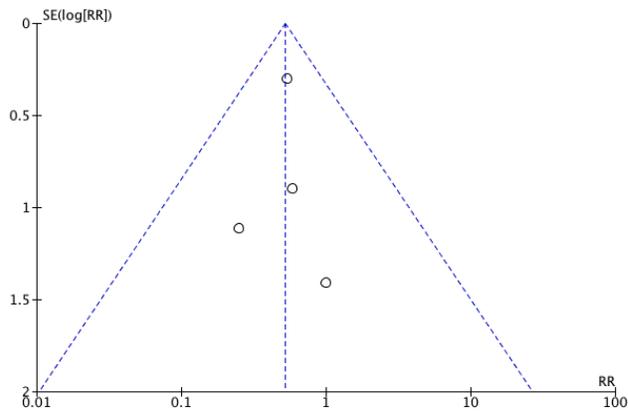


Figura 9.20. Funnel plot antibiótico vs no intervención, desenlace: 2.1 Infección de tracto urinario

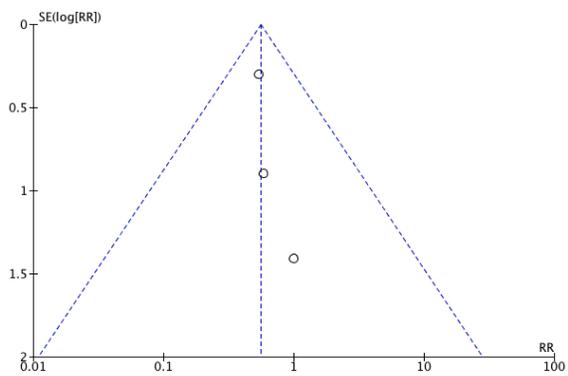


Figura 9.21. Funnel plot Tiempo a la evaluación, desenlace: 6.1 Infección de tracto urinario

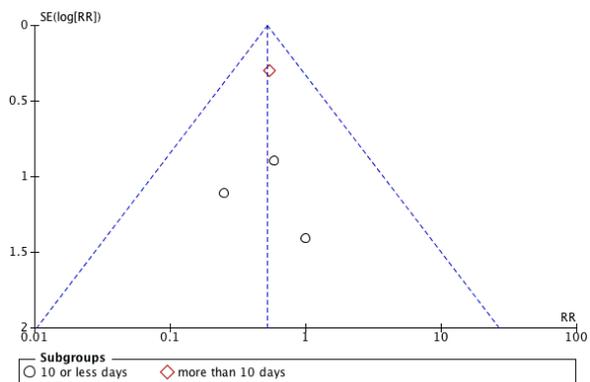


Figura 9.22. Funnel plot Tipo de antibiótico, desenlace: 5.1 Infección de tracto urinario

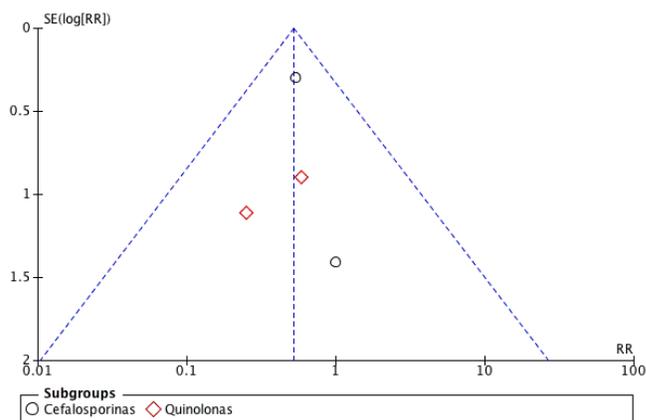


Figura 9.23. Funnel plot Situación geográfica, desenlace: 7.1 Infección de tracto urinario

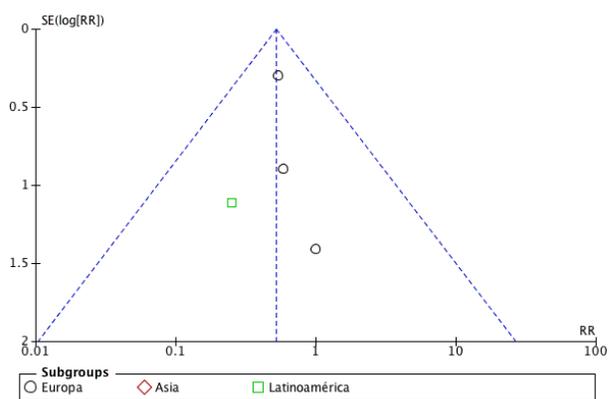


Figura 9.24. Funnel plot Tipo de administración, desenlace: 8.1 Infección de tracto urinario

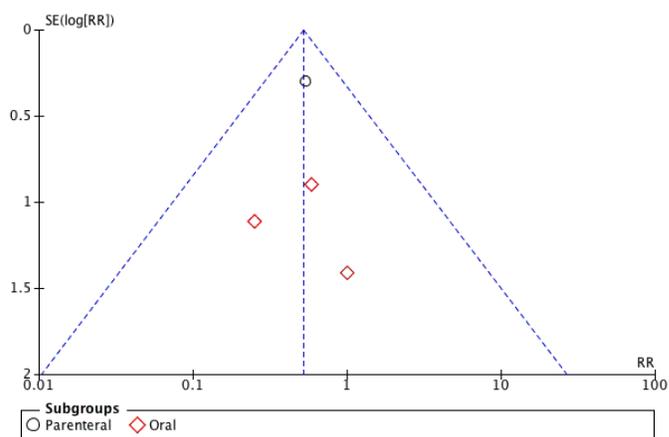


Figura 9.25. Funnel plot Antibiótico vs cualquier otra intervención, desenlace: 1.2 Bacteriuria asintomática

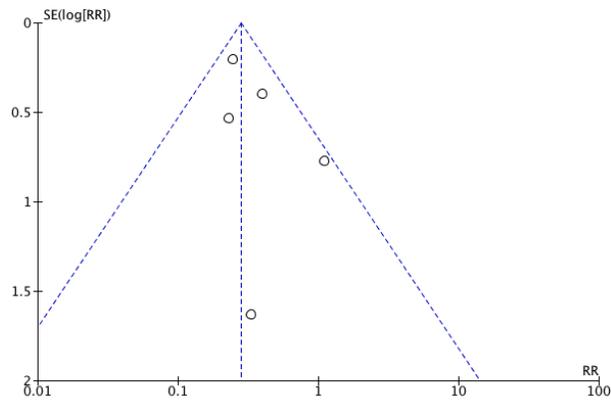


Figura 9.26. Funnel plot Antibiótico vs no intervención, desenlace: 2.2 Bacteriuria asintomática

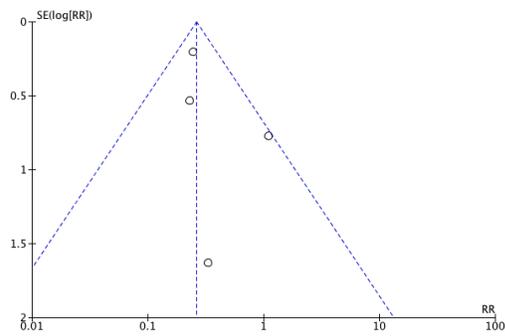


Figura 9.27. Funnel plot Tipo de intervención, desenlace: 4.1 Bacteriuria asintomática

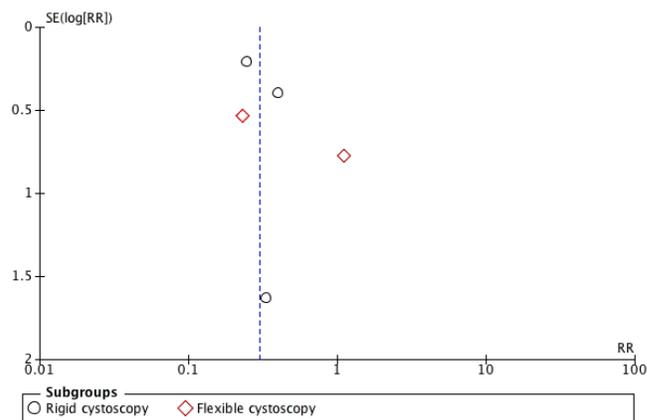


Figura 9.28. Funnel plot Situación geográfica, desenlace: 7.2 Bacteriuria asintomática

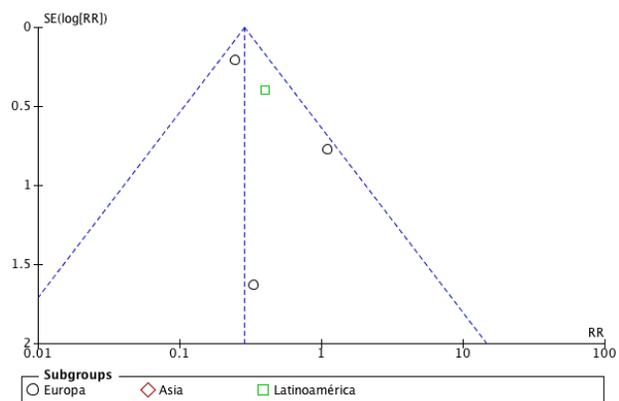


Figura 9.29 Funnel plot Tiempo a la evaluación, desenlace: 6.2 Bacteriuria asintomática

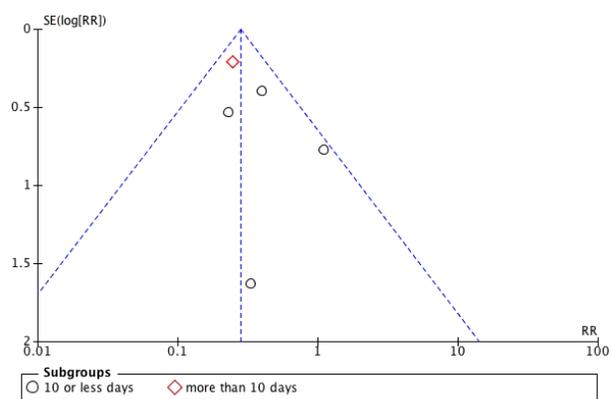


Figura 9.30. Funnel plot Tipo de antibiótico, desenlace: 5.2 Bacteriuria asintomática

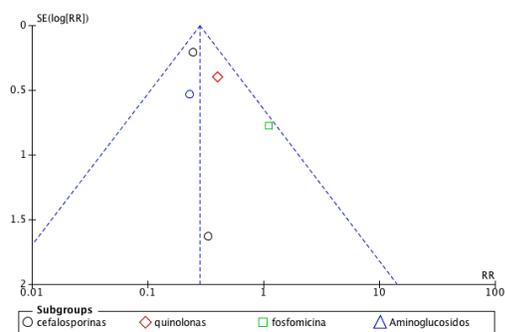


Figura 9.31. Funnel plot Tipo de administración, desenlace: 8.2 Bacteriuria asintomática

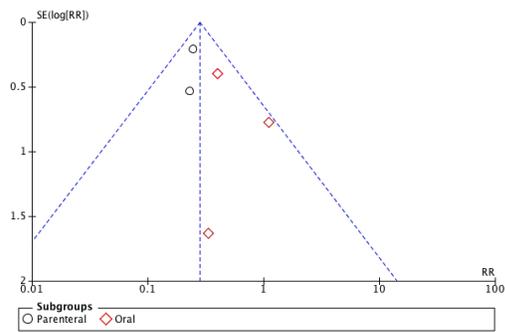


Figura 9.32 Análisis de subgrupo por riesgo de sesgo: Infección de tracto urinario.

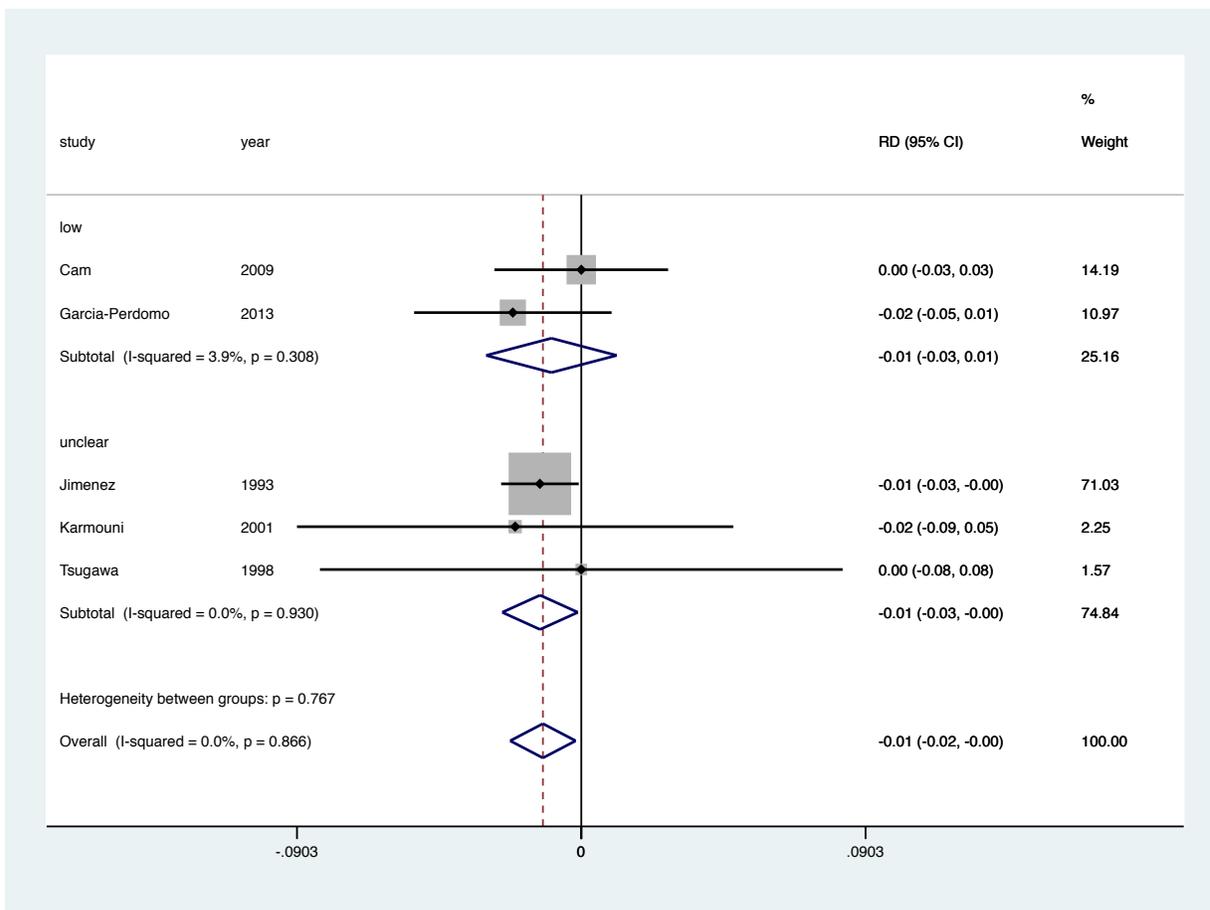


Figura 9.33 Análisis de subgrupo por riesgo de sesgo: Bacteriuria asintomática.

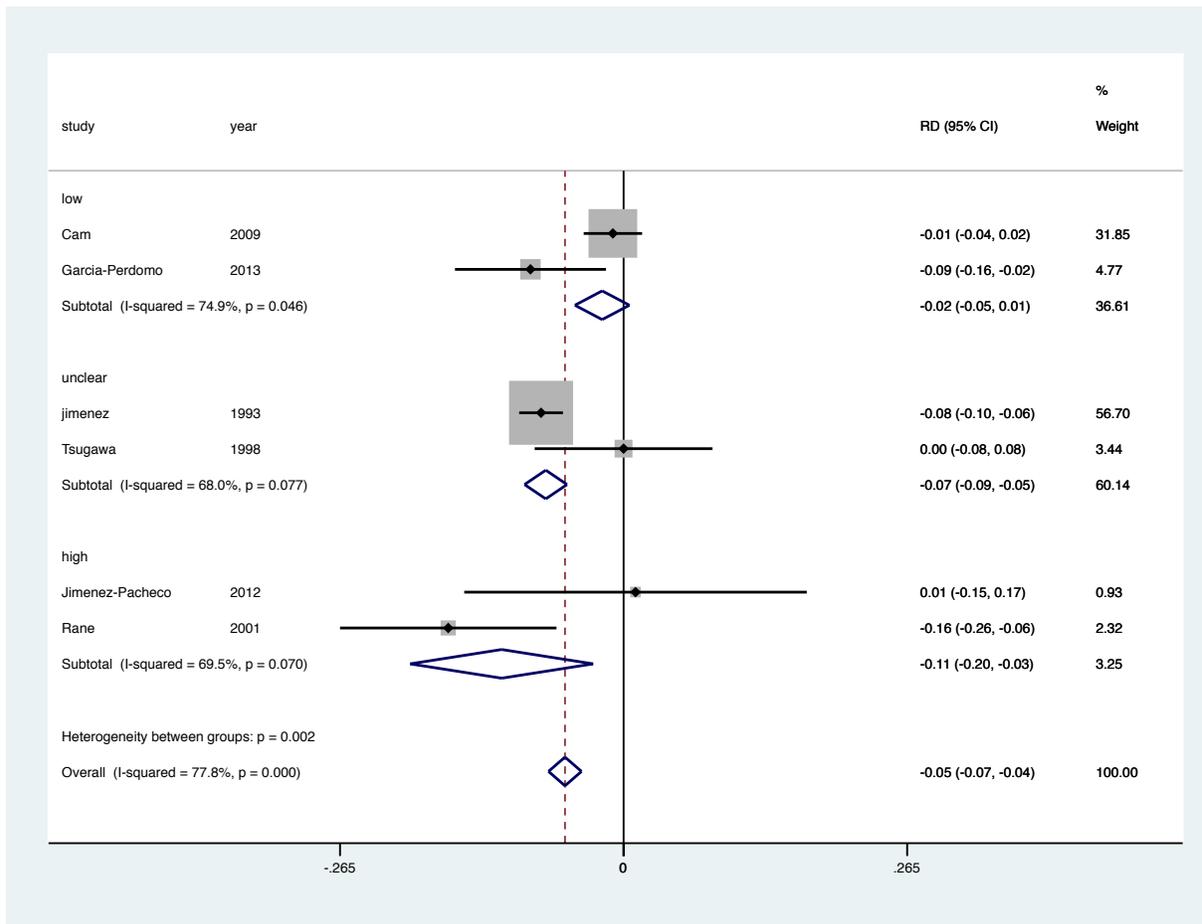


Figura 9.34. Selección de los estudios. Eventos Adversos.

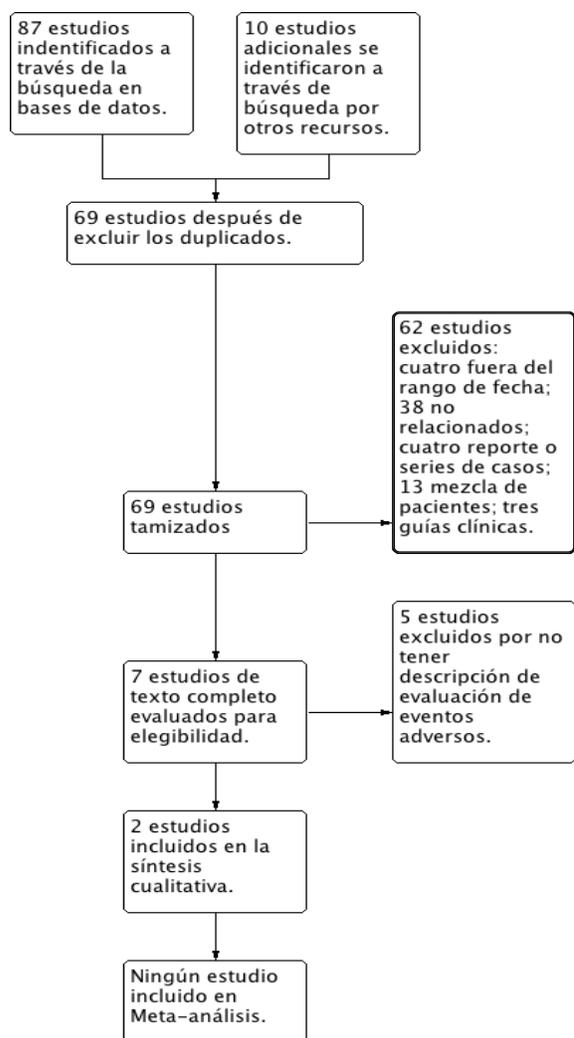


Tabla 9.35. Artículos que incluyen Infección urinaria como desenlace

Experimento	Evento en intervención	Población en intervención	Evento en control	Población en Control
Cam 2009	1	100	1	100
Karmouni 2001	2	67	3	59
García-Perdomo 2013	1	138	4	138
Tsugawa 1998	0	24	0	21
Jimenez-Cruz 1993	17	1115	30	1057

Tabla 9.36. Artículos que incluyen bacteriuria como desenlace

Bacteriuria	Evento en intervención	Población en intervención	Evento en control	Población en Control
Cam 2009	0	100	1	100
Jimenez-Pacheco 2012	3	27	3	30
García-Perdomo 2013	8	138	20	138
Rane 2001	4	82	17	80
Tsugawa 1998	0	24	0	21
Jimenez-Cruz 1993	28	1115	108	1057

Tabla 9.37. Características de los estudios incluidos

Estudio	Codificación Cam 2009
Métodos	Se realizó un experimento prospectivo aleatorizado de 200 pacientes (100 en cada grupo) en Turquía. La aleatorización fue realizada utilizando tablas de números aleatorios y aleatorización por bloques. Su seguimiento fue de un mes.
Participantes	Se incluyeron pacientes a quienes le realizaron cistoscopia rígida diagnóstica (revisión por tumor vesical o hematuria) también se incluyeron biopsia por sacabocado y RTU tumor vesical. Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran tomado antibióticos 30 días antes del procedimiento como profilaxis para endocarditis o que tuvieran cultivos de orina positivos. El grupo uno fue profilaxis y el grupo dos no tuvo intervención. El promedio de edad fue 58 años para el grupo uno y 56 años para el grupo dos. Hubo 38 mujeres en el grupo uno y 41 en el grupo dos.
Intervenciones	Grupo uno: Cefoperazona 1 gr en el momento de inducción de la anestesia (100 pacientes). Grupo dos: No intervención (100 pacientes). Se realizó uroanálisis y cultivo de orina dos días después del procedimiento.
Desenlaces	La Bacteriuria significativa fue denominada: 10^5 UFC/ml ; La piuria fue: >5 Leucocitos/CAP y los parámetros clínicos fueron: fiebre, disuria y polaquiuria, éstos últimos fueron evaluados un mes después del procedimiento. El procedimiento fue realizado de manera estandarizada en sala de operaciones. Se esterilizó con glutaraldehído 2% por 30 minutos y los genitales externos fueron lavados con una solución de Clorhexidina. Se aplicó lidocaína en gel para anestesia tópica y todos los pacientes se realizaron ambulatoriamente. Un paciente presentó urocultivo positivo en el grupo uno y dos pacientes en el grupo dos. <i>E Coli</i> se presentó en dos pacientes y <i>Klebsiella</i> en uno. Dos pacientes

	tuvieron síntomas clínicos (uno en cada grupo). Un paciente tuvo disuria como efecto adverso.
Notas	Estudio publicado, no utilización de recursos externos

Estudio	Codificación García-Perdomo 2013
Métodos	Se realizó un experimento clínico aleatorizado multicéntrico en dos ciudades en Colombia (Cali y Bogotá). Los centros fueron: Clínica Urológica Salus, Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, Fundación ESENSA, Clínica Farallones y Clínica Colsubsidio. El número de pacientes planificado para cada brazo del estudio fue de 136. El seguimiento se realizó a los 10 días después de la realización de una cistoscopia rígida, pero algunos pacientes hubo que seguirlos hasta 30 días.
Participantes	Se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años a quienes se les realizó cistoscopia por cualquier indicación no urgente de manera ambulatoria. Todos los pacientes tenían cultivo de orina negativo antes del procedimiento. Se excluyeron pacientes a quienes no se pudiera hacer seguimiento, tuvieran historia de alergia a los antibióticos, tomando otra medicación que pudiera interactuar con la droga de estudio, tomando profilaxis por otra condición, tomando antibióticos al momento del procedimiento o que fueran portadores de sonda uretral a permanencia. Fueron también excluidos los pacientes con inmunosupresión, trauma raquimedular con cateterismo intermitente o que requirió colocación de sonda durante el procedimiento.
Intervenciones	Grupo experimental: Antibiótico profiláctico (500 mg dosis única de Levofloxacino) suministrado 30 a 60 minutos antes del procedimiento. Grupo control: se utilizó placebo (una tableta de similares características). Después de la administración del medicamento, se realizó el procedimiento (cistoscopia). El cistoscopio rígido fue inmerso en clorexidina 10% OPA (rápida acción) por 5-10 minutos antes del procedimiento. Después del procedimiento el elemento de trabajo fue lavado e inmerso de nuevo en la solución. Se estandarizó el procedimiento para cada centro participante.

Desenlaces	<p>El desenlace primario fue infección de tracto urinario. Se definió con la presencia de síntomas de tracto urinario tipo almacenamiento con un cultivo de orina positivo (10^5 UFC/ml para un microorganismo en una muestra de orina a la mitad del chorro, con o sin síntomas sistémicos). La incidencia de bacteriuria fue definida como la presencia de cultivo de orina positivo 10^5 UFC/ml, para un microorganismo en una muestra de orina a la mitad del chorro.</p> <p>Se realizó seguimiento entre 3-10 días después del procedimiento, se evaluó clínicamente y se completó la historia clínica. Se aleatorizaron 285 pacientes de los cuales se incluyeron 138 pacientes en cada brazo. No se logró realizar urocultivo en 9 pacientes (3 grupo intervención y 6 en placebo) sin evidencia de diferencias estadísticas, ni diferencias en sus características. El grupo de intervención presentó una infección urinaria y el grupo placebo presentó cuatro. El grupo intervención presentó ocho pacientes con bacteriuria y el placebo veinte pacientes. No hubo ningún efecto adverso relacionado con el evento. Se presentaron algunos efectos leves con el medicamento. En un análisis de subgrupo se encontró que no hubo diferencias en infección urinaria en el grupo de historia de infección recurrente ni en el de diabetes.</p>
Notas	Datos publicados, no recursos externos

Estudio	Codificación Jiménez-Cruz 1993
Métodos	Se realizó un experimento clínico aleatorizado multicéntrico con 2284 pacientes en España. Fueron aleatorizados a recibir Ceftriazone 1 gr intramuscular o no intervención y el seguimiento fue de cuatro semanas. Nueve centros hospitalarios fueron incluidos.
Participantes	Mayores de 16 años, con urocultivo negativo. Se realizó cistoscopia diagnóstica rígida. Se excluyeron pacientes: con sonda, tomando antibióticos, con infección urinaria demostrada. Se incluyeron 1087 pacientes en el grupo control y 1197 pacientes en el grupo intervención. 70% varones y 30% mujeres. Sin diferencias en la tabla 1.
Intervenciones	Ceftriazone 1 gr previo a la instrumentación vs no intervención. Se realizó cistoscopia rígida.
Desenlaces	<p>Se realizó urocultivo a las 72 horas y cuatro semanas. Se encontró Bacteriuria asintomática en 108 /1057 pacientes grupo control y 28 /1115 pacientes en el grupo intervención. Se encontró Infección urinaria en 30 /1057 pacientes grupo control y 17 /1115 pacientes en grupo intervención. La Infección urinaria fue observada en 10% de los pacientes en el grupo control y 2.5% en el grupo profilaxis ($p < 0.001$); La bacteriuria asintomática 3.02% en grupo control y 1.52% en grupo intervención ($p > 0.05$). Se encontró Pielonefritis en 11 pacientes en el grupo control y un paciente en el grupo profilaxis. La Orquiepididimitis fue identificada en 5 pacientes en el grupo control y en tres pacientes en el grupo de intervención. La Prostatitis se identificó en un paciente en el grupo intervención y no hubo casos en el grupo control.</p> <p>Se excluyeron 75 pacientes por infección urinaria previa al inicio del procedimiento y 30 pacientes por no disponer de urocultivo posterior al procedimiento.</p>
Notas	Datos publicados

Estudio	Codificación Jiménez- Pacheco 2012
Métodos	<p>Se realizó un experimento clínico controlado y aleatorizado sin cegamiento en España. El tamaño de muestra fue los primeros 60 pacientes que cumplieran criterios de inclusión. Para asignar los 60 pacientes a los dos grupos de estudio se aplicó un procedimiento de asignación aleatoria a dos brazos por bloques de n=4, hasta completar la secuencia de 60 asignaciones (15 bloques). Esta secuencia permaneció oculta al responsable de la asignación de la intervención justo hasta el momento de su administración. El grupo uno fue denominado grupo control (30 pacientes), no recibió ninguna dosis antibiótica y el grupo dos recibió una profilaxis antibiótica con 3g de fosfomicina trometamol por vía oral, en monodosis, que se administró en las dos horas previas a la realización de la prueba.</p>
Participantes	<p>Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con indicación de uretrocistoscopia flexible diagnóstica ambulatoria. Se comparó la Fosfomicina trometamol contra no intervención. Se excluyeron pacientes que estuvieran tomando antibióticos durante el mes previo al procedimiento, que estuvieran utilizando sonda durante la intervención o quienes hubieran sido sometidos a instrumentación de la vía urinaria durante el mes anterior al procedimiento. Adicionalmente se excluyeron pacientes ITU durante el mes anterior, pacientes con cultivo positivo, embarazo, dos o más episodios de ITU en tres meses, pacientes con obstrucción infravesical y residuo mayor 100 cc, pacientes con reflujo vesicoureteral, vejiga neurogénica, malformación del tracto urinario, usuarios de cateterismo intermitente y catéter ureteral, riesgo de endocarditis, e hipersensibilidad a la fosfomicina trometamol.</p> <p>Respecto a las características de los participantes en el Grupo Control el 90% fueron varones, 33% tenían hematuria y 76% tuvieron recidiva tumoral. En el Grupo Intervención 83% fueron hombres, 83% tuvieron recidiva tumoral y 20% fue indicado por hematuria.</p>
Intervenciones	<p>En el grupo intervención se utilizó Fosfomicina trometamol como antibiótico profiláctico inmediatamente antes de la realización de la cistoscopia. El área genital se limpió con una solución de digluconato de clorhexidina al 0,05%; posteriormente se colocó un paño estéril fenestrado y anestesia de la uretra con lubricante urológico de hidrocloreuro de lidocaína al 2%. La prueba se realizó con un uretrocistoscopio flexible Wolf® Ch 14, esterilizado por inmersión en una solución acuosa de ortoftalaldehído (Cidex®). La esterilización se realizó 30 minutos antes de cada sesión y durante 15 minutos entre cada exploración. Como líquido instilador se utilizó suero fisiológico.</p>

Desenlaces	<p>La bacteriuria significativa fue el desenlace primario, evidenciada por más de 105 UFC en una muestra de orina a los 10 días después del procedimiento. La piuria se determinó como más de 5 leucocitos por campo, y la microhematuria fue descrita como más de 3 eritrocitos por campo. Tres de los pacientes en el grupo intervención no se realizaron el urocultivo de control. Al mes, se realizó una encuesta telefónica y se clasificó al paciente con síntomas leves, síntomas moderados de menos de 1 semana y síntomas severos de más de una semana.</p> <p>No hubo contacto telefónico con dos pacientes del grupo control y tres del grupo intervención.</p> <p>En total, 30 pacientes del grupo control (Grupo 1) y 27 del grupo intervención (Grupo 2) fueron evaluados con urocultivo.</p> <p>Se encontró bacteriuria en tres pacientes en el grupo uno (10%) y en tres pacientes en el grupo dos (10%). La piuria fue positiva en siete pacientes (23%) en el grupo 1 y en 10 pacientes en el grupo dos (33%) y la microhematuria fue positiva en 8 pacientes (26%) en el grupo uno y en 8 pacientes en el grupo dos (26%).</p> <p>En relación a la sintomatología, en el grupo 1 se clasificó de la siguiente manera: asintomático 10 pacientes (33%), leve 10 pacientes (33%), moderado en 8 pacientes (26%) y no hubo pacientes con síntomas severos; en el grupo dos fue clasificado así: asintomático en 6 pacientes (20%), leve en 14 (46%) pacientes, moderado en 7 pacientes (23%), y severo en 2 pacientes (6,7%)</p>
Notas	No hay referencias de conflictos de interés ni fondos

Estudio	Codificación Karmouni 2001
Métodos	Se realizó un experimento clínico aleatorizado en el que se incluyeron 126 cistoscopias en Francia. Se realizaron en 74 hombres y en 52 mujeres con promedio de edad de 66 años (23-81).
Participantes	<p>Se incluyeron pacientes de cualquier indicación en ausencia de infección previa a la cistoscopia. Se excluyeron pacientes que estuvieran tomando antibiótico o en riesgo de endocarditis, con sonda uretral o catéter doble j en su interior. Además de aquellos que tuvieran que dejarles sonda posterior al procedimiento.</p> <p>El mayor motivo por el cual se realizó la cistoscopia fue la revisión de presencia o ausencia de tumores vesicales, síntomas urinarios miccionales inexplicables, hematuria o incontinencia.</p>
Intervenciones	Se utilizó cistoscopia rígida para las mujeres y fibroscopio para los hombres. El material se desinfectó y esterilizó de acuerdo a las recomendaciones del ministerio de salud con betadine o l'hibiscrub por una paciente con alergia al yodo. Se utilizó lidocaína en la uretra como anestésico local. Los 126 pacientes se aleatorizaron en dos grupos, uno de ellos recibió 400 mg de norfloxacinó previo a la preparación de la cistoscopia y el grupo dos no lo recibió.

Desenlaces	A todos los pacientes se les realizó un cultivo de orina 3 días después del examen. La infección se consideró con síntomas más cultivo por encima de 10^5 UFC. Los resultados fueron: infección urinaria en el grupo norfloxacin 2/67 y en el grupo control 3 /59.
Notas	Estudio publicado,

Estudio	Codificación Rane 2001
Métodos	Se realizó un experimento clínico de 253 pacientes en el Reino Unido. 162 de los cuales fueron evaluables después de las exclusiones. De los cuales 82 pacientes recibieron 120 mg de gentamicina y 80 pacientes no recibieron antibióticos.
Participantes	Desde enero de 1998 a Septiembre del mismo año, 253 pacientes (61% hombres) requirieron cistoscopia para seguimiento de carcinoma vesical y se incluyeron en el presente estudio. Se agruparon prospectivamente de acuerdo a la práctica del médico (en una sesión promedio se hacían 12 cistoscopias). El grupo A recibió 120 mg de gentamicina intramuscular antes del inicio del procedimiento y el grupo B no recibió antibiótico. Se excluyeron 91 pacientes (23%): 14 dado que tenían urocultivo positivo previo a la cistoscopia, 77 (42 en grupo A y 35 en grupo B) dado que no entregaron su urocultivo posterior al procedimiento. Se excluyeron los pacientes con biopsia, catéteres, riesgo de endocarditis o que estuvieran tomando antibióticos.
Intervenciones	Todas las cistoscopias se realizaron en sala de operaciones. Los genitales externos se lavaron con clorhexidina tópica y se aplicó lidocaína gel 2% para analgesia local. La cistoscopia se realizó con un elemento flexible de marca Olympus y se desinfectaron por inmersión en glutaraldehído por 30 minutos antes del procedimiento y por 10 minutos entre pacientes. En total, 82 pacientes recibieron 120 mg de gentamicina y 80 pacientes no recibieron antibióticos.
Desenlace	Los pacientes requerían enviar su muestra de orina entre 5 – 7 días después del procedimiento en un contenedor apropiado. El Cultivo positivo fue determinado por encima de 10^5 UFC. Cuatro pacientes tuvieron urocultivos positivos en el grupo de gentamicina y 17 pacientes en el grupo control.
Notas	No conflicto de intereses, ayudados por estadístico, datos publicados.

Estudio	Codificación Tsugawa 1998
---------	---------------------------

Métodos	Se realizó un experimento clínico en Japón. Se incluyeron 47 pacientes a quienes se les realizó cistoscopia (21 pacientes en el grupo tratamiento y 24 en el grupo no tratamiento) y su seguimiento fue a 30 días.
Participantes	Se realizó de octubre 1995 a noviembre de 1996. Los participantes debían no tener bacteriuria en el cultivo de orina. No había otra característica descrita.
Intervenciones	Después de obtener el consentimiento informado, los pacientes se dividieron en dos grupos aleatoriamente para recibir el antibiótico profiláctico o no tratamiento. En el grupo tratamiento se administró sparfloraxino (en el grupo de cistoscopia) o fleroxacino (en el grupo de cistografía); su administración se dio una hora antes del examen. Para la cistoscopia, los genitales externos se prepararon con clorhexidina gluconato 0.05% y se aisló el campo con un paño estéril. Se colocó jalea de oxibuprocaina 0.2% como anestésico local y se utilizó un cistoscopio rígido de marca Olympus. El instrumento fue esterilizado por inmersión en glutaral 2.25% por 30 minutos antes de cada sesión.
Desenlaces	El análisis de síntomas subjetivos y el urocultivo fueron realizados en todos los pacientes 1 mes después del procedimiento. Se incluyeron 47 pacientes pero 21 pacientes en el grupo intervención y 24 en el grupo de no tratamiento, volvieron para su seguimiento. Ninguno de ellos presentó bacteriuria ni infección urinaria.
Notes	Estudio publicado, no conflicto de interés.

Tabla 9.38. Características de los estudios excluidos

Estudio	Razón de la exclusión
Christiano 2000	Diferentes procedimientos endoscópicos y pocas cistoscopias.
Cundiff 1999	Procedimientos combinados (cistoscopia y urodinamia)
Cutajar 1992	Diferentes procedimientos endoscópicos y pocas cistoscopias.
Ersev 1992	No experimento clínico
Jimenez-Pacheco 2011	Duplicado
Johnson 2007	Incluye pacientes con urocultivo positivo
MacDermott 1988	Antibiótico como tratamiento no como profilaxis
Manson 1988	Antibiótico como tratamiento no como profilaxis
Poppel 1990	experimento de otro tema
Pozzi 1984	Diferentes procedimientos endoscópicos y pocas cistoscopias.
Sadi 1993	No experimento clínico
Schaeffer 2006	No experimento clínico
Wilson 2005	Se incluyeron pacientes con urocultivo positivo

Tabla 9.39. Evaluación de riesgo de sesgo por cada uno de los artículos.

Estudio	Cam 2009	Riesgo de Sesgo
Sesgo	Evaluación	Justificación
Generación de la aleatorización (Sesgo de selección)	Bajo	Se utilizó tabla de números aleatorios y aleatorización por bloques.
Ocultamiento de la secuencia (Sesgo de selección)	No claro	No está descrito el cegamiento en la aleatorización, aunque en este caso no se considera de alto riesgo porque la medición se da principalmente por el urocultivo.
cegamiento de personal y participantes (Sesgo de ejecución)	Bajo	A pesar que no se describe claramente el cegamiento, el procedimiento y antibiótico fueron instaurados con el paciente sedado, por otro lado el desenlace final es objetivo, de tal manera que es poco probable que el conocimiento pueda alterar el resultado.
Cegamiento de la evaluación del desenlace (Sesgo de detección)	Bajo	A pesar que no se describe claramente el cegamiento, el procedimiento y antibiótico fueron instaurados con el paciente sedado, por otro lado el desenlace final es objetivo, de tal manera que es poco probable que el conocimiento pueda alterar el resultado.
Datos del desenlace incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo	Todos los pacientes fueron incluidos, a todos se les realizó urocultivo al segundo día y hubo visita al mes.
Reporte selectivo (Sesgo de reporte)	Bajo	La publicación considera todos los resultados esperables.
Otros sesgos	Bajo	No otras fuentes de sesgo aparentes

Estudio	García-Perdomo 2013	Riesgo de Sesgo
Sesgo	Evaluación	Justificación
Generación de la aleatorización (Sesgo de selección)	Bajo	Secuencia aleatoria computarizada junto a aleatorización por bloques permutados de tamaño variable.
Ocultamiento de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo	Sobres opacos, sellados y numerados

cegamiento de personal y participantes (Sesgo de ejecución)	Bajo	Ningún paciente conocía su intervención ni alguno de los involucrados en el seguimiento de los eventos
Cegamiento de la evaluación del desenlace (Sesgo de detección)	Bajo	El analista creó la secuencia y ningún médico lo conoció hasta el final del análisis
Datos del desenlace incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo	No hubo diferencias en la pérdida durante el seguimiento de los pacientes. Sólo 9 pacientes 3.2% no se realizaron el urocultivo. El análisis fue por protocolo.
Reporte selectivo (Sesgo de reporte)	Bajo	Ambos desenlaces fueron publicados.
Otros sesgos	Bajo	No otra información para considerar de riesgo. No fuentes externas

Estudio	Jimenez-Cruz 1993	Riesgo de Sesgo
Sesgo	Evaluación	Justificación
Generación de la aleatorización (Sesgo de selección)	No claro	No referido
Ocultamiento de la secuencia (Sesgo de selección)	No claro	No referido.
cegamiento de personal y participantes (Sesgo de ejecución)	No claro	No referido
Cegamiento de la evaluación del desenlace (Sesgo de detección)	No claro	No referido
Datos del desenlace incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto	Se excluyeron 75 por infección urinaria y 30 pacientes por no disponer de urocultivo. No se hace otra explicación de estos pacientes.
Reporte selectivo (Sesgo de reporte)	Bajo	Ambos desenlaces reportados

Otros sesgos	Bajo	No otros sesgos sospechados
--------------	------	-----------------------------

Estudio	Jimenez-Pacheco 2012	Riesgo de sesgo
Sesgo	Evaluación	Justificación
Generación de la aleatorización (Sesgo de selección)	Bajo	Aleatorización computarizada en bloques de 4
Ocultamiento de la secuencia (Sesgo de selección)	Alto	No hubo ocultamiento de la asignación
cegamiento de personal y participantes (Sesgo de ejecución)	No claro	No hay información que evidencie que si fueron cegados. solo indica que la secuencia permaneció oculta al responsable de la asignación de la intervención justo hasta el momento de su administración
Cegamiento de la evaluación del desenlace (Sesgo de detección)	No claro	No hay información que diga que si fueron cegados. solo se indica que la secuencia permaneció oculta al responsable de la asignación de la intervención justo hasta el momento de su administración
Datos del desenlace incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo	Describen claramente las probabilidades y que no hay diferencias al imputar.... El urocultivo fue a los 10 días y no fue realizado a 3/60 (5%) Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
Reporte selectivo (Sesgo de reporte)	No claro	No esta el protocolo y llama la atención que el objetivo primario no es la infección urinaria que es la realmente importante en este aspecto a evaluar.
Otros sesgos	Bajo	Bajo riesgo dado que no hay elementos para pensar que hay otros sesgos

Estudio	Karmouni 2001	Riesgo de sesgo
Sesgo	Evaluación	Justificación
Generación de la aleatorización (Sesgo de selección)	No claro	No descrita la información

Ocultamiento de la secuencia (Sesgo de selección)	No claro	No descrita la información
cegamiento de personal y participantes (Sesgo de ejecución)	No claro	No descrita la información
Cegamiento de la evaluación del desenlace (Sesgo de detección)	No claro	No descrita la información
Datos del desenlace incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo	A todos los pacientes se les realizó un urocultivo después de la cistoscopia. No hubo pérdidas
Reporte selectivo (Sesgo de reporte)	Bajo	El desenlace primario e importante fue descrito y presentado adecuadamente
Otros sesgos	Bajo	A pesar de no ser completa la metodología, no se aprecian otros sesgos posibles. No conflicto de intereses

Estudio	Rane 2001	Riesgo de sesgo
Sesgo	Evaluación	Justificación
Generación de la aleatorización (Sesgo de selección)	Alto	Secuencia de aleatorización basada en la práctica de un especialista
Ocultamiento de la secuencia (Sesgo de selección)	Alto	Secuencia de aleatorización basada en la práctica de un especialista
cegamiento de personal y participantes (Sesgo de ejecución)	No claro	No suficiente información
Cegamiento de la evaluación del desenlace (Sesgo de detección)	No claro	No suficiente información
Datos del desenlace incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto	A los 162 pacientes incluidos se les realizó urocultivo, sin embargo hubo que excluir post aleatorización a 91 pacientes (23%)

Reporte selectivo (Sesgo de reporte)	No claro	No esta el protocolo y llama la atención que el objetivo primario no es la infección urinaria que es la realmente importante en este aspecto a evaluar.
Otros sesgos	No claro	No otros elementos, sin embargo dados los elementos descritos previamente cabe el beneficio de la duda

Estudio	Tsugawa 1998	Riesgo de sesgo
Sesgo	Evaluación	Justificación
Generación de la aleatorización (Sesgo de selección)	No claro	Pacientes asignados aleatoriamente pero no se describe cual fue el método ni la secuencia.
Ocultamiento de la secuencia (Sesgo de selección)	no claro	No suficiente información
cegamiento de personal y participantes (Sesgo de ejecución)	No claro	No se evidencia información acerca del cegamiento
Cegamiento de la evaluación del desenlace (Sesgo de detección)	No claro	No suficiente información
Datos del desenlace incompletos (Sesgo de desgaste)	bajo	Sólo 2/ 47 pacientes se perdieron en el seguimiento.
Reporte selectivo (Sesgo de reporte)	bajo	Los dos desenlaces fueron claramente presentados.
Otros sesgos	No claro	A pesar que no se aprecia conflicto de interés, llama la atención que omiten mucha información, lo cual permite una duda razonable

Tabla 9.40. Resumen del análisis de datos

1 Antibiótico vs cualquier otra intervención				
Desenlace	Estudios	Participantes	Método estadístico	Efecto estimado
1.1 Infección de tracto urinario	5	2819	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.52 [0.31, 0.89]
1.2 Bacteriuria asintomática	6	2912	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.28 [0.20, 0.39]

2 Antibiótico vs no intervención				
Desenlace	Estudios	Participantes	Método estadístico	Efecto estimado
2.1 Infección de tracto urinario	4	2543	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.55 [0.32, 0.96]
2.2 Bacteriuria asintomática	5	2636	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.26 [0.18, 0.38]
3 Antibiótico vs placebo				
Desenlace	Estudios	Participantes	Método estadístico	Efecto estimado
3.1 Infección de tracto urinario	1	276	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.25 [0.03, 2.21]
3.2 Bacteriuria asintomática	1	276	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.40 [0.18, 0.88]

Tabla 9.41. Resumen de eventos: Análisis de subgrupos

4 Tipo de intervención				
Desenlace /Subgrupo	Estudios	Participantes	Método estadístico	Efecto estimado
4.1 Bacteriuria asintomática	6	2912	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.30 [0.20, 0.45]
4.1.1 Cistoscopia rígida	4	2693	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.27 [0.19, 0.39]
4.1.2 Cistoscopia flexible	2	219	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.46 [0.10, 2.14]
5 Tipo de antibiótico				
Desenlace /Subgrupo	Estudios	Participantes	Método estadístico	Efecto estimado
5.1 Infección de tracto urinario	5	2819	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.52 [0.31, 0.89]
5.1.1 Cefalosporinas	2	2372	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.55 [0.31, 0.98]
5.1.2 Quinolonas	3	447	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.40 [0.10, 1.53]
5.2 Bacteriuria asintomática	6	2912	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.28 [0.20, 0.39]
5.2.1 cefalosporinas	2	2372	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.25 [0.16, 0.37]
5.2.2 quinolonas	2	321	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.40 [0.18, 0.88]

5.2.3 fosfomicina	1	57	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.11 [0.24, 5.05]
5.2.4 Aminoglicosidos	1	162	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.23 [0.08, 0.65]
6 Tiempo a la evaluación				
Desenlace /Subgrupo	Estudios	Participantes	Método estadístico	Efecto estimado
6.1 Infección de tracto urinario	5	2819	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.52 [0.31, 0.89]
6.1.1 10 o menos días	3	602	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.47 [0.14, 1.56]
6.1.2 más de 10 días	2	2217	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.54 [0.30, 0.97]
6.2 Bacteriuria asintomática	6	2912	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.28 [0.20, 0.39]
6.2.1 10 o menos días	4	695	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.38 [0.22, 0.66]
6.2.2 más de 10 días	2	2217	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.25 [0.16, 0.37]
7 Situación geográfica				
Desenlace /Subgrupo	Estudios	Participantes	Método estadístico	Efecto estimado
7.1 Infección de tracto urinario	5	2819	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.52 [0.31, 0.89]
7.1.1 Europa	3	2498	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.55 [0.32, 0.96]
7.1.2 Asia	1	45	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Not estimable
7.1.3 Latinoamérica	1	276	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.25 [0.03, 2.21]
7.2 bacteriuria asintomática	5	2750	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.29 [0.20, 0.41]
7.2.1 Europa	3	2429	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.27 [0.18, 0.39]
7.2.2 Asia	1	45	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Not estimable
7.2.3 Latinoamérica	1	276	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.40 [0.18, 0.88]
8 Tipo de administración				
Desenlace /Subgrupo	Estudios	Participantes	Método estadístico	Efecto estimado
8.1 Infección de tracto urinario	5	2819	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.52 [0.31, 0.89]

8.1.1 Parenteral	1	2172	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.54 [0.30, 0.97]
8.1.2 Oral	4	647	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.47 [0.14, 1.46]
8.2 Bacteriuria asintomática	6	2912	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.28 [0.20, 0.39]
8.2.1 Parenteral	2	2334	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.24 [0.17, 0.36]
8.2.2 Oral	4	578	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.48 [0.25, 0.93]

Tabla 9.42. Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Antibiotic prophylaxis				
Urinary Tract Infection Urine culture plus symptoms Follow-up: 2-30 days	Study population		RR 0.52 (0.31 to 0.89)	2819 (5 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	3 per 100	1 per 100 (1 to 2)				
	Moderate					
	3 per 100	1 per 100 (1 to 2)				
Asymptomatic Bacteriuria Urine culture Follow-up: 2-30 days	Study population		RR 0.28 (0.2 to 0.39)	2912 (6 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	10 per 100	3 per 100 (2 to 4)				
	Moderate					
	10 per 100	3 per 100 (2 to 4)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Many studies did not describe their methods correctly. A pair of them had no clear and high risk

Tabla 9.43. Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE 2

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antibiotic prophylaxis	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Urinary Tract Infection (follow-up 2-30 days; assessed with: Urine culture plus symptoms)												
5	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	21/1444 (1.5%)	38/1375 (2.8%)	RR 0.52 (0.31 to 0.89)	1 fewer per 100 (from 0 fewer to 2 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								2.8%		1 fewer per 100 (from 0 fewer to 2 fewer)		
Asymptomatic Bacteriuria (follow-up 2-30 days; assessed with: Urine culture)												
6	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	43/1486 (2.9%)	149/1426 (10.4%)	RR 0.28 (0.2 to 0.39)	8 fewer per 100 (from 6 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT ²
								10.1%		7 fewer per 100 (from 6 fewer to 8 fewer)		

Tabla 9.44. Características de los estudios excluidos. Efectos adversos.

Estudio	Razón de la exclusión
Cam 2009	No descripción de eventos adversos.
Jiménez-Pacheco 2012	No descripción de eventos adversos.
Karmouni 2001	No descripción de eventos adversos.
Rane 2001	No descripción de eventos adversos.
Tsugawa 1998	No descripción de eventos adversos.

Tabla 9.45. Evaluación de los eventos adversos García-Perdomo, 2013.

Conducción:		Reporte:	
Pregunta	Evaluación	Pregunta	Evaluación

Se definen claramente los eventos adversos a reportar?	Si, sin embargo se describen mezclados los efectos adversos del procedimiento y de la utilización de antibiótico profiláctico	¿Se reportaron de manera adecuada los efectos adversos?	No es claro pues sólo describen los eventos que no sucedieron y el único que sucedió en el grupo intervención.
Como se recolectaron los datos de los eventos adversos: prospectivo/monitoria de rutina, reporte espontáneo, lista de chequeo para el paciente /diario, encuesta sistemática al paciente?	Se recolectaron los datos con una lista de chequeo al preguntarle al autor.	Alguno de los pacientes fue excluido del análisis de eventos adversos?	No, hubo 6 pérdidas de seguimiento en el grupo placebo y 3 en el grupo intervención, quienes no reportaron Efectos adversos.
• ¿Fueron rigurosos los métodos usados para detectar los efectos adversos?	No, sólo describen las variables y que se realizó lista de chequeo, no hay mas datos.	El reporte ofreció datos numéricos para el grupo de intervención?	Si, 1 paciente tuvo nausea (n=138)
		Qué categorías de eventos adversos fueron reportadas por el investigador?	No están descritas, solo las variables que utilizaron
		Los investigadores reportaron todos los eventos adversos serios o importantes? y cómo estos fueron definidos?	Si fueron reportados, pero los definieron por evento y no por categoría. Los eventos fueron: Emesis, diarrea, delirium, alucinaciones, cefalea, convulsiones, y rash.
		Se reportaron los eventos adversos usados para su monitoria?	Si, todos los considerados fueron reportados.

Tabla 9.46. Evaluación de los eventos adversos Jiménez-Cruz, 1993.

Conducción:		Reporte:	
Pregunta	Evaluación	Pregunta	Evaluación

Se definen claramente los eventos adversos a reportar?	No son descritos en la metodología.	¿Se reportaron de manera adecuada los efectos adversos?	No es claro ya que solo se describe que no hubo EA.
Como se recolectaron los datos de los eventos adversos: prospectivo/monitoria de rutina, reporte espontáneo, lista de chequeo para el paciente /diario, encuesta sistemática al paciente?	No son descritos en la metodología.	<ul style="list-style-type: none"> Alguno de los pacientes fue excluido del análisis de eventos adversos? 	No hay descripción. Se excluyeron 75 por infección urinaria y 30 pacientes por no disponer de urocultivo
<ul style="list-style-type: none"> ¿Fueron rigurosos los métodos usados para detectar los efectos adversos? 	No hay descripción.	El reporte ofreció datos numéricos para el grupo de intervención?	Ningún paciente presentó EA.
		<ul style="list-style-type: none"> Qué categorías de eventos adversos fueron reportadas por el investigador? 	No están descritas.
		<ul style="list-style-type: none"> Los investigadores reportaron todos los eventos adversos serios o importantes? y cómo estos fueron definidos? 	No hay descripción.
		Se reportaron los eventos adversos usados para su monitoria?	No hay descripción.

10. ANEXOS

10. ANEXOS

Anexo 10.1. Variables para el formato de extracción de datos

<p>Fuente ID del estudio (creado por el revisor); ID del informe (creado por el revisor); ID del revisor (creado por el revisor); Cita y detalles de contacto;</p> <p>Elegibilidad Confirmar la elegibilidad para la revisión; Motivo de exclusión;</p> <p>Métodos Diseño del estudio; Duración total del estudio; Generación de la secuencia*; Ocultación de la secuencia de asignación*; Cegamiento*; Otras inquietudes acerca del sesgo*;</p> <p>Participantes Número total; Ámbito; Criterios diagnósticos; Edad; Sexo; País; [Comorbilidad]; [Características sociodemográficas]; [Grupo étnico]; [Fecha del estudio];</p> <p>Intervenciones Número total de grupos de intervención; <i>Para cada grupo de intervención y de comparación de interés:</i> Intervención específica; Detalles de la intervención (suficientes para la replicación, de ser posible); [Integridad de la intervención];</p>	<p>Desenlaces Desenlace y tiempo (i) obtenido; (ii) informado*; <i>Para cada resultado de interés:</i> Definición del desenlace (con los criterios diagnósticos si es relevante); Unidad de medición (si es relevante); Para las escalas: límite superior e inferior, y si es buena la puntuación alta o la baja;</p> <p>Resultados Número de participantes asignados a cada grupo de intervención; <i>Para cada desenlace de interés:</i> Tamaño de la muestra; Participantes perdidos al estudio*; Datos resumen para cada grupo de intervención (p.ej. tabla de 2x2 para los datos dicotómicos; medias y DE para los datos continuos); [Estimación del efecto con el intervalo de confianza; valor de p]; [Análisis de subgrupos];</p> <p>Misceláneas Fuente de financiación; Conclusiones clave de los autores del estudio; Comentarios varios de los autores del estudio; Referencias a otros estudios relevantes; Correspondencia requerida; Comentarios varios de los autores de la revisión.</p>
--	---

Anexo 10.2. Extracción de datos para desenlaces categóricos

Autores de la Revisión:

Número de identificación del estudio:

Fecha:

Desenlace dicotómico								
	Grupo 1:		Grupo 2:		Grupo 3:		Grupo 4:	
Tiempo al seguimiento	n (Número con el evento)	N (número total en el grupo)	n (Número con el evento)	N (número total en el grupo)	n (Número con el evento)	N (número total en el grupo)	n (Número con el evento)	N (número total en el grupo)
###								
Notas:								

Anexo 10.3. Características de los estudios incluidos

Métodos	Diseño del estudio (Experimento clínico aleatorizado /cuasi-aleatorizado, crossover, factorial) – adicionar cualquier característica atípica Número de participantes aleatorizados (total) Duración del estudio / duración del seguimiento (planeado y real)
Participantes	Diagnóstico /diagnóstico primario Otros criterios de inclusión y exclusión

	Características demográficas (género, edad, etnia, país, localidad, comorbilidades)
Intervenciones	Listar todas as intervenciones, incluyendo dosis, frecuencia, esquema y el número de participantes aleatorizados por grupo.
Desenlaces	<p>Listar todos los desenlaces relevantes (incluir eventos adversos relevantes reportados y como fueron medidos y definidos en el estudio, incluyendo su unidad de análisis (incluir si hay escalas, los límites superior e inferior))</p> <p>Intervalos a los cuales los desenlaces fueron medidos (línea de base, 1 mes, 3 meses, 1 año, etc)</p> <p>Número de participantes incluidos en el análisis por grupo</p> <p>Análisis de subgrupo (pre especificado y post hoc)</p>
Notas	<p>Origen de los datos del estudio: 1. Sólo Datos publicados 2. Datos publicados y no publicados 3. Solo datos no publicados 4. Datos publicados (Datos no publicados vistos pero no usados)</p> <p>Origen de los fondos</p> <p>Correspondencia con los investigadores (clarificación de los métodos, datos no publicados, entre otros)</p>

Anexo 10.4. Tipos de sesgos por dominios de la herramienta Cochrane y su evaluación.

Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección.		
Generación de la secuencia.	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación.	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones antes de asignarlas.
Sesgo de realización.		
Cegamiento de los participantes y del personal <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de realización a causa del conocimiento por parte de los participantes y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas.
Sesgo de detección.		
Cegamiento de los evaluadores del resultado <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.
Sesgo de desgaste.		
Datos de resultado incompletos <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.	Sesgo de desgaste a causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultado incompletos.
Sesgo de notificación.		
Notificación selectiva de los resultados. <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.	Sesgo de notificación a causa de la notificación selectiva de los resultados.
Otros sesgos.		
Otras fuentes de sesgo.	Señalar alguna inquietud importante acerca del sesgo no abordada en los otros dominios del instrumento. Si en el protocolo de la revisión se prespecificaron preguntas/ítems particulares, se deberían proporcionar las respuestas para cada pregunta/ítem.	Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.

GENERACIÓN ALEATORIA DE LA SECUENCIA Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.	
Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo	<p>Los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia como:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se refieren a una tabla de números aleatorios; ▪ Uso de un generador de números aleatorios por ordenador; ▪ Lanzamiento de una moneda; ▪ Barajar cartas o sobres; ▪ Lanzar los dados; ▪ Sorteo de tarjetas; ▪ Minimización*. <p>*La minimización se puede implementar sin un elemento aleatorio, lo que se considera equivalente a que sea aleatorio.</p>
Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo	<p>Los investigadores describen un componente no aleatorio en el proceso de generación de la secuencia. Habitualmente la descripción involucra algún enfoque sistemático y no aleatorio, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Secuencia generada mediante la fecha de nacimiento par o impar; ▪ Secuencia generada mediante alguna regla según la fecha (o el día) de ingreso; ▪ Secuencia generada mediante alguna regla según la historia clínica del hospital o el consultorio. <p>Otros enfoques no aleatorios se utilizan con mucha menor frecuencia que los enfoques sistemáticos mencionados anteriormente y tienden a ser obvios. Habitualmente incluyen la evaluación o algún método de categorización no aleatoria de los participantes, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Asignación según el criterio del médico; ▪ Asignación según la preferencia del participante; ▪ Asignación según los resultados de una prueba de laboratorio o una serie de pruebas; ▪ Asignación según la disponibilidad de la intervención.
Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo".

OCULTACIÓN DE LA ASIGNACIÓN Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones.	
Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo	<p>Los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación debido a que uno de los métodos siguientes u otro equivalente se utilizaron para ocultar la asignación:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Asignación central (incluida la asignación al azar por teléfono, basada en la web y controlada por la farmacia); ▪ Envases del fármaco, numerados de forma secuencial con apariencia idéntica; ▪ Sobres cerrados, oscuros y numerados de forma secuencial.
Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo	<p>Los participantes o los investigadores que reclutaron a los participantes podían prever las asignaciones y por lo tanto introducir sesgo de selección, por ejemplo, asignación según:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de un esquema de asignación al azar abierto (p.ej. una lista de

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ números aleatorios); ▪ Se utilizaron sobres de asignación sin una protección adecuada (p.ej. si los sobres no estaban cerrados, no eran oscuros ni estaban numerados de forma secuencial); ▪ Alternancia o rotación; ▪ Fecha de nacimiento; ▪ Número de historia clínica; ▪ Cualquier otro procedimiento explícitamente no ocultado.
Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo". Este es habitualmente el caso si el método de ocultación no se describe o no se describe con detalle suficiente para permitir una evaluación definitiva, por ejemplo, si se describe el uso de sobres de asignación, pero es incierto si los sobres eran oscuros y estaban numerados de forma secuencial y cerrados.
CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL	
Sesgo de realización a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y del personal durante el estudio.	
Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ningún cegamiento, pero los revisores consideran que no es probable que el resultado esté influido por la falta de cegamiento; ▪ Se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se haya roto el cegamiento.
Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento; ▪ Se intentó el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, pero es probable que se haya roto el cegamiento.
Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo". ▪ El estudio no abordó este resultado.

CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DE LOS RESULTADOS	
Sesgo de detección a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los evaluadores.	
Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero los revisores creen que la medida del resultado no es probable que esté influenciada por la falta de cegamiento; ▪ Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.
Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento; ▪ Se ha realizado la valoración del cegamiento, pero es probable que el cegamiento se haya roto y que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento.
Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No hay suficiente información para permitir una evaluación de 'Bajo riesgo' o 'Alto riesgo'; ▪ El estudio no abordó este resultado.
DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS	
Sesgo de desgaste debido a la cantidad de datos de resultado incompletos, su	

naturaleza o su manejo.	
Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No hay datos de resultado faltantes; ▪ Es poco probable que los motivos causantes de los datos de resultado faltantes se relacionen con el resultado verdadero (para los datos de supervivencia, es poco probable que la censura de los datos haya introducido sesgo); ▪ Datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos; ▪ Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado no es suficiente para tener una repercusión clínicamente importante sobre la estimación del efecto de la intervención; ▪ Para los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes no es suficiente para tener una repercusión clínicamente relevante sobre el tamaño del efecto observado; ▪ Los datos faltantes se imputaron mediante métodos apropiados.
Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Es probable que las razones que causan los datos faltantes estén relacionados con el resultado verdadero, con desequilibrio en los números o en los motivos para los datos faltantes entre los grupos de intervención; ▪ Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en la estimación del efecto de la intervención; ▪ Para los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en el tamaño del efecto observado; ▪ El análisis "como se trató" se realizó de forma significativamente diferente de la intervención recibida con respecto a la asignada mediante la asignación aleatoria; ▪ Aplicación posiblemente inapropiada de la imputación simple.

Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No hay datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación de 'Bajo riesgo' o 'Alto riesgo' (por ejemplo, no se señala el número de participantes asignados al azar, no se proporcionan los motivos de los datos faltantes); ▪ El estudio no abordó este resultado.
<p>NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS Sesgo de notificación a causa de una notificación selectiva incompleta.</p>	
Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada; ▪ El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron (puede ser poco frecuente la presencia de texto convincente de esta naturaleza).
Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No se describieron todos los resultados primarios del estudio preespecificados;

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uno o más resultados primarios se describieron con mediciones, métodos de análisis o subgrupos de datos (p.ej. subescalas) que no se prespecificaron; ▪ Uno o más resultados primarios no se prespecificaron (a menos que se proporcione una clara justificación para detallarlos, como un efecto adverso inesperado); ▪ Uno o más resultados prespecificados de interés para la revisión se describieron de forma incompleta, por lo que no fue posible introducirlos en un metanálisis; ▪ La publicación del estudio no incluyó resultados para un resultado clave que era de esperar que se describiera para esta clase de estudios.
Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo". Es probable que la mayoría de los estudios se incluya en esta categoría.
OTROS SEGOS	
Sesgos debidos a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.	
Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.
Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo	Hay al menos un riesgo importante de sesgo. Por ejemplo, el estudio: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiene una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño específico utilizado en el estudio; o ▪ Tuvo un desequilibrio inicial extremo; o ▪ Se ha señalado la presencia de fraude; o ▪ Tiene algún otro problema.
Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo	Puede haber riesgo de sesgo, pero no hay: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Información suficiente para evaluar si existe un riesgo importante de sesgo; o ▪ Justificación o pruebas suficientes de que un problema identificado introducirá sesgo.

Anexo 10.5. Interpretación del riesgo de sesgo

Riesgo de sesgo	Interpretación	Dentro de un estudio	Entre los estudios
Bajo riesgo de sesgo.	Sesgo plausible, poco probable que altere significativamente los resultados.	Bajo riesgo de sesgo para todos los dominios clave.	La mayor parte de la información proviene de estudios con bajo riesgo de sesgo
Riesgo de sesgo poco claro.	Sesgo plausible que hace surgir algunas dudas acerca de los resultados.	Riesgo de sesgo poco claro para uno o más dominios clave.	La mayor parte de la información proviene de estudios con riesgo de sesgo bajo o poco claro.
Alto riesgo de sesgo.	Sesgo plausible que debilita seriamente la confianza en los resultados.	Alto riesgo de sesgo para uno o más dominios clave.	La proporción de la información que proviene de estudios con alto riesgo de sesgo es suficiente para afectar la interpretación de los resultados.

Anexo 10.6. Tabla para evaluación de riesgo de sesgo

Tipo de sesgo	Item	Juicio	Descripción
Sesgo de Selección	Generación de la aleatorización	<input type="checkbox"/> Bajo riesgo <input type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> Alto riesgo	
	Cegamiento de la aleatorización	<input type="checkbox"/> Bajo riesgo <input type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> Alto riesgo	
Sesgo de detección y ejecución	Enmascaramiento de los participantes	<input type="checkbox"/> Bajo riesgo <input type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> Alto riesgo	
	Enmascaramiento de los examinadores	<input type="checkbox"/> Bajo riesgo <input type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> Alto riesgo	
	Enmascaramiento del estadístico o analista	<input type="checkbox"/> Bajo riesgo <input type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> Alto riesgo	
Sesgo de desgaste	Tasas de seguimiento similar en ambos grupos	<input type="checkbox"/> Bajo riesgo <input type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> Alto riesgo	

Tipo de sesgo	Item	Juicio	Descripción
	Todos los aleatorizados incluidos en el análisis final del desenlace primario	<input type="checkbox"/> Bajo riesgo <input type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> Alto riesgo	
Sesgos de desgaste	Todos los aleatorizados incluidos en el análisis final del desenlace secundario	<input type="checkbox"/> Bajo riesgo <input type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> Alto riesgo	
	Datos incompletos del desenlace adecuadamente direccionados y manejados para el desenlace primario.	<input type="checkbox"/> Bajo riesgo <input type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> Alto riesgo	
	Datos incompletos del desenlace adecuadamente direccionados y manejados para el desenlace secundario.	<input type="checkbox"/> Bajo riesgo <input type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> Alto riesgo	
Sesgo de reporte	Reporte selectivo del desenlace	<input type="checkbox"/> Bajo riesgo <input type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> Alto riesgo	
Otras fuentes de sesgos	Otras fuentes de sesgos	<input type="checkbox"/> Bajo riesgo <input type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> Alto riesgo	

Anexo 10.7. Eventos adversos posibles

- Náusea
- Vómito
- Diarrea
- Reacción de hipersensibilidad (Anafilaxia, Broncoespasmo, Hipersensibilidad cutánea)
- Fiebre
- Leucopenia
- Anemia
- Agranulocitosis
- Cristaluria
- Ictericia
- Cefalea
- Trastornos depresivos
- Alteraciones abdominales
- Mareo

Anexo 10.8.**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE: CASE CONTROL STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls
- b) hospital controls
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint)
- b) no description of source

Comparability1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (Select the most important factor.)

b) study controls for any additional factor⁻ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)⁻
- b) structured interview where blind to case/control status⁻
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes⁻
- b) no

3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups⁻
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE: COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ⁻
- b) somewhat representative of the average _____ in the community ⁻
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ⁻
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ⁻
- b) structured interview ⁻
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

a) yes ⁻

b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) study controls for _____ (select the most important factor) ⁻

b) study controls for any additional factor ⁻ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment ⁻

b) record linkage ⁻

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ⁻

b) no

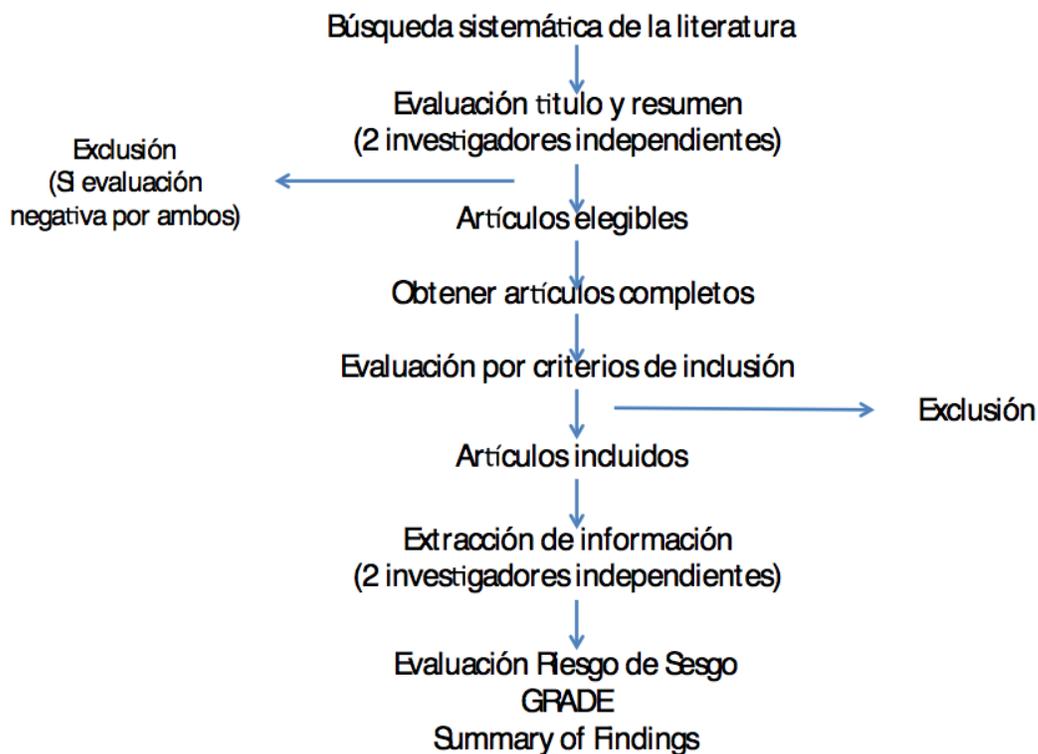
3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for ⁻

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ⁻

c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

Anexo 10.9. Selección y extracción de la información

Anexo 10.10. Carta de aceptación International Brazilian Journal of Urology.

International Braz J Urol

Official Journal of the Brazilian Society of Urology

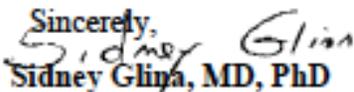
Address: Rua Bambina, 153 - Rio de Janeiro - Brazil - 22251-050
 Tel.: + 55 21 2539-6787; Fax: + 55 21 2246-4088
 E-mail: brazjurol@brazjurol.com.br; Website: www.brazjurol.com.br

Date: 18-Sep-2014 .

TO WHOM IT MAY CONCERN

Manuscript ID IBJU-2014-0198.R2 entitled "Efficacy of antibiotic prophylaxis in cystoscopy to prevent urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis," with Prof. Garcia-Perdomo as submitting author, has been accepted to the International Braz J Urol.

This manuscript has to scheduled for publication in next issue Jan-Feb 2015

Sincerely,

 Sidney Glina, MD, PhD

Editor, International Braz J Urol
www.brazjurol.com.br

Sidney Glina
 Editor-in-Chief
 ABC Medical School and
 Ipiranga Hospital, SP, Brazil

Fernando Kim
 Associate Editor
 University of Colorado, Denver, CO, USA

Leonardo O. Reis
 Associate Editor
 Univ. of Campinas-UNICAMP
 Sao Paulo, Brazil

Luciano A. Favorito
 Associate Editor
 State Univ of Rio de Janeiro
 Rio de Janeiro, Brazil

Anexo 10.11. Versión final aceptada International Brazilian Journal of Urology

ABSTRACT

Objective: To estimate the efficacy of antibiotic prophylaxis to prevent urinary tract infection in patients (both gender) who undergo a cystoscopy with sterile urine.

Methods: Search strategy (January 1980 - December 2013) in Medline via PubMed, CENTRAL, and EMBASE. Additionally, we searched databases for registered trials and conference abstracts, as well as reference lists of systematic reviews and included studies. Seven published randomized clinical trials (January 1, 1980 and December 31, 2013) were included in quantitative analyses with no language restrictions. Two independent reviewers collected Data. Risk of bias was evaluated with the Cochrane Collaboration tool. We performed a fixed effect analyses due to statistical homogeneity. The primary outcome was urinary tract infection and the secondary was asymptomatic bacteriuria. The effect measure was the risk difference (RD) with 95% confidence interval. The planned interventions were: Antibiotic vs placebo; Antibiotic vs no intervention and Antibiotic vs any other intervention.

Results: 3038 patients were found in seven studies. For the primary outcome, we included 5 studies and we found a RR 0.53 CI95% (0.31, 0.90) and a RD -0.012 CI95% (-0.023, -0.002), favoring antibiotic prophylaxis. For asymptomatic bacteriuria we included 6 studies and we found a RR 0.28 CI95% (0.20, 0.39) and a RD -0.055 CI95% (-0.07, -0.039), was found favoring prophylaxis. According to GRADE evaluation, we considered **moderate** quality of evidence for both outcomes. The subgroup analysis showed that only two studies were classified as having low risk of bias: Cam 2009 and García-Perdomo 2013. It showed no statistical differences (RD -0.009 CI95% -0.03, 0.011)

Conclusions: Based on studies classified as low risk of bias, we found moderate evidence to not recommend the use of antibiotic prophylaxis to prevent urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in patients who undergo cystoscopy with sterile urine in an ambulatory setting.

Keywords: Urinary tract infection; cystoscopy; antibiotic prophylaxis; Systematic review; Meta-analysis.

INTRODUCTION

Cystoscopy is the most frequently used and accepted diagnostic tool in urology (1). There are multiple indications as: hematuria, lower urinary tract symptoms evaluation, urothelial cancer follow up, foreign body

retrieval, planning a surgery, etc (2). Based on these indications, it is important to notice its risks to prevent future complications. Pain, hematuria, lower urinary tract symptoms and urinary tract infection are the main adverse effects present during or after the procedure. These symptoms are associated with higher morbidity in patients and increase the cost for healthcare system (3–5). According to García-Perdomo et al (6) in Latin America, hematuria and urinary tract infection (UTI) incidences are 1% and 1.8% respectively, others like Jimenez-Cruz et al (7) found 10% of UTI incidence in Spain, but it could vary between 1 and 21% according to literature (4,5,8,9)

There are studies on UTI in an ambulatory and hospital settings, identifying it as the most common nosocomial infection nowadays (10). As per observation, corresponding results evince after cystoscopy.

Experimental studies have demonstrated the prophylaxis antibiotic's efficacy to prevent surgical site infection and UTI in surgical settings (7,11,12). According to urological guidelines, it is not mandatory to use antibiotics in procedures like cystoscopy, urodynamics and cystography in patients with sterile urine. In others, like aged patients, anomalies of the urinary tract, poor nutritional status, cigarette smoking, immunosuppression, external catheters, instrumentation of urinary tract and bacteriuria, the prophylaxis is recommended (13–16).

Currently there is no evidence to suggest antibiotic prophylaxis before cystoscopy due to a large amount of studies, heterogeneous, clinical and methodologically. The aim of this systematic review (SR) and meta-analysis (MA) was to estimate the efficacy of antibiotic prophylaxis to prevent urinary tract infection in patients who undergo a cystoscopy with sterile urine.

MATERIALS AND METHODS

This study was conducted according to the recommendations of the Cochrane Collaboration and following PRISMA Statement. The protocol was registered in the International prospective register of systematic reviews (PROSPERO): CRD42014006976.

Eligibility criteria

Studies: We included parallel, randomized clinical trials (RCT) conducted between January 1, 1980 and December 31, 2013. Open label, cross-over trials and studies with simultaneous interventions were excluded. No language restrictions were imposed.

Participants: Female and male people older than 18 years old who underwent cystoscopy with sterile urine (negative urine culture). There were no preferences in any other demographic characteristic of participants.

Interventions: The planned interventions were: Antibiotic vs placebo; Antibiotic vs no intervention and Antibiotic vs any other intervention.

The antibiotic prophylaxis was unique administration, 30 to 60 minutes before the urological procedure. There was no restriction of dosage or type of antibiotic during the selection of the studies.

Outcomes: The primary outcome was the incidence of Urinary tract infection (UTI) in placebo and treatment groups, defined as positive urine culture ($>10^5$ CFU/mL) plus storage bladder symptoms. The secondary outcome was asymptomatic bacteriuria (AB) defined as positive urine culture ($>10^5$ CFU/mL) without storage bladder symptoms. These outcomes were assessed up to 30 days after the procedure.

Exclusions: No assessment of efficacy and antibiotic as a treatment.

Information sources and search strategy

We designed a search strategy for RCTs published in Medline via PubMed, CENTRAL and EMBASE. The search strategy was specific for each database and included a combination of the medical subject headings and free text terms for urinary tract infection and cystoscopy. No language or publication status restrictions. We included articles between January 1, 1980 and December 31, 2013. The full search strategies are listed in **eAppendix 1.**

Other electronic sources were used to find additional studies, such as *Clinicaltrials.gov*, conference abstracts, DARE and PROSPERO. We looked for additional studies in reference lists of selected articles, contacted with authors about knowledge of published or unpublished articles. The results of searches were crosschecked in order to eliminate duplicates.

Study selection

Two investigators independently and blindly screened the titles and abstracts to determine the potential usefulness of the articles. Eligibility criteria were applied to the full text articles during the final selection. When discrepancies occurred, an agreement was made to take a final decision. If no agreement, a third reviewer made the final decision.

Data collection process

Relevant data were collected by duplicate, using a standardized data extraction sheet, which contained: study design, participants, interventions and comparators and final outcomes details. Reviewers confirmed all data entries and checked at least twice for completeness and accuracy. If some information was missing, we contacted authors in order to get data completed.

Risk of bias in individual studies and across them

The risk of bias was assessed independently by two researches using the Cochrane Collaboration risk of bias tool. We solved disagreements by consensus. The “Risk of bias table” was edited using Review Manager Software Version 5.2® (RevMan) to illustrate the judgments for each study. A risk of bias summary was made to show the judgments in a cross-tabulation of study by entry. After all, we assessed the general quality by each outcome with the GRADE tool and we produced a summary of findings table.

Summary measures

Analyses were performed in Revman®5.2 and Stata®13 if were needed. The Risk Ratio (RR) and the risk difference (RD) were the effect measured of the primary and secondary outcome, with 95% confidence intervals (95%CI). We performed fixed-effects Meta-analysis due to homogeneity (clinical and statistical) found in clinical trials included.

Heterogeneity between trials was assessed through the I^2 statistic. An I^2 value greater or equal to 50% could represent heterogeneity according to Higgins et al (17). Results were reported as forest plots showing the effect size of all the included studies with 95%CI.

Additional analyses

Subgroup analysis

1. Risk of bias (low, unclear and high risk of bias)

They were performed on Stata 13. No meta-regression was performed because of the number of included studies.

Sensitivity analysis

We undertook the sensitivity analysis based on the exclusion of each one of the trials, as well as the unpublished and the smallest trials (18).

Publication bias

This was not performed due to the number of studies found (less than 10 studies) according to Higgins (17).

RESULTS

Study selection

94 articles were found with the search strategies designed, after exclusions, 7 studies were included in qualitative and quantitative analyses (6–8,19–22) (**Figure 1**)

Characteristics of included studies:

3038 patients were found in seven studies with a median of 162 patients (45 – 2172). Five studies assessed UTI as primary outcome (6,7,19,21,22) and 6 studies assessed asymptomatic bacteriuria as primary outcome (6–8,19,20,22). Some of them measured both outcomes (6,7,19,22). (**Table 1**)

The studies of Jimenez-Cruz et al., 1993 and Rané et al., 2001 used flexible urethrocystoscope while the rest of them used rigid cystoscope. The type of antibiotic administered was parenteral for the studies of Jimenez-Cruz et al., 1993 and Rané et al., 2001 while the other five used oral administration (**Table 1**).

Characteristics of excluded studies

The reasons for exclusion were: Different endoscopic procedures, combined procedures, not clinical trials, duplicates, inclusion of patients with positive urine culture, another research topic and antibiotic as a treatment.

Risk of bias within studies:

We performed the risk of bias assessment for UTI and bacteriuria at the same time due to the close relationship between the assessment of the two outcomes: Jimenez-Cruz et al., 1993; Karmouni et al., 2001; Rané et al., 2001 and Tsugawa et al., 1998 showed no clear risk in most of their items, while Cam et al., 2009 and García-Perdomo et al., 2013 had low risk mostly. High risk was found for attrition bias in the study of Jimenez-Cruz et al., 1993; for allocation concealment in the study of Jimenez-Pacheco et al., 2012 and Rané et al., 2001 presented on sequence generation, blinding and attrition biases (**eFigure 1**).

Results of individual studies by outcome

Urinary tract infection

For antibiotic versus any other intervention, we included five studies (6,7,19,21,22), they showed a RR 0.52 IC95% (0.31, 0.89) (and a Risk difference of -0.012 CI95% (-0.023, -0.002)); the analysis of antibiotic compared to no intervention showed a similar effect (RR 0.55 IC95% 0.32, 0.96) (and a Risk difference of -0.012 (-0.023, -0.002)); different from the result of antibiotic against placebo however only one study was included here (6) (**Table2 / Figure 2**). Antibiotic vs antibiotic analysis was not performed due to we did not find any article.

Asymptomatic bacteriuria

In the analysis antibiotic vs any other intervention we included six studies (6–8,19,20,22) that showed a RR 0.28 IC95% (0.20, 0.39) and a risk difference (RD) -0.012 CI95% (-0.023, -0.002)); the analysis of antibiotic compared to no intervention and against placebo resulted in a similar effect (RR 0.26 IC95% 0.18, 0.38) and a Risk difference of -0.012 (-0.023, -0.002)) however the last one had only one study included (6) (**Table 2 / Figure 2**). We did not performed Antibiotic vs antibiotic analysis due to we did not find any article.

Risk of bias across the studies

Most of the items assessed as “Low risk” were: Attrition, selective reporting and other bias, the performance (blinding personnel and participants) and detection (blinding outcome assessment) biases showed a “No clear” assessment mostly and allocation concealment along with attrition bias showed mostly a “High risk” evaluation. (**eFigure 2**).

Subgroup analysis

We only performed the subgroup analysis related to the risk of bias assessment, based on the Cochrane tool.

Urinary tract infection

Regarding this outcome, we found only two studies classified as having mostly low risk of bias: Cam 2009 and García-Perdomo 2013. It showed no statistical differences (RD -0.009 CI95% -0.03, 0.011). Three studies had unclear risk of bias: Jimenez 1993, Karmouni 2001 and Tsugawa 1998. They showed RD -0.013 CI95% (-0.025, -0.001) (p=0.02). (**eFigure 3**).

Asymptomatic bacteriuria

Regarding this outcome, we found two studies classified as having mostly low risk of bias: Cam 2009 and García-Perdomo 2013. It showed a RD -0.02 CI95% (-0.045, 0.005). Two studies had unclear risk of bias: Jimenez 1993 and Tsugawa 1998. They showed RD -0.073 CI95% (-0.093, -0.053) and two studies showed a high risk of bias: Jimenez-Pacheco 2012 and Rane 2001. These two showed RD -0.014 CI95%(-0.199, -0.028) (p=0.000). (**eFigure 3**).

Sensibility analysis

The sensitivity analysis found that the inclusion of Jimenez-cruz et al., 1993 study influences notoriously the results. When this article is included, the meta-analysis favors prevention of UTI using antibiotic prophylaxis

however when this one is excluded, there are no differences, besides this study carries an unclear risk of bias mostly.

GRADE assessment

The quality of evidence assessment was performed by the GRADE methodology and a Summary of findings table was generated for both outcomes (**eTable1**). We found five studies assessing the UTI outcome as the clinically important one. These five studies had serious considerations in the risk of bias, according to the Cochrane tool but there were no other important consideration. According to this evaluation, we considered Moderate quality of evidence for this outcome. There were six studies where we found similar findings for the asymptomatic bacteriuria and we graded as Moderate quality of evidence according to the evaluation.

DISCUSSION

Main findings summary

In summary, we found 3038 patients in 7 studies included; 5 assessed UTI as primary outcome (6,7,19,21,22) and 6 studies assessed asymptomatic bacteriuria (6–8,19,20,22). For the primary outcome, a RR 0.52 IC95% (0.31, 0.89) was found; to asymptomatic bacteriuria a RR 0.28 IC95% (0.20, 0.39) was supported.

Interventions to prevent urinary tract infection:

Physicians often think it is not necessary to incorporate antibiotics before cystoscopy because there is low incidence of UTI, however this intervention turned out to be really important when looking at the risk difference and risk of bias found in this meta-analysis. This agrees to different clinical trials that demonstrated lowering surgical site infection and UTI risk previously (7,11,12). Cam et al., 2009; Garcia-Perdomo et al., 2013; Karmouni et al., 2001 did not showed this result but it was probably because they had small sample size, but, it is clear the consistence and homogeneity ($I^2 = 0\%$) of these results to recommend and prevent UTI using prophylaxis. The sensitivity analysis showed Jimenez-cruz et al., 1993 as the most weighted study and changes results and conclusion of this research if we put it in or out of the Meta-analysis. According to the subgroup analysis, the low risk bias studies, showed no differences between using or not antibiotic prophylaxis, in contrast to the unclear risk of bias studies.

Clinical guidelines suggest not using prophylaxis antibiotic in patients with sterile urine who undergo, cystoscopy or urodynamic studies (based on descriptive studies); on the other side, they suggest to use prophylaxis in high-

risk patients (13–15) however it is important to remember that these recommendations are based on an expert panel and also, UTI as any other disease, has an interaction between the microorganism and the inflammatory response from the host, which will determine the symptoms according to the immunity response (23). In Colombia, it is advised to use a first generation Cephalosporine in high-risk patients due to the higher antibiotic resistance to ciprofloxacin and TMP/SMX. Indications for antibiotic in high risk patients were not measured in this MA because data were not enough based on the studies and this was not its aim.

Interventions to prevent asymptomatic bacteriuria

AB is not a clinically relevant outcome because it does not imply any significant disease for the patient. (24). In the current study we found a significant reduction favoring the use of prophylaxis, however when looking at subgroup analysis based on the risk of bias assessment we found that only those studies with unclear and high risk of bias showed statistical differences, but those classified as low risk of bias showed no differences. Clinical guidelines recommended antibiotic prophylaxis to prevent Urinary Tract Infection, however there is not an statement for preventing asymptomatic bacteriuria due to this is not a major outcome in clinical practice (13–15,25).

All these results are according to published literature and stated hypothesis due to instrumentation of lower urinary tract. Despite of many studies evaluate AB incidence, it is just relevant for pregnant and immunosuppressed people; however these patients are frequently excluded from clinical trials.

Limitations

Similar to other MA's, clinical trials included were not adequately written (it does not mean bad or low quality), so the assessment could have incurred on overestimations. Currently, the Cochrane risk of bias tool is the best and more consistent tool to evaluate clinical trials because they focus on the way to conduct a clinical trial. This was helpful for the development and assessment of the articles included (17).

Two articles had low risk of bias in most items (6,19). One of them showed high risk of bias in three items (sequence generation, allocation concealment and attrition bias) (8), but the rest of them showed mostly no clear risk of bias. In general, across studies we had low risk of bias for sequence generation and attrition bias.

To notice, the most weighted study (7) had no clear risk of bias in four items (sequence generation, allocation concealment, blinding of participants, investigator and assessors); high risk in attrition bias and low risk in reporting and other biases. This is important for analyzing and interpreting results, however it had the bigger sample size, which is also relevant. When performing the subgroup analysis we found that those studies classified as low risk of bias, showed no differences when using or not antibiotic prophylaxis to prevent urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria. We believe that this is the most important issue to consider making a decision about using or not antibiotic prophylaxis before a cystoscopy.

Another important topic that limits our work is the lack of data found to perform a subgroup analysis or a meta-regression.

Despite there was no evidence of neither statistical ($I^2=0\%$) nor clinical heterogeneity, it is important to observe that studies used different type of antibiotics: Cefoperazone (19), Levofloxacin (6), Ceftriaxone (7), Phosphomicine trometamol (20), Norfloxacin (21), Gentamicine (8) and Sparfloxacin (22). This might contribute to the results and clinical application according to antibiotic resistance in each hospital or ambulatory setting.

Finally, our Meta-analysis was done for a frequent urological procedure, according to Cochrane and PRISMA methodology so we could recommend this intervention for institutions around the world.

As a conclusion, based on studies classified as low risk of bias, we found moderate evidence to not recommend the use of antibiotic prophylaxis to prevent urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in patients who undergo cystoscopy with sterile urine in an ambulatory setting. Nevertheless, we believe we need more well-designed, adequately powered clinical trials to assess benefits and harms of using antibiotic prophylaxis in these settings. We also suggest conducting clinical trials on patients who are likely to develop UTI to determine the most effective antibiotic/s to prevent it. These factors are: advanced age, urinary tract anomalies, poor nutritional status, cigarette smoking, immunosuppression, as well as, external catheters, recurrent UTI and bacteriuria.

List of Legends:

Figure 1. Study selection

Figure 2. Forrest plot for Antibiotic versus any other intervention, outcome: A. Urinary tract infection B. Asymptomatic Bacteriuria

Table 1. Characteristics of included studies

Table 2. Summary of Data

eAppendix 1. Search strategies

eFigure 1. Risk of bias within studies

eFigure 2. Risk of bias across studies.

eFigure 3. Forrest plots for subgroup analyses, outcome: Urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria

eTable 1. Assessment of quality of evidence GRADE

Author's contribution

H.A. García-Perdomo: Protocol development, data collection and analysis, manuscript writing and editing

E Jimenez-Mejías: Protocol development, data collection and analysis, manuscript writing and editing

H.E. López-Ramos: Protocol development, data collection and analysis, manuscript writing and editing

Conflict of interest

Authors declare No conflict of interest and no funding for this research.

Ethical standards

This SR/MA accomplishes all international standards of ethics in publication and research.

REFERENCES

1. Young M, Martínez S, Del Rosario J, Anguizola C. Bladder endoscopy (cystoscopy): indications and most frequent findings at the Metropolitan Hospital Complex of the Social Security Fund of Panama. *Rev Med Panama* [Internet]. 1998 [cited 2013 Dec 26];23(1):20–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997190>
2. Duffey B, Monga M. Principles of Endoscopy. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editors. *Campbell-Walsh UROLOGY*. 10th ed. Philadelphia: Saunders (Elsevier); 2012.
3. Clark KR, Higgs MJ. Urinary infection following out-patient flexible cystoscopy. *Br J Urol* [Internet]. 1990 Nov [cited 2013 Dec 26];66(5):503–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2249120>
4. Almallah YZ, Rennie CD, Stone J, Lancashire MJ. Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation. *Urology* [Internet]. 2000 Jul [cited 2013 Dec 26];56(1):37–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869618>
5. Burke DM, Shackley DC, O'Reilly PH. The community-based morbidity of flexible cystoscopy. *BJU Int* [Internet]. 2002 Mar [cited 2013 Dec 26];89(4):347–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872022>

6. García-Perdomo HA, López H, Carbonell J, Castillo D, Cataño JG, Serón P. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients undergoing cystoscopy: a randomized clinical trial. *World J Urol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2013 Dec 26];31(6):1433–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23412704>
7. Jimenez-Cruz J, Sanz Chinesta S, Otero G, Diaz gonzalez R, Alvarez Ruiz F, Flores N, et al. Profilaxis antimicrobiana en uretrocistoscopias. Estudio comparativo. *Actas Urol Españolas*. 1993;17(3):172–5.
8. Rané a, Cahill D, Saleemi a, Montgomery B, Palfrey E. The issue of prophylactic antibiotics prior to flexible cystoscopy. *Eur Urol* [Internet]. 2001 Feb;39(2):212–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223682>
9. McCombie SP, Carmichael JP, Banerjee S, Wood SJ. Urinary tract infection following flexible cystoscopy: a comparison between sterilised cystoscopes and disposable sterile sheaths. *J Clin Urol* [Internet]. 2013 Feb 25 [cited 2013 Dec 26];6(4):220–4. Available from: <http://uro.sagepub.com/content/early/2013/02/20/2051415812472678>
10. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2013 Dec 12];7(12):653–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139641>
11. Verschuur HP, de Wever WWH, van Benthem PPG. Antibiotic prophylaxis in clean and clean-contaminated ear surgery. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2004 Jan [cited 2013 Dec 26];(3):CD003996. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266512>
12. Cunningham M, Bunn F, Handscomb K. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2006 Jan [cited 2013 Dec 26];(2):CD005360. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625637>
13. Grabe M. Perioperative antibiotic prophylaxis in urology. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2001 Jan;11(1):81–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148751>
14. Naber KG, Hofstetter AG, Brühl P, Bichler K, Lebert C. Guidelines for the perioperative prophylaxis in urological interventions of the urinary and male genital tract. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2001 Apr [cited 2013 Dec 26];17(4):321–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295416>
15. Wolf Jr. JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ. Best Practice Policy Statement on Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis. *J Urol* [Internet]. Wolf Jr., J.S., American Urological Association Education, Research, Inc, United States; 2008;179(4):1379–90. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50066402>
16. Bootsma AMJ, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2013 Dec 14];54(6):1270–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>
17. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org
18. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* [Internet]. 1986 Sep [cited 2013 Dec 14];7(3):177–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3802833>
19. Cam K, Kayikci A, Erol A. Prospective evaluation of the efficacy of antibiotic prophylaxis before cystoscopy. *Indian J Urol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2013 Dec 26];25(2):203–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2710065&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Jimenez-Pacheco A, Lardelli C, Lopez Luque A, Lahoz-Garcia C, Arrabal Polo MA, Noguera Ocaña M. Ensayo clinico aleatorizado sobre profilaxis antibiótica en la uretrocistoscopia flexible. *Arch Españoles Urol*. 2012;65(5):542–9.
21. Karmouni T, Bensalah K, Alva A, Patard J, Lobel B, Guillé F. Place de l'antibioprofilaxie lors d'une cystoscopie en ambulatoire. *Prog en Urol*. 2001;11:1239–41.
22. Tsugawa M, Monden K, Nasu Y, Kumon H, Ohmori H. Prospective Randomized Comparative Study of antibiotic prophylaxis in urethroscopy and urethrocytography. *Int J Urol*. 1998;5:441–3.

23. Krieger JN, Ross SO, Riley DE. Chronic prostatitis: epidemiology and role of infection. *Urology* [Internet]. 2002 Dec [cited 2013 Dec 26];60(6 Suppl):8–12; discussion 13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12521579>
24. Cohn EB, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in adults. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2004 Jun 7 [cited 2013 Dec 26];4 Suppl 1:76–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15349531>
25. Grabe M, Bishop M., Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Lobel B, et al. The management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology; 2008.

Anexo 10.12. Artículo aceptado Anesthesia and clinical research


Research Article
Open Access

Risk of Adverse Effects Using Antibiotic Prophylaxis in Ambulatory Cystoscopy: A Systematic Review

 Herney Andrés García-Perdomo^{1*}, Eladio Jiménez-Mejías¹ and Hugo López-Ramos²
¹Professor University of Valle (Colombia), Director of Cochrane Associate Group, Department of Clinical Medicine and Public Health, University of Granada, Spain

²Professor, Department of Clinical Medicine and Public Health, University of Granada, Spain

³Professor, University of Rosario, Colombia

Abstract

Objective: to determine incidence of adverse effects related to antibiotic prophylaxis compared to other interventions in patients who undergo cystoscopy with sterile urine.

Methods: Search strategy (January 1980-January 2014) in Medline via PubMed, CENTRAL, and EMBASE. Additionally, we searched databases for registered trials and conference abstracts, as well as reference lists of systematic reviews and included studies. Two published randomized placebo-controlled trials (January 1, 1980 and January 31, 2014) were included in qualitative analysis with no language restrictions. Two independent reviewers collected Data. Risk of bias was evaluated with the Cochrane Collaboration recommendations. The primary outcome was incidence of adverse effects (AE).

Results: 2448 patients were found in the studies of García-Perdomo et al., and Jimenez-Cruz et al. The incidence of AE in one study was 0.7% in intervention group (nausea), no AE in control group or in the other study included. A meta-analysis was not performed.

Conclusions: There is a low incidence of adverse effects associated with antibiotic prophylaxis in cystoscopy besides we found inadequate conducting and report of this outcome in studies included.

Keywords: Urinary tract infection; Cystoscopy; Antibiotic prophylaxis; Systematic review; Adverse effects.

Introduction

In Urology, there are multiple indications to perform a cystoscopy, like hematuria, cancer, planning a surgery, and many others [1]. This has many advantages as a diagnostic procedure, however it also has adverse effects like urinary tract infection (UTI) which has been studied frequently in ambulatory and hospital settings, recognizing as the most common nosocomial infection nowadays [2] and it has been associated with higher morbidity for patients [3-5].

An adverse effect is defined as an unfavorable outcome occurred during or after a drug administration or other intervention has been used, with a possible causal relationship. Different definitions are found in literature but this is the one most accepted and it is fundamental to comprehend and analyze the purpose of this systematic review (SR) [6]. According to García-Perdomo et al. (Meta-analysis submitted for publication), post cystoscopy UTI is not prevented by using antibiotic prophylaxis according to low risk of bias studies, however adverse effects were not assessed.

Multiple studies suggest that there are not differences between selecting randomized or not randomized studies to obtain the best information about adverse effects (AE) [7] although others suggest that quasi-experimental and analytical studies must be selected due to they have more chance to describe adverse effects not evidenced in randomized studies [8].

The aim of this study was to determine incidence of adverse effects related to antibiotic prophylaxis compared to other interventions in patients who undergo cystoscopy with sterile urine.

Methods

This study was conducted according to the recommendations of the Cochrane Collaboration and is reported following the PRISMA

Statement. The protocol was registered in the International prospective register of systematic reviews (PROSPERO): CRD 42014007341.

Eligibility criteria

- **Studies:** We included parallel, randomized clinical trials (RCT) conducted between January 1, 1980 and January 31, 2014. We searched for quasi-experimental and analytical studies (cross-sectional, case-control and cohorts) but we did not find any. No language restrictions were imposed.
- **Participants:** Female and male people older than 18 years old that underwent cystoscopy with sterile urine (negative urine culture). There were no preferences in any other demographic characteristic of participants.
- **Interventions:** The planned interventions were: Antibiotic vs. placebo; Antibiotic vs. no intervention and Antibiotic vs. any other antibiotic (No articles were found).
- **Outcomes:** The primary outcome was the incidence of adverse effects in both groups.
- **Exclusions:** No assessment or description of adverse effects.

***Corresponding author:** Herney Andrés García-Perdomo, Department of Clinical Medicine and Public Health, University of Granada, Spain, Tel: +57 3212195102; E-mail: herney.garcia@correounivalle.edu.co

Received August 27, 2014; **Accepted** September 25, 2014; **Published** October 05, 2014

Citation: García-Perdomo HA, Jiménez-Mejías E, López-Ramos H (2014) Risk of Adverse Effects Using Antibiotic Prophylaxis in Ambulatory Cystoscopy: A Systematic Review. J Anesth Clin Res 5: 439. doi:10.4172/2155-6148.1000439

Copyright: © 2014 García-Perdomo HA, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Citation: García-Perdomo HA, Jiménez-Mejías E, López-Ramos H (2014) Risk of Adverse Effects Using Antibiotic Prophylaxis in Ambulatory Cystoscopy: A Systematic Review. *J Anesth Clin Res* 5: 439. doi:10.4172/2155-6148.1000439

Page 2 of 4

Information sources and search strategy

We designed a search strategy for Medline via PubMed, CENTRAL and EMBASE. The search strategy was specific for each database and included a combination of the medical subject headings and free text terms for urinary tract infection, cystoscopy and adverse effects. No language or publication status restrictions. We included articles between January 1, 1980 and January 31, 2013. The full search strategies are listed in eAppendix 1.

Other electronic sources were used to find additional studies, such as Clinicaltrials.gov, conference abstracts, DARE, PROSPERO and database from the pharmaceutical industries. We looked for additional studies in reference lists of selected articles, contact with authors about knowledge of published or unpublished articles. The results of searches were crosschecked in order to eliminate duplicates.

Study selection

Two investigators independently and blindly screened the titles and abstracts to determine the potential usefulness of the articles. Eligibility criteria were applied to the full text articles during the final selection. When discrepancies occurred, an agreement was made to take a final decision. If they could not agree, a third reviewer made the final decision.

Data collection process

Relevant data were collected by duplicate, using a standardized data extraction sheet, which contains: study design, participants, interventions and comparators and final outcomes details. Reviewers confirmed all data entries and checked at least twice for completeness and accuracy. If some information were missing, we contacted authors in order to get data completed but never returned the communication.

Risk of Bias of adverse effects

We assessed the quality of conducting and reporting adverse effects according to recommendations of Higgins & Green, and Loke et al. We used the next questions:

On conduct

- Are definitions of reported adverse effects given?
- Were the methods used for monitoring adverse effects reported? Use of prospective or routine monitoring; spontaneous reporting; patient checklist, questionnaire or diary; systematic survey of Patients?

On reporting

- Were any patients excluded from the adverse effects analysis?
- Does the report provide numerical data by intervention group?
- Which categories of adverse effects were reported by the investigators?

Statistical Analyses

No Meta-analysis was performed due to lack of data.

Results

Study selection

87 articles were found with the search strategies designed, after exclusions, 2 studies were included in qualitative analyses [9,10] (Figure 1).

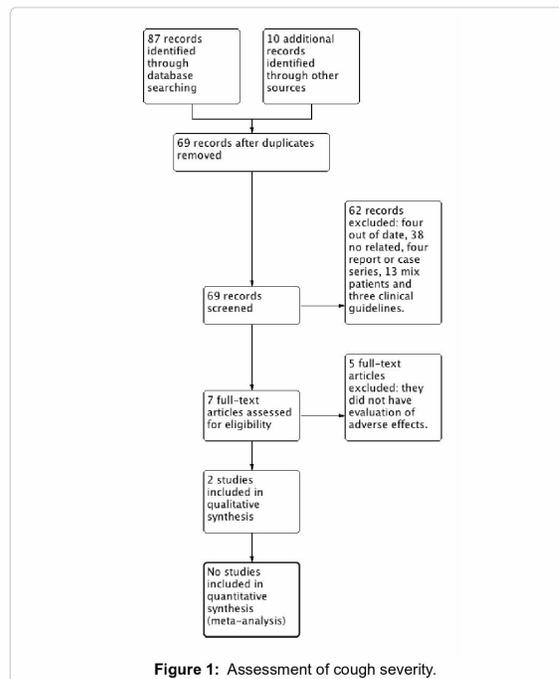


Figure 1: Assessment of cough severity.

Characteristics of included studies

2448 patients were found in the studies of García-Perdomo et al. and Jimenez-Cruz et al. Both studies measured adverse effects and the general characteristics are shown in Table 1.

The study of García-Perdomo et al., described the possible adverse effects but finally only one event was shown in the intervention group and no events were seen in control group.

The study of Jimenez-Cruz et al., described no adverse effects during the experiment in both groups.

Characteristics of excluded studies

We excluded the studies of Cam, Jimenez-Pacheco, Karmouni, Rane and Tsugawa because they did not describe adverse effects.

Risk of bias of included studies

We evaluated the quality in conduction and reporting of adverse effects of the two included studies according to the recommendations of Higgins and Green; Loke et al.

García-Perdomo et al., described the assessment of adverse effects in intervention and placebo groups both for antibiotic use and the procedure itself. It described the events that never happened such as emesis, diarrhea, headache, delirium, hallucinations, convulsions, and rash and they show how nausea was the only one that happened in intervention group (n=138). On the other side, Jimenez-Cruz et al. did not describe correctly the adverse effects, neither methodologically or in the result section. They only described there were no adverse effect in both groups (Tables 2 and 3).

Citation: García-Perdomo HA, Jiménez-Mejías E, López-Ramos H (2014) Risk of Adverse Effects Using Antibiotic Prophylaxis in Ambulatory Cystoscopy: A Systematic Review. *J Anesth Clin Res* 5: 439. doi:10.4172/2155-6148.1000439

Source	Setting	No of patients	Mean age	Inclusion criteria	Intervention	Control	Outcome	Follow up
García-Perdomo et al. [9]	Colombia	276	58	Any non urgent indication of cystoscopy. Exclusion: no follow up, allergy, interaction with antibiotic, permanente urethral catheter, immunosuppression, intermittent catheterization.	Levofloxacin 500 mg	Placebo	UTI and Bacteriuria	Up to 10 days
Jimenez-Cruz et al. [10]	Spain	2284	NA	Older than 16 years old, negative urine culture, diagnostic cystoscopy. Exclusion: indwelling urethral catheter, antibiotics, UTI.	Ceftriaxone 1 gr	No intervention	UTI and Bacteriuria	Up to 30 days

Table 1: Characteristics of included studies.

Conducting: Question	Assessment	Report: Question	Assessment
Are definitions of reported adverse effects given?	Yes, however, there is a description overlapping about procedure and antibiotic prophylaxis adverse effects.	Were adverse effects reported adequately?	It is not clear. They just described adverse effects that never happened and only one that happened in the intervention group.
Were the methods used for monitoring adverse effects reported? Use of prospective or routine monitoring; spontaneous reporting; patient checklist, questionnaire or diary; systematic survey of Patients?	A checklist was used to recollect data (we asked the author).	Were any patients excluded from the adverse effects analysis?	No, there were 6 lost to follow up patients in placebo group and 3 patients in intervention group. They did not report any adverse effect.
• Were the methods to detect AE rigorous?	No, they just described variables and the checklist they used. No other data to support this item.	Does the report provide numerical data by intervention group?	Yes, one patient had nausea (n=138)
		Which categories of adverse effects were reported by the investigators?	They were not described. They just described the variables.
		Did the researchers report all important or serious adverse effects? How were these AE defined?	Yes, they were reported but definitions were by event not by category. The events were: emesis, diarrhea, delirium, hallucinations, headache, seizures and rash.
		Were reported the adverse effects considered for monitoring?	Yes, all of them were reported.

Table 2: Risk of Bias for Adverse effects García-Perdomo, [9].

Conducting: Question	Assessment	Report: Question	Assessment
Are definitions of reported adverse effects given?	They were not described.	Were adverse effects reported adequately?	It is not clear. They just described that there were not AE.
Were the methods used for monitoring adverse effects reported? Use of prospective or routine monitoring; spontaneous reporting; patient checklist, questionnaire or diary; systematic survey of Patients?	They were not described.	• Were any patients excluded from the adverse effects analysis?	There is not a description. 75 patients were excluded for UTI before cystoscopy and 30 patients for absence of urine culture after procedure.
Were the methods to detect AE rigorous?	There is not a description.	Does the report provide numerical data by intervention group?	No patient had any AE.
		• Which categories of adverse effects were reported by the investigators?	There is not a description.
		• Did the researchers report all important or serious adverse effects? How were these AE defined?	There is not a description.
		Were reported the adverse effects considered for monitoring?	There is not a description.

Table 3: Risk of Bias for Adverse effects Jiménez-Cruz, [10].

Results of individual studies by outcome

Adverse effects: We noticed for this SR, how the studies of García-Perdomo et al., and Jimenez-Cruz et al., conducted and reported superficially the adverse effects during these clinical trials. We only found one adverse effect (nausea) in intervention group representing 0.7% but no evidence of AE in control group in the study of García-Perdomo et al. The study of Jimenez-Cruz et al., had not AE in both groups. Due to these results and the risk of bias assessment, an evidence synthesis (Meta-analysis) was not performed.

Discussion

Adverse effects are a fundamental topic in conducting clinical trials. A real balance must be between benefits to the patients and the risks around the intervention, so physicians and patients might choose the best intervention possible. Showing only the intervention's effectiveness might overestimate its impact [6].

Different strategies have been used to assess AE of interventions, some authors suggest its assessment in the same effectiveness' SR

Citation: García-Perdomo HA, Jiménez-Mejías E, López-Ramos H (2014) Risk of Adverse Effects Using Antibiotic Prophylaxis in Ambulatory Cystoscopy: A Systematic Review. *J Anesth Clin Res* 5: 439. doi:10.4172/2155-6148.1000439

however it is possible to under evaluate different kind of studies or clinical trials without AE evaluation, rarely two outcomes in the same clinical trial are assessed. This is why the Cochrane Collaboration suggests to assess AE in a separate SR, stating a clear research question, an specific search strategy and including observational analytical studies that frequently report AE of interventions [6,8]. This SR followed Cochrane's recommendations, tried to include quasi-experiments, case-control, cohort and cross-sectional studies but only clinical trials assessing AE of this antibiotic prophylaxis in cystoscopy, even lacking well conducting and report of these.

Both studies [9,10] had poor description of methods to assess AE: there was not a detailed description about an active search strategy for AE and both just showed that no AE were found in different groups, except for one patient in intervention group in García-Perdomo et al., study. Currently, there are studies supporting that If AEs are not actively searched, the incidence showed is lower than expected, and then it is underestimated [11].

On the other side, adverse effects related to antibiotic prophylaxis are variable, about 10% of patients might show systemic symptoms like: malaise, abdominal pain, diarrhea and paresthesias [7], even some specific symptoms might present like: hypersensitivity (anaphylaxis), bronchospasm and maculo-papular eruption (Cephalosporines); cutaneous rash, nausea, vomiting, mild jaundice, headache, depressive disorder and anemia (TMP/SMX) and nausea, vomiting, hypersensitivity, fever, leucopenia and anemia (Nitrofurantoin) [7]. The current SR is focused on presentation of AE in patients who underwent a cystoscopy and received antibiotic prophylaxis so its assessment was determined by the effectiveness evaluation although most of the AE are shown during the first 48 hours due to the hypersensitivity reaction [7]. Only one patient with nausea in intervention group using levofloxacin as prophylaxis was found in the study of [1] neither in the control group nor in the study of [2]. This finding have two main implications: the incidence of AE related to antibiotic prophylaxis is low or since their inadequate methods (conducting and report) there is an underestimation of results, then we find difficult to recommend something specific about this topic.

Additionally, clinical trials and the related adverse effects are not well-reported in general scientific literature. Right now, there are worldwide movements to promote well-reported scientific research for journals and researchers (IDEAL collaboration-Equator Network) but there is still lack of high-quality reporting [12,13]. It is important to notice that we need more research about AE of this intervention by well-designed clinical trials or analytical studies due to its implications in clinical practice.

Conclusion

There is a low incidence of adverse effects associated with antibiotic prophylaxis in cystoscopy however we found inadequate conducting and report of this outcome in studies included. We suggest well-developed clinical trials or analytical studies to assess AE correctly.

Acknowledgment

This article is part of a PhD Thesis at University of Granada (Spain). Research line: Clinical Epidemiology.

Citation: García-Perdomo HA, Jiménez-Mejías E, López-Ramos H (2014) Risk of Adverse Effects Using Antibiotic Prophylaxis in Ambulatory Cystoscopy: A Systematic Review. *J Anesth Clin Res* 5: 439. doi:10.4172/2155-6148.1000439

References

- Young M, Martínez S, Del Rosario J, Anguizola C (1998) Bladder endoscopy (cystoscopy): indications and most frequent findings at the Metropolitan Hospital Complex of the Social Security Fund of Panama. *Rev Med Panama*.
- Foxman B (2010) The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 7: 653-660.
- Clark KR, Higgs MJ (1990) Urinary infection following out-patient flexible cystoscopy. *Br J Urol* 166: 503-505.
- Almallah YZ, Rennie CD, Stone J, Lancashire MJ (2000) Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation. *Urology* 56: 37-39.
- Burke DM, Shackley DC, O'Reilly PH (2002) The community-based morbidity of flexible cystoscopy. *BJU Int* 89: 347-349.
- Higgins J, Green S (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version The Cochrane Collaboration.
- Golder S, Loke YK, Bland M (2011) Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview 8: e1001026.
- Loke YK, Price D, Herxheimer A; Cochrane Adverse Effects Methods Group (2007) Systematic reviews of adverse effects: framework for a structured approach. See comment in PubMed Commons below *BMC Med Res Methodol* 7: 32.
- García-Perdomo HA, López H, Carbonell J, Castillo D, Cataño JG, et al. (2013) Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients undergoing cystoscopy: a randomized clinical trial. *World J Urol* 31: 1433-1439.
- Jiménez Cruz JF, Sanz Chinesta S, Otero G, Díaz González R, Alvarez Ruiz F, et al. (1993) [Antimicrobial prophylaxis in urethroscopy. Comparative study]. See comment in PubMed Commons below *Actas Urol Esp* 17: 172-175.
- Olsen H, Klemetsrud T, Stokke HP, Tretli S, Westheim A (1999) Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway. See comment in PubMed Commons below *Blood Press* 8: 94-101.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D (2010) CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340: c332.
- Lee SY, Teoh PJ, Camm CF, Agha RA (2013) Compliance of randomized controlled trials in trauma surgery with the CONSORT statement. *J Trauma Acute Care Surg* 75: 562-572.

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

Unique features:

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

Special features:

- 350 Open Access Journals
- 30,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: <http://www.omicsonline.org/submission>