

IV. Mecanismos de resistencia de *Vibrio cholerae* que permiten su sobrevivencia a nivel ambiental

Carlos Eslava, Alejandro Cravioto

Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM

(Recibido, febrero 28, 1994; aceptado, mayo 27, 1994)

Resumen

Se presenta una revisión sobre aspectos epidemiológicos del cólera, con referencia especial a la situación de América Latina a partir de 1991 en que volvieron a presentarse brotes de la enfermedad en este continente. Se revisan también aspectos actuales de la patogenicidad de *Vibrio cholerae* del serotipo 01 y los posibles mecanismos utilizados por la bacteria para sobrevivir en condiciones ambientales adversas, en especial el cambio de la bacteria a un fenotipo "rugoso" que le permite seguirse reproduciendo en presencia de altas concentraciones de cloro en el agua.

Palabra clave: Cólera - *Vibrio cholerae* - Epidemiología - Patogenicidad

Abstract

The paper reviews epidemiologic aspects of cholera, with special reference to the reappearance of outbreaks of the disease in Latin America since 1991. The paper reviews also current aspects of the pathogenicity of *Vibrio cholerae* and of the mechanisms by which the bacteria are capable of surviving in adverse environments, with special reference to changes of the organisms to a "rugose" phenotype, which enable them to continue growing in the presence of high chlorine concentrations in the water.

Key words: Cholera - *Vibrio cholerae* - Epidemiology - Pathogenicity

El cólera representa un problema importante de salud desde hace mucho tiempo. Entre los siglos XIX y XX han ocurrido siete pandemias; de ellas, la segunda, la tercera, la cuarta y la séptima han incluido al continente americano¹. La pandemia que actualmente afecta a diferentes países latinoamericanos ha dado lugar a un incremento de los problemas económicos y sociales de la región¹. Los primeros casos de cólera en este continente se informaron en Perú, en enero de 1991, extendiéndose rápidamente la epidemia, en proporción de una ciudad por mes, a Colombia, Chile, Brasil, Estados Unidos, Guatemala, Bolivia y El Salvador².

En junio de 1991 se informó en Sultepec, Estado de México, el primer caso de cólera en nuestro país. A partir de entonces se han presentado tanto casos aislados en diversas entidades del país como brotes en los estados de Hidalgo, Puebla, Tabasco, Chiapas, Guerrero, Veracruz, Yucatán y el Distrito Federal². Desde el inicio de la epidemia hasta septiembre de

1993 se habían notificado un total de 23,392 casos, con 344 defunciones relacionadas con el padecimiento³. La mayoría de ellos se presentaron en individuos del sexo masculino entre 25 a 44 años de edad. En términos de tasas de morbilidad nuestro país se encuentra en el lugar 13 con respecto al resto de los países de América que han registrado casos de cólera¹⁻³.

El cólera es consecuencia de una infección intestinal por *Vibrio cholerae* 01. Los miembros de la familia *Vibrionaceae* son bacilos aeróbicos, gramnegativos, ligeramente curvos, con extremos redondeados y un flagelo polar que los hace sumamente móviles^{4,5}. En la familia *Vibrionaceae* se incluyen, además de *Vibrio cholerae*, los géneros *Photobacterium*, *Plesiomonas* y *Aeromonas*. Hasta el momento se tienen reconocidos 140 serogrupos de *Vibrio cholerae*⁶; de éstos, los pertenecientes al serogrupo 01, y el recientemente descrito 0139⁷, son los únicos capaces de ocasionar cólera en seres humanos.

El nombre *Vibrio cholerae* y el término '*Vibrios cholerae*' han estado restringidos a los microorganismos responsables del cólera epidémico, mientras que los términos '*Vibrios no aglutinantes*' (NAGs) y '*Vibrios no coléricos*' (NCVs) se han utilizado indistintamente para describir al resto de los microorganismos del género. Tratando de clarificar esta nomenclatura, los taxónomos han incluido en una sola especie llamada *Vibrio cholerae* a todas las bacterias que por pruebas bioquímicas y por homología del DNA son similares. Sobre la base de pruebas serológicas la especie *Vibrio cholerae* se divide en dos, aquellos que aglutinan con un antisero contra el lipopolisacárido O1 y aquellas que no aglutinan con él y que se denominan *V. cholerae* no-O1⁴.

En el caso de *V. cholerae* O1 se reconoce la existencia de dos variedades o biotipos responsables del cólera, clásico y El Tor. En cada uno de estos biotipos existen tres serotipos conocidos como Inaba, Ogawa e Hikojima, siendo los más comunes los dos primeros⁸. El principal mecanismo de virulencia de la bacteria es la producción de una toxina cuyo efecto es inducir en la célula intestinal una ribosilación del ADP y una acumulación de AMP cíclico. El incremento de AMP cíclico conduce tanto a una deficiente absorción intestinal de sodio y agua como a una hipersecreción de agua y electrolitos. El resultado de este doble proceso es la presencia de diarrea severa de tipo secretor. El período de incubación de la enfermedad es corto, desde pocas horas hasta un máximo de cinco días; la duración del padecimiento es variable y depende tanto de las características del paciente como de su correcto manejo terapéutico. Los individuos infectados pueden excretar el germen en sus heces durante varios días o semanas, razón por la cual está indicado el uso de antimicrobianos para reducir al mínimo este tiempo.

V. cholerae sobrevive fuera del organismo humano por períodos de hasta siete días, especialmente en ambientes húmedos y templados. Una vez fuera del organismo, el germen puede vivir de unas horas hasta algunas semanas en el agua, especialmente si ésta se encuentra contaminada con materia orgánica y tiene un pH entre 6 y 8. La presencia de sodio es un requerimiento indispensable para el crecimiento de la bacteria. *V. cholerae* es susceptible a la desecación, a la ebullición, al cloro y a otros desinfectantes, así como a tetraciclinas y, en menor grado, a estreptomycin y sulfonamidas. Un pH menor de cinco les causa la muerte, motivo por el cual su paso por el jugo gástrico disminuye su viabilidad^{9,10}. La presencia de hipoclorhidria, por ejemplo en la desnutrición, hace al

individuo más susceptible a la infección por *V. cholerae*, requiriéndose un menor número de microorganismos para ocasionar la enfermedad. La dosis infecciosa mínima de *V. cholerae*, determinada experimentalmente, es del orden de 10^8 microorganismos.

Existen áreas del mundo en las cuales el cólera ha permanecido como un padecimiento endémico; tal es el caso de África, y zonas sur y sureste asiáticas. En estas áreas la enfermedad constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad. Se considera que los factores ambientales y climáticos asociados a condiciones sanitarias deficientes que prevalecen en estas regiones están relacionadas con la persistencia del microorganismo en el ambiente^{11,12}.

Las principales fuentes de transmisión de la enfermedad son el agua y los alimentos contaminados con *V. cholerae* O1¹²; sin embargo, poco se sabe con respecto a los posibles reservorios de estas bacterias. Entre éstos se ha señalado la participación del hombre, de animales domésticos y de algunos organismos acuáticos¹³. De estos últimos se ha encontrado que la adherencia de *V. cholerae* a la cubierta mucilaginoso del alga azulverde (*Anabaena* spp), encontrada en los tanques de almacenamiento de agua, pudiera ser uno de los más importantes¹⁴.

El hombre constituye el principal vehículo para la diseminación de *V. cholerae* en el ambiente^{12,13}. La eliminación del germen a través de las heces da lugar a que las aguas residuales se contaminen con el microorganismo y que estas a su vez diseminen la bacteria en ríos, lagos e incluso aguas marinas^{9,12,13}. Uno de los mecanismos por medio de los cuales *V. cholerae* resiste condiciones ambientales desfavorables, una vez fuera del hospedero, pudiera ser la formación de biopelículas secretadas por acúmulos de bacterias agregadas entre sí¹⁷. En estas condiciones la bacteria puede adherirse a superficies sólidas y resistir el efecto de corrientes y desinfectantes, de variaciones climáticas (temperatura, pH, lluvias etcétera) y aún la falta de nutrientes.

En 1938 Bruce White describió en Londres, la existencia de dos variedades morfológicas de colonias de *V. cholerae*; una con aspecto arrugado denominada "rugosa" y otra totalmente lisa^{15,16}. El interés en estas variedades no prosperó al descubrirse que variedades "rugosas" de otras enterobacterias, como *Shigella* o *Salmonella*, eran incapaces de ocasionar enfermedad en seres humanos. Estudios recientes, realizados con cepas de *V. cholerae* aisladas durante la epidemia en Perú, han mostrado que cepas con morfología rugosa

son capaces de producir cólera en seres humanos infectados experimentalmente con este tipo de gérmenes¹⁶. El tratamiento de cepas rugosas con concentraciones altas de cloro (2.0 mg/l) no influye sobre su sobrevivencia en el ambiente hasta por un período de 10 días, caso contrario de lo que sucede con bacterias pertenecientes a colonias con morfología lisa que mueren rápidamente en presencia de concentraciones bajas de cloro¹⁶.

Las colonias con morfología rugosa forman agregados celulares difíciles de disociar, aún con sonicación¹⁶. Se ha considerado que la morfología rugosa de *V. cholerae* esta relacionada con la producción de "biopelículas" secundarias a la secreción de polisacáridos, los cuales a su vez favorecen la adherencia de las bacterias a superficies sólidas y probablemente las protegen contra condiciones ambientales adversas¹⁷. Estudios realizados con *V. cholerae* que presenta una morfología colonial rugosa muestran cómo estas bacterias son capaces de resistir no sólo la acción de desinfectantes, sino también el efecto de diferentes

antimicrobianos e incluso pueden evadir la respuesta inmune humoral del hospedero¹⁷.

Las bacterias que se cultivan en el laboratorio frecuentemente no expresan propiedades que les son fundamentales para su sobrevivencia en el ambiente. Tal es el caso de la morfología colonial rugosa de *V. cholerae*, característica que no se presenta cuando la bacteria se cultiva en medios selectivos como TCBS. A diferencia de *Salmonella* y *Shigella*, la morfología rugosa de *V. cholerae* no se debe a una mutación que dé como resultado una expresión deficiente de su lipopolisacárido, que disminuya su virulencia. Como ya se mencionó, las cepas rugosas de *V. cholerae* conservan su capacidad para producir cólera en seres humanos¹⁶ e, incluso, incrementan su habilidad para adherirse a células cuando las colonias cambian de una forma lisa a una forma rugosa¹⁶. El estudio de los mecanismos por medio de los cuales se producen estas variantes de *V. cholerae* constituye, por lo tanto, un aspecto importante para definir con mayor claridad la epidemiología y la transmisión de esta enfermedad en nuestro país.

Referencias.

1. Cholera in the Americas. Epidemiol Bull Pan Amer Hlth Org 1991;25: 267-73.
2. Valdespino JL, Aguilera P. Cólera/Diarreas infecciosas. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica. Boletín quincenal. Secretaría de Salud, México 1991;1:17-9.
3. Cólera/Diarreas Infecciosas. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica. Boletín quincenal. Secretaría de Salud, 1993;9:206.
4. Feeley JC. Classification of *Vibrio cholerae* including ElTor vibrios by infrasubspecific characteristics. J Bacteriol 1965;89:665-70.
5. Olarte J. El germen del cólera. Bol Med Hosp Inf Mex 1992;49:73-8.
6. Shimada T, Arakawai E, Itoh K y cols. Extended serotyping scheme for *Vibrio cholerae*. Curr Microbiol in, press, 1994.
7. Shimada T, Balkrish G, Nair BC, Deb M, Albert J, Sack SB, Takeda Y. Outbreak of *Vibrio cholerae* non-01 in India and Bangladesh. Lancet 1993;341:1346-7.
8. Sakazaki R, Donovan TJ. Serology and epidemiology of *Vibrio Cholerae* and *Vibrio mimicus*. Meth Microbiol 1984;16:271-89.
9. Lee JV. *Vibrio cholerae*: The species and the characteristics of the strains causing epidemic cholera. En: West PA. The ecology and survival of *Vibrio cholerae* in natural aquatic environments. PHLS Microbiol Digest 1992;9:14-23.
10. Manual para la Vigilancia Epidemiología del Cólera en México. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. México 1991;1:17-9.
11. Glass RI, Becker S, Huq MI, Stool BJ, Khan MU, Merson MH, Lee JV, Black RE. Endemic cholera in rural Bangladesh, 1966-1980. Amer J Epidemiol 1982;116:959-70.
12. Finelli L, Swerdlow D, Mertz K, Ragazzoni H, Spitalny K. Outbreak of cholera associated with crab brought from an area with epidemic disease. J Infect Dis 1992;166:1433-5.
13. Sanyal SC, Singh SJ, Tiwari IC, Sen PC, Marwah SM, Hazarika UR, Singh H, Shimada T, Sakazaki R. Role of household animals in maintenance of cholera infection in a community. J Infect Dis 1974;130:575-9.
14. Editorial. Of cabbages and chlorine: cholera in Peru. Lancet 1992;340:20-1.
15. Rice EW, Johnson JC, Clark RM, Fox KR, Reasoner DJ, Dunnigan ME, Panigrahi P, Johnson JA, Morris JG. Chlorine and survival of rugose *Vibrio cholerae*. Lancet 1992;34:740.
16. Rice EW, Johnson CH, Clark RM y cols. *Vibrio cholerae* can assume a rugose survival form that is resistant to chlorination, yet retains virulence. Int J Environ Hlth Res 1993;3:89-98.
17. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG y cols. Bacterial biofilms in nature and disease. Ann Rev Microbiol 1987;41:435-64.