

Cólera en África y América Latina ¿presente asiático?

Nancy I. López y Beatriz S. Méndez

Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. IQUIBICEN-CONICET. Buenos Aires. Argentina

Contacto: nan@qb.fcen.uba.ar - Nancy I. López

El cólera es una enfermedad cuyo agente es *Vibrio cholerae* bacteria Gram negativa descubierta por Filippo Pacini en 1854, si bien generalmente se atribuye a Robert Koch su aislamiento y caracterización durante un brote en Egipto [1]. Su hábitat principal es el agua. La enfermedad se caracteriza por ocasionar diarreas severas asociadas a vómitos, deshidratación, convulsiones y eventualmente la muerte. El tratamiento de elección ante una infección causada por *V. cholerae* es rehidratar al paciente mediante una solución de glucosa y sales.

Si bien a lo largo de la historia fue una enfermedad temible asociada a grandes epidemias, el cólera se da actualmente en brotes localizados y pandemias. Ejemplo de zonas endémicas son las aguas del Océano Atlántico que bordean el Golfo de México y el Gulf Coast en Estados Unidos, así como el Golfo de Bengala en Asia.

La primera pandemia, o epidemia mundial, comenzó en 1817 desde una zona de endemidad en Asia sudoriental, específicamente la India, y posteriormente se propagó a otras naciones. A partir de entonces se produjeron otras seis pandemias que afectaron lugares de los cinco continentes. Uno de los serogrupos responsables de las epidemias es el llamado O1 que se presenta principalmente en dos biotipos el "Clásico" y el "El Tor". El primero dominó en las primeras seis pandemias y la séptima, 7P, se atribuye al segundo linaje, 7PET.

Rita Colwell, investigadora estadounidense, propuso una explicación plausible para la aparición y desaparición súbita de la enfermedad basada en su ocurrencia en zonas cercanas a ambientes marinos. Según esta teoría *V. cholerae* se encuentra en un estado viable pero no cultivable específicamente asociado al zooplancton y principalmente a un grupo de pequeños crustáceos, los copépodos. Cuando las condiciones ambientales son adecuadas i.e.: alta temperatura, aumento de nutrientes, *V. cholerae* prospera y da origen a la aparición de la enfermedad [2]. Como consecuencia de esta teoría es posible la predicción de epidemias mediante sensores remotos, como ser imágenes satelitales que podrían, por ejemplo, detectar aumento de clorofila en el fitoplancton, indicación de su crecimiento, que va normalmente seguido de un aumento del zooplancton [3].

Sorpresivamente América Latina se vio afectada por infecciones provocadas por *V. cholerae*. En 1991, después de casi un siglo, apareció una epidemia de cólera en la región. El origen se dio en Perú y se expandió a otros países sudamericanos. Ese mismo año tuvo lugar en México una epidemia que alcanzó su pico más alto en 1996. Por último en 2010, en Haití, surgió otra epidemia que ocasionó un gran número de víctimas.

En relación a la epidemia que afectó tan seriamente a Perú, Colwell sostuvo repetidamente que su causa era el calentamiento del océano en la costa de Perú debido al fenómeno de El Niño [4]. En un trabajo reciente analizó, mediante estudios filogenéticos, el genoma de un número limitado de cepas aisladas en México en el período 1991-2008, tomando como referencia a colecciones actuales y antiguas. Los resultados indicaron que esas cepas no presentaban similitud con aislamientos actuales provenientes de África, Asia o Haití [5].

Para estudiar las pandemias es necesario identificar y describir los microorganismos que las han producido. Considerando Perú 1991 la última estrategia utilizada fue la secuenciación y análisis del genoma de las cepas de *V. cholerae* presentes en la región incluyendo asimismo las aisladas en Haití durante 2010. En ambos casos era previsible hallar resultados sólidos ya que luego de 1991 se incrementó la ya intensa recolección de cepas de *V. cholerae* en América Latina dando lugar a colecciones amplias que permitieron no sólo identificar y relacionar a aquéllas provenientes de las pandemias sino también a las de origen local [6].

Las cepas en estudio comprendieron una colección heterogénea de 252 aislamientos provenientes de 14 países, recolectadas en el período 1974-2014 y de orígenes ambiental y clínico tanto pre- epidémico, como epidémico e inter epidémico. Sus genomas fueron secuenciados y su análisis filogenético dio como resultado que casi la mitad de ellas eran de origen pandémico pertenecientes al linaje 7PET. Se incluyó luego a los genomas de estas cepas en una filogenia que contenía los correspondientes a un alto número de cepas de origen americano. Los resultados confirmaron que las cepas aisladas en 1991 y 2010 pertenecían al linaje 7PET, y que los aislamientos causantes de brotes en tiempos y países diferentes comprendían 11 linajes, entre ellos el llamado Clásico aislado en México en 1991, el Gulf Coast, endémico en las costas de Estados Unidos y México, algunos aislados en Argentina y Brasil que constituían un linaje llamado ELA-1 (Endemic Latin American 1) como así otros que no pertenecían a linajes conocidos.

Los investigadores se circunscribieron entonces al linaje 7PET mediante un estudio filogenético robusto que abarcaba 518 genomas 7PET de distribución mundial, incluyendo aquellos relacionados con las epidemias de 1991 y 2010, y realizando también el análisis molecular detallado de distintos genes, serotipos e islas genómicas entre otros marcadores. Como consecuencia de este examen exhaustivo se pudo llegar a las siguientes conclusiones: 1) Los linajes que provocaron las epidemias de 1991 eran derivados de aislamientos responsables de epidemias en África Central y Occidental, más aun, algunas de ellas tuvieron lugar poco antes de que se declarara la que azoló a Perú y a otros países sudamericanos; 2) Los estudios filogenéticos de un clon que ese mismo año se introdujo en México y luego se expandió por América Central, indicaron su origen en el sur de Asia, si bien su transmisión pudo haber sido directamente de dicho continente o vía Europa; 3) Por último la epidemia de cólera en Haití 2010 que se extendió por América Central y Estados Unidos se debió a una cepa del Sur de Asia introducida por soldados de las Naciones Unidas que habían estado previamente en Yemen.

Considerando la distribución temporal de las cepas en estudio se vio que hay linajes que provocan brotes aislados de la enfermedad; otros como el linaje Gulf Coast en Estados Unidos, ocupan un extenso espacio sometido a un clima cálido propicio para la presencia endémica de cólera asociada a números bajos y persistentes de enfermos. En cuanto una epidemia está caracterizada por su aparición sorpresiva, el elevado número de casos que se ocasiona al comienzo y su relación con linajes asociados a eventos de características similares. Se pudo establecer que estas condiciones se cumplieron en Perú 1991, ya que hubo inicialmente 20.000 casos por semana y en Haití 2010, donde se produjeron 250.000 casos en un

período de seis meses. En ambas situaciones las epidemias se debieron a linajes 7PET similares a los de cepas de origen africano y asiático.

¿Qué sucede en África?

África es el continente más afectado por la 7P y un enfoque similar al de América Latina se aplicó para entender su origen [7]. En este caso se secuenciaron solo los genomas de las cepas recolectadas durante la pandemia en una muestra que representaba el 46,8% de los casos informados a la Organización Mundial de la Salud. Es necesario aclarar que en África, a diferencia de América Latina, no se dispuso de un número significativo de cepas recolectadas ya sea en lo que concernía a la pandemia como a casos esporádicos. Los datos filogenéticos permitieron detectar 11 introducciones de 7PET pertenecientes al serogrupo O1. La primera introducción en África occidental, llamada T1, tuvo lugar en 1970 y luego se detectaron otras 3, siendo los aislamientos originarios de distintas zonas de Asia. En 1970 hubo una segunda introducción esta vez en África oriental correspondiente al aislamiento T3 que muestra similitudes con aislamientos encontrados dicho año en Jordania e Israel, lo que sugiere una transmisión desde Asia.

Desde 1970 hasta 2014 se observa un modo conservado de transmisión de los diferentes linajes de 7PET. A partir de Asia se introducen en África occidental y en el sur y el este de África y luego se propagan por todas las regiones del continente, en mayor o menor grado y en períodos que abarcan de 28 a pocos años. Algo sorprendente es la aparición a partir de 1980 de linajes que llevan genes de resistencia a antibióticos. La detección de los mismos fue en aumento y un caso emblemático fue la aparición a partir del año 2000 de sub-linajes originados en Asia que llevan la resistencia a antibióticos como, cloranfenicol, tetraciclina y estreptomicina, en islas genómicas [8]. Los datos encontrados por su magnitud y la variedad de los ambientes en los cuales se desarrolla la enfermedad, frecuentemente en sitios lejanos de las costas, en África central, ponen en duda el enfoque centrado en el ambiente para explicar y prevenir “epidemias de cólera”.

Si bien en algunas ocasiones se detectó una relación entre los casos de cólera y el aumento de fitoplancton en zonas costeras [3] el bajo número de casos registrados no es evidentemente suficiente para justificar pandemias como las que se dieron en Perú y Haití explicadas anteriormente [6] o la repetición de epidemias en zonas de África central [7].

Las enfermedades y en especial el cólera, necesitan amigos. Entre los mejores figuran las guerras ya que provocan el desplazamiento de personas que pueblan los campos de refugiados en condiciones de extrema falta de higiene. A veces no son necesarias las guerras para provocar situaciones de enorme pobreza en las cuales ¡oh paradoja de *V. cholerae*! el agua suele ser un lujo, la comida un bien escaso y se da la abundancia de infecciones. Las personas afectadas se trasladan buscando un mejor ambiente y aportan con ellas múltiples enfermedades [9]. Dentro de este panorama es necesario no descuidar los brotes por más que afecten a pocas personas y en esos casos el uso de sensores remotos puede indicar su proximidad y prevenirlos mediante prácticas ambientales adecuadas [2].

Es de especular que tal vez el enfoque “colwelliano” y sus modificaciones pudiesen ser muy adecuados para entender la razón de la preferencia de *V. cholerae* por su “hogar” asiático y que acoplado al estudio de las conductas humanas [9] nos expliquen las razones de la permanencia y variabilidad del microorganismo en ese ambiente.

Referencias:

1. **Barua D, Greenough WB** editors (1992) Cholera. *New York: Plenum.*
2. **Colwell, RR** (1996) Global climate and infectious disease: the cholera paradigm. *Science* 274: 2025- 2031.
3. **Constantin de Magny G et al.** (2008) Environmental signatures associated with cholera epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105: 17676-17681.
4. **Seas C, Miranda J, Gil AI, Leon-Barua R, Patz J, Huq A, Colwell RR, Sack RB** (2000) New insights on the emergence of cholera in Latin America during 1991: the Peruvian experience. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 62:513–517
5. **Seon Young Choi et al** (2016) Phylogenetic diversity of *Vibrio cholerae* associated with endemic cholera in Mexico from 1991 to 2008. *mBio* 7(e2):e02160-15
6. **Dorman D, et al.** (2017) Integrated view of *Vibrio cholerae* in the Americas. *Science* 358: 789-793.
7. **Weill F-X et al.** (2017) Genomic history of the seventh pandemic of cholera in Africa. *Science* 358:785- 789
8. **Wozniak RAF et al.** (2009) Comparative ICE Genomics: Insights into the Evolution of the SXT/R391 family of ICEs. *Plos Genetics* 5 e1000786
9. **Rebaudet S, Sudre B, Faucher B, Piarroux R** (2013) Environmental determinants of cholera outbreaks in inland Africa: a systematic review of main transmission foci and propagation routes. *The Journal of Infectious Diseases* 208: Issue suppl.1, S46–S54

image001.gif

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **QuímicaViva**

Número 1, año 17, Abril 2018

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

QuímicaViva

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista QuímicaViva

Volumen 17, Número 1, Abril de 2018

ID artículo:E0115

DOI: no disponible

[Versión online](#)