

## COMUNICACIÓN

# Pruebas de susceptibilidad de *Vibrio cholerae* a los antimicrobianos, una herramienta útil en el control de la enfermedad

Dra. Rosa Isabel Bermúdez Alemán<sup>1</sup>, Dra. Calixta Rosa Hernández del Sol<sup>2</sup>, Dra. Zandy Mesa Delgado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Asistencial “Celestino Hernández Robau”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>2</sup>Hospital Ginecoobstétrico “Mariana Grajales”, Santa Clara

### Señor director:

En el siglo XIX el cólera se propagó desde el delta del Ganges, en la India, a todo el mundo. Seis pandemias posteriores cobraron la vida de millones de personas en todos los continentes. Para el año 1961 se originó la séptima pandemia de cólera en Indonesia y se extendió a gran parte de Asia, de Europa Oriental y del continente africano; llegó a América en el año 1991.<sup>1</sup>

A pesar de los esfuerzos de muchos países el cólera se propaga por el mundo. En el año 2010 se confirmó la emergencia de cólera en el Caribe, específicamente en Haití;<sup>2,3</sup> posteriormente se extendió a Santo Domingo y, en junio de 2012, a Cuba, después de 131 años sin notificaciones en el país.<sup>4</sup>

La experiencia acumulada en el ámbito internacional demuestra que es imposible evitar la introducción del cólera en un país; sin embargo, su propagación es prevenible cuando el sistema de vigilancia está fortalecido y se aplican medidas de prevención y control apropiadas.<sup>5</sup>

La característica clínica distintiva del cólera son las diarreas acuosas, voluminosas e indoloras. La mayoría de los individuos infectados por el *Vibrio cholerae* solo presentan síntomas ligeros indistinguibles de los causados por otras infecciones intestinales. En los pacientes que presentan enfermedad grave el volumen de las diarreas puede exceder los 250ml/kg de peso en 24 horas, lo que lleva a una pérdida importante de líquido y de electrolitos con deshidratación y, en casos severos, colapso vascular, choque y muerte en un índice del 50%.<sup>6</sup>

La piedra angular en el tratamiento del cólera es la restitución de los fluidos. El uso de antimicrobianos es un adjunto y no un componente esencial pues reduce el volumen y la duración de las diarreas al menos en un 50%.<sup>6</sup>

Un enfermo de cólera en la etapa aguda excreta de  $10^7$  a  $10^8$  organismos por gramo de heces y puede permanecer infeccioso por días. En ausencia de terapia antimicrobiana la eliminación de bacilos puede continuar hasta una a dos semanas después de la recuperación y, en algunos casos, por un tiempo mayor.<sup>6</sup> Si la diarrea persiste ocho horas después del inicio de la administración del fármaco debe sospecharse resistencia.<sup>7</sup>

Debido a que la resistencia a los antimicrobianos ha ido en aumento en muchas partes del mundo, es importante determinar la sensibilidad a los antimicrobianos de *Vibrio cholerae* al inicio de la epidemia y monitorearla periódicamente.<sup>8</sup> El laboratorio debe probar periódicamente solo los agentes antimicrobianos que estén disponibles en el país o los recomendados como eficaces en el tratamiento del cólera.

Los agentes antimicrobianos de primera línea recomendados por la OPS (Organización Panamericana de la Salud) para el tratamiento del cólera son: doxiciclina (para adultos) y azitromicina o eritromicina (para embarazadas y niños). Las drogas de segunda línea son: ciprofloxacina o azitromicina para adultos y ciprofloxacina o doxiciclina para niños.<sup>9</sup>

La selección de los agentes antimicrobianos apropiados para la prueba de sensibilidades es una decisión de cada laboratorio en consulta con las autoridades de salud encargadas del control de esta enfermedad en cada localidad.<sup>9</sup>

La técnica de difusión de discos es el método más comúnmente utilizado para determinar la sensibilidad a los antimicrobianos, pero los puntos de corte para interpretar las zonas de inhibición para *Vibrio cholerae* O1 fueron establecidos por la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) solo para ampicilina, tetraciclina, trimetoprim/sulfametoxazol, sulfonamidas y cloranfenicol. La interpretación de sensible, intermedio y resistente correlacionan bien con los resultados determinados por microdilución en caldo.<sup>9</sup>

La tetraciclina es representativa de todas las tetraciclinas y el resultado se puede extrapolar a doxiciclina. No se recomienda el uso del método de difusión por discos para doxiciclina porque existe pobre correlación con los resultados de CIM (concentración mínima inhibitoria).<sup>9</sup>

La furazolidona es una opción para el tratamiento de las infecciones por *Vibrio cholerae* en aquellos laboratorios que no cuenten con discos de esta droga; el disco de nitrofurantoina de 300ug puede ser una opción para evaluar la sensibilidad a los nitrofuranos. Estas drogas, al igual que la ciprofloxacina, no cuentan con puntos de corte del CLSI para *Vibrio cholerae*; hasta el momento son utilizados los límites propuestos por el CLSI para *Vibrio* spp. no cholerae, que son equivalentes a los utilizados para Enterobacterias.<sup>10</sup>

En el caso particular de los macrólidos (eritromicina y azitromicina), que son drogas de primera línea para el tratamiento de las infecciones por *Vibrio cholerae*, no debe usarse el método de difusión por discos porque hay pobre correlación con la CIM. Esto se debe, principalmente, a que la CIM del antimicrobiano que separa las bacterias sensibles de las resistentes se establece en base a varios criterios, entre ellos, las concentraciones que alcanza el fármaco en suero a dosis habituales, sin tener en cuenta las concentraciones alcanzadas en otros fluidos biológicos, limitación de particular trascendencia en macrólidos frente a *Vibrio cholerae*. A este efecto se le suma que los macrólidos poseen mayor actividad intrínseca a pH alcalino (propio de intestino delgado) que a pH sérico.

En el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Ginecoobstétrico "Mariana Grajales" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, se determinó la susceptibilidad antimicrobiana a 77 cepas de *Vibrio cholerae* O1 *Ogawa* aislado de pacientes ingresados en el Hospital Pediátrico "José Luis

Miranda" de la misma ciudad. Los resultados mostraron 100% de resistencia al ácido nalidíxico, 96.1% al trimetoprim/sulfametoxazol, 76.62% a la ampicilina y 3.89% a la tetraciclina. No se encontró resistencia al cloranfenicol y a la ciprofloxacina. Los patrones de resistencia encontrados confirman que los antibióticos utilizados en los pacientes durante en evento de cólera en la Provincia de Villa Clara son adecuados.

El uso de agentes antibióticos como profilácticos ha sido propuesto. El raciocinio es que si se consiguen altos niveles intestinales de un agente antibiótico cerca del período de más alto riesgo de adquirir la enfermedad por contactos caseros se podría reducir la transmisión. La revisión de la literatura no apoya la quimioprofilaxis masiva por múltiples razones, pero la quimioprofilaxis selectiva (focos familiares, instituciones cerradas, etc), en dependencia de la situación local, es de gran utilidad, porque permite abortar la infección y disminuir estados de portador en infecciones inaparentes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvajal AC, Oletta López JF. Cólera: una amenaza para la región. Red Soc Científ Méd Venezuela [Internet]. 2010 Nov 14 [citado 29 Sept 2011]; Not Epidemiológicas N° 25. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/texcom/colera/ACarvajal.pdf>
2. Fuster Callaba CA, Marquetti Fernández MC. Descripción de las experiencias de las brigadas de control de vectores durante la epidemia de cólera en Haití. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2013 [citado 18 May 2014]; 65(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602013000100011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602013000100011)
3. Piarroux R, Barraix R, Faucher B, Haus R, Piarroux M, Gaudart J, et al. Understanding the cholera epidemic, Haiti. Emerg Infect Dis [Internet]. 2011 [citado 8 Jun 2012]; 17(1): 1161-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762567>
4. Estrada Paneque MU, Estrada Vinajera G, Vinajera Torres C. Cólera. Contexto clínico-epidemiológico y social. A propósito del brote epidémico en Granma, Cuba. Multimed [Internet]. 2012 [citado 19 Dic 2014]; 16(4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://temas.sld.cu/colera/2014/04/22/colera-contexto-clinico-epidemiologico-y-social-a-proposito-del-brote-epidemico-en-granma-cuba/>
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Plan de Prevención y enfrentamiento al cólera Holguín: MINSAP; 2010.
6. Matthew BL, Nataro JP, Cherry J, Harrison N, Kaplan M. Text book of pediatric infectious diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2009.
7. García-Lázaro M, Almodóvar Pulido MC, Rivero A, Torre-Cisneros J. Cólera y otras infecciones del género *Vibrio*. Medicine [Internet]. 2010 [citado 13 Jun 2011]; 10(52): 3489-96. Disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/pdf/Colera\\_actualizaci%C3%B3n\\_Medicina2010.pdf](http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/pdf/Colera_actualizaci%C3%B3n_Medicina2010.pdf)
8. Perrilla MJ, Ajello G, Bopp Ch, Elliott J, Facklam R, Knapp JS. *Vibrio cholerae*. Confirmación de la identificación y pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos. En: Manual de laboratorio para la identificación y pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos de patógenos bacterianos de importancia para la salud pública en el mundo en desarrollo [Internet]. Atlanta: WHO/CDS/CSR/RMD; 2003. p.151-171 [citado 7 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/texcom/colera/manuallabcap9.pdf>

9. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Manual de Procedimientos. Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en *Vibrio cholerae* [Internet]. Argentina: INEI-ANLIS; 2010 [citado 7 Abr 2012]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2013/03/Manual-de-Pruebas-de-Sensibilidad-Vibrio-cholerae-INEI-Malbr%C3%A1n-FINAL.pdf>
10. Institute for Drug Resistance. Clinical Laboratory Standards Institute Antimicrobial Susceptibility Testing Twentieth Informational Supplement [Internet]. Massachusetts: University of Medical School; 2013 [citado 7 Abr 2014]. Disponible en: <http://drug-resistance.org/researcher-resources/research-resources-ratings/antibiotic-resistance-testing/clinical-laboratory-standards-institute-antimicrobial-susceptibility-testing>

Recibido: 23-9-2015

Aprobado: 26-11-2015

**Rosa Isabel Bermudez Alemán.** Hospital Asistencial "Celestino Hernández Robau". Cuba No. 564 e/ Barcelona y Hospital. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50100 Teléfono: (53)(42)279401 [rosaibel@infomed.sld.cu](mailto:rosaibel@infomed.sld.cu)