

# Tratamiento eficaz del cólera en adultos con una dosis única de azitromicina

Saha D, et al. N Engl J Med. 2006; 354:2452-2462.

## Objetivo

Evaluar la efectividad de una dosis única de azitromicina comparándola con su equivalente de ciprofloxacina para el tratamiento de cólera en adultos.

## Diseño

Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego.

## Lugar

Centro Internacional de Investigación para Enfermedades Diarreicas. Dhaka, Bangladesh.

## Pacientes

Varones (n=198) de 18 a 60 años que tenían diarrea acuosa de menos de 24 horas de evolución con deshidratación severa (evidencia de shock hipovolémico) tasa evacuatoria elevada (volumen de diarrea mayor a 20mL/kg de peso durante cuatro horas de observación desde que se iniciara la hidratación) y aislamiento de *Vibrio cholerae* O1 u O139 en el cultivo de heces.

## Intervención

Se aleatorizó en dos grupos a los pacientes para recibir: 1) una dosis única de dos tabletas de 500mg de azitromicina y una formulación placebo de ciprofloxacina (n=97); 2) dos tabletas de 500mg de ciprofloxacina y una formulación placebo de azitromicina (n=98).

## Medición de resultados principales

Los resultados principales fueron el éxito clínico de la terapia (definido como el cese de las heces líquidas dentro de las 48 horas después de la administración de la droga bajo estudio) y el éxito bacteriológico de la terapia (definido como la imposibilidad de aislar el *V. cholerae* O1 y O139 de una muestra de las heces o hisopa-

do rectal dentro de las 48 horas luego de administrada la droga bajo estudio). El análisis de los resultados principales fue por intención de tratar.

## Resultados principales

De los 198 pacientes incluidos en el estudio, se retiraron del grupo "azitromicina" dos pacientes, y del grupo "ciprofloxacina" un paciente por no aislarse *V. cholerae* en cultivo de heces. Se retiraron posteriormente nueve pacientes en el grupo "azitromicina" y cuatro en el grupo "ciprofloxacina".

**Tabla 1:** Respuesta al tratamiento de Cólera según el tratamiento con Azitromicina vs. Ciprofloxacina

Resultados por grupo (Nro de pacientes y %)	Azitromicina	Ciprofloxacina	Diferencia absoluta (IC95%)	NNT (IC95%)
Éxito clínico	71 (73%)	26 (27%)	46% (33 a 58)	2,2 (1,7 a 3)
Éxito bacteriológico	76 (78%)	10 (10%)	68% (56 a 77)	1,5 (1,3 a 1,8)

## Resultados secundarios

Los pacientes que fueron tratados con azitromicina tuvieron una menor duración de la diarrea (42 horas menos en promedio;  $p < 0,001$ ) y menor número de vómitos (24 episodios menos;  $p < 0,001$ ). Además, 30 personas menos del grupo azitromicina requirieron fluidos endovenosos (IC95% 17 - 43;  $p < 0,001$ ).

## Conclusiones

Una dosis única de azitromicina fue efectiva clínica y bacteriológicamente en el tratamiento del cólera severo en adultos, a diferencia de una dosis de ciprofloxacina que no fue eficaz en el tratamiento del cólera producido por la cepa O1.

**Fuente de financiamiento:** Subvención de Pfizer, National Institute of Allergy and Infectious Diseases y Wellcome Trust.

## Comentario

Hasta 1977 no se había reportado resistencia clínicamente significativa al cólera. En 1979 se aislaron cepas multiresistentes en Tanzania y posteriormente en 1980, en Bangladesh. Los patrones de resistencia para los serotipos O1 y O139 varían sustancialmente dependiendo de la región, el patrón de uso antibiótico y el momento. Se ha observado una relación entre el grado de uso del antibiótico y el incremento de su resistencia, el que luego declina sin ningún cambio en su patrón de uso<sup>1</sup>. Este fenómeno sugiere que existe un extenso número de genes relacionados a la resistencia y que se relacionan con perfiles de resistencia muy variables que aparecen, desaparecen y reaparecen.

El presente ensayo clínico controlado aleatorizado surge como una alternativa terapéutica en Bangladesh, frente a la elevada resistencia del *V. cholerae* a antibióticos ampliamente usados como las tetraciclinas, trimetropima sulfametoxazol, furazolidona e inclusive ciprofloxacina y sobre la base de estudios previos realizados con azitromicina en niños<sup>2</sup>. Metodológicamente se pueden hacer las observaciones de que los dos grupos no eran exactamente iguales, al igual de que existe cierto conflicto de interés por la subvención de Pfizer. Respecto de la primera cuestión, estas diferencias no

tuvieron influencia en los resultados al demostrarse por análisis de regresión logística que el tratamiento con drogas que había recibido el paciente fue el más importante predictor de resultado clínico; y de la segunda, Pfizer solo financió parte de la droga utilizada y no intervino en ninguna otra fase de la investigación. Salvo lo mencionado, el estudio cumple con los requisitos de validez, ya que fue aleatorizado y se analizó por intención de tratar. Los resultados fueron relevantes, lo que demuestra la eficacia del tratamiento y su aplicabilidad al poder extrapolarse los resultados a nuestros pacientes con cólera resistente a los antibióticos comunes.

## Conclusiones del comentarista

El tratamiento con una dosis única de azitromicina demuestra eficacia clínica y bacteriológica en pacientes adultos con cólera, siendo una estrategia costo efectiva. Pero frente a la elevada y rápida aparición de resistencia por parte del *V. Cholerae*, los mayores esfuerzos deben estar dirigidos al acceso a agua segura y mejora de las prácticas de higiene.

Juan Spelucin Runciman [ Departamento de Pediatría del Hospital Regional del Cusco-Perú. ]

Spelucin Runciman, J. Tratamiento eficaz del cólera en adultos con una dosis única de azitromicina. Evid. actual. pract. ambul. 9(4):105. Jul-Ag 2006. Comentado de: Saha D., Karim M. M., Khan W. A., Ahmed S., Salam M. A., Bennis M. L. **Single-Dose Azithromycin for the Treatment of Cholera in Adults.** N Engl J Med. 2006; 354: 2452-2462. PMID: 16760445

## Referencias

- Glass RI et al. Plasmid-borne multiple drug resistance in *Vibrio cholerae* serogroup O1, biotype El Tor: Evidence for a point-source outbreak in Bangladesh. J Infect Dis 1983;147: 204-209.
- Khan WA. et al. Comparison of single-dose azithromycin and 12-dose, 3-day erythromycin for childhood cholera: a randomised, double-blind trial. Lancet 2002; 360: 1722-7.

