

Ketanserina en el manejo del cólera, un tratamiento fisiopatológico

Alberto Francisco Rubio-Guerra*, Germán Vargas Ayala*, José Juan Lozano Nuevo**,
Leticia Rodríguez López***

* Profesor de la Secretaría de Enseñanza Clínica, ** Profesor de Estudios de Posgrado, *** Coordinadora de Internado, Hospital General de Ticomán, SS.

(Recibido, abril 19, 1995; aceptado, julio 3, 1995)

Resumen

En un estudio longitudinal, prospectivo y abierto, se evaluó la utilidad del bloqueador 5HT₂ ketanserina más rehidratación en 12 sujetos con cólera y se comparó con 10 enfermos con el padecimiento en quienes se empleó sólo la terapia de rehidratación. El grupo con ketanserina no presentó insuficiencia renal aguda, tuvo menor duración y severidad del cuadro diarreico y menos días estancia al compararlo con el grupo control ($p = 0.005$). Nuestros resultados apoyan el uso del fármaco -que bloquea las vías fisiopatológicas de la toxina-, en el manejo del padecimiento.

Palabras clave: Cólera - Ketanserina.

Summary

In this paper we assessed ketanserin's utility in cholera treatment in a group of 12 patients with the disease who received the usual therapy plus the drug and we compare it with a group of 10 choleric subjects that only received de usual therapy. We found a significantly lower severity of the illness, earlier hospital discharge and we did not find acute renal failure in the ketanserin's group ($p=0.005$) Our results support the use of drugs that block the cholera toxin's pathway in the disease's treatment.

Key words: Cholera - Ketanserin.

Introducción

El cólera es el prototipo de la diarrea bacteriana enterotoxigénica, es causado por *Vibrio Cholera* 01 (VC), llamado así por aglutinar con el anticuerpo 01, VC es un bacilo gram negativo anaerobio facultativo con gran movilidad aislado en 1883 por Roberto Koch. Tiene 2 biotipos, Clásico y el Tor, cada uno de ellos con tres serotipos, Inaba, Ogawa e Hikojima. El biotipo Clásico produce cuadros más severos mientras que el Tor evoluciona más insidiosamente, favoreciendo así la presencia de portadores asintomáticos¹.

VC es patógeno por la producción de una exotoxina, la toxina colérica o colerígeno (TC), una proteína de 84 kilodaltons compuesta de dos subunidades, la subunidad A responsable de su efecto biológico, y 5

componentes de la subunidad B, responsables de la unión a la mucosa intestinal por su afinidad al sialogangliósido GM1, quien actúa como receptor. Una vez unida a la mucosa, la subunidad A -que tiene 2 componentes, A1 y A2-, penetra al enterocito donde el componente A1 se une a la adenilciclasa activándola, ello aumenta la concentración de adenosin monofosfato cíclico (AMPC) intracelular, este hecho se ha asociado a hipersecreción de agua, bicarbonato y electrólitos a la luz del intestino, provocando la diarrea característica de la enfermedad².

Recientemente se ha avanzado en el conocimiento de la fisiopatología del cuadro, pues se ha demostrado que el aumento del AMPC no es el evento final de esta cadena, dicho metabolito induce liberación de serotonina por las células enterocromafines³, lo que a

su vez condiciona por estimulación de receptores 5HT₂, liberación de prostaglandina E₂ a nivel intestinal y activación de estructuras neuronales vía receptores 5HT₃, siendo estos 2 últimos pasos los responsables directos del cuadro diarréico^{4,5}.

Lo referido anteriormente se ve reforzado por el hecho de que la administración de indometacina⁴, o bloqueadores de receptores 5HT₂ y 5HT₃⁶ de la serotonina abolen en ratas el síndrome secretor inducido por el colerágeno, porque la infusión mesentérica de prostaglandinas en perros origina diarrea similar al cólera⁷, así como porque nuestro grupo demostró en un estudio previo que inhibidores del efecto a nivel intestinal de la prostaglandina E₂ disminuyen en forma importante la pérdida de líquidos, la duración del periodo de estadio y las complicaciones del cólera en humanos.⁸

Recientemente se han aislado dos toxinas más elaboradas por VC y que contribuyen al síndrome secretorio, una denominada ZOT (siglas en inglés de toxina de la zónula ocludens) que rompe las uniones intercelulares del intestino, favoreciendo de esa forma la pérdida de líquido⁹, y otra llamada ACE (Enterotoxina accesoria celular) que aumenta las corrientes de los cortocircuitos, causando secreción de líquidos¹⁰ a la acción de estas dos toxinas se ha atribuido el fracaso en los intentos de obtener una vacuna eficaz.

Generalmente el cólera cursa asintomático (en especial causado por El Tor), si existe cuadro clínico y el enfermo recibe tratamiento la mortalidad se acerca al 50%, cuando la terapia de rehidratación se da en forma adecuada aquella se reduce al 1%, sin embargo cuando no se corrige oportunamente la deshidratación, se presenta acidosis metabólica, choque hipovolémico y muerte. En nuestro medio se han reportado complicaciones del tipo de la insuficiencia renal aguda (IRA) hasta en un 40% de los casos a pesar de dicho tratamiento¹¹, en particular por la abundante pérdida de líquidos en las primeras 72 horas, lo que hace necesario la búsqueda de tratamientos que complementen el manejo de rehidratación de los pacientes para evitar tales complicaciones.

Por lo descrito en el párrafo previo, se llevó a cabo el presente estudio con el objetivo de evaluar el efecto inhibitor de los receptores 5HT₂ ketanserina sobre el cuadro diarréico del cólera y la presentación de sus complicaciones.

Material y métodos

En un estudio comparativo, prospectivo, abierto, se estudiaron 22 pacientes con diagnóstico microbiológico de cólera, en las primeras 24 horas de evolución del cuadro divididos en 2 grupos al azar. En el primer grupo se incluyeron 12 pacientes, 10 hombres y dos mujeres con edades entre 16 y 65 años, quienes recibieron el manejo de líquidos intravenosos a base de solución ringer lactado, más ketanserina 40 mgs V.O. c/u hrs. por 72 horas o hasta la resolución del cuadro diarréico, y doxiciclina 300 mgs V.O. dosis única, y un grupo control constituido por 10 pacientes, 5 hombres y 5 mujeres con edades entre 21 y 65 años quienes recibieron únicamente la terapia de rehidratación intravenosa y el antibiótico en la forma mencionada. Ambos grupos fueron similares al inicio en cuanto a estado de hidratación y severidad del cuadro.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Investigación de nuestro hospital.

Resultados

El grupo que recibió ketanserina presentó una resolución temprana del síndrome secretorio (< 8 horas en 10 pacientes y <24 horas en los 2 restantes), con un promedio de estancia hospitalaria de 2 días y sin presentar datos de insuficiencia renal (cuadro 1). Mientras que en el grupo control la duración de la diarrea superó las 24 horas, con promedio de estancia hospitalaria de 4.5 días y 7 casos de insuficiencia renal aguda (considerada como creatinina superior a 2 mgs) (p = 0.005), ninguno de ellos amerito terapia dialítica, (cuadro 2).

Discusión

El cólera ha dado la vuelta al mundo en 7 pandemias desde 1817, la actual pandemia de cólera inició en 1961, y llegó a nuestro país en 1991 después de más de 100 años de no presentarse casos en México, ésta séptima pandemia es causada por El Tor, inicialmente el serotipo Inaba fue el responsable de los brotes, pero a partir de 1992 fue Ogawa el agente aislado en nuestro medio⁸.

Desde mediados del siglo pasado y gracias a los trabajos de John Snow que permitieron relacionar al padecimiento con la ingesta de agua contaminada con heces, se establecieron las bases para la prevención del cólera y su propagación¹. El control de los brotes de cólera se hace fundamentalmente a base de educación

Cuadro 1. Comportamiento de los pacientes con ketanserina

Paciente No.	Evolución previa	Duración de la diarrea*	Creatinina a las 24 horas
1	24 hrs.	< 8 hrs.	0.48
2	24 hrs.	< 8 hrs.	1.14
3	18 hrs.	< 8 hrs.	1.3
4	18 hrs.	8 a 24 hrs.	1.2
5	12 hrs.	< 8 hrs.	1.5
6	24 hrs.	< 8 hrs.	1.3
7	24 hrs.	8 a 24 hrs.	1.5
8	20 hrs.	< 8 hrs.	1.2
9	12 hrs.	< 8 hrs.	1.0
10	18 hrs.	< 8 hrs.	0.7
11	24 hrs.	< 8 hrs.	1.3
12	18 hrs.	< 8 hrs.	1.4

* Después de la ingesta de ketanserina

para la salud, la preparación cuidadosa e higiénica de agua y alimentos y el manejo adecuado de excretas; es la única forma conocida de evitar la propagación de la enfermedad, ya que los cordones sanitarios, la quimioprofilaxis y la vacunación no han logrado prevenir la diseminación de la enfermedad, de hecho la vacunación puede crear sentimiento de falsa seguridad al sujeto que la recibe, lo que potencialmente puede relajar las medidas profilácticas necesarias¹².

El tratamiento del cólera se basa en la rehidratación del paciente, idealmente por vía oral pero en los casos severos o en pacientes en estado de choque debe recurrirse a la vía parenteral, la composición de los líquidos para rehidratación siendo la solución Ringer lactato la más adecuada para la terapia intravenosa. Los antibióticos reducen la intensidad y duración del síndrome secretorio además de acortar el periodo de eliminación de VC por las heces, siendo la tetraciclina o su análogo doxiciclina los recomendados⁷. Sin embargo en las cepas aisladas en nuestro hospital,

Cuadro 2. Comportamiento del grupo control.

Paciente No.	Evolución previa	Duración de la diarrea*	Creatinina a las 24 horas
1	24 hrs.	24 hrs.	3.63
2	12 hrs.	36 hrs.	4.22
3	24 hrs.	48 hrs.	4.1
4	24 hrs.	48 hrs.	5.3
5	18 hrs.	24 hrs.	2.89
6	18 hrs.	24 hrs.	0.9
7	24 hrs.	36 hrs.	1.4
8	18 hrs.	48 hrs.	2.4
9	12 hrs.	48 hrs.	3.3
10	18 hrs.	36 hrs.	1.5

* Después del ingreso

situado al norte del Distrito Federal, se encontró resistencia a tetraciclinas en el 30% de los cultivos, y la resistencia a los fármacos alternativos fue de alrededor del 50%¹², en estos casos la ciprofloxacina constituyó una alternativa eficaz ya que no encontramos resistencia y su efecto sobre el cuadro fue adecuado en las cepas resistentes a tetraciclina¹⁴.

Con dicho tratamiento la mortalidad es menor al 1%, sin embargo como se comentó más arriba, la presentación de complicaciones (las principales son acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda) es frecuente la estancia hospitalaria es prolongada y ello aumenta el costo del manejo, por lo que cualquier intervención que disminuya la hospitalización, costos y sobre todo las complicaciones debe ser tomada en consideración.

La ketanserina es un bloqueador de los receptores 5HT₂ de la serotonina que ha sido utilizado para el manejo de la hipertensión arterial, dado que el efecto máximo de la droga en dicho padecimiento tarda aproximadamente 10 a 12 semanas en establecerse, su principal utilidad se enfoca al manejo del anciano hipertenso. Otras propiedades farmacológicas destacables del medicamento son aumento del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular, así como el

aumentar la deformabilidad de los eritrocitos, lo que le confiere un efecto hemorreológico que le permite aumentar el riesgo sanguíneo en zonas isquémicas¹⁵.

En nuestro estudio la ketanserina disminuyó significativamente la duración e intensidad del cuadro diarreico, la presencia de insuficiencia renal aguda y los días de hospitalización (con la consecuente reducción de costos) en los sujetos que la recibieron, lo cual seguramente se debe a su efecto sobre los receptores 5HT₂, hecho que convierte a la droga en un bloqueador de las vías fisiopatológicas de la toxina. Ningún paciente presentó hipotensión, lo que seguramente se debe a que la administración no fue por más de 72 horas, por lo que no dió tiempo a que se presentara dicha manifestación de su efecto farmacológico.

La ausencia de insuficiencia renal en los pacientes que recibieron ketanserina se debe a varios motivos, primero al disminuirse en forma importante la pérdida de líquidos evita la necrosis tubular renal, pero además los efectos hemodinámicos de la droga que aumentan el flujo plasmático al riñón y el filtrado glomerular, ayudan a conservar íntegramente la función renal. Estos hechos apoyan el uso del fármaco como parte del manejo de estos pacientes, si bien el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandina como la indometacina han mostrado un efecto similar a la ketanserina en cuanto al síndrome secretorio, este grupo de fármacos disminuyen el flujo sanguíneo a la médula renal, lo que comprometería más la irrigación tubular¹⁶, hecho este último que desaconseja su uso.

Referencias

1. Dirección General de Epidemiología. Manual para la vigilancia epidemiológica del cólera en México. 1991
2. Valdespino JL, García ML, Giono S. Cólera. Características médicas-microbiológicas. *Enf Inf y Microbiol* 1994;14: 155-61
3. Awad R, Chi-Chem D, Martín J, Córdova VH, Alvarado M, Diarrea y motilidad. *Rev Med Hosp Gral* 1991;54: 179-92
4. Beubler E, Kollar G, Saria A, Buckhave K, Rask-Madsen J. Involvement of 5 hydroxytryptamine prostaglandin E2 and cyclic adenosine monophosphate in cholera toxin induced-fluid secretion in the small intestine of the rat in vivo. *Gastroenterology* 1990;96:368-76.
5. Munk LK, Mert-Nielsen A, Westh H y col. Prostaglandin E2 is a mediator of 5 hydroxytryptamine induced water and electrolyte secretion in human jejunum. *Gut* 1988; 29: 1337-41
6. Beubler E., Horina G. 5 HT₂ and 5HT₃ receptor subtypes mediate cholera toxin-induced intestinal fluid secretion in the rat. *Gastroenterology* 1990; 99: 83-9

Ciertamente el manejo de rehidratación reduce satisfactoriamente la mortalidad aunque no así las complicaciones, el que en nuestro estudio la ketanserina las disminuya significativamente también apoyan la utilidad de la droga en el control del cólera; además nuestros resultados apoyarían el uso del medicamento en 2 situaciones, el manejo de enfermos en zonas de difícil acceso ante la necesidad de un traslado en donde la terapia de rehidratación no podría ser seguida en forma ideal, y la segunda ante el fracaso de la quimioprofilaxis y vacunas, sería el manejo de contactos, ya que el mecanismo fisiopatológico de acción de la toxina se encontraría bloqueado antes de que el colerígeno entre en contacto con el sujeto, lo que en teoría debiera evitar la presentación del cuadro de diarrea profusa, nuevas investigaciones deberán aclarar el papel de la ketanserina en el control de la propagación de los brotes y el momento de su administración para este objetivo.

Conclusiones

Nuestros resultados apoyan el uso de la ketanserina en el manejo del cólera, su mecanismo de acción es bloquear las vías fisiopatológicas de la toxina colérica, en este estudio su utilidad se correlacionó con menor duración de la diarrea, menos días estancia y menor índice de complicaciones, llamando la atención la ausencia de insuficiencia renal aguda en los pacientes que la recibieron, estudios posteriores deberán aclarar el papel y momento de la administración del fármaco en la protección de contactos y el control de los brotes.

7. Carpenter C. The treatment of cholera. *Clinical science at bedside. J. Infected Dis* 1992; 166: 2-14
8. Rubio Af, Lozano JJ, Vargas G, Perez AG, Rodriguez L. Utilidad de la loperamida en el manejo de los pacientes con cólera. *MIM* 1993; 9: 78-80
9. Fasano A, Baudry B, Pumplín DW. y col. *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal thigt junctions. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:5242-6
10. Rodríguez L, Rubio AF, Lozano JJ, Vargas G. Cólera en el anciano. *MIM* 1995;11:56-8.
11. Rivera C, Solache G, Espinoza MC, Higuera F. Experiencia clínica del cólera en el Hospital General de México SS. *MIM* 1993;9:93-96.
12. Hodge M. Cholera, *Med J Aust* 1991;55:4-5.