

Penicilina benzatínica en el tratamiento de la sífilis

PREGUNTA
¿Cuál es el papel de la penicilina benzatínica en el tratamiento de la sífilis?

CONTEXTO
<p>La sífilis es causada por la espiroqueta <i>Treponema pallidum</i> y se transmite generalmente por contacto sexual aunque también se puede transmitir al feto durante el embarazo. La OMS estima que alrededor de 12 millones de personas están infectadas por sífilis; en el sudeste de Asia y África se concentra el 77% de esta cifra¹.</p> <p>Sin tratamiento efectivo la enfermedad progresa a una fase con respuesta inflamatoria difusa, caracterizada por un exantema poco específico y fácilmente desestimado como un problema médico. Esta fase puede resolverse espontáneamente y es seguida por un periodo asintomático o latente. Entre el 15% y el 40% de los casos no tratados en esta fase, presentan complicaciones tardías como: enfermedades articulares neuropáticas, granulomas, complicaciones cardíacas y neurológicas.</p> <p>La penicilina G de administración parenteral es la droga de elección para el tratamiento de todos los estadios de la sífilis. Las preparaciones usadas (benzatina, procaína acuosa o acuoso-cristalina) la dosis, y la duración del tratamiento depende de la fase y la clínica de la enfermedad. La selección de una apropiada preparación de penicilina es importante, debido a que <i>T. pallidum</i> puede residir en lugares (como el sistema nervioso central y el humor acuoso) de difícil acceso para algunas formas de penicilina. Las combinaciones de penicilina benzatínica, procaínica u orales no son consideradas apropiadas para el tratamiento de la sífilis.</p> <p>En relación a los efectos adversos, la reacción de Jarisch-Herxheimer es una reacción febril aguda frecuentemente acompañada de cefalea, mialgias y aparece dentro de las primeras 24 horas después del inicio de cualquier tratamiento para sífilis. Esta reacción aparece comúnmente en pacientes con infección sífilítica primaria, presumiblemente por la alta carga bacteriana en este estadio.</p>

INTERVENCIÓN	Penicilina G benzatínica frente azitromicina (en sífilis temprana)
Tasa de curación (TC)	<p>La tasa de curación no difiere cuando se ha comparado la penicilina G benzatínica (PGB) frente a la azitromicina a dosis de 0.5 g/día (<i>Calidad de la evidencia baja</i>), de 2.0 g/día (<i>Calidad de la evidencia moderada</i>) o de 4.0 g/día (<i>Calidad de la evidencia baja</i>).</p> <p>No se han observado diferencias en la tasa de curación al comparar la PGB frente a la azitromicina a los 3 ó 6 meses post tratamiento (<i>Calidad de la evidencia moderada</i>)</p> <p>A los 9 meses post tratamiento la azitromicina consigue mayores tasas de curación que la PGB (<i>Calidad de la evidencia moderada</i>)</p>
INTERVENCIÓN	Penicilina G benzatínica frente no tratamiento (durante el embarazo)
Muerte fetal	El tratamiento de la sífilis de PGB (≥ 2.4 MU) y con 28 días de antelación al parto reduce la incidencia de mortalidad fetal respecto a no recibir ningún tratamiento (<i>Calidad de la evidencia muy baja</i>)
Mortalidad neonatal	El tratamiento de la sífilis de PGB (≥ 2.4 MU) y con 28 días de antelación al parto reduce la incidencia de mortalidad neonatal respecto a no recibir ningún tratamiento (<i>Calidad de la evidencia muy baja</i>)
Nacimiento pretérmino	El tratamiento de la sífilis de PGB (≥ 2.4 MU) y con 28 días de antelación al parto reduce la incidencia de parto pretérmino respecto a no recibir ningún tratamiento (<i>Calidad de la evidencia muy baja</i>)
Sífilis congénita	El tratamiento de la sífilis de PGB (≥ 2.4 MU) y con 28 días de antelación al parto reduce la incidencia de sífilis congénita respecto a no recibir ningún tratamiento (<i>Calidad de la evidencia muy baja</i>)

Resumen de la evidencia	
Beneficios	<p>1. Penicilina G benzatínica (PGB) para sífilis temprana</p> <p>Se localizó una RS¹ que evaluó la eficacia y seguridad de la azitromicina frente a PGB en el tratamiento de sífilis temprana (incluye sífilis primaria, secundaria y latente temprana). La revisión incluyó 4 ECA (476 pacientes), que evaluaron la tasa de curación (negativización de la prueba rápida de reagentes en plasma (RPR) después del tratamiento con azitromicina o PGB (2.4 MU vía IM) en pacientes mayores de 18 años). Solo un estudio² describió claramente las estrategias de ocultación de la secuencia de aleatorización y cegamiento. Uno de los estudios considerados³ no permitió la evaluación de sus fuentes de sesgo. Un último estudio⁴ comparó dos dosis diferentes de azitromicina (2 y 4 g) con PGB. La variable respuesta (TC) se midió a los 3, 6 y 9 meses post tratamiento.</p> <p>No se observaron diferencias en la TC entre azitromicina y PGB a los 3 meses (4 ECA, 261 eventos; OR: 1.08 IC 95%: 0.74 a 1.57) o a los 6 meses post tratamiento (4 ECA, 329 eventos; OR: 1.62 IC 95%: 1.0 a 2.61).</p> <p>Aunque con un tamaño de efecto marginal, la azitromicina mostró una mayor TC a los 9 meses post tratamiento respecto al grupo que recibió PGB (4 ECA, 391 eventos; OR: 1.75 IC 95%: 1.03 a 2.97).</p> <p>El estimador conjunto para todos los periodos post tratamiento mostró un efecto superior para azitromicina respecto a benzilpenicilina (4 ECA, 981 eventos; OR: 1.37 IC 95%: 1.05 a 1.77). Al analizar por separado a los pacientes con sífilis primaria, no se observaron diferencias entre ambos antibióticos en la tasa de curación (3 ECA, 67 eventos; OR: 0.68 IC 95%: 0.29 a 1.61).</p> <p>El análisis conjunto de las diferentes dosis de azitromicina no mostró ninguna diferencia frente a benzilpenicilina en la TC de infección sífilítica: i) dosis de 0.5 g (1 ECA, 44 eventos; OR: 0.94 IC 95%: 0.78 a 1.14); ii) dosis de 2.0 g (2 ECA, 344 eventos; OR: 1.04 IC 95%: 0.99 a 1.10); y iii) dosis de 4.0 g (1 ECA, 36 eventos; OR: 1.31 IC 95%: 0.86 a 2.0).</p> <p>2. PGB para sífilis activa durante el embarazo</p> <p>Se identificó una revisión sistemática⁵ cuyo objetivo fue estimar el efecto de la detección y el tratamiento de la sífilis activa en el embarazo con al menos 2.4 MU de benzilpenicilina IM administrada al menos 28 días antes del parto, en la mortalidad fetal o neonatal y en la morbilidad relacionada a la infección materna. La RS no identificó ningún ECA que examinara el efecto de la penicilina u otra alternativa sobre la sífilis en el embarazo, por lo que solo incluyó 24 estudios observacionales. Ninguno de los estudios aplicó algún método para controlar factores de confusión.</p> <p>La combinación de los resultados de 8 estudios de cohortes mostró una reducción de las muertes fetales entre las mujeres con sífilis activa y tratadas con penicilina en comparación a no recibir ningún tratamiento (155 eventos, RR: 0.18, IC 95%: 0.10 a 0.33) En 5 estudios observacionales, el tratamiento estuvo asociado con la reducción de la mortalidad neonatal por múltiples causas (99 eventos, RR: 0.20, IC 95%: 0.13 a 0.32). Ese grupo incluye 2 estudios con utilización de penicilinas de acción corta y con diferente dosificación. Siete estudios observacionales mostraron una reducción en el nacimiento de pre términos en mujeres infectadas y tratadas con penicilina (335 eventos, RR: 0.36, IC 95%: 0.27 a 0.47). Por último, los resultados de tres estudios mostraron una reducción de la incidencia de sífilis congénita clínica con penicilina (159 eventos, RR: 0.03, IC 95%: 0.02a 0.07)</p>
Riesgos y/o Daños	<p>No se localizaron ECA que comparasen directamente azitromicina con PGB en la presentación de eventos adversos. De los estudios incluidos en la primera revisión¹, 3 reportaron que los eventos adversos con azitromicina eran 5 veces más que los presentados con PGB, aunque sin diferencia significativa (OR=4.75; IC 95% 0.67-33.9; P=0.09). Los eventos adversos incluidos fueron problemas gastrointestinales y reacciones de Jarisch-Herxheimer. En la RS enfocada en sífilis durante el embarazo⁵, no se realizó una evaluación sobre los posibles efectos adversos asociados al tratamiento con PGB.</p>

Aplicabilidad	<p>El cumplimiento del tratamiento es un aspecto importante en la elección del medicamento y con frecuencia se preferirá la vía oral sobre la parenteral. Si añadimos a este hecho que no se han mostrado aún diferencias clínicamente relevantes entre la azitromicina y la PGB, el primero parecería ofrecer ciertas ventajas. Sin embargo, se deben considerar también la disponibilidad del medicamento en el mercado, así como los insumos asociados a su administración para llegar a concluir sobre la superioridad de alguno. Lamentablemente, no se dispone de estudios que evalúen adecuadamente estos aspectos.</p> <p>Una especial atención merecen las pacientes embarazadas infectadas con <i>T. Pallidum</i>. La evidencia sobre los efectos del tratamiento de la sífilis con PGB procede de estudios observacionales en los cuales no se había controlado el posible impacto de los confusores sobre sus resultados, que hubieron podido contribuir a las diferencias observadas entre las mujeres tratadas y no tratadas. Asimismo, se observó heterogeneidad de los estudios en el análisis conjunto de algunas variables respuesta. Una explicación de ello podría ser justificada por las diferencias en el diagnóstico de sífilis congénita, diferentes presentaciones y dosis de PGB, y pérdidas de seguimiento diferenciales en algunos estudios incluidos.</p> <p>Por otro lado, la efectividad de la penicilina ha sido bien establecida a través de la experiencia clínica incluso antes del reconocimiento del valor de los ECA. En consecuencia, todas las recomendaciones para el tratamiento de la sífilis se basan en ensayos clínicos y estudios observacionales con 50 años de experiencia clínica.</p>
Comentario	<p>Los estudios que comparan PGB con azitromicina aun son insuficientes y con ciertas deficiencias metodológicas; incluso las evaluaciones de diferentes dosis de azitromicina no contaron con un cálculo formal del tamaño de la muestra.</p> <p>Respecto al beneficio de PGB en la disminución de efectos adversos en el feto o el recién nacido, éste no podría ser deducido de ECAs, ya que sería anti ético tener un grupo control sin tratamiento o usar un medicamento proscrito en el embarazo. La PGB es la única terapia con eficacia documentada para la sífilis durante el embarazo sustentada en años de uso. Inclusive, de existir alergia a la penicilina, la paciente debe ser desensibilizada para administrar luego la medicación.</p>

Estudios de Costes	No se localizaron estudios de coste-efectividad de PGB frente a azitomicina en pacientes con sífilis temprana.
---------------------------	--

Abreviaciones y acrónimos: ECA ensayo clínico aleatorizado; IM intramuscular; PGB penicilina G benzatínica; RPR prueba rápida de reagentes en plasma; OR odds ratio; RS revisión sistemática; TC tasa de curación

[1] Bai ZG, Yang KH, Liu YL, Tian JH, Ma B, Mi DH, Jiang L, Tan JY, Gai QY. Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J STD AIDS*. 2008 Apr; 19(4):217-21. PubMed PMID:18482937

[2] Riedner G, Rusizoka M, Todd J, Maboko L. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005;353:1236-44

[3] Pan XC. Effect survey of three different drugs for early syphilis. *Med Study ClinChina* 2005;5:3-5

[4] Hook EW III, Martin DH, Stephens J. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis* 2002;29:486-90

[5] Blencowe H, Cousens S, Kamb M, Berman S, Lawn JE. Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. *BMC Public Health*. 2011 Apr 13; 11 Suppl 3:S9.

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
3 (n=3460)	Sífilis congénita	≥ 2.4 MU PGB Vs. No tratamiento	1	0	0	0	0	Muy baja	No se controlaron los factores de confusión y la heterogeneidad fue sustancial debido a la forma de reclutamiento diferencial de las pacientes que recibieron el tratamiento
7 (n=1959)	Nacimiento pre término		1	0	0	0	0	Muy baja	
5 (n=3040)	Mortalidad neonatal		1	0	0	0	0	Muy baja	
8 (n=3931)	Muerte fetal		1	0	0	0	0	Muy baja	
4 (n=472)	Tasa de curación a los 3 meses	Azitromicina Vs. PGB	4	-1	0	0	0	Moderada	Tres estudios no estuvieron cegados y no queda claro uso de medidas de encubrimiento de la secuencia de aleatorización. La proporción de pérdidas fue moderada en un estudio (*)
4 (n=423)	Tasa de curación a los 6 meses		4	-1	0	0	0	Moderada	(*)
4 (n=472)	Tasa de curación a los 9 meses		4	-1	0	0	0	Moderada	(*)
3 (n=109)	Tasa de curación en sífilis primaria		4	-1	0	0	0	Moderada	(*)
1 (n=49)	Tasa de curación	Azitromicina 0.5 g Vs. PGB	4	-1	0	0	0	Baja	Pequeño tamaño muestral (**)
2 (n=373)	Tasa de curación	Azitromicina 2.0 g Vs. PGB	4	-1	0	0	0	Moderada	(*)
1 (n=53)	Tasa de curación	Azitromicina 4.0 g Vs. PGB	4	-2	0	0	0	Baja	(**)

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