

Azithromycin or doxycycline for asymptomatic rectal Chlamydia trachomatis. Law A et al. NEJM 2021; 384: 2418 – 27.

Amparo Carmena, Miguel Ángel García. 23 – diciembre – 2021

INTRODUCCIÓN: Más del 85% de hombres con infección por Clamidia en recto están asintomáticos. Las guías clínicas recomiendan un tratamiento largo de infecciones sintomáticas. Clamidia trachomatis es la infección bacteriana de transmisión sexual más frecuente del mundo. Se recomienda detección periódica (1 prueba anual) de Clamidia rectal en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, la incidencia estimada es del 9% entre hombres que asisten a clínicas de salud sexual. También es importante en mujeres, con infección urogenital a través autoinoculación, y aumento del riesgo de complicaciones reproductivas. En estudios observacionales se aprecian unos resultados mejores de doxiciclina (D) que azitromicina (A) de un 20%, aunque esta última tiene la comodidad de una dosis única. La diferencia de efectividad del tratamiento puede deberse a distintos valores de CMI a doxiciclina (D) en infección por Clamidia colorrectal similar a endocervical, mientras que la CMI a azitromicina (A) en infección colorrectal es mayor que en infección endocervical.

Existen guías para orientar y publicar sobre el desarrollo de distintos tipos de estudios científicos. En ellas se especifica **la información mínima que debe incluirse en un informe de investigación** para que los lectores puedan evaluar el estudio y usar sus resultados. Las guías para evaluar ensayos clínicos son las CONSORT (consultables las distintas guías en la página EQUATOR NETWORK).

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....Sí

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*

**Criterios de inclusión: 5 clínicas de salud sexual (sexual health clinics) en Australia.*

** Hombres, con al menos 16 años,*

** que tienen sexo con hombres (en los últimos 12 meses) y*

** que tenían Clamidia rectal, detectada como resultados positivos de la presencia de Clamidia en el test de amplificación de ácido nucleico (NAAT)/ PCR usados por el proveedor de análisis de cada clínica, de forma asintomática.*

**Criterios de exclusión:*

** tenían proctitis u otros síntomas anogenitales,*

** habían usado antibióticos en las 2 últimas semanas, o*

** tenían una contraindicación para cualquiera de los 2 antibióticos (D o A).*

** También se descartaron pacientes con diagnóstico actual de sífilis, gonorrea o Mycoplasma genitalium concurrentes, en cualquier sitio, para minimizar el uso de otros antibióticos.*

** El diagnóstico de linfogranuloma venéreo (LGV) se detectó al final del estudio, y los pacientes con ese diagnóstico posterior se excluyeron del análisis porque esta condición - infección prolongada del sistema linfático- precisa un tratamiento prolongado con doxiciclina.*

- *La intervención realizada.*

Doxiciclina (D) 100 mg 2 veces al día durante 7 días versus azitromicina (A) única dosis 1 g. Dentro de los 7 días posteriores a la detección de rutina de Clamidia rectal positiva.

- *Los resultados considerados.*

**Outcome primario: cura microbiológica (test de amplificación de ácido nucleico de Clamidia de muestra rectal negativo) a las 4 semanas.*

*Carga de Clamidia (número de copias de ADN por microlitro tras transformación log base10) al inicio del estudio entre los que tuvieron curación o fracaso. Eventos adversos informados (náuseas leves-moderadas-graves, vómitos, diarrea). Adherencia al tratamiento según número de píldoras devueltas al finalizar el tratamiento.

2. **¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?**Sí
- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

Asignados al azar en una proporción 1:1. Se creó una secuencia de aleatorización generada por ordenador en bloques de 10 (por ejemplo ADDDADDAADA; DDAADDAADA; DDDDDAAAAA; etc). No se estratifica según la clínica de salud sexual de reclutamiento.

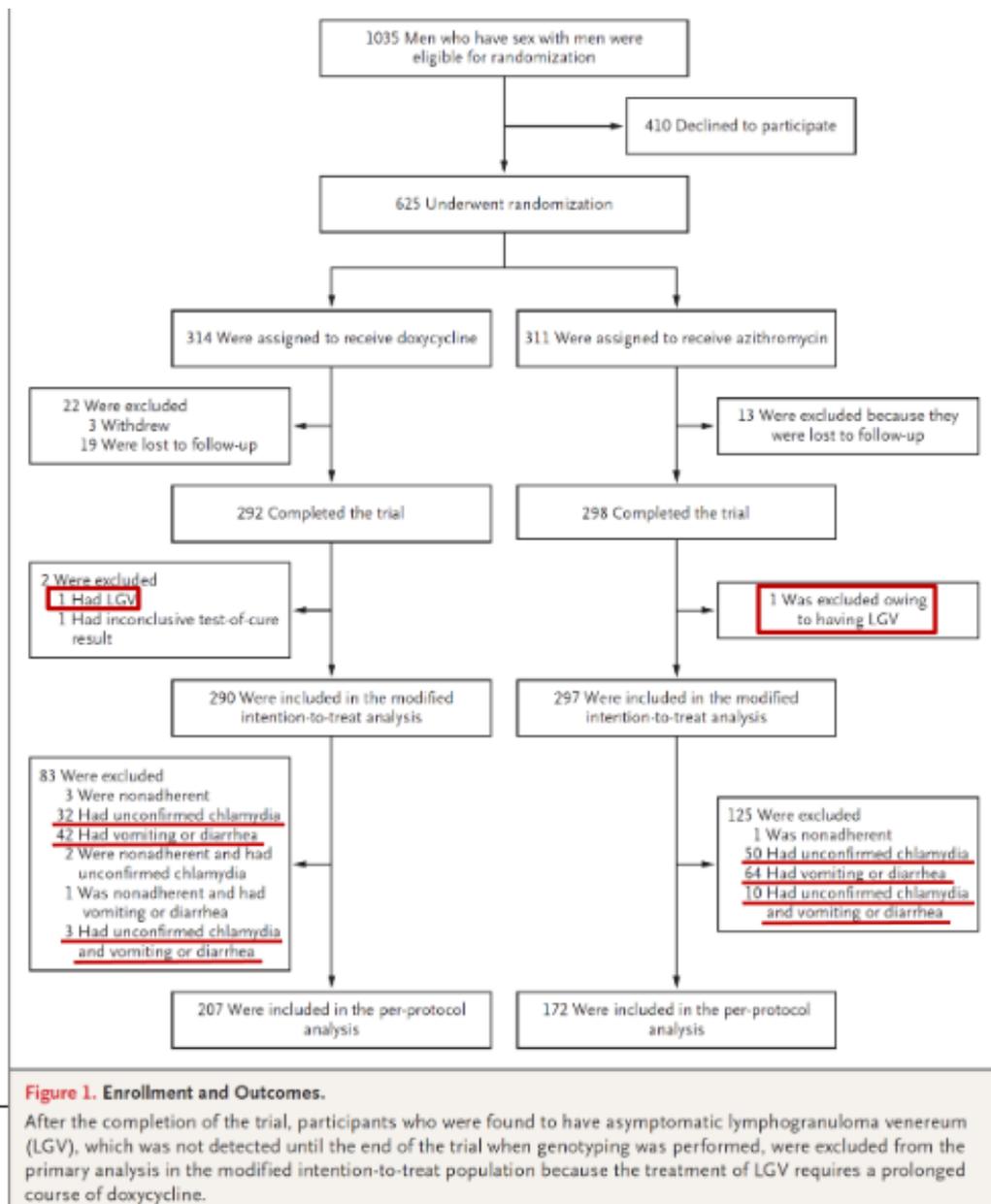
3. **¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?**..... **SÍ**
- *¿El seguimiento fue completo? Sí*
- *¿Se interrumpió precozmente el estudio? NO*
- *¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? Sí, y explica cómo lo hace.*

Figura 1. Flow chart. 1035 estaban en condiciones de participar, pero declinan participar 410, y se aleatorizan 625 (314 y 311); se retiran del estudio y se pierden en el seguimiento 22 + 13, 292 y 298 completan el estudio, pero se les excluye si tienen LGV o resultado del test de cultivo indeterminado (290 y 297, lo que llama análisis por intención de tratar modificado, AITm). Tras excluir a 83 + 123 (clamidia no confirmada, no adherencia al tratamiento, etc), quedan 207 + 125, y lo define como análisis por protocolo.

*Análisis por intención de tratar modificado (se excluyó a los pacientes con LGV en el momento del reclutamiento).

*Población de análisis por protocolo excluyó pacientes que no habían tomado más de 10 comprimidos del tratamiento (mayor riesgo de fracaso del tratamiento), al menos 2 episodios de diarrea o vómitos (concentraciones menores del AB) o resultados negativos en los tests de confirmación de clamidia en el momento del reclutamiento de pacientes.

LGV



Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?..... **Sí**

Doble ciego. Una empresa independiente preparó los fármacos del ensayo de forma ciega, los etiquetaron según una secuencia preespecificada. **Los fármacos y sus frascos eran idénticos en apariencia.** Los participantes, el personal del estudio, médicos y estadísticos desconocían las asignaciones a los grupos del ensayo. En el grupo D, se les dio 1 compr de 100 y 1 compr de placebo, seguidos en los siguientes 7 días de 13 comprimidos, 1 compr de 100 mg Mañana y 1 compr 100 mg Noche. En el grupo A, se les dio 2 compr de 500 mg, seguidos en los siguientes 7 días (13 tomas) de 1 compr de placebo. A todos los participantes se les recomendó que tomaran los comprimidos con alimento y que minimizaran la exposición al sol (fotosensibilidad por la tetraciclina D).

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? (grupo D y A)

- En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.

A pesar de una adecuada aleatorización, puede haber datos que influyan en la evolución de los enfermos, al margen del tratamiento con D o A, que tengan frecuencias distintas en ambas ramas, actuando como factores de confusión. Tabla 1.

Edad media 32,2 vs 32,7 años. IMC 24,4 vs 24. HIV positivos 13,7 vs 8,4%.

Antecedentes de clamidia 53,5 – 44,1%, gonococo 50 – 48,6%, sífilis 22,9 – 20,3%.

Mediana de compañeros sexuales en los últimos 3 meses, 5 (sexo receptivo, 3). Uso de condón en sexo receptivo anal: nunca 22,3 – 21,5%, <= 50% del tiempo 34,4 vs 31,8%.

Grupo D con mayor frecuencia de infección previa por Clamidia (53,5 vs 44,1%) y mayor frecuencia de ducha antes del sexo anal receptivo (65,9 vs 56,9%).

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?

En el momento de reclutamiento, todos los participantes completaron un cuestionario y proporcionaron 3 hisopos rectales recogidos por ellos mismos para realizar pruebas: confirmación de C trachomatis, genotipado y cuantificación de carga de clamidias, y análisis de mRNA y secuenciación genómica.

Durante los 7 primeros días, los participantes recibieron un mensaje de texto diariamente para valorar la presencia de eventos adversos relacionados con la medicación y la adherencia al tratamiento antibiótico.

A las 4 semanas los participantes volvieron a la clínica y aportaron un escobillón rectal para valorar la curación (NAAT/PCR) y 2 escobillones adicionales (confirmación y genotipo, y secuenciación genética).

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Entre agosto 2016 y agosto 2019. Elegibles 1035, al final incluidos 625 hombres (314 al grupo D y 311 al grupo A).

Resultado microbiológico disponible en 290 hombres (92,4%) del grupo D y 297 (95,5%) del grupo A.

Análisis por intención de tratar modificado (AITm): pacientes con cura microbiológica 281/290 en grupo D (grupo experimental) vs 227/297 en grupo A (grupo control). RAR estimada 19,9%, NNT 5.

	GRUPO	
	CONTROL	EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	297	290
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	227	281
Pacientes evaluados	297	290
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

Duración del seguimiento:

	GRUPO		IC 95%
	CONTROL	EXPERIMENTAL	
RA control	76,4%	71,6% a 81,3%	76,4% 71,6% a 81,3%
RA experimental	96,9%	94,9% a 98,9%	96,9% 94,9% a 98,9%
RR	1,27	1,19 a 1,35	1,27 1,19 a 1,35
RRR	26,8%	18,6% a 35,5%	26,8% 18,6% a 35,5%
RAR	20,5%	15,2% a 25,7%	20,5% 15,2% a 25,7%
NNT	5	4 a 7	5 4 a 7
OR	9,63	4,71 a 19,70	9,63 4,71 a 19,70

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

En España sí hay clínicas de salud sexual, dependientes de grandes hospitales, donde se valore y trate la infección asintomática por *Clamidia trachomatis* rectal en hombres homosexuales. Posiblemente la adherencia al tratamiento sea mucho mayor en un estudio de estas características que en la vida real.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

*Estudio limitado a hombres (carga rectal de *Clamidia* puede ser similar en los 2 sexos)

*Estudio limitado a infección asintomática (la eficacia de A puede ser mayor si la infección es sintomática, con mayor presencia de células inflamatorias y transporte en ellas del antibiótico del tratamiento)

*Quizá la supervisión de la ingesta del antibiótico fuera mejorable; la entrega de blisters vacíos no quiere decir inequívocamente que el enfermo se haya tomado todo el tratamiento. Se podría adoptar el modelo implantado para el tratamiento de tuberculosis en Farmacia de Atención Primaria, con una mayor seguridad de la toma del antibiótico por el paciente.

*No hay datos sobre carga viral de VIH y de cantidad de CD4.

*Distintos métodos de detección del germen por PCR. Puede haber incluso una detección errónea del germen por inadecuada manipulación / introducción del hisopo (es una autodetección).

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?SÍ

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

Sí. El tratamiento con D produce mayor curación (NNT 5, de 4 a 7) y menos efectos adversos (NNH 9, de 5 a 29) que el tratamiento con A. No caros, no se describen eventos adversos graves.

El ensayo fue financiado por el Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud, y registrado en el Registro de Ensayos Clínicos de Australia y N Zelandia. El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, en la recopilación o análisis de los datos, o en preparación del manuscrito.