

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

Autor/es (Apellido/s, Nombre/s, dependencia a la que pertenecen, e-mail)

Dirección de Calidad en los Servicios en los Servicios de Salud.

dcss@msal.gov.ar

Contexto

La leptospirosis es una zoonosis bacteriana causada por especies del género *Leptospira* que afectan a humanos y animales. Su reservorio lo constituyen los roedores y animales domésticos principalmente, y su transmisión ocurre por la contaminación de suelos y agua con la orina de estos animales. Su distribución es amplia en países tropicales incluyendo la región del Caribe, América Central y países de América del Sur.(3)

La mayoría de las infecciones son subclínicas o leves, pero puede ocasionar cuadros clínicos graves e incluso fatales. Situaciones particularmente graves de riesgo de infección las constituyen las inundaciones, ya que aumenta el contacto con aguas contaminadas por la orina de los animales vectores. (1)

Se realizó un informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sobre la profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de inundación a pedido de las autoridades del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

Pregunta: ¿Es efectiva la administración profiláctica de antibióticos en pacientes expuestos a alto riesgo de contagio de leptospirosis debido a una inundación?

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo.

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español, francés y portugués, a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados entre 2000 y 2013.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo y los anteriores a 1999.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

Debido al escaso número de estudios de alta calidad metodológica recuperados se decidió incluir trabajos con diseños de menor calidad tales como estudios poblacionales.

Se completó la búsqueda de ensayos clínicos actualizados, desde el año 2009 a la fecha.

Dada la urgencia y gravedad de la situación se solicitó colaboración a los miembros de RedARETS, UCEETS y RedETSA quienes han aportado información de gran ayuda. Se agradece enfáticamente a todos los miembros de estas redes que han compartido información con el equipo elaborador.

Cuadro 1: Estrategia de búsqueda

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
INAHTA	Leptospirosis	0	0
HTAi vortal	Leptospirosis	0	0
PUBMED	(leptospirosis) AND antibiotic prophylaxis	7	2
PUBMED	((leptospirosis) AND antibiotic) AND randomized	1	0

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

	clinical trial		
TRIP DATA BASE	leptospirosis prophylaxis	2	2 (duplicadas de pubmed)
	ECCAs	8	0
BVS	Leptospirosis profilaxis	14	2 RS (duplicadas),
MEDLINE/EBSCO	leptospirosis prophylaxis	34	2 RS (duplicadas)
COCHRANE DATA BASE	leptospirosis prophylaxis	3	1 (duplicada)
LILACS	Leptospirosis profilaxis	5	0
CRD	leptospirosis	7	2 (duplicadas)
ANVISA	leptospirosis	0	0
NICE	prophylaxis leptospirosis	0	0
Ministerio de Saúde de Brasil	leptospirosis	7	1 (Guía de manejo clínico)
TOTAL		88	2 RS (excluyendo duplicaciones)

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

Cuadro 2: Resultados

Estudio	Diseño/n/población/comparador	Punto final	Resultados	Limitaciones del estudio	Nivel de evidencia (CEBM)/ Grado (CEBM) o Fuerza (GRADE) de la recomendación
Brett-Major DM, Lipnick RJ. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009. (1)	<p>Revisión sistemática</p> <p>N: 3 ECCAs</p> <p>Takafuji 1984. Gonzales 1998. Segal 2000.</p> <p>Población: 1 (Takafuji) tropas expuestas (limitado en el tiempo)</p> <p>Otros dos: (Gonzales y Shegal) habitantes de regiones endémicas.</p> <p>Doxiciclina 200 mg vs placebo (2 estudios pre-exposición, 1 estudio post-exposición)</p> <p>Gonzales: Doxiciclina 200 mg única dosis vs placebo, post-exposición</p> <p>Shegal: Doxiciclina 100 mg cada 12 hs por dos veces vs placebo, pre-exposición.</p> <p>Takafuji: Doxiciclina 200 mg dosis única vs placebo, pre-</p>	<p><u>Primarios propuestos:</u></p> <p>Mortalidad global</p> <p>Mortalidad por leptospirosis</p> <p>Hospitalización (global)</p> <p>Hospitalización por leptospirosis (confirmada por lab)</p> <p>Entre los casos de hospitalización por Lept, necesidad de ARM.</p> <p><u>Encontrados:</u></p> <p>Infeción documentada mediante estudios de laboratorio.</p> <p>Enfermedad</p>	<p>. Para profilaxis preexposición. Outcome infección por leptospirosis identificada por lab: (Shegal-Takafuji) IC95%-OR: 0.28 (0,01 a 7,48).</p> <p>Para enfermedad clínica confirmada por lab : OR 0,44 (0,22 a 0,88)</p> <p>. Para profilaxis post-exposición: infección identificada por lab: OR 1.36 [0.52, 3.52]</p> <p>Infeción clínica confirmada por lab (: OR 0.39 [0.07, 2.13]</p> <p>. Para Efectos adversos leves:</p>	<p>Los 3 ECCAs mostraron reporte incompleto de los resultados clínicos, dudosa secuencia de alocación, balance de líneas de base poco claros, y dudoso reporte de fuentes de financiamiento.</p> <p>No datos sobre intención de tratar.</p> <p><i>Las poblaciones no coinciden con la solicitada (situación de inundación)</i></p>	Débil.

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

	exposición.	clínica con documentación mediante estudios de laboratorio. Efectos adversos	(Shegal-Takafuji) OR 11,33 (2,12 a 60,46)		
Guidugli F. 2009. (2)	Revisión sistemática- retirada de publicación (actualizada y reemplazada por 1)	-	-	-	-
Dechet AM, Parsons M, Rambaran M, Mohamed-Rambaran P, Florendo-Cumbermack A, et al. (2012) Leptospirosis Outbreak following Severe Flooding: A Rapid Assessment and Mass Prophylaxis Campaign; Guyana, January–February 2005. PLoS (3)	Evaluación rápida -en caso de brote epidémico de leptospirosis luego de una inundación- Estudio poblacional de cohorte retrospectivo (sin grupo control)	-	La evidencia a favor del tratamiento profiláctico con doxiciclina en dosis de 200 mg semanales (duración del tratamiento: hasta 3 semanas) es dudosa. Se registró una disminución de la gravedad de la infección (no así de la tasa de infección) con el uso de doxiciclina. Sin embargo no se puede relacionar claramente la campaña de quimioprofilaxis con la reducción de casos graves de	Diseño de cohorte sin grupo control (por tratarse de situación de emergencia) Gran riesgo de influencia de factores confundidores (descenso progresivo del nivel de las aguas, mejora de las medidas de saneamiento y limpieza de áreas afectadas, medidas preventivas alimentarias y en relación al consumo de agua).	Nivel de evidencia bajo.

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

			leptospirosis debido al diseño de este estudio.		
Practice Points Chemoprophylaxis with doxycycline in suspected epidemic of leptospirosis during floods: does this really work? 2010(4)	Estudio poblacional de casos y controles		Primer análisis: OR 0,43 (0,23-0,78) Una vez corregidos los factores de confusión: OR 0,77 (0,35 a 1,69)	Diseño del estudio	Nivel de evidencia bajo
Leptospirose: Diagnóstico e manejo clínico. Ministerio de Saúde de Brasil. 2009. (5)	Entre las recomendaciones sobre la profilaxis antibiótica no se encuentra la indicación de quimioprofilaxis post exposición a una situación de alto riesgo, como la representada por el contexto del pedido.				No se aplica

Interpretación de los resultados

Se analizaron 2 revisiones sistemáticas, una de las cuales (Guidugli F. 2009) (2) fue retirada de publicación y fue reemplazada por la de Brett-Major DM, Lipnick RJ.2009. (1) Esta revisión es considerada de calidad metodológica adecuada. Incluye 3 ensayos clínicos aleatorizados, con las siguientes características poblacionales : Población: (Takafuji) tropas expuestas (exposición limitada en el tiempo). Otros dos: (Gonzales y Sehgal) habitantes de regiones endémicas.

Las intervenciones fueron: Doxiciclina 200 mg vs placebo (2 estudios pre-exposición, 1 estudio post-exposición). Gonzales: Doxiciclina 200 mg única dosis vs placebo, post-exposición. Sehgal: Doxiciclina 100 mg cada 12 hs por dos veces vs placebo, pre-exposición. Takafuji: Doxiciclina 200 mg dosis única vs placebo, pre-exposición. Los resultados muestran la siguiente información:

Para profilaxis *pre-exposición*, infección por leptospirosis identificada por laboratorio: (Shegal- Takafuji) IC95%- OR: 0.28 (0,01 a 7,48) -No significativo-Para enfermedad clínica confirmada por laboratorio : OR 0,44 (0,22 a 0,88), significativo,

Para profilaxis *post-exposición*: infección identificada por laboratorio: OR 1.36 [0.52, 3.52] –No significativo- Para Infección clínica confirmada por laboratorio (: OR 0.39 [0.07, 2.13] –No significativo-

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

Para Efectos adversos leves: (Shegal- Takafuji) OR 11,33 (2,12 a 60,46)- Significativo.

Sin embargo 3 los ensayos clínicos (Takafuji 1984. Gonzales 1998. Segal 2000) incluidos en la misma presentan deficiencias metodológicas importantes. Los 3 ECCAs mostraron un reporte incompleto de los resultados clínicos, dudosa secuencia de alocación, balance de líneas de base poco claros, y dudoso reporte de fuentes de financiamiento. No hay datos sobre la intención de tratar. (1)

Las poblaciones no coinciden con la solicitada (situación de inundación, post-exposición).

Se incluyó en el análisis una Evaluación rápida y campaña de prevención rápida, por considerarse que presenta un análisis de una situación similar a la requerida (inundación). Este estudio posee la desventaja principal de tener un diseño de baja calidad metodológica: estudio de cohorte retrospectivo sin grupo control. En este estudio se sugiere la posibilidad de una reducción en la tasa de infecciones por leptospira luego de iniciada la campaña de quimioprofilaxis con doxiciclina, pero el gran número de factores de confusión no permiten extraer conclusiones firmes. (3)

Se analizó además un estudio poblacional de casos y controles en una población de alto riesgo que presenta inundaciones anuales y brotes epidémicos de leptospirosis asociados. En este estudio se administró doxiciclina 200 mg en forma semanal y se registró la incidencia de casos de leptospirosis. Un primer análisis mostró una asociación protectora a favor del grupo tratado con doxiciclina, OR 0,43 (0,23- 0,78), pero una vez corregidos los factores de confusión: OR 0,77 (0,35 a 1,69) esta asociación protectora se perdió. (4)

Se consultó también una Guía de manejo clínico sobre leptospirosis realizada en Brasil por la Secretaria de Vigilancia en Salud del Ministerio de Salud de Brasil, en la que no se encuentra indicación de iniciar quimioprofilaxis en forma posterior a la exposición a la situación de riesgo por no considerarse una medida efectiva. (5)

Conclusiones

La evidencia analizada no permite determinar si existen beneficios claros en relación al uso de doxiciclina 200 mg semanal en forma profiláctica para evitar la infección por leptospirosis en caso de inundación, luego de la exposición al factor de riesgo. En cambio sí se observó aumento de efectos adversos leves (náuseas y vómitos) con el empleo de dicho antibiótico. Se necesitan nuevos ensayos clínicos controlados y aleatorizados de alta calidad metodológica para poder esclarecer la efectividad de la quimioprofilaxis de casos de leptospirosis epidémica relacionados a inundaciones.

Intervención no recomendada evidencia heterogénea impide extraer conclusiones sobre beneficio clínico en este momento-

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

Referencias Bibliográficas

1. Brett-Major DM, Lipnick RJ. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue. 3. Art. No.: CD007342. DOI: 10.1002/14651858.CD007342.pub2.
2. Guidugli F, Castro AA, Atallah ÁN. Antibiotics for preventing leptospirosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD001305. DOI: 10.1002/14651858.CD001305.pub2
3. Dechet AM, Parsons M, Rambaran M, Mohamed-Rambaran P, Florendo-Cumbermack A, et al. (2012) Leptospirosis Outbreak following Severe Flooding: A Rapid Assessment and Mass Prophylaxis Campaign; Guyana, January–February 2005. *PLoS ONE* 7(7): e39672. doi:10.1371/journal.pone.0039672"
4. Bhardwaj P, Kosambiya JK, Vikas KD, Karan J: Practice Points Chemoprophylaxis with doxycycline in suspected epidemic of leptospirosis during floods: does this really work? *African Health Sciences* 2010; 10(2): 199 – 200.
5. Guía Leptospirose: Diagnóstico e manejo clínico. Ministerio de Saúde de Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil. 2009.

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

Anexos

Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

1. Yo, Verónica Sanguine, declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:
 - a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
 - b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
 - c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
 - d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
 - e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
 - f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

(firma)

(fecha)

2. Yo, Victoria Wurcel, declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- g. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- h. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- i. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- j. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- k. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- l. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

(firma)

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

(fecha)

3. Yo, Analía Amarilla, declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- m. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- n. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- o. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- p. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- q. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- r. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

(firma)

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

(fecha)

Anexo 2. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford¹)

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo); RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuales con > 80% seguimiento; regla de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

						multivía.
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
B	2b	Estudios de cohorte individuales o ECCAs de baja calidad (por ej: < 80 % de seguimiento)	Cohorte retrospectiva o seguimiento del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte exploratoria con buen patrón de referencia derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes, limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estratificación adecuada	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013

C	4	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§)	Series de casos y cohorts de mala calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”

¹ <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE working group)²

Fuerza de la recomendación	Calidad de la Evidencia	Balance entre efectos deseables e indeseables	Preferencias	Consumo de recursos o costo
Fuerte	Alta Moderada	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumbre	Tiende a ser moderado o bajo
Débil	Baja Muy baja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumbre	Tiende a ser elevado

² <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Profilaxis
antibiótica para la leptospirosis en caso de desastre natural (inundación)

Fecha de realización

9/4/2013