

RECOMENDACIÓN 1

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Enfermedad Meningocócica - 2018

PREGUNTA 1. RIFAMPICINA VERSUS CEFALOSPORINA DE 3ERA GENERACIÓN PARA PREVENIR CASOS DESPUÉS DE CONTACTO CON UNA PERSONA CON ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Pregunta solicitada: En niños y adultos en contacto con casos con Enfermedad Meningocócica ¿Se debe administrar como quimioprofilaxis Rifampicina en comparación a Ceftriaxona?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Meningococcal disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojadas en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE). Por lo tanto, al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba clasificada según intervenciones que comparadas.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes en riesgo (contacto con casos y portadores faríngeos) (Utilizado como evidencia indirecta)

Contacto con casos

- ↳ Contactos en la casa
- ↳ Niños o estudiantes que asistieron al mismo jardín infantil o escuela
- ↳ Personas que compartieron vaso con un caso
- ↳ Personas que compartieron transporte (por ej. avión, barco, bus o auto)

Portadores faríngeos

INTERVENCIÓN

Antibióticos

- ↳ Rifampicina

COMPARACIÓN

Cualquiera

Cefalosporinas de tercera generación.

- ↳ Ceftriaxona

Cefixime

DESENLACES

Disminución de portadores faríngeos (Utilizado como evidencia indirecta), Disminución de casos, y efectos adversos

Pregunta sugerida por el equipo metodológico

El equipo metodológico, tomando en cuenta consideraciones clínicas y la evidencia identificada para la pregunta sugerida, propone:

- Utilizar el estimador del efecto de la población más amplia: Pacientes en riesgo (contacto con casos y portadores faríngeos), manteniendo la población original para la estimación del riesgo basal.
- Ampliar la intervención a cefalosporinas de 3era generación, es decir incluir ceftriaxona + cefixime por su similitud clínica.
- En relación a los desenlaces, estos no fueron definidos en la pregunta solicitada, y no se cuenta con un set de desenlaces principales (Core Outcomes Set - COS) aplicables a esta pregunta. En base al análisis de desenlaces utilizados en las guías y revisiones analizadas (Mortalidad, ocurrencia de infección por meningococo, efectos adversos, erradicación de portación faríngea, ocurrencia de recaída y recolonización, ocurrencia de cepas resistentes), y la opinión del equipo metodológico, en consulta con el experto clínico se seleccionó disminución de casos (desenlace sustituto: disminución de portadores) y efectos adversos.

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 3 revisiones sistemáticas entre los años 2005 a 2016, las cuales incluyen 3 estudios (4-9), realizados entre los años 1988 a 2000; todos los estudios corresponden a ensayos controlados

aleatorizados. Mediante la revisión de guías clínicas pertinentes se identificaron 2 estudios primarios, no incluidos en ninguna revisión sistemática, que evaluaban cefalosporina de tercera generación (cefexime). Uno de ellos corresponde a un ensayo controlado aleatorizado.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Pregunta	Revisiones sistemáticas	Estudios primarios
Pregunta sugerida	3 [1-3]	4 estudios aleatorizados (7 referencias)[4-10]

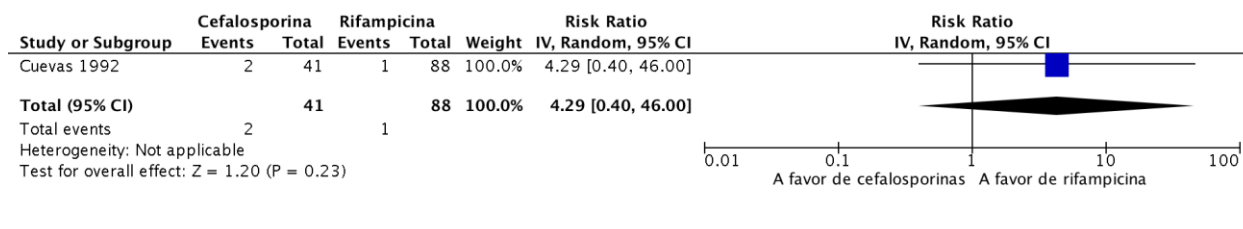
Ver resultados de "[Link a la pregunta en L-OVE](#)" en plataforma L-OVE

Estimador del efecto

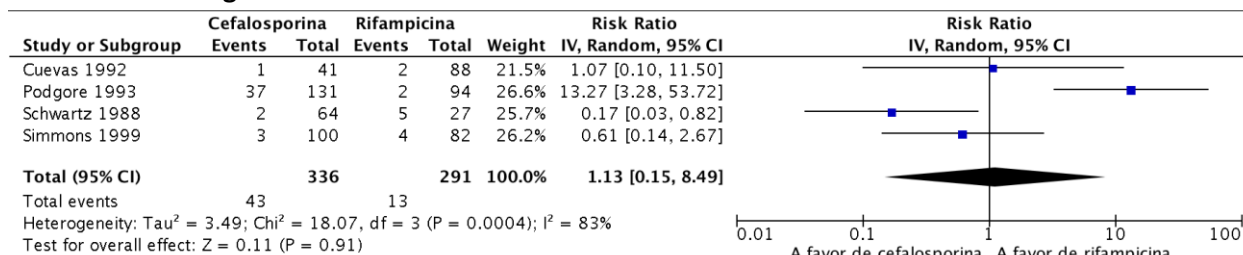
Ninguna revisión sistemática identificada incluyó todos los estudios primarios relevantes, por lo que se rehizo el metanálisis

Metanálisis

Mortalidad



Erradicación faríngea



Efectos adversos

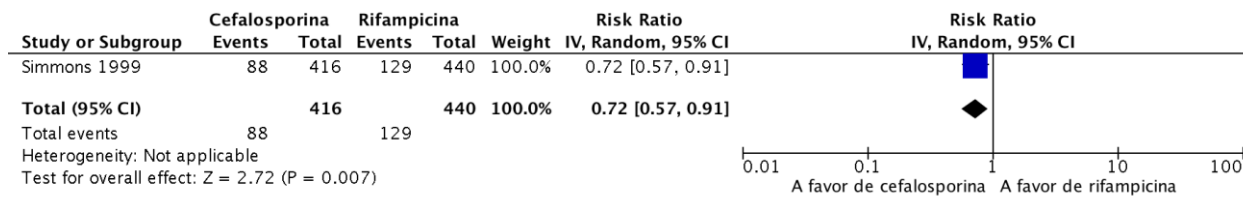


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

RIFAMPICINA VERSUS CEFALOSPORINA DE 3ERA GENERACIÓN PARA PREVENIR CASOS DESPUÉS DE CONTACTO CON UNA PERSONA CON ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA						
Pacientes	Pacientes en contacto con una persona con enfermedad meningocócica					
Intervención	Cefalosporina de 3era generación (ceftriaxona o cefixime)					
Comparación	Rifampicina					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON rifampicina	CON cefalosporina	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	1 estudio [6] (129 pacientes)	Tres muertes (una en el grupo rifampicina y dos en el grupo ceftriaxona). Ninguna asociada a enfermedad meningocócica.			--	--
Casos de enfermedad meningocócica (calculado a partir de erradicación de portación faríngea)	RR 1,13 (0,15 a 8,49) 4 estudios [4,6,8,10] (627 pacientes)	Alto riesgo (por ej. niños en contacto con un caso en su domicilio)			⊕○○○ ^{1,2,3,4} Muy baja	No está claro si existen diferencias entre rifampicina y cefalosporinas de tercera generación porque la certeza de la evidencia es muy baja.
		110 por 100.000	124 por 100.000	14 más (93 menos a 824 más)		
		Riesgo moderado (por ej. niños en contacto con un caso en jardín infantil o colegio)				
		20 por 100.000	23 por 100.000	3 más (17 menos a 150 más)		
		Riesgo bajo (Personas expuestas en vía pública o locomoción colectiva)				
		4 por 100.000	5 por 100.000	1 más (3 menos a 30 más)		
Efectos adversos**	RR 0,72 (0,57 a 0,91) 1 estudio [8] (856 pacientes)	212 por 1000	152 por 1000	60 menos (19 a 91 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La rifampicina se asocia a una mayor cantidad de efectos adversos comparado con cefalosporinas de 3era generación.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON rifampicina** están basados en un estudio [11]. En el caso de riesgo alto (niños en contacto en el hogar) se reportó que, de 5112 niños expuestos a un niño afectado, 33 contrajeron la enfermedad (tasa de ataque 0,645%) sin profilaxis efectiva. En el riesgo moderado (niños en contacto en jardín infantil o colegio) de 18,160 personas expuestas, 18 contrajeron la enfermedad (tasa de ataque de 0,099%). Finalmente, no se encontró información sobre el riesgo en el grupo con bajo riesgo (personas en contacto en transporte público, o personas que compartieron el vaso con un contacto), por lo que se utilizó un valor hipotético de un 20% del riesgo que presenta el grupo de riesgo moderado. Estimando un RR 0,17 de rifampicina vs placebo [3], la estimación del riesgo en pacientes que reciben profilaxis con rifampicina, en el de riesgo alto es de 0,11%, en el de riesgo moderado de 0,02% y en el de riesgo bajo de 0,004%. El riesgo **CON cefalosporinas** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

** Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido a que en cada extremo del intervalo de confianza podría involucrar una decisión diferente.

² Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo de los ensayos aleatorizados. Estos no describieron la forma de aleatorización, ocultamiento de secuencia ni ciego de pacientes/tratantes e investigadores.

³ Se disminuyó en un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que el efecto relativo corresponde al desenlace sustituto "erradicación faríngea". Además, existe incertidumbre en la estimación del riesgo basal, el cual proviene de un estudio con limitaciones. Además, el grueso del riesgo se observó en niños que estuvieron en contacto con otros niños, o en las madres de niños enfermos

⁴ Existe inconsistencia entre los distintos estudios (I²=83%)

Fecha de elaboración de la tabla: 2 de Agosto de 2017

Referencias

1. Abdelhamid AS, Loke YK, Abubakar I, Song F. Antibiotics for eradicating meningococcal carriage: Network meta-analysis and investigation of evidence inconsistency. *World Journal of Meta-Analysis*. 2016;4(4):77-87.
2. Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Prophylactic use of antibiotics for prevention of meningococcal infections: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2005;24(3):172-81.
3. Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;10(10):CD004785.
4. Schwartz B. Chemoprophylaxis for bacterial infections: principles of and application to meningococcal infections. *Reviews of infectious diseases*. 1991;13 Suppl 2:S170-3.
5. Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A, Fontaine RE, A'ashi J, Hightower AW, Broome CV, Music SI. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 1988;1(8597):1239-42.
6. Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK, Tillotson GS, Hart CA. Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. *The Journal of infectious diseases*. 1995;171(3):728-31
7. Hart CA, Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK, Tillotson GS. The use of ciprofloxacin to eradicate oropharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*: a preliminary report. *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*. 1992;11:167.
8. Simmons G, Jones N, Calder L. Equivalence of ceftriaxone and rifampicin in eliminating nasopharyngeal carriage of serogroup B *Neisseria meningitidis*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;45(6):909-11.
9. Simmons G, Jones N, Calder L. Comparison of ceftriaxone and rifampicin in eliminating nasopharyngeal carriage of serogroup B *Neisseria meningitidis* (abstract). *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1999;29:587.
10. Podgore JK, Girgis NI, El-Refai M, Abdel-Moneim A. A double-blind randomized trial of cefixime compared to rifampin in the eradication of meningococcal pharyngeal carriage in a closed population. *Journal of Tropical Medicine JTM*. 1993;2(5):41-45
11. De Wals, Philippe, et al. "Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts." *Journal of Infection* 3 (1981): 53-61.