

Cefixime frente a ciprofloxacino en la gonorrea no complicada

PREGUNTA

¿Para el tratamiento de la gonorrea no complicada es más eficaz y seguro cefixime que ciprofloxacina?

CONTEXTO

Gonorrea

La gonorrea es una enfermedad de transmisión sexual causada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae* para el cual el ser humano es el único huésped natural. Este patógeno desarrolla rápidamente resistencia bacteriana y variabilidad antigénica evadiendo las defensas del huésped. La bacteria afecta principalmente la uretra en los hombres y usualmente se manifiesta con secreción uretral. Mientras que en las mujeres afecta el endocervix, aunque son infecciones silentes en su mayoría. También puede infectar otras mucosas extra genitales, incluyendo la orofaringe, el ano y el recto. Puede producir también infección ocular, causando ceguera en los neonatos. Las tasas más altas de gonorrea se encuentran en grupos de bajo nivel socioeconómicos; y en los países desarrollados, en hombres homosexuales activos, viajeros y clientes de trabajadores sexuales.

La infección del tracto genital por gonorrea puede complicarse con enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) y posibles secuelas posteriores como la infertilidad, embarazo ectópico, abortos, oftalmia neonatal e infección gonocócica diseminada. Asimismo, la gonorrea se asocia con un incremento de la transmisión del VIH.

La resistencia antibiótica compromete el tratamiento de la gonorrea, con algunas pautas de tratamiento de bajo coste que resultan inefectivas mientras que las eficaces, muchas veces están fuera de alcance.

INTERVENCIÓN

Cefixime frente a ciprofloxacino

Eficacia (fallo del tratamiento)

La proporción de aislamientos positivos a *N. gonorrhoeae* tras una dosis oral con cefixime se ha mostrado menor comparada con el del grupo que recibió una dosis oral de ciprofloxacino (*Calidad de la evidencia baja*)

Resistencia antibiótica

La resistencia a ciprofloxacino de *N. gonorrhoeae* se incrementó en un periodo de dos años (1994 y 1996-1997). (*Calidad de la evidencia muy baja*)

Resumen de la evidencia	
Beneficios	<p>Se localizó un ensayo clínico aleatorizado¹, que comparó la eficacia de ciprofloxacino versus cefixime en el tratamiento oral de la gonorrea. Este estudio incluyó trabajadoras sexuales registradas en clínicas de higiene social en Manila y Cebu (Filipinas). Se recolectaron especímenes endocervicales para realizar tinciones Gram y cultivos y se ofreció participar en este estudio a aquellas mujeres con resultados positivos para <i>N. gonorrhoeae</i>. Se excluyeron a mujeres < 16 años, embarazadas, o con signos sugestivos de EIP.</p> <p>Las pacientes se aleatorizaron para recibir una única dosis oral de 500 mg de ciprofloxacino (n=77) o una dosis única oral de 400 mg de cefixime (n=28). Se realizó una visita de evaluación y toma de cultivos a los 4-7 días después del tratamiento.</p> <p><i>N. gonorrhoeae</i> fue aislada en 24 (32,3%) de las 72 mujeres que recibieron ciprofloxacino y en una paciente (3,8%) de las 26 mujeres que recibieron cefixime ($P<0,01$).</p> <p>El estudio también comparó el espectro de resistencias al ciprofloxacino en los especímenes de este grupo de pacientes, con los recogidos 2 años antes. En el estudio realizado en el año 1994, el 34% de los aislamientos presentaban baja susceptibilidad (MICs= 0,125 – 0,5 µg/mL), y el 12% eran resistentes (MICs $\geq 1.0\mu\text{g/mL}$) o altamente resistentes (MICs $\geq 4\mu\text{g/mL}$).</p> <p>En el periodo del estudio (1996-1997) la distribución se inclinó hacia cepas con mayores resistencia a ciprofloxacino; 72 (63%) de los 115 aislamientos eran resistentes (MICs $\geq 1.0\mu\text{g/mL}$), de los cuales el 49% tenían alta resistencia (MICs $\geq 4\mu\text{g/mL}$).</p>
Riesgos y/o Daños	<p>No se describieron eventos adversos durante el periodo que duró el estudio. Siete pacientes no regresaron para realizar el cultivo post tratamiento, no se describieron los motivos de falta de seguimiento.</p>

Aplicabilidad	<p>El tratamiento de la gonorrea no complicada presenta dificultades por ser una infección generalmente subclínica en mujeres y tener susceptibilidad antibiótica variable entre diferentes áreas geográficas. Estas variaciones son importantes incluso entre áreas urbanas y rurales o, dentro de una misma localidad.</p> <p>La estrategia más apropiada del manejo de la gonorrea es tratar al paciente en su primera presentación, siguiendo una pauta estandarizada de dosis única, tanto en la presentación sindrómica como en casos con diagnóstico etiológico disponible. Estos protocolos estandarizados deben estar basados en los patrones de resistencia de los gonococos prevalentes.</p> <p>Para asegurar un tratamiento efectivo se requiere un monitoreo continuo de la susceptibilidad antibiótica de este microorganismo. Sin embargo poner en marcha programas de vigilancia resulta muy costoso e inaccesible en áreas con alta prevalencia.</p> <p>Durante mucho tiempo las cefalosporinas (cefixime y ceftriaxona) y las quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino) han sido consideradas opciones de primera línea, pero la emergencia de cepas resistentes a quinolonas en una determinada región pone en duda su valor como terapia de primera elección. Un informe de la OMS² hace mención sobre la emergencia significativa de cepas resistentes a quinolonas, en países de las regiones de Pacífico oeste y Sud-este de Asia, con extensión a los países de la cuenca del Pacífico, recomendando la revisión de estos medicamentos para uso terapéutico.</p> <p>Desde el año 2006, el CDC no recomienda más el uso de fluoroquinolonas para el tratamiento de la gonorrea o de otras condiciones causadas por <i>N. gonorrhoeae</i> en EEUU³. Este cambio se debió a que la prevalencia de cepas resistentes a quinolonas superó el 5% en grupos y áreas definidas. Este umbral del 5% es adoptado por el CDC y la OMS bajo la expectativa de que todo tratamiento recomendado para la gonorrea cure $\geq 95\%$ de las infecciones.</p> <p>El cefixime se mantiene como un tratamiento efectivo en una única dosis oral, sin embargo, este medicamento es más costoso, incluso inaccesible para muchos sistemas de salud. El manejo de la enfermedad tiene como finalidad el tratamiento</p>
----------------------	--

	<p>efectivo de los individuos así como la reducción de la incidencia de la enfermedad de la población. Un tratamiento efectivo esta basado en el conocimiento de patrones de resistencia vigentes, cuando no se cuenta con el diagnostico etiológico de un caso individual, así como en el manejo sindrómico.</p>
Comentario	<p>El cefixime es más efectivo que ciprofloxacino en el tratamiento de la gonorrea, sobre todo considerando la creciente emergencia de cepas resistentes en varias áreas geográficas, como causa de las conductas de riesgo e importación de cepas.</p> <p>El manejo de esta enfermedad requiere un enfoque global que incluya medidas de prevención al manejo terapéutico, con la reducción de la transmisión e incidencia posterior. Por otra parte varios estudios demuestran una disminución de la incidencia de infección por HIV tras el tratamiento de la infección por gonorrea².</p> <p>Indudablemente, guiar el tratamiento en base a patrones de resistencia locales resultan razonables, no obstante, la mayoría de datos disponibles proceden de programas de vigilancia en países desarrollados, mientras que los países con mayor carga de la enfermedad solo ofrecen algunos estudios puntuales como parte de alguna investigación concreta, y no poseen los recursos para iniciar tal vigilancia bacteriológica</p> <p>Las dosis únicas y orales presentan un mayor cumplimiento, y se puede entender la propensión a elegir el más barato y accesible; pero el ofrecer un tratamiento ineficaz puede resultar en complicaciones y aumento del coste.</p> <p>El estudio comparativo se llevó a cabo en un grupo de pacientes y en un área con alto riesgo de resistencia, donde cefixime muestra ser más efectivo. En consecuencia, de no poseer datos sobre los patrones de resistencia, se deben considerar el grupo al que pertenece el individuo afectado y el área geográfica para elegir el tratamiento de la gonorrea no complicada.</p>
Estudios de Costes	<p>No se localizaron estudios de coste-efectividad de cefixime o ciprofloxacino en pacientes con gonorrea no complicada.</p>

Abreviaciones y acrónimos: CDC Centers for Disease Control and Prevention; ECA ensayo clínico aleatorizado; EEUU Estados Unidos; EIP enfermedad inflamatoria pélvica; OMS Organización Mundial de la Salud

[1] Aplasca De Los Reyes MR, Pato-Mesola V, Klausner JD, Manalastas R, Wi T, Tuazon CU, Dallabetta G, Whittington WL, Holmes KK. A randomized trial of ciprofloxacin versus cefixime for treatment of gonorrhea after rapid emergence of gonococcal ciprofloxacin resistance in The Philippines. Clin Infect Dis. 2001 May 1; 32(9):1313-8.

[2] Tapsall J. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae. Geneva, Switzerland: Department of Communicable Disease Surveillance and Response, WHO: 2001.

[3] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007 Apr 13;56(14):332-6.

TABLA		Evaluación GRADE de las variables clínicas							
Número de estudios (N)	Variable	Comparación	Tipo de evidencia	Calidad	Consistencia	Evidencia directa	Tamaño del efecto	GRADE	Comentario
1 (n=98)	Falla del tratamiento	Ciprofloxacino 500mg vía oral Cefixime 400 mg vía oral	4	0	0	-1	-1	Baja	Estudio realizado en un grupo considerado de alto riesgo de resistencia al ciprofloxacino (*)
1 (n=207)	Incremento de resistencia a ciprofloxacino	1994 1996-1997	1	0	0	0	0	Muy baja	(*)

Tipo de evidencia: 4 = ECA; 2 = Observacional; 1 = no analítico / opinión de expertos