

COLERA

La octava pandemia vista en un contexto histórico

La rehidratación oral: un milagro moderno

En el año 1991 se desató en el Perú la octava pandemia mundial de cólera. Esta enfermedad, que en cada una de sus anteriores apariciones en la historia de la humanidad ha dejado como macabro balance índices de mortalidad de más de 50%, en esta ocasión ha visto reducido dramáticamente su poder homicida.

Efectivamente, la mortalidad en la epidemia de Calcuta en

1961, que superó el 50%, fue prácticamente igual a la registrada en Moscú en 1931, mientras que treinta años más tarde, para este último brote de la enfermedad en 1991 en Lima, sobre un total de más de 300.000 casos, se registraron tasas de sobrevivencia superiores a 98%.

Esta epidemia, que en el curso de un año se ha extendido por toda América Latina y que amenaza con atacar muy



Figura 1. Casos de cólera en América (en negro el número de casos en 1991; en rojo, los casos hasta junio de 1992). Fuente: Organización Panamericana de la Salud (OPS).



Desagüe en la ciudad de Lima. -El cólera en el Perú, OPS-

pronto Norteamérica, ya ha ocasionado más de 600.000 casos (**figura 1**).

Condiciones de saneamiento ambiental deficientes, déficit de agua potable y un bajo nivel de educación en la comunidad, han permitido que la enfermedad se extienda a lo ancho y largo del continente de manera galopante (**fotografías**).

Se ha estimado que la inversión en saneamiento, en purificación del agua para consumo humano y en infraestructura de salud, necesaria para eliminar el riesgo de cólera de la región, superaría los 200.000 millones de dólares en los próximos 12 años. Sin embargo, medidas a corto plazo como la cloración del agua, o la más costosa de tratamiento del agua de consumo por ebullición pueden, en alguna medida, disminuir la posibilidad de diseminación de la enfermedad.

Recientemente, incluso, se ha sugerido que la exposición del agua a la luz solar reduce, de manera significativa, la supervivencia del *Vibrio cholerae*; estos informes, sin embargo, no son lo suficientemente concluyentes como para recomendar una medida tal a nivel masivo.

El éxito alcanzado en el Perú, frente a una epidemia totalmente inesperada y de una virulencia jamás vista, tiene por lo tanto un extraordinario valor. Este hecho es el fruto de una sucesión de pequeños avances en la elucidación de la fisiopatología de la enfermedad y en su tratamiento, alcanzados a lo largo de los años.

Desde la primera aparición del cólera en Inglaterra durante el curso de la segunda pandemia, hacia 1831, el médico William Brooke O'Shaughnessy postuló, con base en la medición de electrólitos en las heces de los pacientes, siguiendo métodos rudimentarios, que el defecto fisiopatológico básico de la enfermedad radicaba en la pérdida masiva de líquidos a través del intestino. O'Shaughnessy llegó a postular, un año después, que el tratamiento debía basarse en la reposición de fluidos por vía intravenosa e incluso calculó las concentraciones de sodio, potasio, clo-

ruo y bicarbonato que deberían contener las soluciones. La exactitud de sus cálculos resulta impresionante, cuando se comparan con las recomendaciones actuales de la Organización Mundial de la Salud en cuanto a composición de líquidos para hidratación parenteral en casos de cólera.

No fue sin embargo O'Shaughnessy quien implementó la terapia de reposición intravenosa de líquidos. En 1832 el escocés Thomas Latta informó en *Lancet* del éxito alcanzado con la infusión de líquidos a través de una cánula insertada en una vena, en una paciente aquejada de cólera. Su informe, acompañado de elogiosos comentarios editoriales, fue no obstante olvidado por la comunidad médica. El tratamiento de la enfermedad siguió fundamentándose en la aplicación de leche de magnesia, aceite de castor y calomel, con resultados catastróficos. En efecto, estos tratamientos, aunque probablemente bien intencionados, se acompañaron de tasas de mortalidad cercanas a 70%.

En los primeros años del siglo XX, Leonard Rogers, en Calcuta, revivió los aportes de O'Shaughnessy y Latta, y haciendo uso de la infusión intravenosa de solución salina moderadamente hipertónica, observó una buena respuesta en los enfermos de cólera. Para 1910, informó haber reducido la tasa de mortalidad a cerca de 30%.

Posteriormente, y gracias al aporte de Andrew Watson Sellards, quien sugirió la adición de bicarbonato a la mezcla utilizada, el mismo Rogers observó, hacia 1917, una tasa de mortalidad de 17%.

Nuevamente el escepticismo médico cubrió con el velo del olvido los recientemente alcanzados logros y durante cuatro décadas la terapia de hidratación parenteral no mereció mayor atención.

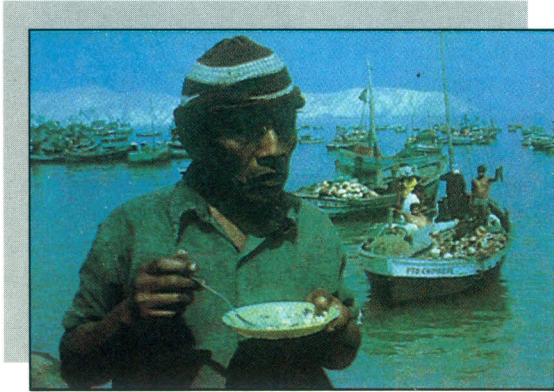
Sólo hasta comienzos de la década de 1960 y después de que algunos informes aislados confirmaron las bondades de la administración de líquidos por vía intravenosa, esta terapia se vino a consolidar y a difundir como primera línea de tratamiento en la enfermedad diarreica aguda.

Por esos años se establecieron dos grandes centros de estudio del cólera en el subcontinente indio. Uno en Dacca (hoy capital de Bangladesh) y otro en Calcuta. Este último bajo la tutela de la escuela del Johns Hopkins. A partir de entonces, la gran mayoría de la investigación básica, clínica y epidemiológica, y los avances derivados de ellas, saldría de allí, de una de las áreas geográficas que a lo largo de la historia se ha visto más azotada por el flagelo de la enfermedad.

Hasta ese momento el curso natural de la enfermedad era idéntico al que había sido descrito más de un siglo atrás. Los enfermos seguían muriendo de choque hipovolémico, de acidosis y edema pulmonar o, más tardíamente, de las complicaciones derivadas de la uremia por necrosis tubular aguda, secundaria a severa hipoperfusión renal.

Si bien la reposición de líquidos modificaba drásticamente el ominoso sino de la enfermedad, las pérdidas masivas y rápidas (alrededor de un litro por hora) seguían permitiendo que el cólera cobrara una aterradora cuota de muerte.

En 1963 se escaló un nuevo peldaño en la batalla. Bradley Sack demuestra la susceptibilidad de *Vibrio cholerae* a la tetraciclina y Charles Carpenter, en Calcuta, realiza los primeros estudios clínicos con la droga. El éxito fue notable; el período de diarrea y la consecuente pérdida de



Consumo de ceviche en Chimbote. -El cólera en Perú, OPS-

líquidos se redujo 60%. Esta ostensible disminución se acompañó de menos complicaciones y de una menor tasa de mortalidad.

En este punto de la evolución del tratamiento, la enfermedad parecía estar casi completamente controlada. Algunos problemas logísticos ofrecían, sin embargo, dificultades. Uno de ellos era el inmenso volumen de líquidos para administración endovenosa que era requerido para el tratamiento de cada uno de los pacientes; de hecho, en el curso de la enfermedad, un solo individuo puede llegar a necesitar entre 10 y 30 litros para reponer las pérdidas ocurridas por vía intestinal. Si esta situación particular se traslada al contexto de una epidemia, será fácil imaginar la dificultad que representa el tratamiento en escala masiva.

La toxina del *V. cholerae* actúa a través de estimulación de la adenilato ciclasa, promoviendo una abundante secreción de agua y electrolitos desde la célula hacia el lumen intestinal. El volumen de pérdida hídrica es supremamente alto y la reposición de estos líquidos por vía oral, dada la extrema limitación en su absorción, no es suficiente para obtener un balance positivo.

El conocimiento de un principio fisiológico simple vendría a modificar radicalmente los esquemas de tratamiento de la enfermedad. La demostración, por esa época, del hecho de que la glucosa incrementa la absorción de sodio y agua en el lumen intestinal, motivó la posterior realización de estudios clínicos en áreas endémicas para evaluar la eficacia de

las soluciones modificadas con la adición de glucosa.

Una solución compuesta por 20 g de glucosa, 3,5 g de cloruro de sodio, 1,5 g de cloruro de potasio y 2,5 g de bicarbonato de sodio por cada litro de agua, administrada oralmente y de manera constante, demostró tener la capacidad de reponer de manera efectiva las pérdidas de líquidos en los pacientes aflitos de cólera.

Este esquema de tratamiento, depurado y perfeccionado en los centros de investigación de Dacca y Calcuta, demostró contundentemente su eficacia hacia 1971, en la guerra de Bangladesh, durante la cual, y afrontando las más adversas circunstancias, 4.000 enfermos de cólera fueron tratados con el método de la rehidratación oral, dando como resultado tasas de mortalidad de 4%. Un hecho hasta entonces jamás visto en el curso de las epidemias de la enfermedad.

Entre tanto, el descubrimiento de la existencia de una toxina del *V. cholerae* (ya supuesta desde 1892 por Pfeiffer), realizado por Craig a mediados de la década del 60, le otorgaba un nuevo cariz a la investigación sobre el mal. El aislamiento y posterior purificación de la toxina, que en estudios animales demostró ser la responsable de la pérdida de líquidos, hizo pensar a los científicos que mecanismos similares pudieran estar implicados en la génesis de otras enfermedades caracterizadas por diarrea. En efecto, fueron aisladas toxinas similares producidas por *E. coli*, y los avances terapéuticos logrados en el cólera devinieron aplicables a otras patologías similares. Se abría además la posibilidad real de abrazar el anhelado sueño de una vacuna contra la enfermedad.

Sobre este punto, se han logrado algunos avances interesantes.

Desde 1884, ya se había comenzado a administrar vacunas a base de *V. cholerae* vivo atenuado. Este procedimiento generalmente era efectuado a través de exposición al calor y posterior conservación en fenol.

El principio general de inmunización no se ha modificado significativamente hasta nuestros días. Las vacunas parenterales disponibles hoy, confeccionadas con *V. cholerae* muertos, son capaces de inducir excelente antigenicidad; sin embargo su eficacia no supera el 50% y su período de cubrimiento se encuentra entre tres y seis meses.

Un enfoque reciente en la inmunización contra el cólera, es el uso de vacunas "vivas", atenuadas, para ser administradas por vía oral. Uno de estos prototipos es la vacuna conocida como **CVD 103-HgR**.

Esta vacuna consiste en vibriones derivados de la cepa *Inaba*, inactivados a través de delección del gen que codifica para la subunidad A de la toxina.

En un informe reciente, proveniente de la Facultad de Medicina Tropical de la Universidad Mahidol de Bangkok, Tailandia, la administración de la vacuna viva atenuada a voluntarios civiles y a soldados tailandeses, no indujo un

aumento tan importante en los títulos de anticuerpos, como se había informado previamente en voluntarios de países como Estados Unidos o Suiza.

Al parecer, la presencia de títulos altos de anticuerpos previos a la administración de la vacuna, indicando una exposición anterior al microorganismo, así como el sobrecrecimiento de otras especies de bacterias en la luz del intestino, reducen la eficacia de la vacuna.

Otra novedosa táctica de inmunización es el uso de los llamados "portadores" de antígenos. Bacterias como *Y. enterocolitica*, que posee gran tropismo por el sistema linfático y los ganglios a nivel intestinal, han sido utilizadas como portadores de genes del *V. cholerae*. *Yersinia*, al recibir dentro de su ADN un plásmido que contiene la secuencia codificadora de la toxina del cólera, puede desencadenar una respuesta inmune "amplificada" a la toxina, al transportarla protegida de la inactivación, dentro de su composición genómica.

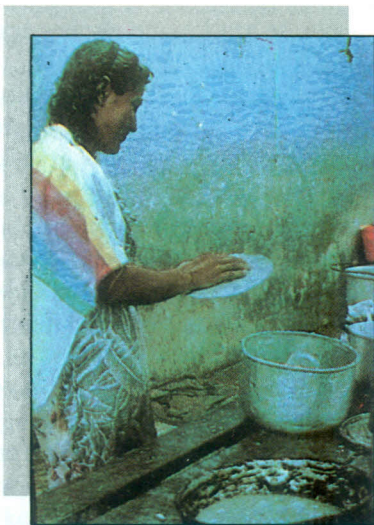
Proveniente de la Universidad de Lovaina en Bruselas, Bélgica, un grupo de investigadores encabezado por el doctor Marc Van Damme, informa en *Gastroenterology* de los significativamente altos niveles de anticuerpos alcanzados en animales de experimentación inoculados con una vacuna diseñada mediante manipulación genética de *Y. enterocolitica*. En los animales no sólo se elevaron los

El éxito peruano en el manejo de la epidemia de cólera es el fruto de una serie de logros alcanzados a lo largo de la historia.

niveles de anticuerpos IgG específicos en sangre, sino que también se indujo una notable respuesta de IgA a nivel de la mucosa intestinal.

Es muy posible que, aunque no exista hoy una vacuna ideal para aplicación en humanos, la inmunización activa masiva en corto tiempo formará parte del arsenal en la batalla contra la enfermedad.

En el momento actual, el éxito sin precedentes registrado en el Perú es el resultado de una afortunada síntesis de acontecimientos ya decantados y consolidados por la experiencia clínica en otras latitudes. En estos días, en los que en cualquier momento la octava pandemia cruzará la frontera del río Grande, la experiencia médica peruana es una lección anticipada para Norteamérica.



Aseo de los utensilios de cocina en Iquitos.
-El cólera en el Perú, OPS-

Referencias:

Journal of Infectious Diseases

166: 2-14 (julio), 1992

165: 1042-1048 (junio), 1992

Gastroenterology

103: 520-531 (agosto), 1992

699-702 (agosto), 1992

Lancet

340: 20-21 (julio 4), 1992

28-33 (julio 4), 1992

367 (agosto 8), 1992

British Medical Journal

304: 1170-1171 (mayo 2), 1992

Science

256: 1524-1525 (junio 12), 1992

MD

36: 97-120 (agosto), 1992