

TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA URETRITIS EN LAS CONSULTAS DE ATENCIÓN PRIMARIA ESPAÑOLAS

Revisión sistemática

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible acerca de la mejor pauta de tratamiento antibiótico empírico de la uretritis en las consultas de Atención Primaria en España



Autor: Jose Ángel García Cuesta. Sexto curso del Grado en Medicina. Universidad de Valladolid.

Tutora: Dra. Verónica Casado Vicente. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Parquesol. Valladolid.

ÍNDICE

<u>Objetivo docente</u>	Página 2
<u>Objetivo de investigación</u>	Página 3
<u>Escenario/Introducción</u>	Página 5
<u>Métodos de búsqueda</u>	Página 7
<u>Resultados</u>	Página 9
<u>Conclusiones</u>	Página 19
<u>Bibliografía</u>	Página 20

REVISION SISTEMATICA SOBRE EL TRATAMIENTO EMPIRICO DE LA URETRITIS EN LAS CONSULTAS DE ATENCIÓN PRIMARIA EN ESPAÑA

Objetivos:

- Objetivo docente: Aprender a realizar una revisión sistemática con el objetivo de encontrar la mejor evidencia disponible
- Objetivo de investigación: Conocer la mejor evidencia disponible sobre las opciones disponibles en el tratamiento empírico de la uretritis en las consultas de Atención Primaria del territorio español.

Objetivo docente

“Una revisión sistemática es un artículo de «síntesis de la evidencia disponible», en el que se realiza una revisión de aspectos cuantitativos y cualitativos de estudios primarios, con el objetivo de resumir la información existente respecto de un tema en particular.”⁽¹⁾ Las revisiones sistemáticas son, de tal modo, investigaciones científicas en las cuales la unidad de análisis son los estudios originales primarios y su población procede de estudios de casuística ya publicados.

Constituyen una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación. Además, son imprescindibles para la práctica de una medicina basada en la evidencia y una herramienta fundamental en la toma de decisiones médicas.

Una revisión sistemática tiene así como objetivo reunir toda la evidencia empírica disponible en el momento actual y que cumpla unos criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el fin de responder una pregunta específica de investigación, que puede ser la incertidumbre en relación al efecto de una intervención o la preceptividad de la misma, así como el comportamiento o repercusión de esta.

Utiliza métodos sistematizados y explícitos, que se eligen con el fin de minimizar sesgos, aportando así resultados más fiables a partir de los cuales se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones.

“Los elementos fundamentales de una revisión sistemática son:

- Un conjunto de objetivos claramente establecidos
- Criterios de elegibilidad previamente definidos
- Metodología explícita y reproducible
- Una búsqueda sistemática con el fin de poder identificar los estudios que puedan cumplir con los criterios de elegibilidad predeterminados y preceptivamente definidos
- Una presentación y una síntesis de las características y los resultados de los estudios que han sido analizados e incluidos.”⁽²⁾

Las revisiones sistemáticas son, por definición, un diseño de investigación eficiente que permite integrar los datos de diferentes publicaciones sobre un mismo tema y establecer así una consistencia en relación a los datos existentes.

Objetivo de investigación:

Resumen:

Al respecto del tratamiento antibiótico empírico de las uretritis en el año 2017 parece que la mayor parte de las guías actualizadas ofrecen un consenso al respecto de las pautas de tratamiento más adecuadas en función de la etiología del cuadro clínico. En las uretritis gonocócicas la Ceftriaxona 250 mg IM en dosis única asociada a la Azitromicina 1g por vía oral se constituye como el tratamiento de primera línea, cubriendo la Azitromicina una parte significativa del espectro de las uretritis no gonocócicas.⁽³⁾

Sin embargo, en nuestro país la Ceftriaxona constituye un antibiótico de diagnóstico hospitalario, lo que condiciona que las opciones de tratamiento en la primera visita en Atención Primaria en nuestro medio con este principio activo se vean en muchas ocasiones seriamente comprometidas, siendo necesaria la derivación a medio hospitalario o el empleo de un tratamiento empírico alternativo.⁽⁴⁾

De tal modo, y según el diseño del estudio, se plantearon los siguientes objetivos:

- Aclarar si, en base a su recomendación y accesibilidad por parte de los especialistas de Medicina Familiar y Comunitaria, el tratamiento con Ceftriaxona 250 mg IM DU + Azitromicina 1g v.o DU se constituye en nuestro medio como el tratamiento empírico de elección en la uretritis en el varón.
- Determinar, en relación a la evidencia científica disponible y acorde con los mejores resultados terapéuticos y posibilidad de administración del complejo activo, cual es el mejor tratamiento empírico accesible por parte de la Atención Primaria española para poder tratar en primera consulta los casos de uretritis en varón.

Es por esto que se ha decidido realizar una búsqueda en base a la evidencia existente hasta el momento y disponible en las distintas guías de práctica clínica y estudios científicos que cumplan unos criterios de calidad en relación a aquellos tratamientos que en nuestro país figuran como sujetos a prescripción médica y no sujetos a diagnóstico hospitalario para así poder establecer cuál es la mejor asociación de antibióticos accesibles por parte de Atención Primaria en la primera visita para tratar de forma empírica los casos de uretritis con las mayores tasas de curación que sean posibles, evitando así un posible aumento de incidencia y mayores tasas de contagio, además de la probabilidad de perder el seguimiento del paciente.

En relación a las estrategias de búsqueda, se ha decidido

- Definir la pregunta en formato PICO
- Definir las palabras clave: buscar los términos “Urethritis”, “Empirical treatment” y “Sexually Transmitted Diseases”
- Definir la búsqueda en distintas bases de datos, a saber “Biblioteca Cochrane Plus”, “Dynamed”, “Fisterra”, “TripDatabase”, “Preevid”, “UpToDate”, “Pubmed/Medline”, “Centers for Disease Control and Prevention”.

Las conclusiones establecidas han sido que la Cefixima 400 mg por vía oral en monodosis, a pesar de aparecer en las guías más actuales como un tratamiento

de segunda línea que presenta tasas de curación algo más reducidas, podría constituirse en nuestro medio como el tratamiento de primera línea en las consultas de Atención Primaria en adición sinérgica con Azitromicina 1g por vía oral en monodosis.

Así mismo en pacientes alérgicos a Cefixima la Gentamicina 240 mg IM en DU + Azitromicina 1g por vía oral en monodosis podría constituirse como un tratamiento muy útil en las consultas de Atención Primaria.

ESCENARIO/INTRODUCCIÓN DEL TEMA:

En Medicina se entiende por uretritis la inflamación de la mucosa uretral, de carácter infeccioso o no. En la mayoría de los casos es un agente, vírico o bacteriano, el causante del cuadro y es por este motivo por el cual en la actualidad es considerada una enfermedad de transmisión sexual, puesto que la incidencia de la uretritis infecciosa es mucho mayor que la de la uretritis de causa no infecciosa (química, mecánica o producida como manifestación de otras enfermedades).

Sin embargo, resulta fundamental desde el punto de vista clínico y, sobre todo, terapéutico, distinguir entre la uretritis infecciosa gonocócica y la no gonocócica, siendo la primera causada por *N. gonorrhoeae* y la segunda principalmente causada por *Chlamydia Trachomatis*, aglutinando la mayoría de los casos. Otros microorganismos causales son *Mycoplasma genitalum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Trichomonas vaginalis*.⁽⁵⁾

La uretritis es, en principio, una infección piógena limitada a la uretra, pero esto no siempre es así. *Chlamydias* y *gonococos* pueden diseminarse a través del tracto urinario para provocar complicaciones a distancia, como epididimitis en varones y en mujeres afecciones tales como salpingitis o endometritis, incluso cervicitis.

La mayoría de las infecciones de la uretra cursan de forma asintomática y cuando dan la cara se presentan como un cuadro de secreción uretral mucopurulenta, escozor, prurito y disuria, habitualmente en el contexto previo de una relación sexual de riesgo.

En un 40-50% de los casos de uretritis podremos encontrar una etiología mixta Gonococo-Chlamydia. Por tanto, la diferencia entre UG y UNG no es totalmente dicotómica en la práctica clínica diaria en Atención Primaria si no que supone un continuo donde está recomendado tratamiento empírico que cubra ambos microorganismos (condicionado por la elevada carga asistencial y la demora que supone el estudio de muestras mediante tinción de Gram).

Por la elevada facilidad del gonococo para generar resistencias se recomienda asociación de dos antibióticos de acción sinérgica contra ambos microorganismos, difiriendo las dosis entre las distintas guías de práctica clínica, donde la Guía Europea del año 2012 recomienda dosis dobles respecto a la Guía Americana.

Ante semejante cuadro están descritos varios algoritmos y esquemas de tratamiento. Entre estos algoritmos se encuentra la versión más reciente de la European Association of Urology ⁽⁶⁾ que versa de Abril de 2010, donde orienta los tratamientos de la uretritis gonocócica de primera línea en Cefixima 400 mg oral DU y Ceftriaxona 250mg IM DU. En la uretritis no gonocócica, los tratamientos de primera línea son Azitromicina 1g vía oral DU y Doxicilina 100 mg/12h por vía oral durante 7 días.

Por su parte el Center for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos de América, en las recomendaciones establecidas en su guía de tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual del año 2015, recomienda en UNG el tratamiento con Azitromicina 1g DU (principalmente por su mayor actividad contra Chlamydia). Del mismo modo afirma que parece que Azitromicina funciona mejor también contra Micoplasma que la Doxicilina, pero su eficacia se puede estar reduciendo y aun así no es óptima ni mucho menos.

El CDC recomienda en gonocócicas usar Ceftriaxona 250mg IM + Azitromicina 1 g DU oral (preferiblemente administradas a la vez). La experiencia clínica demuestra tasas de curación en 99.2% de las infecciones no complicadas urogenitales y anorrectales, sin existir datos clínicos a dosis mayores (controversia al respecto con la Guía Europea del año 2012).

La cefixima 400 DU oral dice que solamente debe considerarse como una alternativa porque no ofrece niveles bactericidas en sangre ni tan elevados ni tan sostenidos como la Ceftriaxona IM. En estudios más antiguos curaciones del 95% en infecciones no complicadas urogenitales, pero aumento de la incidencia de resistencias a cefalosporinas en gonococo (aumento MICs). El CDC adelanta que el uso de Cefixima puede acelerar esta formación de resistencias y generar también reducción eficacia del tratamiento con Ceftriaxona.

Parece que la mayoría de las GPC consultadas ofrecen un consenso sobre el tratamiento de primera línea recomendado, consistente en Ceftriaxona 250mg IM en monodosis + Azitromicina 1g por vía oral en monodosis.

Sin embargo, en nuestro país la Ceftriaxona 250 mg IM es un medicamento de diagnóstico hospitalario, perteneciendo a aquellos medicamentos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades que deben ser diagnosticadas en el medio hospitalario, o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital. Por tanto, la dificultad que presenta la obtención de Ceftriaxona por parte de Atención Primaria parece contrastar fuertemente con el propósito de los tratamientos “point-of-care attention”, donde el objetivo consiste en tratar en el momento del diagnóstico. Por su parte, la Cefixima 400 mg oral en capsulas duras constituye en nuestro medio un medicamento sujeto a prescripción médica mucho más accesible a los especialistas de Medicina Familiar y Comunitaria⁽⁷⁾, si bien se ve relegado en las guías más recientes a un tratamiento de segunda línea junto con la pauta de Gentamicina IM 240 mg DU más Azitromicina oral 2g en monodosis o el Gemifloxacino 320 mg oral en monodosis (no disponible en nuestro país) más Azitromicina 2g DU, valorando la posibilidad de utilizar también Ciprofloxacino en DU.

A tal respecto, y en base a la evidencia disponible, la pregunta que pone en jaque a la Medicina Familiar y Comunitaria española en el momento actual es:

¿En el tratamiento empírico de la uretritis en Atención Primaria en nuestro país cuáles son las asociaciones de antibióticos más recomendadas para su tratamiento en la primera visita?

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Las estrategias de búsquedas empleadas ante la pregunta anteriormente citada se han basado en definir la pregunta en formato PICO y, posteriormente, evaluar el impacto de determinadas palabras clave en la búsqueda y evaluación de las diversas fuentes de conocimiento y bases de datos.

A tal respecto, y como ha sido definido a modo de resumen, se han seleccionado las palabras clave “*Urethritis*”, “*Empirical treatment*” y “*Sexually Transmitted Diseases*”. Las palabras clave se han seleccionado en lengua sajona, con búsquedas previas mucho más limitadas e infructuosas en lengua castellana y artículos, en la mayoría de los casos, referentes temporalmente a situaciones anteriores al año 2010. De tal modo, la búsqueda se ha realizado en lengua inglesa y centrada en aquellos artículos de investigación posteriores al año 2010 y hasta nuestros días.

Teniendo definida la pregunta y con un escenario de búsqueda esclarecido, previa selección de las palabras clave, se ha decidido seguir una serie de pautas acorde a la literatura existente, en base al documento “Estar al día” de la SEMFYC.⁽⁸⁾ En este artículo se aconseja la consulta de sumarios en primera instancia, donde Dynamed, Fisterra y UpToDate proporcionan una gran cantidad de información, puesto que *“en un reciente estudio realizado en nuestro medio, la utilización conjunta de tres recursos de este escalón (DynaMed, UpToDate y Fisterra) permitió localizar suficiente información para contestar al 83% de las dudas de una muestra de 100 preguntas surgidas en la práctica clínica en AP”*

Tabla 1. Estructura de la pregunta

PREGUNTA FORMULADA EN FORMATO PICO			
<u>Paciente</u> / <u>Problema</u>	<u>Intervención</u>	<u>Comparador</u>	<u>Outcome/Resultado</u>
Adulto con clínica de uretritis en una consulta de Atención Primaria en España	Antibióterápia empírica en primera visita con Cefixima 400 mg VO DU + Azitromicina 1g VO DU	Antibióterápia empírica pautando Ceftriaxona 250 mg IM DU + Azitromicina 1g VO DU	El tratamiento empírico propuesto se considera la mejor pauta antibiótica de primera elección en la Atención Primaria en nuestro país

De tal modo, y a fin de comprobar cuál es la mayor evidencia científica que respalda el tratamiento empírico de las uretritis en las consultas de Atención Primaria en nuestro país, se ha empezado la búsqueda introduciendo las palabras claves previamente expuestas en los sumarios.

RESULTADOS:

En Dynamed, la introducción de las palabra clave “Empirical treatment” + “Urethritis” ha generado dos resultados, fundamentalmente sobre UNG. La introducción de la palabra “Urethritis” aislada ha generado diez resultados, de los cuales seis hacen referencia a distintos medicamentos empleados, en la actualidad o de forma tradicional, en el tratamiento de esta patología y dos refieren a distintas técnicas empleadas en el diagnóstico de la misma.

Encontramos aquí la referencia a las guías americana y europea sobre el tratamiento de la uretritis, citadas anteriormente y en las cuales las recomendaciones del CDC incluyen el tratamiento empírico de los síntomas en ausencia de filiación de los mismos en base a su etiología gonocócica o no cuando los pacientes presenten un alto riesgo de infección o no se muestran dispuestos a volver a consulta. En este caso se recomienda y prefiere el

tratamiento en dosis única, que garantiza a priori un mayor cumplimiento terapéutico (in situ u observado).

En la uretritis gonocócica el CDC recomienda el tratamiento empírico con Ceftriaxona 250 im + Azitromicina 1g en DU y contempla la posibilidad de sustituir Cefixima 400 en dosis única oral si la Ceftriaxona IM no es una opción. La guía europea recomienda el tratamiento empírico a dosis mayores, con Ceftriaxona 500mg IM DU y Azitromicina 2g VO DU. La IUSTI/WHO recomienda el tratamiento con Ceftriaxona 500mg IM DU + Azitromicina 2g VO DU con un grado de recomendación C y un nivel de evidencia 4.

En el caso de la uretritis no gonocócica, el CDC recomienda el empleo de Azitromicina 1g VO DU, con posibilidad de emplear Doxiciclina 100mg cada 12h durante 7 días.

De tal modo, la evidencia clínica nos refiere el tratamiento empírico recomendado con una pauta que contemple el empleo de Ceftriaxona + Azitromicina, cubriendo así el espectro de las uretritis gonocócicas y las no gonocócicas. Las recomendaciones de los expertos (Grado C, Nivel 4) orientan a una mayor dosis administrada de ambos medicamentos.

En Fistera, la introducción de la palabra “Urethritis” ha generado dos resultados, que incluyen la “Guía clínica de tratamiento empírico de las infecciones genitourinarias y ETS” y la “Guía Clínica de Uretritis y Cervicitis.”⁽⁹⁾

En base a esta última, Guía Clínica de Uretritis y Cervicitis con última revisión el veintiocho de Diciembre del año 2014, se recomiendan pruebas diagnósticas para filiar la etiología, evitar complicaciones, reinfección y transmisión posterior. Tanto para gonocócicas como para Chlamydia la técnica de elección es la NAATs (Técnicas de Amplificación de Ácidos Nucleicos), con sensibilidad >96% en ambos microorganismos. Sin embargo, en nuestro país no se emplean estas pruebas diagnósticas, consideradas por algunos expertos poco coste-efectivas.

En el 40-50% de los casos la etiología es mixta Gonococo-Chlamydia, de forma que está recomendado un tratamiento empírico que cubra ambos. Por la elevada facilidad del gonococo para generar resistencias se recomienda asociación de

dos antibióticos de acción sinérgica contra ambos microorganismos, incluso a dosis mayores (Guía Europea 2012).

De tal modo, y como ha sido expuesto con anterioridad en base a las guías clínicas americana y europea, se recomienda el tratamiento con Ceftriaxona 500 mg IM DU + Azitromicina 2g VO DU (Grado C, Nivel 4). El CDC expone el mismo tratamiento a dosis menores.

En **Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015** el CDC recomienda en UG usar Ceftriaxona 250mg IM + Azitromicina 1 g DU oral (preferiblemente administradas a la vez). La experiencia clínica demuestra tasas de curación en 99.2% de las infecciones no complicadas urogenitales y anorrectales. No datos clínicos a dosis mayores, si bien las guías europeas recomiendan ese tratamiento a dosis dobles.

La cefixima 400 DU oral dice que solamente debe considerarse como una alternativa puesto que no ofrece niveles bactericidas en sangre ni tan elevados ni tan sostenidos como la Ceftriaxona IM. En estudios más antiguos curaciones del 95% en infecciones no complicadas urogenitales, pero se documenta un aumento de la incidencia de resistencias a cefalosporinas en gonococo (aumento MICs). El CDC adelanta que el uso de Cefixima puede acelerar esta formación de resistencias y generar también reducción eficacia del tratamiento con Ceftriaxona.

En **UpToDate** se recomienda realizar diversos procedimientos diagnósticos a fin de filiar correctamente el cuadro, y recomienda que el tratamiento empírico sea empleando dos antibióticos, de primera elección Ceftriaxona 250mg IM + Azitromicina 1g VO. ⁽¹⁰⁾

Tabla 2. Información localizada en los recursos (I)

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN LOCALIZADA EN LOS RECURSOS (I)		
Pregunta	Fuentes con información relevante	Comentarios
Tratamiento empírico recomendado en UNG	Dynamed. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Centers For Disease Control	El CDC recomienda en UNG el tratamiento con Azitromicina 1g DU (principalmente contra Chlamydia). Dynamed recomienda Ceftriaxona 250 im + Azitromicina 1g en DU. Posibilidad de sustituir Ceftriaxona por Cefixima 400 en dosis única oral.
Tratamiento empírico recomendado en UG	Dynamed. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Centers for Disease Control	El CDC recomienda en Gonocócicas usar Ceftriaxona 250mg IM + Azitromicina 1 g DU oral (preferiblemente administradas a la vez).
Tratamiento empírico recomendado ante un caso de uretritis	Fisterra, Guía Clínica de Uretritis y Cervicitis. UpToDate.	40-50% de los casos etiología mixta Gonococo-Chlamydia. <u>Recomendado tratamiento empírico que cubra ambos.</u>

		<p>El CDC recomienda el tratamiento con Ceftriaxona 250 IM + Azitromicina 1g.</p> <p>La guía europea recomienda el tratamiento con Ceftriaxona 500 IM + Azitromicina 2g.</p>
--	--	--

En este momento la evidencia clínica disponible en los sumarios a través de las distintas guías, tanto europeas como americanas, determina que la pauta de tratamiento antibiótico empírico más recomendable en el tratamiento de la uretritis sea la asociación de Ceftriaxona IM + Azitromicina VO, ambas en dosis única. A tal respecto, existen discrepancias en base a la dosis adecuada a administrar en ambos casos.

Sin embargo, en nuestro país esta discrepancia no representa el único problema, y de lejos no representa el problema más importante para los especialistas de Atención Primaria.

En España la Ceftriaxona se considera un medicamento de diagnóstico hospitalario. Consultada la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se definen los medicamentos de diagnóstico hospitalario como *“aquellos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades que deben ser diagnosticadas en el medio hospitalario, o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital”*. Así, el acceso a este medicamento por parte de los especialistas de Medicina Familiar y Comunitaria se constituye como una tarea imposible de realizar en el momento de la primera consulta, donde según los programas de diagnóstico “point-of-care” es aconsejable el tratamiento inmediato para evitar una mayor incidencia y una posible pérdida de seguimiento del paciente.

De tal forma, las guías consultadas hacen referencia y ofrecen, entre otras, una alternativa con otra cefalosporina de tercera generación, la Cefixima, también en dosis única y por vía oral. Consultada de nuevo la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la Cefixima Normon 400 mg aparece clasificada como un medicamento sujeto a prescripción médica y no a diagnóstico hospitalario, lo que facilita sobre medida el acceso al mismo por parte de los médicos de familia.

No obstante, la Cefixima no es el único medicamento que se señala como segunda línea en el tratamiento de las uretritis, puesto que el CDC norteamericano y las guías europeas apostillan otras posibilidades de tratamiento, barajando así la variabilidad entre pacientes y las distintas alergias, intolerancias y contraindicaciones existentes en la práctica clínica diaria, haciendo referencia así mismo a las distintas opciones terapéuticas en base al perfil del paciente. De tal forma indican la posibilidad de tratamiento con Ciprofloxacino o Gentamicina en el caso de alergias o contraindicaciones al régimen con cefalosporinas.

En base a esto, si se consideran regímenes alternativos en el caso de la imposibilidad terapéutica de tratamiento con cefalosporinas por diversas razones, ¿Podríamos barajar estas posibilidades alternativas en el caso de la imposibilidad por parte de la Atención Primaria en nuestro país para tratar en primera consulta?

De ser así ¿Podrían resultar en un tratamiento más eficaz que el régimen con cefalosporinas orales?

Para responder a esta pregunta se ha procedido a realizar una búsqueda en la base de datos MEDLINE a través del motor de búsqueda PubMed, analizando aquellas publicaciones sobre los medicamentos citados en el contexto del tratamiento empírico alternativo de las uretritis, de causa gonocócica o no. Se han introducido en el motor de búsqueda PubMed las palabras “*Cefixime*” AND “*Urethritis*”, obteniendo 37 resultados y encontrando aquí referencias muy interesantes a la Cefixima y al Ciprofloxacino. Del mismo modo se han introducido posteriormente las palabras “*Gentamicin*” AND “*Urethritis*”, obteniendo así mismo 32 resultados.

En base al **Ciprofloxacino** se han analizado cuatro publicaciones distintas, todas ellas de menos de cinco años de antigüedad dada la rapidez con la que las resistencias a antibióticos han ido aumentando en el caso de las uretritis.

A tal respecto se han analizado los datos del programa de vigilancia europea microbiológica gonocócica (European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme, Euro-GASP) empezando por las referencias al año 2011. ⁽¹¹⁾ Se aislaron cepas de Neisseria Gonorrhoeae procedentes de 21 países miembros de la Unión Europea y se procedió de forma sistemática mediante distintas técnicas microbiológicas (test de susceptibilidad) a representar las resistencias detectadas. De una muestra de 1902 pacientes el 7.6% presentó resistencias demostradas a la Cefixima, siendo del 48% (922 pacientes) en el caso del Ciprofloxacino.

En el mismo estudio pero referente al período anual 2013 ⁽¹²⁾ los datos analizados y publicados revelan unos resultados congruentes. De una muestra de 1994 pacientes se detectó mediante test de susceptibilidad microbiológica que el 52% de los pacientes presentaban resistencia al Ciprofloxacino, mientras que 93 pacientes sobre el total (lo que comporta el 4.7% de la muestra) mostraban resistencia a la cefixima. De tal forma, se evidenció en ese momento que las resistencias a las quinolonas, principalmente el Ciprofloxacino, estaban aumentando con el paso del tiempo, mientras que las resistencias a Cefixima se veían disminuidas de forma significativa.

Los datos del mismo programa de vigilancia, coordinado por el European Centre for Disease Prevention and Control establecido en Suecia, determinan en el año 2014 ⁽¹³⁾ que, de una muestra de 2101 pacientes, las resistencias a la Cefixima fueron observadas en 42 pacientes, lo que supone un 2% de la muestra. Esto supone una disminución significativa ($p < 0.01$) en relación a los resultados del año 2013, lo que confirma la progresiva caída en las resistencias a la misma desde el año 2011. En relación a la distinción por países es destacable puntualizar que en nuestro país, España, no fue documentado ninguno de los 42 casos resistentes. Al respecto del Ciprofloxacino es importante señalar que en España el 57% de las cepas analizadas eran resistentes al mismo, constituyendo más de la mitad de la muestra.

La cuarta de las publicaciones seleccionadas hace referencia a nuestro medio, con el aislamiento de distintas cepas de Neisseria Gonorrhoeae en el sur de nuestro país, España, entre los años 2012 y 2014.⁽¹⁴⁾ En nuestro medio la mayoría de las cepas aisladas y estudiadas mostraron resistencia al ciprofloxacino, con resistencias existentes pero mucho menores en el caso de la cefixima.

De tal modo, y en base a las publicaciones seleccionadas, parece que el ciprofloxacino podría presentar unos niveles de resistencia sensiblemente mayores que la cefixima y que parecen estar al alza con el paso del tiempo, resultando en un tratamiento a priori menos eficaz que la segunda.

Entendido así que las cefalosporinas orales, y más concretamente la Cefixima, se constituyen de forma sólida como un tratamiento oral más eficaz que el Ciprofloxacino **¿Qué sucede con la gentamicina 240mg IM inyectable?**

En este caso se ha procedido del mismo modo que antes, realizando una búsqueda en MEDLINE a través del motor de búsqueda PubMed, seleccionando así mismo dos publicaciones relevantes al respecto de la gentamicina y el tratamiento en las uretritis

En este caso se han seleccionado dos ensayos clínicos aleatorizados. El primero de los ensayos clínicos seleccionados, publicado en Agosto del 2016, constituye un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad, doble ciego, con dos grupos de pacientes ⁽¹⁵⁾. Concluye que la Gentamicina no es inferior a la Ceftriaxona y que puede ser usada libremente en caso de ausencia de respuesta al régimen con cefalosporinas. El segundo, realizado en cinco estados pertenecientes a los EEUU, constituye un ensayo clínico aleatorizado publicado en Julio del año 2014 ⁽¹⁶⁾ cuyas conclusiones resultan en que el régimen de tratamiento dual con Gentamicina 240mg IM en dosis única más Azitromicina consigue una tasa de curaciones del 100%.

De tal modo, parece que la gentamicina inyectable de 240 mg IM en dosis única constituye un tratamiento interesante a tener en cuenta en términos de efectividad, congruente con el aviso del CDC estadounidense de la probabilidad de incremento de resistencias a cefalosporinas en los años venidero.

TABLA 3. RESUMEN DE LA INFORMACIÓN LOCALIZADA EN LOS RECURSOS (II)

Autor y Año	Tipo de estudio	VARIABLES de estudio	Intervención	Número de personas	Nivel de Evidencia	Resultados
EURO-GAPS 2011	Observacional, descriptivo, transversal	Susceptibilidad microbiológica	Test de susceptibilidad	1902	II-3 C	Resistencia Ciprofloxacino : 48% Resistencia Cefixima: 7.6%
EURO-GAPS 2013	Observacional, descriptivo, transversal	Susceptibilidad microbiológica	Test de susceptibilidad	1994	II-3 C	Resistencia Ciprofloxacino : 52% Resistencia Cefixima: 4.7%
EURO-GAPS 2014	Observacional, descriptivo, transversal	Susceptibilidad microbiológica	Test de susceptibilidad	2101	II-3 C	Resistencia Ciprofloxacino : 57% Resistencia Cefixima: 2%
Hospital de Poniente, Almería 2015	Observacional, descriptivo, transversal	Susceptibilidad microbiológica	NG- MAST (NG- Multiantigen Sequence Types)	65	II-3 C	Mayoría resistentes a Ciprofloxacino 4 resistentes a Cefixima

QMC, Nottingham 2016	Ensayo clínico aleatorizado	Tasa de curaciones	Ceftriaxona VS Gentamicina	646	I C	No inferioridad de Gentamicina VS Ceftriaxona
CDC, Atlanta, Georgia 2014	Ensayo clínico aleatorizado	Tasa de curaciones	Gentamicina + Azitromicina	202	II-1 C	Tasa de curaciones del 100%

Consultado el **buscador de medicamentos oficial de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)** se procede a acceder a la información expuesta en la ficha técnica del producto “CEFIXIMA NORMON 400 mg CAPSULAS DURAS EFG - N.R.: 66397”. En base a los posibles efectos adversos del tratamiento se señala la diarrea como RAM frecuente, así como la cefalea, las náuseas y los vómitos como RAM poco frecuentes.

Consultado el mismo buscador de la AEMPS no se encuentra la información referente a la ficha técnica del producto “GENTA-GOBENS 240 INYECTABLE - N.R.: 54324”, procediéndose a consultar la misma en la web oficial de los Laboratorios Normon. Se indica de forma explícita que la Gentamicina está indicada en infecciones complicadas y recidivantes del aparato urinario cuyo tratamiento no sea posible con otros antibióticos más indicados.

Dados los potenciales efectos adversos nefrotóxicos y ototóxicos, el perfil de seguridad de este fármaco constituye a priori un determinante que orienta a pensar en la Cefixima oral como principal fármaco de segunda línea en el tratamiento de la uretritis empírica y que podría constituirse como el tratamiento de primera línea en nuestro medio en las consultas de Atención Primaria.

No obstante, las tasas de curación de la terapia IM en dosis única con Gentamicina orientan a que la misma podría constituirse como un tratamiento

interesante y accesible por parte de los especialistas de Medicina Familiar y Comunitaria en aquellos pacientes alérgicos a cefalosporinas.

CONCLUSIONES

Consultadas distintas bases de datos y guías de práctica clínica, así como diferentes publicaciones y estudios, y teniendo en cuenta las importantes limitaciones al acceso al tratamiento con Ceftriaxona 250 mg IM dosis única por parte de los especialistas de Medicina Familiar y Comunitaria en nuestro país, se concluye que el tratamiento empírico de Cefixima 400 mg VO DU + Azitromicina 1g VO DU podría constituirse en nuestro medio como el tratamiento de primera línea en las consultas de Atención Primaria españolas para tratar las uretritis en primera visita.

De tal modo, la Gentamicina 240mg IM en monodosis podría valorarse como tratamiento de segunda línea en pacientes alérgicos a cefalosporinas asociada a Azitromicina 1g por vía oral en dosis única por sus potenciales efectos adversos en comparación con las cefalosporinas orales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. *Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas*. Cir Esp.2013; 91(3):149-55.

2. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, 2011*. Versión 5.1.0 [actualizado en marzo de 2011] [Internet]. [citado 7 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.cochrane.es/files/handbookcast/Manual_Cochrane_510.pdf

3. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 2015; 64(RR3):1-137. [citado 25 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>

4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ceftriaxona Normon 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular EFG - N.R.: 62639. AEMPS - CIMA. Disponible on line en https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs//p/62639/P_62639.pdf

5. Longo DA, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson SL, Loscalzo, J. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 18ª edición. McGraw-Hill interamericana editores. Madrid. 2012.

6. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology.2015. Disponible en: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf

7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Cefixima Normon 400 mg capsulas duras EFG - N.R.: 66397. AEMPS - CIMA. Disponible on line en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/66397/FichaTecnica_66397.htm

8. Gorroñoitia A, Alcorta I, Rotaech R. No todo es clínica¿Cómo estar al día? . AMF. 2016;12(1):15-25.

9. Salvador LA, Sidro LF, Pérez G, Freixenet N, Balanzá A, Bort P. *Guías Clínicas - Uretritis y cervicitis*. Fistera. 2014. Disponible on line en: <http://www.fistera.com/guias2/uretritis.asp>

10. Seña A , Cohen MS, Swygard H . *Urethritis in adult men*. 2016 UpToDate. Literature review current through: Apr 2017. | This topic last updated: Oct 24,

2016. Disponible online en <https://www.uptodate.com/contents/urethritis-in-adult-men>

11. Cole MJ, Spiteri G, Chisholm SA, Hoffmann S, Ison CA, Unemo M, et al. Emerging cephalosporin and multidrug-resistant gonorrhoea in Europe. *Euro Surveill.* 2014;19(45):20955. Disponible on line en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20955>

12. Cole MJ, Spiteri G, Jacobsson S, Pitt R, Grigorjev V, Unemo M, Euro-GASP Network. Is the tide turning again for cephalosporin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Europe? Results from the 2013 European surveillance. *BMC Infect Dis.* 2015;15:321. Disponible on line en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26259560>

13. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2014. Stockholm: ECDC; 2016. Disponible on line en <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/gonococcal-antimicrobial-susceptibility-surveillance-Europe-2014.pdf>

14. Cobo F, Cabezas-Fernández MT, Cabeza-Barrera MI. Antimicrobial susceptibility and typing of *Neisseria gonorrhoeae* strains from Southern Spain, 2012-2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(1):3-7.

15. Brittain C, Childs M, Duley L, Harding J, Hepburn T, Meakin G, et al. Gentamicin versus ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-TOG trial): study protocol for a randomised trial. *Trials.* 2016;17(1):558. Published online 2016 Nov 24. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122193/>

16. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, Philip SS, Wiesenfeld HC, Papp JR, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1083-91.